

## 副肿瘤性视网膜病变的发病机制及临床特点

杨丽珠 综述 睢瑞芳 审校

100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

通信作者: 睢瑞芳, Email: hrfsui@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.018

**【摘要】** 副肿瘤性视网膜病变(PR)是一种少见的副肿瘤综合征,因肿瘤表达异常抗原,产生自身抗体与视网膜自身抗原发生交叉免疫反应,导致病变。PR包括癌症相关性视网膜病变(CAR)、黑色素瘤相关性视网膜病变(MAR)及双侧弥漫性葡萄膜黑色素细胞增生症(BDUMP)。目前发现多种导致CAR的自身抗体,如抗恢复蛋白(recoverin)抗体、抗 $\alpha$ 烯醇化酶抗体及抗转导蛋白- $\alpha$ (transducin- $\alpha$ )抗体等,可以与视网膜相应的自身抗原结合;导致MAR的自身抗体最主要为抗TRPM1抗体,可以与视网膜双极细胞离子通道的TRPM1结合;导致BDUMP的抗体目前只发现抗recoverin抗体和抗热休克蛋白70(HSP70)抗体。PR的临床表现主要为短期内双眼视力下降及夜盲等,眼底表现可正常或轻度异常,视网膜电图(electroretinogram, ERG)表现为不同类型的异常,其中BDUMP有双眼多发橘红色斑块等特殊表现。临床表现往往因自身抗体类型的不同而存在差异,主要原因在于针对自身抗原的不同生理作用,表现为发病时间、进展速度、严重程度及ERG表现等。目前对于PR的治疗主要为治疗原发肿瘤,及针对自身抗体进行糖皮质激素、血浆置换及免疫球蛋白等单独及联合的治疗。

**【关键词】** 副肿瘤综合征; 视网膜疾病; 自身免疫

**The mechanism and clinical features of paraneoplastic retinopathy** Yang Lizhu, Sui Ruifang

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sui Ruifang, Email: hrfsui@163.com

**【Abstract】** Paraneoplastic retinopathy (PR) is a rare form of paraneoplastic syndrome, it occurs when autoantibodies of neoplasms cross-react with autoantigens in normal retina. PR includes carcinoma-associated retinopathy (CAR), melanoma-associated retinopathy (MAR) and bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (BDUMP). Many kinds of autoantigens are involved in the process of CAR, like recoverin,  $\alpha$ -enolase,  $\alpha$ -transducin and so on. TRPM1 is a component of an ion channel of bipolar cell, it plays an important role in MAR. There are fewer kinds of antibodies associated with BDUMP, only anti-recoverin and anti-heat shock protein 70 (HSP70) antibodies were found in one particular research. The clinical manifestation of PR includes rapid vision loss of both eyes, photopsia and nyctalopia. The fundus can be normal or mild abnormal. Electroretinogram (ERG) presents various abnormalities based on the type of PR and autoantibody. The treatment of PR mainly targets on the original tumor, meanwhile glucocorticoids, plasmapheresis and intravenous immune globulin are also applied singly or combinedly in clinic.

**【Key words】** Paraneoplastic syndrome; Retinal disease; Autoimmunity

副肿瘤性视网膜病变(paraneoplastic retinopathy, PR)是一类因全身肿瘤经免疫介导引起的视网膜退行性病变,包括癌症相关性视网膜病变(cancer-associated retinopathy, CAR)、黑色素瘤相关性视网膜病变(melanoma-associated retinopathy, MAR)及双侧弥漫性葡萄膜黑色素细胞增生症(bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation, BDUMP)。1976年, Sawyer等<sup>[1]</sup>发现3例肺癌患者出现视力下降及视网膜变性,从而首次提出PR的概念。PR在临床中较为少见,发病率目前仍未确定,已知副肿

瘤综合征在肿瘤患者中的发病率为10%~15%, PR的发病率应远低于这个数值<sup>[2]</sup>。1983年, Keltner等<sup>[3]</sup>发现了PR患者血清中存在自身抗体。随后的研究进一步证实PR为累及视网膜的副肿瘤综合征。在PR的发病过程中,自身抗体起着关键作用,同时决定了临床表现,本文将从PR的发病机制结合临床特点及治疗进行综述。

