

- [21] Liu C, Li C, Yin X, et al. Abnormal intrinsic brain activity patterns in patients with subcortical ischemic vascular dementia. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87880.
- [22] 郭会映, 孙芳, 张宗军, 等. 皮质下缺血性血管性认知功能障碍的静息态功能磁共振研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(12): 1257-1260.
- [23] 吴学敏, 候亚男, 刘江涛, 等. 帕金森病认知功能障碍患者低频振幅算法功能性磁共振研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(3): 218-220.

POEMS 综合征的重新认识

石胜良, 饶源 综述 毕桂南 审校
广西医科大学第一附属医院, 广西南宁市 530021

摘要: POEMS 综合征是一种病因未明的、罕见的单克隆浆细胞疾病, 以多发性周围神经病变、M-蛋白为突出表现。近年来对该病的研究有了较大的进展, 免疫球蛋白 λ 轻链可变区 (IGLV)、血管内皮生长因子 (VEGF)、I 型前胶原氨基端延长肽 (P1NP) 的检测能提高诊断的准确性; 在传统的放疗、化疗之外, 免疫调节剂、抗 VEGF 的靶向治疗、自体造血干细胞移植等方法给治疗提供了更多的方案。本文将就 POEMS 综合征特点、研究及诊疗进展作简单的归纳。

关键词: POEMS 综合征; 多发性周围神经病变; M-蛋白; 血管内皮生长因子; I 型前胶原氨基端延长肽; 诊断; 治疗

POEMS 综合征临床上少见, 目前其发病机制尚未完全清楚。随着近年来研究的深入, 人们对疾病也有了更多的了解。POEMS 综合征的临床表现累及多个系统, 主要表现为多发性周围神经病变 (polyneuropathy)、脏器肿大 (organomegaly)、内分泌疾病 (endocrinopathy)、M-蛋白 (M-protein)、皮肤改变 (skin change)。

POEMS 综合征的诊断标准最初于 2003 年由 Dispenzieri 等^[1] 制定, 包括两项主要标准 (多神经根性神经病、单克隆浆细胞增殖异常) 及至少一项次要标准 (硬化性骨损害、Castleman 病、脏器肿大、水肿、内分泌疾病、皮肤改变、视乳头水肿)。由于血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的水平显著升高, 在 2007 年的修正版中将其增添为诊断标准之一^[2]。

1 主要临床表现

POEMS 综合征平均起病年龄 44 ~ 51 岁, 男女比例约为 1.5:1。其起病隐匿, 临床表现涉及多个系统, 从发病到确诊的平均时间为 15 ~ 18 个月。国外研究显示, 该病生存期中位数为 165 个月; 而

在国内, 患者的 5 年生存率仅为 10%^[1,3]。

1.1 多发性周围神经病变

所有患者均有周围神经病变, 典型表现为对称性四肢末端感觉障碍, 随后出现运动障碍, 向近端发展, 多数进展缓慢, 运动障碍明显重于感觉障碍, 可伴有肌痛, 腱反射减弱或消失, 病理征阴性, 最后可导致瘫痪、肌萎缩。但自主神经并不受累^[4]。

脑脊液检查表现为压力升高、蛋白增加, 糖、氯及细胞数正常^[1,3]。神经电生理检查表现为潜伏期延长、动作电位降低及传导速度减慢、远端纤颤, 下肢重于上肢。神经活检病理表现为脱髓鞘、轴索缺失, 可见神经束膜下间隙增宽、内膜下水肿、神经内膜血管增多、血管壁增厚, 鲜见免疫球蛋白沉积; 电镜下见血管内皮增生, 基底膜增厚^[5]。

1.2 脏器肿大

患者中 85% 有脏器肿大, 其中淋巴结肿大占 87%^[3], 肿大的淋巴结病理活检表现为 Castleman 病、反应性增生。也可表现为肝脏肿大、脾脏肿大或多个脏器的肿大。肿大的脏器会随着病情的好转而缩小。

基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题 (重 2012066)

