

- um channel gating effects and persistent currents [J]. *J Gen Physiol*, 2023, 155 (9): e202213312.
- [15] HUANG C W, LAI H J, HUANG P Y, et al. Anomalous enhancement of resurgent Na<sup>+</sup> currents at high temperatures by SCN9A mutations underlies the episodic heat-enhanced pain in inherited erythromelalgia[J]. *Sci Rep*, 2019, 9:12251.
- [16] MØRK C, KVERNEBO K, ASKER C L, et al. Reduced skin capillary density during attacks of erythromelalgia implies arteriovenous shunting as pathogenetic mechanism[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 119(4):949-953.
- [17] CALDITO E G, CALDITO N G, KAUL S, et al. Erythromelalgia. part II : differential diagnoses and management[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, 90(3):465-474.
- [18] RAEF H S, WILLIAMS M, FEDELES F. Topical treatments for erythromelalgia[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(11):e15860.
- [19] 李红, 刘力芳, 赖丽. 短波治疗仪联合热敏灸治疗在慢性盆腔炎患者中的应用[J]. *齐鲁护理杂志*, 2024, 30(13):96-98.
- [20] 洪怨治, 吴群丹, 林姗姗, 等. 短波治疗仪联合他克莫司软膏治疗玫瑰痤疮患者的临床效果[J]. *医疗装备*, 2022, 35(22):113-116.
- [21] 王铮, 骆大行, 龚永红. 短波紫外线联合伤口治疗仪在治疗糖尿病足 Wagner2~3 级中的临床作用[J]. *中国医疗器械信息*, 2023, 29(19):156-159.
- [22] 熊清. 短波紫外线治疗仪联合饮食干预护理在口腔溃疡患者中的应用价值[J]. *医疗装备*, 2024, 37(21):155-158.
- [23] 吴蛟. 针灸联合中药治疗慢性盆腔炎研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2022, 22(23):5-8.
- [24] 彭楠, 汪玉平. 短波紫外线照射治疗红斑性肢痛症二例[J]. *中华物理医学杂志*, 1998, 20(3):135.
- [25] HORST B G, YOKOM A L, ROSENBERG D J, et al. Allosteric activation of the nitric oxide receptor soluble guanylate cyclase mapped by cryo-electron microscopy[J]. *Elife*, 2019, 8:e50634.
- [26] 胡剑麟, 陈斌. 一氧化氮合酶与阴茎勃起功能障碍相关研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(7):1449-1453.
- [27] KEMPS H, DESSY C, DUMAS L, et al. Extremely low frequency electromagnetic stimulation reduces ischemic stroke volume by improving cerebral collateral blood flow [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42 (6): 979-996.
- [28] 张志强, 张立新, 苑秀华, 等. 超短波对大鼠局灶性脑缺血再灌注后大脑的保护作用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25(6):322-324.
- [29] 李海军, 胡友珍, 冯世波. 核磁共振在评价超短波治疗对兔膝关节损伤模型关节功能恢复中的价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(10):1058-1061.

(收稿日期:2025-09-18 修回日期:2025-12-01)

(编辑:姚雪)

## • 病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.03.043

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251204.1653.011\(2025-12-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251204.1653.011(2025-12-05))

## 以卒中样发作起病的神经元核内包涵体病 1 例报道

时丽丽 刘杰 尚成镇 赵美萍 杨晓丽 吴林 杨芳<sup>△</sup>

(日照市人民医院神经内科, 山东日照 276800)

[关键词] 核内包涵体; 弥散磁共振成像; 活组织检查; 基因扩增

[中图法分类号] R741

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2026)03-0715-06

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种较为罕见、缓慢进展的神经系统退行性疾病,其特征是中枢神经系统、周围神经系统及内脏组织细胞核中存在嗜酸性透明质酸包裹体<sup>[1]</sup>。该病临床表现多样,具有高度异质性,患

者可出现意识障碍、痴呆、肢体乏力、共济失调、震颤、癫痫及自主神经功能受损等症状,因此仅通过临床症状和体征很难第一时间诊断出 NIID。既往该病生前诊断较为困难,自从皮肤活检发现特征性核内包涵体可作为 NIID 的主要确诊标准后<sup>[2]</sup>,该病在全球报道