## 1 RP 的发病机制

### 1.1 CAR 相关自身抗体和抗原

**1.1.1 抗恢复蛋白抗体** 抗恢复蛋白(recoverin)抗体是 CAR 最重要的自身抗体<sup>[2,4-6]</sup>。于 1987 年首次在 CAR 患者血清中发现,可与人视网膜相对分子质量为 23 000 的抗原结合<sup>[7]</sup>。Recoverin 为一种钙结合蛋白,存在于视网膜感光细胞内,作为钙离子依赖型鸟苷酸环化酶催化剂调节视紫红质磷酸化,参与感光细胞明暗适应过程<sup>[5]</sup>。抗 recoverin 抗体与视网膜 recoverin 发生交叉免疫反应,细胞钙离子内流,通过 Caspase 依赖通路,诱导光感受器细胞凋亡<sup>[2]</sup>。体外研究认为抗 recoverin 抗体可以通过胞吞作用进入血-视网膜屏障,从而发生自身免疫反应<sup>[6]</sup>。Ohguro 等<sup>[8]</sup>研究发现,在 CAR 患者房水中检测到抗 recoverin 抗体,进一步证实了此观点。目前,在小细胞肺癌、妇科肿瘤、乳腺癌及淋巴瘤等多种肿瘤的患者血清中可检测到该抗体<sup>[2,9]</sup>。

抗 recoverin 抗体通常存在于癌症早期,提示其可能对于癌症进展有一定的保护作用<sup>[5]</sup>。有研究随访到 2 例抗 recoverin 抗体阳性的患小细胞肺癌的 CAR 患者分别存活 7 年及 17 年,提示抗 recoverin 抗体可能对小细胞肺癌有抗肿瘤生长作用<sup>[10]</sup>。

**1.1.2 抗 $\alpha$ -烯醇化酶抗体** Adamus 等<sup>[11]</sup>于 1996 年检测到一种抗体可结合相对分子质量为 46 000 的抗原,与人类烯醇化酶(enolase)高度同源。烯醇化酶包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 及 $\gamma$ 3 种异构体,目前与 CAR 相关的主要是 $\alpha$ -烯醇化酶,已在乳腺癌、肺癌、膀胱癌、前列腺癌、胃肠道肿瘤及妇科肿瘤患者血清中发现<sup>[12-13]</sup>。 $\alpha$ -烯醇化酶为糖酵解的关键酶之一,催化 2-磷酸甘油酸形成磷酸烯醇式丙酮酸。体外实验表明,Eno-1( $\alpha$ -烯醇化酶单克隆抗体)可使视网膜细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度增加、细胞色素 C 释放,最终导致细胞凋亡。基于以上结果,抗 $\alpha$ -烯醇化酶抗体可能通过钙离子途径引起视网膜细胞凋亡<sup>[14]</sup>。 $\alpha$ -烯醇化酶并非视网膜细胞特异性表达的蛋白,其抗体导致 CAR 的具体机制尚未完全明确,有动物体内及体外实验表明,不同于主要表达于光感受器细胞的 recoverin,抗 $\alpha$ -烯醇化酶抗体主要与视网膜神经节细胞及内核层细胞结合,导致细胞凋亡<sup>[15]</sup>。

**1.1.3 抗转导蛋白- $\alpha$ 抗体** Adamus 等<sup>[16]</sup>采用 Western blot 及免疫组织化学方法在 10 例 CAR 患者血清中检测到抗相对分子质量为 40 000 的转导蛋白- $\alpha$ (transducin- $\alpha$ )的抗体,原发肿瘤包括乳腺癌、肺癌、皮肤癌、结肠癌、前列腺癌及子宫内膜癌。Transducin 为鸟苷酸结合蛋白家族成员,存在于视网膜光感受器细胞内,有调节光信号转导,糖皮质激素及神经递质转运等作用。Transducin 包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 亚基,在 Adamus 等<sup>[16]</sup>的研究中,抗体均特异性地结合在视杆细胞 transducin- $\alpha$  氨基端,提示视杆细胞功能受到影响。另外,研究表明 transducin- $\alpha$  基因 GNAT1 突变可导致常染色体显性遗传及隐性遗传的静止性夜盲<sup>[17]</sup>。

**1.1.4 抗碳酸酐酶 II 抗体** 在 Adamus 等<sup>[18]</sup>对于 209 例 CAR 患者的研究中,抗碳酸酐酶 II(carbonic anhydrase II, CA II)抗体阳性率占 14%<sup>[18]</sup>,目前已在肺癌、结肠癌、前列腺癌及妇科