收稿日期: 2014-05-15; 修回日期: 2014-09-02

作者简介: 石胜良 (1964-), 男, 主任医师, 博士, 主要从事痴呆、脑血管病的研究。

通讯作者: 毕桂南 (1954-), 女, 主任医师, 硕士, 主要从事脑血管病、周围神经病的研究。

1.3 内分泌疾病

超过半数的患者会出现内分泌异常^[1,3],包括性腺功能异常、甲状腺功能减低、糖耐量异常或糖尿病等,可表现为1种或以上的内分泌功能异常。

1.4 M-蛋白

即单克隆浆细胞增殖异常,所有病例均有此表现。血清免疫固定电泳检测阳性率为85%~92%,少部分经尿液免疫固定电泳检出;大多数为λ轻链限制的IgA、IgG,少数为κ轻链^[1,3]。尿本周氏蛋白常为阴性。具有诊断意义的骨髓活检表现为λ轻链的单克隆丙种球蛋白病、巨核细胞增生、淋巴细胞聚集周围有浆细胞环绕^[6]。

1.5 皮肤改变

该病皮肤改变特点是部位多、表现多。较多见为皮肤色素沉着、变厚、生长迅速的血管瘤、肢端多毛。肾小球样的血管瘤病理表现是POEMS综合征的特征性表现^[7],而其他皮肤病理活检则不具有诊断意义。

1.6 其他

国内POEMS综合征患者中27%存在骨损害^[3],远低于国外的97%^[11]。POEMS综合征患者的骨损害常无骨痛表现,多数通过影像学检查发现,主要分布于脊柱骨、盆骨、肋骨及肢骨近端。骨损害类型包括硬化性、溶骨性或混合性,呈单发性或多发性^[8]。

视乳头水肿的出现率约为50%^[9],表现有视物模糊、复视,少数为头痛、视力下降、进行性视野受限,也可无症状。37% POEMS综合征患者合并肺动脉高压,其中大部分患者在肺功能检查中表现为限制性肺疾病和一氧化碳弥散障碍。Cui等^[9]的回顾性研究发现,视乳头水肿、一氧化碳弥散障碍均是POEMS综合征不良预后的独立因素。

文献报道POEMS综合征患者中约55%检测出血小板增多,血小板计数范围在 $450 \times 10^9/L \sim 1163 \times 10^9/L$ 之间^[1,3]。

POEMS综合征患者中37%合并肾损害^[3],表现为少量蛋白尿、镜下血尿、肌酐清除率下降,而血尿素氮和血肌酐常维持于正常水平或轻度升高。血管外容量超负荷主要表现为凹陷性水肿及浆膜腔积液,程度与病情相平行。部分患者可有低热、多汗、疲乏、体重减低等全身性表现。

2 新近的研究进展

关于POEMS综合征的发病机制仍未明确,目

前研究主要集中在血液学方面。

2.1 M-蛋白

限制于λ轻链的单克隆浆细胞增生是该病的特征。Abe等^[10]的研究显示POEMS综合征发病机制或与免疫球蛋白λ轻链可变区(immunoglobulin lambda light chain variable region, IGLV)存在着关联。Li等^[11]发现其中的基因表达限制于IGLV1-40和IGLV1-44两个种系,而且后者的患病年龄更大、周围神经病变更重,多毛和视乳头水肿的发生率更高。据此推测该病可能有一定程度的遗传易感性。

2.2 VEGF

关于VEGF的来源,目前仍未明确,但认为VEGF水平升高与POEMS综合征的发病机制密切相关。VEGF能增加血管通透性、促进血管生长及内皮增生,从而参与了神经内膜下水肿、脏器肿大、血管外容量超负荷等的形成。我国学者的研究显示,POEMS综合征患者血浆VEGF平均水平为982 pg/ml,明显高于健康对照组和疾病对照组,当取360.62 pg/ml作血浆VEGF的临界值时,其诊断POEMS综合征的敏感度为88.9%、特异度为76.4%^[12]。Anita等^[13]通过研究29名POEMS综合征患者的血浆VEGF水平,发现其数值下降与病情改善相平行;同时也比较了其他浆细胞恶液质疾病、周围神经病变及全身性疾病的血浆VEGF水平,说明了检测VEGF有助于POEMS综合征鉴别诊断。