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yff203@126.com。

数量增多,虽然此前亦有以卒中样发作为表现的 NI-ID 病例报道<sup>[1]</sup>,但以左右交替、反复频繁卒中发作为表现的 NIID 鲜有报道。本文报道 1 例以反复卒中样发作为主要临床表现的 NIID 患者,其临床过程复杂,曾被误诊为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作 (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)。随着病情进展,患者头颅 MRI 弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 出现特征性皮髓交界处连续性线性高信号,进一步皮肤活检及基因检测确诊 NI-ID。作者总结诊疗过程并结合相关文献对病例进行分析,旨在进一步提高对该病的认识。本研究已通过本院伦理委员会批准 (审批号: 2025-伦理意见-MR-74-01), 免除患者知情同意。

## 1 临床资料

患者,男,42 岁,既往体健,于 2017 年 5 月 10 日因“突发右侧肢体麻木无力伴言语不能 2.5 h”入住本院神经内科,发病前有急性上呼吸道感染史。查体:运动性失语,伸舌右偏,右上肢肌力 1 级,右下肢肌力 2 级,右侧巴氏征 (+),余神经系统查体无阳性体征,美国国立卫生研究院卒中量表 (national institutes of health stroke scale, NIHSS) 评分 13 分。急诊完善颅脑 CT 检查无出血占位等表现,初步诊断“脑梗死”。患者有溶栓指征,无溶栓禁忌证,予以阿替普酶静脉溶栓治疗。溶栓后患者症状好转,肌力逐渐恢复。在溶栓过程中患者出现部分性运动性癫痫持续状态,应用地西洋、丙戊酸钠注射液、卡马西平片治疗后好转。行头颅 MRI 平扫显示左侧额叶沿皮层 DWI 高信号,头颅磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA) 未见明显异常,见图 1。住院期间完善颈部血管彩超、心脏彩超、血脂、血糖、血常规、凝血、电解质、甲状腺功能、肝炎病毒、血同型半胱氨酸、肿瘤标志物等未见明显异常。诊断“脑梗死”,予以阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀、丁苯酞注射液、依达拉奉治疗后症状好转出院。出院后患者言语及肢体力量逐渐恢复至正常,长期规律服用阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀、卡马西平片。

2018 年 12 月 16 日,患者因“发作性右侧肢体无力”再次入院,共发作 2 次,每次 10 min。病程中伴有发热,血培养检测出大肠埃希菌。视频脑电图:低中波幅慢波,散发阵发多量出现。予以阿司匹林肠溶片抗血小板聚集、低分子肝素抗凝、阿托伐他汀稳定斑块、头孢哌酮舒巴坦抗感染后患者未再出现肢体无力发作及发热,予以出院。住院期间患者拒绝进一步寻找卒中、发热原因等检查。出院后患者为进一步寻找反复肢体无力原因,于外院完善 24 h 心电图、抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体 4 项、抗磷脂抗体、全脑血管造影等检查均未见异常。继续服用阿司匹林肠

溶片、阿托伐他汀、卡马西平片。

2019 年 10 月 21 日患者因“右侧肢体无力 1 d”第 3 次入院,入院后予以阿司匹林肠溶片、氯吡格雷、阿托伐他汀治疗后症状、阳性体征消失 (症状持续超过 24 h)。2019 年 10 月 30 日复查头颅 MRI 未见新发病灶,无软化灶,见图 2。之后患者出现频发左侧肢体无力伴言语不清,每次持续 5~10 min 后自行好转,予肝素静脉泵入抗凝,患者肢体无力仍有反复发作。追问病史,患者每次发作或合并感染、在劳累或用力后、有情绪激动,查安静状态下血乳酸 2.6 mmol/L,活动后 3.2 mmol/L。患者头颅磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectrum, MRS) 无乳酸峰,见图 3。抽血行 MELAS 相关基因检测:线粒体 m. 3243、m. 3250、m. 3251、m. 3252、m. 3260、m. 3271 位点未见异常,未进一步肌肉活检。结合患者临床表现、乳酸升高及初次头颅 MRI 结果,不排除 MELAS,试验性予辅酶 Q10、复合维生素 B、ATP 治疗,症状稳定后出院。