肿瘤等患者血清中检测到<sup>[13]</sup>。通过免疫组织化学方法检测到抗 CA II 抗体在视网膜光感受器细胞外节、内核层及神经节细胞层沉积,可通过抑制细胞 CA II 活性导致细胞损伤<sup>[2]</sup>。

**1.1.5 其他** 热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)是细胞遭受高温或其他应激所产生的一组蛋白质家族成员,其抗体导致 CAR 的具体机制尚不明确,大鼠体内实验证实注射抗体后视网膜内外颗粒层变薄,视网膜细胞凋亡<sup>[19]</sup>。TULP1(Tubby-like protein 1)是 TULPs 蛋白家族成员之一,特异性地表达于视网膜光感受器细胞,其基因突变可导致常染色体隐性遗传的 Leber 先天性黑矇及视网膜色素变性<sup>[20-21]</sup>,有研究者在子宫内膜癌 CAR 患者血清中检测到其抗体存在<sup>[22]</sup>。其他与 CAR 相关的自身抗体包括抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶抗体<sup>[2]</sup>、抗醛缩酶 C(aldehyde C)抗体<sup>[13]</sup>、抗塌陷反应调节蛋白 5(CV2/CRMP5)抗体<sup>[23]</sup>及未明确的抗相对分子质量为 35 000<sup>[24]</sup>、48 000<sup>[25]</sup>及 45 000<sup>[12]</sup>等抗原的抗体,其具体类型及机制有待进一步研究。

研究表明,一些未患 CAR 的癌症患者血清中也可检测到自身抗体,提示尚存在除自身免疫以外的其他机制参与到 CAR 的发病过程。血-视网膜屏障在正常情况下可以使视网膜自身抗原处于免疫监视之外,许多癌症患者循环血中可检测到血管内皮生长因子水平增高,其可导致视网膜周细胞减少,从而使视网膜血管渗透性增加<sup>[5]</sup>。此过程可能参与到 CAR 发病过程中,但有待进一步研究证实。

### 1.2 MAR 相关自身抗体和抗原

**1.2.1 抗 TRPM-1 抗体** 1988 年, Berson 等<sup>[26]</sup>发现 MAR,表现为急性夜盲及闪光感,ERG 表现为负波形。2011 年,研究者从 MAR 患者血清中检测到抗瞬时受体电位离子通道蛋白 M 亚家族亚基 1(transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 1, TRPM1)抗体<sup>[27]</sup>。TRPM-1 为视网膜 ON-双极细胞阳离子通道的组成成分,有调节光反应的功能。TRPM-1 为目前发现的唯一与双极细胞功能有关的自身抗原,随后的其他研究也在 MAR 患者血清中检测到抗 TRPM-1 抗体<sup>[28-29]</sup>,为目前 MAR 最重要的自身抗体。

**1.2.2 抗 bestrophin 抗体** Bestrophin 表达于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)基底膜,为细胞钙激活氯通道的调节剂,其基因 BEST1 突变可导致 Best 病。Eksandh 等<sup>[30]</sup>报道 1 例单眼脉络膜黑色素瘤患者出现肿瘤进展及全身转移时,对侧眼出现副肿瘤性卵黄样视网膜病变,表现为视力下降,眼底出现黄斑区卵黄样病灶,并在血清中检测到抗 bestrophin 抗体,但其导致 MAR 的具体机制尚不明确。

**1.2.3 其他** 在 MAR 患者血清中,也可检测到抗 aldolase A 抗体及抗 aldolase C 抗体,其在糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性及类风湿性关节炎等疾病中也有表达,其抗体存在可能与视网膜屏障功能受损有关<sup>[2]</sup>。光感受器间视黄醇结合蛋白(interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)有调控视网膜光感受器细胞及 RPE 细胞间视黄醇转运的功能,其基因突变可导致常染色体隐性遗传视网膜色素变性,目前有报道在 MAR 患者体内也检测到抗 IRBP 抗体的存在<sup>[31]</sup>。另外,一些

病例可以检测出与 CAR 相同的自身抗体,如抗 recoverin 抗体、抗  $\alpha$ -烯醇化酶抗体及抗 HSP70 抗体等<sup>[32]</sup>。