2.3 1型前胶原氨基端延长肽

由于POEMS综合征常合并有骨损害,1型前胶原氨基端延长肽(procollagen type 1 amino-terminal propeptide, P1NP)作为骨代谢异常的一个标志物而受到了关注。Wang等^[14]研究发现POEMS综合征患者的血清P1NP水平明显增高达137 ng/ml,而对照组的平均水平为35 ng/ml。当将P1NP的临界值取为70 ng/ml时,诊断POEMS综合征的敏感度为80%、特异度为91.5%。如联合VEGF,诊断准确度可达到90%以上。该研究还显示,在疾病复发时P1NP水平也会升高,且与VEGF水平相平行,可用于监测病情。与VEGF一样,P1NP或许在治疗上是一个新的切入点。

2.4 其他

POEMS综合征患者血清的炎症因子IL-1β、IL-6、IL-12、TNF-α升高,而且其升高与神经性疼痛相关^[15,16],但其产生的来源及与POEMS综合征发病机制的关系尚有待进一步研究。

3 治疗

因为 POEMS 综合征发病机制仍未明确,治疗并无统一的标准。目前的治疗包括一般治疗及特殊治疗,传统的特殊治疗方法有放疗及以烷化物为基础的化疗。近来也有学者提出新的治疗方法,包括免疫调节剂、自体造血干细胞移植、抗 VEGF 的靶向治疗。

3.1 一般治疗

除了营养周围神经、抗血小板聚集、内分泌激素替代、利尿等对症支持治疗外,还应尽早发现及干预肾功能损害、肺动脉高压。

3.2 特殊治疗

骨损害表现是接受放射治疗的指证,对于孤立性骨损害的患者,主张局部放疗;而对于弥漫性骨损害的患者,应选择全身性放疗。文献报道放疗的效果直到 3~6 个月后才显现,脏器肿大和皮肤改变的改善先于神经病变^[1]。放射治疗的疗效取决于患者骨损害的程度、范围以及其他临床表现。

由于国内 POEMS 患者的骨损害表现较国外少,且放疗费用较高,所以国内以烷化物联合激素的治疗方法为主。以烷化物美法仑(melfalan)为基础的治疗有效率达 90% 以上^[3,17]。

在既往的研究^[1]中表明单独使用免疫抑制剂、糖皮质激素、血液透析、IVIg 治疗的效果不理想。新一代免疫调节剂来那度胺(lenalidomide)联合糖皮质激素对 POEMS 综合征有良好的疗效,研究显示在接受来那度胺治疗的 20 例患者中,16 例神经症状得到改善,4 例得到控制;其中接受 VEGF 监测的 17 例患者中过半数在治疗后血中 VEGF 水平恢复到正常^[18]。来那度胺的一大特点是无神经毒副作用,能为新神经病变突出的患者提出了一个新的治疗选择。

由于患者的 VEGF 水平明显升高,降 VEGF 的靶向治疗已成为研究热点之一,但其疗效仍具争议。应用贝伐单抗(bevacizumab)、利妥昔单抗(rituximab)治疗可明显降低血中 VEGF 的水平,而周围神经病变、血管外容量负荷增加的症状也会随之改善^[19,20]。抗 VEGF 靶向治疗也只限于个案报道,且也有病例报道^[21]显示抗 VEGF 治疗虽使 VEGF 水平明显降低,但临床表现却进行性加重。对于抗 VEGF 靶向治疗仍需大样本的临床研究以确定其治疗效果。

自体外周血干细胞移植(autologous stem cell

transplantation, ASCT) 可促进轴突、髓鞘再生,应用于 POEMS 综合征的短期治疗效果好,但有并发感染的风险,且仍有可能复发^[3,22]。ASCT 的确切疗效仍需要更多的研究观察进一步明确。

4 结语

POEMS 综合征的误诊率高达 85%^[3],最常见被误诊为吉兰-巴雷综合征。在临床上表现为多发性周围神经病变、伴有多系统病变表现者,应怀疑本病。由于临床上特征性表现,早期的诊断存在一定难度,且治疗上也存在着很多不确定因素。希望日后研究能解决这一难题。