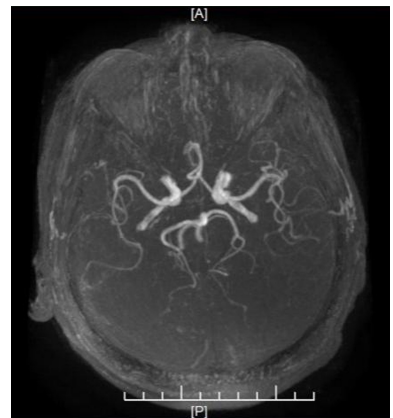


图 1 患者头颅 MRA 检查

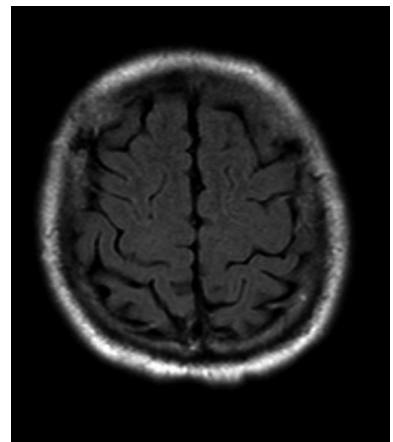


图 2 患者复查头颅 MRI 检查

2020 年 10 月 29 日患者再次因“右侧肢体无力”第 4 次入院,病程中伴有发热及癫痫发作。入院查体右上肢肌力 0 级,右下肢肌力 3 级。住院行头颅 MRI 平扫显示左侧大脑半球皮髓交界处在 DWI 序列上可见弥漫性线样高信号,动脉标记序列 (arterial spin la-

beling, ASL) 显示左侧大脑半球高灌注, 见图 4。住院期间对左上肢肱二头肌肌肉组织及右侧小腿处距外踝约 10 cm 的皮肤进行活检。病理结果: 皮肤免疫组化染色显示部分汗腺细胞、脂肪细胞和纤维细胞的细胞核可见 p62、泛素抗体强阳性染色包涵体。基因检测提示 NOTCH2NLC 基因 5' 端的 GGC 异常重复扩增(重复 91 次)。此外, 患者自第 1 次住院至今尿蛋白均为阳性。综上诊断为 NIID。住院期间予地西洋、辅酶 Q10、艾地苯醌、连花清瘟胶囊治疗, 患者体温正常、癫痫发作停止后出院。出院后继续辅酶 Q10、艾地苯醌治疗, 出院后 2 周随访, 患者右侧肢体肌力已恢复至 4 级, 能独立行走, 但仍遗留部分混合性失语。

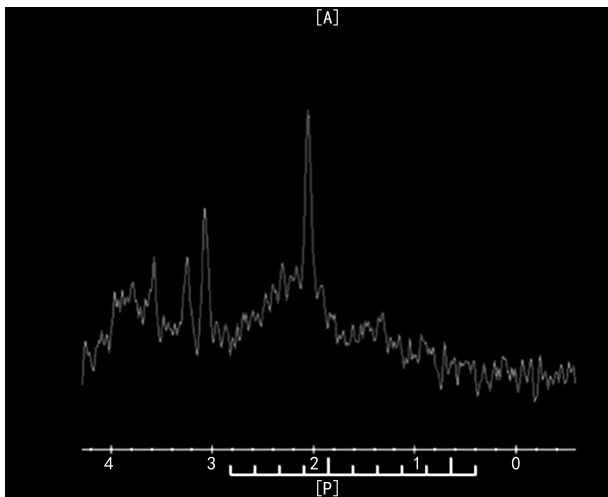
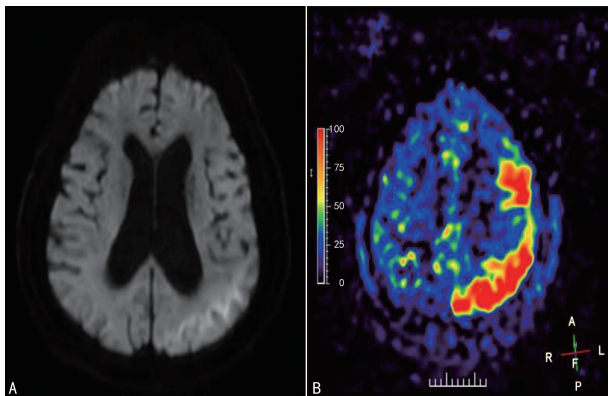