### 1.3 BDUMP 相关自身抗体和抗原

BDUMP 为一种具有特殊临床表现的 PR,其具体发病机制仍存在争议,起初认为眼底病变为肿瘤转移所致,但未找到相应证据,故目前主要观点为原发肿瘤引起的副肿瘤综合征。有研究在 BDUMP 患者血清中发现抗 recoverin 抗体、抗 HSP70 抗体及抗相对分子质量为 33 000 及 34 000 抗原的抗体<sup>[33-34]</sup>,提示 BDUMP 的致病机制同样属于原发肿瘤引起的自身免疫反应。但目前只有 20 余例 BDUMP 病例报道,对于其发病机制仍需进一步探索。

## 2 PR 的临床特点

Adamus<sup>[18]</sup>总结 209 例 CAR 患者,平均年龄为 65 岁,男女比例约为 1:2,多数 CAR 于原发肿瘤诊断后 1 年以上发病,部分病例可发生于肿瘤诊断之前。CAR 多为双眼不对称性发病,目前报道仅 1 例单眼发病<sup>[25]</sup>。临床表现多样,主要表现为急性或亚急性的无痛性、进行性视力下降,可双眼先后发病,伴闪光感,色觉异常及夜盲;眼底多无明显异常,或在疾病进展期出现视网膜动脉变细、视乳头苍白、脉络膜或 RPE 萎缩等;玻璃体多无明显异常,或出现少许玻璃体细胞。视野可表现为环形或弓形暗点<sup>[5]</sup>。OCT 以外层视网膜病变为主,表现为光感受器内/外节层消失或不连续,可伴黄斑区变薄<sup>[35]</sup>。CAR 的临床表现可因自身抗体类型的不同而有差异,如存在抗 recoverin 抗体的 CAR 可先于原发肿瘤出现,视力下降更为迅速,广泛累及视杆细胞和视锥细胞,ERG 表现为明适应和暗适应下 a 波和 b 波峰值均明显下降。抗  $\alpha$ -烯醇化酶抗体阳性的 CAR 多于原发肿瘤诊断后出现,病程为亚急性,视力损害相对较轻,且主要累及视锥细胞,以局灶性病变为主。抗 transducin- $\alpha$  抗体阳性的 CAR 主要以累及视杆细胞为主<sup>[5,18]</sup>。部分 CAR 患者出现夜盲,ERG 为 b 波相对于 a 波明显降低的负波形,提示视网膜双极细胞受累,但血清中未检测出异常自身抗体<sup>[36-37]</sup>。

相对于 CAR 患者临床表现的多样性,MAR 的临床表现较为一致。MAR 多继发于皮肤黑色素瘤,发生于肿瘤诊断后几周至十余年,表现为双眼突发的获得性夜盲,伴闪光感,视力下降不明显且进展较为缓慢。眼底一般无明显异常,或表现为轻度血管变细、视盘苍白,玻璃体可有少许炎性细胞。视野可表现为周边视野缺损或中心暗点,OCT 多无明显异常,ERG 表现为典型的负波形,提示视网膜双极细胞受累<sup>[18]</sup>。最近研究认为,副肿瘤性卵黄样视网膜病变属于 MAR 的一种,可由对侧脉络膜黑色素瘤及皮肤黑色素瘤导致,表现为视力下降、夜盲、视野缺损及色觉异常等,眼底表现为特征性的单发或多发的卵黄样病灶,局部渗出性视网膜脱离,可合并以累及视杆或视锥为主的多种 ERG 异常,目前已发现约十余例病例<sup>[38]</sup>。

BDUMP 为特殊临床表现的 PR,多发生于原发肿瘤诊断之前,表现为双眼视力急性下降,眼底表现包括:(1)双眼多发类圆形橘红色斑块;(2)荧光素眼底血管造影显示斑块相应区域早期高荧光;(3)弥漫性葡萄膜增厚伴多发局灶性隆起;(4)渗出

性视网膜脱离;(5)进行性发展的白内障<sup>[39]</sup>。除了眼底的改变外,眼前节可出现虹膜色素性结节、囊样改变等异常改变<sup>[40-41]</sup>。多种肿瘤可导致 BDUMP,目前发现有卵巢癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌及淋巴瘤等<sup>[42-43]</sup>。BDUMP 的患者多预后不佳,多数患者于眼部症状出现后 1 年死于原发恶性肿瘤引起的并发症<sup>[44]</sup>。