参 考 文 献

- [1] Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*, 2003, 101(7): 2496-2506.
- [2] Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev*, 2007, 21(6): 285-299.
- [3] Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol*, 2011, 90(7): 819-826.
- [4] Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, et al. Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome. *J Neurol Sci*, 2012, 318(1-2): 131-134.
- [5] 钱敏,陈琳,关鸿志,等. POEMS 综合征的临床和周围神经病理特点. *协和医学杂志*, 2012, 3(3): 293-297.
- [6] Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*, 2011, 117(24): 6438-6444.
- [7] Jeunon T, Sampaio AL, Caminha RC, et al. Glomeruloid hemangioma in POEMS syndrome: a report on two cases and a review of the literature. *An Bras Dermatol*, 2011, 86(6): 1167-1173.
- [8] Alberti MA, Martinez-Yelamos S, Fernandez A, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of POEMS syndrome. *Eur J Radiol*, 2010, 76(2): 180-182.
- [9] Cui R, Yu S, Huang X, et al. Papilloedema is an independent prognostic factor for POEMS syndrome. *J Neurol*, 2014, 261(1): 60-65.
- [10] Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood*, 2008, 112(3): 836-839.
- [11] Li J, Huang Z, Duan MH, et al. Characterization of immunoglobulin lambda light chain variable region (IGLV) gene and its relationship with clinical features in patients with PO-

- EMS syndrome. *Ann Hematol*, 2012, 91(8): 1251-1255.
- [12] 朱卫国,刘淑芬,陈嘉林,等. POEMS 综合征血清血管内皮生长因子检测意义. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6(2): 113-117.
- [13] D' Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*, 2011, 118(17): 4663-4665.
- [14] Wang C, Zhou YL, Cai H, et al. Markedly elevated serum total N-terminal propeptide of type I collagen is a novel marker for the diagnosis and follow up of patients with POEMS syndrome. *Haematologica*, 2014, 99(6): e78-e80.
- [15] Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(10): 1171-1179.
- [16] Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology*, 2012, 79(6): 575-582.
- [17] Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood*, 2011, 117(24): 6445-6449.
- [18] Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol*, 2013, 88(3): 207-212.
- [19] Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Stangl G, et al. Successful treatment sequence incorporating bevacizumab for therapy of polyneuropathy in two patients with POEMS syndrome. *Leuk Res*, 2012, 36(5): e98-e100.
- [20] Perfetti V, Palladini G, De Amici M, et al. Bevacizumab treatment followed by maintenance in life-threatening POEMS syndrome. *Ann Hematol*, 2013, 92(8): 1133-1134.
- [21] Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med*, 2007, 46(6): 311-313.
- [22] D' Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*, 2012, 120(1): 56-62.

高压氧治疗糖尿病周围神经病机制研究

陈泽响 综述 陆磊 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

摘要: 糖尿病周围神经病(DPN)是糖尿病最常见的并发症之一。高压氧在治疗 DPN 过程中有着其独特的作用,可通过多种机制改善 DPN 的症状,延缓疾病进展。本文综述了高压氧治疗 DPN 在微循环、血管活性因子、氧化应激、代谢、免疫以及神经营养因子等方面的作用机制和相关进展,以及其在临床上的疗效,最后对高压氧治疗 DPN 进行了总结,并提出进一步的研究方向。

关键词: 高压氧治疗;糖尿病;糖尿病周围神经病

糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是一类由于长期高血糖及心血管危险因素等共同作用所致的代谢和微血管改变而导致的对称性、节段依赖性的感觉运动多神经病变^[1],为糖尿病中最为常见的神经并发症之一。其发病机制与微循环、血管活性因子、氧化应激、代谢、免疫

以及神经营养因子等相关,目前存在多种假说,尚无法用单一机制来解释。DPN 临床表现多样,根据临床病理可以分为对称性周围神经病变和非对称性神经病变。在临床上,对称性周围神经病变是目前 DPN 中最常见的病变类型,也是本文讨论的重点。典型的 DSP 可表现为慢性、末梢性、对称性的

基金项目:上海市卫生局(2010095)

收稿日期:2014-06-27;修回日期:2014-09-09

作者简介:陈泽响(1991-),男,在读硕士研究生,主要从事糖尿病周围神经病研究。

通讯作者:陆磊(1970-),男,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要从事糖尿病周围神经病研究。E-mail: lulei@hotmail.com。