图 3 患者头颅 MRS 检查



A: MRI 检查; B: ASL 检查。

图 4 患者头颅 MRI 及 ASL 检查

## 2 讨论

NIID 为临床异质性神经退行性疾病, 其特征在于病理性核内嗜酸性粒细胞包涵体形成。电镜下包涵体是位于细胞核周直径 1.5~10.0  $\mu\text{m}$  的类圆形无膜结构的纤维物质构成, 免疫组化泛素、p62 强阳性, 皮肤活检发现特征性核内包涵体可作为 NIID 的主要确诊标准<sup>[3]</sup>。1980 年 SUNG 等<sup>[4]</sup>将该病命名为“神经元核内透明包涵体病(neuronal intranuclear hyaline inclusion disease, NIHID)”, 1984 年 HALTIA

等<sup>[5]</sup>将该病名称确定为“NIID”。NIID 发病年龄范围较广, 从婴儿期到 76 岁均有报道<sup>[6]</sup>, 2003 年 TAKAHASHI-FUJIGASAKI<sup>[7]</sup>根据发病年龄将 NIID 分为婴儿起病型、青少年起病型及成年起病型 3 种类型, 其中 2/3 的病例为婴儿和青少年起病型。在东亚地区, 成年起病型 NIID<sup>[2,8]</sup>是最常见的临床类型, 可能跟种族有关<sup>[9]</sup>。根据遗传方式 NIID 可分为散发型和家族型, 其中散发型占大多数, 家族型可以是常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传<sup>[9]</sup>。SONE 等<sup>[2]</sup>总结成年起病型按照临床表现主要分为以痴呆为主要表现伴头颅 MRI 皮髓交界 DWI 序列高信号和以肢体无力为主要表现伴周围神经病 2 种亚型, 其中前者主要见于散发型患者, 发病高峰在 43~55 岁, 后者主要见于家族型患者, 发病高峰在 16~39 岁。本文报道病例肢体无力为中枢性, 无明显周围神经系统受累表现, 且无家族史, 考虑为散发型。

目前 NIID 的发病机制并不明确。2019 年来自日本和我国的研究团队确认了在东亚人群中, NOTCH2NLC 基因 5' 端非翻译区 GGC 重复扩增是 NIID 的致病性突变<sup>[10-13]</sup>, 但此基因突变并不适用于欧美人群。上游 GGC 重复扩增导致 AUG 位置异常从而导致翻译错误, 产生的一些新蛋白质如多聚甘氨酸、多聚丙氨酸导致包涵体的聚集及细胞毒性<sup>[14]</sup>。GGC 重复扩增可能生成重复的模式(motif), 直接或间接与特异性 RNA 结合蛋白结合, 导致正常生理功能障碍<sup>[15]</sup>。细胞核内的核小体被认为与泛素介导的蛋白降解有关, 研究发现当细胞处于应激状态(如肿瘤、感染、激素治疗)时核小体被激活, 从而影响蛋白降解, 因此推测 NIID 中的核内包涵体的形成是由激活的核小体所致<sup>[6,16-18]</sup>。此外, 也有学者推测 NIID 的病变过程可能导致线粒体功能障碍, 目前亦有其他 NIID 表现为 MELAS 的病例报道<sup>[19]</sup>。这似乎可以解释本病例几乎每次发病均有诱因, 其他 NIID 患者中也观察到发病前有应激等诱因<sup>[16]</sup>。本例患者病程中静脉滴注 ATP 后症状好转, 推测可能与能量代谢改善有关, 当然也不排除症状为自发缓解。

该病常以亚急性、慢性起病, 也有急性起病者。NIID 临床表现具有高度异质性, 可累及中枢神经系统、周围神经系统。内脏系统如肾脏、胃肠道、心脏、肺脏等也可累及, 其中肾脏、胃肠道较为常见, 因此也有学者建议将该病命名为“系统性核内包涵体病”<sup>[6]</sup>, 但该病仍以神经系统表现为主, 因此疾病的命名有待进一步商榷。中枢神经系统受累可表现为卒中发作、脑炎、脑病、震颤、帕金森综合征、小脑性共济失调、癫痫发作、视觉异常、偏头痛等<sup>[20]</sup>。其中急性或发作性脑病近年来广受关注并被认为是诊断成年起病型 NIID 的一个重要及强有力的指征<sup>[9]</sup>。发作性脑病可表现为卒中样发作、脑炎、意识障碍、精神异常, 不典型