## 3 PR 的治疗原则

PR 多表现为进展性病程,早期治疗十分必要,但目前对于 PR 尚无统一的治疗方法。治疗原发肿瘤(包括手术切除、化学疗法、放射治疗等)一定程度上可以减少自身抗体的产生,对于减缓 PR 的进展有一定疗效<sup>[45]</sup>,但这并不能完全阻止 PR 的疾病进程,有研究表明治疗原发肿瘤后,部分病例循环自身抗体减少,但眼部情况并无显著改善,甚至进一步恶化<sup>[5]</sup>,故需有针对性地治疗眼部的病变,目前研究者采用的治疗方法包括全身或局部使用糖皮质激素、免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白及血浆置换等。短期静脉使用甲泼尼龙或口服泼尼松龙可轻度改善患者视力及视野。也有病例报道糖皮质激素联合血浆置换疗法及免疫球蛋白注射可稳定或轻度改善 CAR 患者病情<sup>[5]</sup>。有研究者对 6 例 CAR 患者进行免疫抑制剂治疗,将环孢素、硫唑嘌呤、麦考酚酯以不同组合方案加用泼尼松或甲泼尼龙,部分对全身系统治疗不耐受的患者改用或辅以 Tenon 囊下注射甲强龙,所有患者在视力、视野及 ERG 方面均有明显改善<sup>[46]</sup>。最近有研究应用利妥昔单抗治疗,可阻止 CAR 的进展<sup>[47-48]</sup>,但相关研究的病例较少,疗效尚需进一步研究证实。

## 4 结语

PR 包括 CAR、MAR 及 BDUMP,是一种由原发肿瘤引起的自身免疫性疾病,目前的研究已发现多种相关的自身抗体和抗原,其作为 PR 的发病机制,对于 PR 的临床表现、诊断及治疗有着重要的意义。目前,仍有许多 PR 相关的自身抗体种类尚不明确,且部分非 CAR 患者同样存在自身抗体,对于致病自身抗体的类型、致病机制及其致病条件等方面,仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer [J]. Am J Ophthalmol, 1976, 81 (5) : 606-613.
- [2] Grewal DS, Fishman GA, Jampol LM. Autoimmune retinopathy and antiretinal antibodies: a review [J]. Retina, 2014, 34 (5) : 827-845. DOI: 10.1097/IAE.000000000000119.
- [3] Keltner JL, Roth AM, Chang RS. Photoreceptor degeneration. Possible autoimmune disorder [J]. Arch Ophthalmol, 1983, 101 (4) : 564-569.
- [4] Forooghian F, Macdonald IM, Heckenlively JR, et al. The need for standardization of antiretinal antibody detection and measurement [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146 (4) : 489-495. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.05.046.
- [5] Shildkrot Y, Sobrin L, Gragoudas ES. Cancer-associated retinopathy: update on pathogenesis and therapy [J]. Semin Ophthalmol, 2011, 26 (4-5) : 321-328. DOI: 10.3109/08820538.2011.588657.