症状包括发热、头痛等<sup>[20-22]</sup>。本例患者主要表现为卒中样发作,伴有癫痫、多次发热,曾有意识模糊,考虑为发作性脑病。患者发病多合并发热,或病前有劳累、用力史,血乳酸升高,静脉滴注 ATP 后症状好转,结合临床表现及初次颅脑 MRI 表现,曾被诊断为 MELAS,但最后基因检测和肌肉活检均予以排除。此前亦有以 MELAS 为主要表现的 NIID 报道<sup>[19]</sup>,但像本病例这样左右交替、反复发作的相对少见。周围神经系统受累可表现为肌肉萎缩、肢体和面部肌肉无力、肢体远端感觉异常、吞咽困难<sup>[23]</sup>。瞳孔缩小也被认为是成年起病型 NIID 诊断的一个重要指征<sup>[9]</sup>,但本例患者无瞳孔缩小等自主神经功能受累表现。NIID 可表现为狼疮性肾炎,出现蛋白尿<sup>[24]</sup>,考虑本例患者持续蛋白尿是 NIID 肾脏受累的表现。患者在病程中反复发热,血培养曾经找到大肠埃希菌,推测是 NIID 累及肠道,导致菌群移位。本例患者以发作性脑病为主,表现为发热、反复卒中样发作、癫痫,同时伴肾脏受累及可疑消化系统受累。值得注意的是,有些 NIID 患者早期表现并不典型,难以解释的泌尿系统功能异常可能是 NIID 早期唯一的表现,并且可出现在其他临床表现发生前很多年<sup>[25]</sup>。

NIID 患者头颅 MRI 的特征性表现为 DWI 序列皮髓交界区(U 纤维)连续性线样高信号,一般随病程进展不会消失,称为“飘带征”,对诊断有提示作用。该高信号常首先见于额叶,随着病情进展向顶叶、枕叶发展。既往认为这种高信号不会累及白质,但现在认为这种连续性线样高信号也可延续至白质<sup>[2]</sup>。本例患者初次就诊头颅 MRI 表现并不符合上述特点,表现为额叶皮层 DWI 高信号,目前亦有报道称 NIID 表现为皮层 DWI 高信号<sup>[26]</sup>,考虑为皮质肿胀所致,可有强化<sup>[27]</sup>。患者行头颅 MRI 检查前曾有癫痫发作,后复查头颅 MRI 皮层高信号消失,未留下软化灶,因此该 MRI 表现不排除癫痫发作所致。患者自发病至出现典型“飘带征”时间超过 3 年,提示自发病到出现典型影像学表现时间可能较长,对于高度怀疑的患者不要过度依赖 MRI 表现。NIID 患者 MRI 可表现为对称性脑白质病变,T2 加权成像及水抑制成像明显,病变多累及放射冠区及半卵圆中心。现认为这种对称性脑白质病变对 NIID 诊断也有提示作用<sup>[9,28-29]</sup>。在不明原因成人脑白质病患者中,NIID 是继常染色体遗传性脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病后的第 2 大病因<sup>[30]</sup>。此外 NIID 患者可有脑萎缩、脑室扩大、胼胝体压部 DWI 高信号<sup>[9,28-29]</sup>。仔细回看本例患者初次就诊的头颅 MRI,可见与年龄不相符的脑萎缩及脑室扩大。

脑灌注动态变化是目前 NIID 研究的热点之一。本例患者在 2020 年住院时发病第 5 天行 ASL 检查显示高灌注,和其他报道一致<sup>[19]</sup>。FUJITA 等<sup>[31]</sup>报道