- [6] Adamus G, Machnicki M, Elerding H, et al. Antibodies to recoverin induce apoptosis of photoreceptor and bipolar cells in vivo [J]. *J Autoimmun*, 1998, 11(5): 523-533. DOI: 10.1006/jaut.1998.0221.
- [7] Thirkill CE, Roth AM, Keltner JL. Cancer-associated retinopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 1987, 105(3): 372-375.
- [8] Ohguro H, Maruyama I, Nakazawa M, et al. Antirecoverin antibody in the aqueous humor of a patient with cancer-associated retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(4): 605-607.
- [9] Machida S, Ohguro H, Ishida K, et al. Recoverin-associated retinopathy secondary to Warthin tumor of parotid gland [J]. *Doc Ophthalmol*, 2014, 129(2): 123-128. DOI: 10.1007/s10633-014-9456-8.
- [10] Stanescu-Segall D, Wilson C, Bonnel S, et al. Seventeen-year survival of small-cell lung carcinoma presenting as carcinoma-associated retinopathy [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(19): e566-e568 [2016-01-22]. <http://jco.ascpubs.org/content/29/19/e566>. long. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1371.
- [11] Adamus G, Aptsiauri N, Guy J, et al. The occurrence of serum autoantibodies against enolase in cancer-associated retinopathy [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 78(2): 120-129.
- [12] 刘娅利, 张军军. 癌症相关性视网膜病变的自身免疫机制 [J]. *中华眼底病杂志*, 2004, 20(4): 267-269.
- [13] Adamus G, Choi D, Raghunath A, et al. Significance of anti-retinal autoantibodies in cancer-associated retinopathy with gynecological cancers [J]. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 4(6): 307. DOI: 10.4172/2155-9570.1000307.
- [14] Magrys A, Anekonda T, Ren G, et al. The role of anti-alpha-enolase autoantibodies in pathogenicity of autoimmune-mediated retinopathy [J]. *J Clin Immunol*, 2007, 27(2): 181-192. DOI: 10.1007/s10875-006-9065-8.
- [15] Adamus G. Latest updates on antiretinal autoantibodies associated with vision loss and breast cancer [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(3): 1680-1688. DOI: 10.1167/iovs.14-15739.
- [16] Adamus G, Brown L, Weleber RG. Molecular biomarkers for autoimmune retinopathies: significance of anti-transducin-alpha autoantibodies [J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(3): 195-203. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.08.003.
- [17] Naeem MA, Chavali VR, Ali S, et al. GNAT1 associated with autosomal recessive congenital stationary night blindness [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3): 1353-1361. DOI: 10.1167/iovs.11-8026.
- [18] Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy [J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(5): 410-414. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.002.
- [19] Ohguro H, Ogawa K, Nakagawa T. Recoverin and Hsc 70 are found as autoantigens in patients with cancer-associated retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(1): 82-89.
- [20] Kannabiran C, Singh H, Sahini N, et al. Mutations in TULP1, NR2E3, and MFRP genes in Indian families with autosomal recessive retinitis pigmentosa [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 1165-1174.
- [21] Guo Y, Prokudin I, Yu C, et al. Advantage of whole exome sequencing over allele-specific and targeted segment sequencing in detection of novel TULP1 mutation in Leber congenital amaurosis [J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(4): 333-338. DOI: 10.3109/13816810.2014.886269.
- [22] Kikuchi T, Arai J, Shibuki H, et al. Tubby-like protein 1 as an autoantigen in cancer-associated retinopathy [J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 103(1): 26-33.
- [23] Morita M, Fukuhara T, Takahashi H, et al. Small cell lung cancer and progressive retinopathy [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014 [2016-01-09]. <http://casereports.bmj.com/content/2014/ber-2014-205888>. long. DOI: 10.1136/ber-2014-205888.
- [24] Dot C, Guigay J, Adamus G. Anti-alpha-enolase antibodies in cancer-associated retinopathy with small cell carcinoma of the lung [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(4): 746-747. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.10.044.
- [25] Almeida DR, Chin EK, Niles P, et al. Unilateral manifestation of autoimmune retinopathy [J/OL]. *Can J Ophthalmol*, 2014, 49(4): e85-87 [2016-01-05]. [http://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(14\)00137-9](http://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(14)00137-9). DOI: 10.1016/j.jcjo.2014.04.007.
- [26] Berson EL, Lessell S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 1988, 106(3): 307-311.
- [27] Dhingra A, Fina ME, Neinstein A, et al. Autoantibodies in melanoma-associated retinopathy target TRPM1 cation channels of retinal ON bipolar cells [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(11): 3962-3967. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6007-10.2011.
- [28] Dalal MD, Morgans CW, Duvoisin RM, et al. Diagnosis of occult melanoma using transient receptor potential melastatin 1 (TRPM1) autoantibody testing: a novel approach [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(12): 2560-2564. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.037.
- [29] Morita Y, Kimura K, Fujitsu Y, et al. Autoantibodies to transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 1 in a Japanese patient with melanoma-associated retinopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2014, 58(2): 166-171. DOI: 10.1007/s10384-013-0300-6.
- [30] Eksandh L, Adamus G, Mosgrove L, et al. Autoantibodies against bestrophin in a patient with vitelliform paraneoplastic retinopathy and a metastatic choroidal malignant melanoma [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(3): 432-435. DOI: 10.1001/archophth.126.3.432.
- [31] Bianciotto C, Shields CL, Thirkill CE, et al. Paraneoplastic retinopathy with multiple detachments of the neurosensory retina and autoantibodies against interphotoreceptor retinoid binding protein (IRBP) in cutaneous melanoma [J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(12): 1684-1685, 1696. DOI: 10.1136/bjo.2008.151480.
- [32] 刘玉, 雷博. 肿瘤相关性视网膜病变 [J]. *中华眼科杂志*, 2012, 48(7): 653-656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.07.020.
- [33] Liu Y, Lei B. Paraneoplastic retinopathy [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2012, 48(7): 653-656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2012.07.020.
- [34] Saito W, Kase S, Yoshida K, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a patient with cancer-associated retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(5): 942-945. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.05.048.
- [35] Mets RB, Golchet P, Adamus G, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation with a positive ophthalmoscopic and visual response to plasmapheresis [J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(9): 1235-1238. DOI: 10.1001/archophth.2011.277.
- [36] Abazari A, Allam SS, Adamus G, et al. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(4): 750-756. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.09.012.
- [37] Ueno S, Nakanishi A, Nishi K, et al. Case of paraneoplastic retinopathy with retinal ON-bipolar cell dysfunction and subsequent resolution of ERGs [J]. *Doc Ophthalmol*, 2015, 130(1): 71-76. DOI: 10.1007/s10633-014-9470-x.
- [38] Goetgebuuer G, Kestelyn-Stevens AM, De Laey JJ, et al. Cancer-associated retinopathy (CAR) with electronegative ERG: a case report [J]. *Doc Ophthalmol*, 2008, 116(1): 49-55. DOI: 10.1007/s10633-007-9074-9.
- [39] Aronow ME, Adamus G, Abu-Asab M, et al. Paraneoplastic vitelliform retinopathy: clinicopathologic correlation and review of the literature [J]. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57(6): 558-564. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.02.004.

[39] O'Neal KD, Butnor KJ, Perkinson KR, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with pancreatic carcinoma; a case report and literature review of this paraneoplastic syndrome [J]. *Surv Ophthalmol*, 2003, 48 (6) : 613-625.

[40] Brüggemann A, von BM, Finas D, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation associated with the recurrence of a Bartholin gland carcinoma [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95 (6) : 888-889, 898. DOI:10.1136/bjo.2009.165068.

[41] Joseph A, Rahimy E, Sarraf D. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation with multiple iris cysts [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132 (6) : 756-760. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2014.311.

[42] Pefkianaki M, Agrawal R, Desai P, et al. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation (BDUMP) associated with B-cell lymphoma: report of a rare case [J/OL]. *BMC Cancer*, 2015, 15 : 23 [2015-11-05]. <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1020-8>. DOI:10.1186/s12885-015-1020-8.

[43] Höh AE, Holz FG, Dithmar S. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in a patient with metastatic breast cancer [J]. *Ophthalmologie*, 2014, 111 (10) : 961-964. DOI:10.1007/s00347-014-3019-y.

[44] 黄厚斌,魏世辉,阴正勤,等. 副肿瘤性视网膜视神经病变诊疗进展 [J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29 (6) : 644-648. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1005-1015.2013.06.030.

[45] Grange L, Dalal M, Nussenblatt RB, et al. Autoimmune retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157 (2) : 266-272. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.09.019.

[46] Ferreyra HA, Jayasundera T, Khan NW, et al. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127 (4) : 390-397. DOI:10.1001/archophthalmol.2009.24.

[47] Dy I, Chintapatla R, Preeshagul I, et al. Treatment of cancer-associated retinopathy with rituximab [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11 (11) : 1320-1324.

[48] Or C, Collins DR, Merkur AB, et al. Intravenous rituximab for the treatment of cancer-associated retinopathy [J/OL]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48 (2) : e35-38 [2016-01-22]. [http://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(12\)00551-0](http://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(12)00551-0). DOI:10.1016/j.cjco.2012.11.010.

(收稿日期:2016-01-22)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

### 眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration)
- ANOVA:单因素方差分析(one-way analysis of variance)
- BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film)
- DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)
- EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis)
- EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor)
- ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immuno sorbent assay)
- ERG:视网膜电图(electroretinogram)
- FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography)
- FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)
- GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein)
- IFN- $\gamma$ : $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ )
- IL:白细胞介素(interleukin)
- IOL:人工晶状体(intraocular lens)
- IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK:准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomi leusis)
- ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography)
- LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)
- miRNA:微小RNA(microRNA)
- MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)
- mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)
- MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF:核因子(nuclear factor)
- OCT:光学相干断层扫描(optical coherence tomography)
- OR:优势比(odds ratio)
- PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)
- PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction)
- RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells)
- POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma)
- RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium)
- RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization)
- RP:视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)
- S I t:泪液分泌试验(Schirmer I test)
- shRNA:小发夹RNA(short hairpin RNA)
- siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA)
- $\alpha$ -SMA: $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin)
- TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF:转化生长因子(transforming growth factor)
- TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)
- UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope)
- VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)
- VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential)

(本刊编辑部)