了 1 例 NIID 患者在发作期 ASL 显示脑灌注降低,MRA 显示脑血流下降,症状缓解期脑灌注升高。但鉴于目前关于脑灌注的研究较少,仍需进一步的病例积累揭示 NIID 脑灌注变化。有报道 NIID 患者头颅 MRS 出现 N-乙酰天门冬氨酸/肌酐降低<sup>[32]</sup>、乳酸峰<sup>[28]</sup>,本例患者头颅 MRS 无上述表现。患者脑脊液检查未见异常,和其他病例报道相符<sup>[1,32]</sup>,但也有 NIID 患者脑脊液出现细胞-蛋白分离,被误诊为慢性吉兰-巴雷综合征<sup>[19]</sup>。周围神经病变为 NIID 患者常见表现之一,肌电图表现为波幅和传导速减低<sup>[23]</sup>。遗憾的是本例患者未行肌电图检查,虽然并无周围神经系统受累表现。

NIID 临床表现复杂多样,可模拟多种疾病,既往该病生前诊断极为困难,大部分病例诊断依靠死后尸检。生前诊断主要依靠手术取下的胃肠道标本、腓肠神经活检等,创伤性大,限制了临床应用,2011 年之前,全球仅有 40 例 NIID 病例报道<sup>[3]</sup>。SONE 等<sup>[2]</sup>发现皮肤活检可用于诊断 NIID 并提出 NIID 诊断流程后,全球 NIID 病例报道数量明显增多。脆性 X 相关震颤/共济失调综合征(fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS)的病理学检查也可见核包涵体形成<sup>[33]</sup>,因此 SONE 等<sup>[2]</sup>提出的诊断流程需完善相关基因检测予以排除。此病临床表现多以震颤及小脑共济失调为主,在 MRI 的 T2 序列常表现为小脑中脚的对称性高信号,基因测序可见 FMR1 基因突变<sup>[34]</sup>。本例患者虽未进一步的完善 FXTAS 相关基因检测,但根据相关临床及影像学表现,不考虑 FXTAS。本例患者皮肤活检部位是外踝上方 10 cm,与 SONE 等<sup>[2]</sup>推荐的一致。因正常皮肤活检也可能在一些细胞核内有 p62 阳性物质,单纯 p62 阳性在诊断 NIID 是不可靠的,我国有团队提出在不同组织中发现 p62 阳性核内包涵体可能在 NIID 诊断中是可靠的<sup>[9]</sup>。2019 年 NOTCH2NLC 基因 5' 端非翻译区 GGC 重复扩增被确认为是东亚 NIID 患者致病基因,包括家族型和散发型。NOTCH2NLC 基因在脑内高度表达,正常情况下 GGC 重复次数不超过 40 次,超过 60 次具有致病性<sup>[10-13]</sup>。目前基因检测已经成为诊断 NIID 的重要手段。除 NIID 外,GGC 重复扩增也与阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、帕金森病、帕金森综合征、多系统萎缩、特发性震颤、眼咽远端肌病等有关。上述患者有些通过皮肤活检更正诊断为 NIID,但很多患者皮肤活检并无典型 p62 阳性核内包涵体,尚不能诊断 NIID,只能称为 NOTCH2NLC 基因相关重复扩增疾病(NOTCH2NLC gene-related repeat expansion disorders, NRED)<sup>[9,35]</sup>。因此,不能单纯依靠皮肤活检或基因检测诊断 NIID<sup>[27]</sup>。随着致病基因的确立,SONE 等<sup>[2]</sup>在 2016 年所提出的诊断流程并不能满足目前的临床需要。因此,新的确诊标准需结合皮

肤活检及致病基因检测,且作者认为 FXTAS 相关基因检测并非诊断流程中的必要环节。结合本例患者典型临床表现、MRI 特点、皮肤活检病理结果及基因检测结果,NIID 诊断成立。

NIID 目前尚无有效治疗方法,均以对症支持治疗为主,病程 5~15 年<sup>[2]</sup>,患者症状多可在数天内自行恢复至基线水平,但随着疾病的进展自行恢复时间逐渐延长<sup>[20]</sup>。部分有帕金森样表现的 NIID 患者对左旋多巴敏感,肾脏受累患者应用激素治疗后尿蛋白恢复至正常水平。因应激是 NIID 急性发作的诱因,本例患者应用改善能量代谢药物后症状好转,但该类药物是否能作为有明显诱因患者的治疗措施有待进一步观察及临床试验。

综上所述,目前随着新诊断方法的出现,NIID 报道数量逐渐增多,但该病临床表现复杂,诊断仍面临很多挑战<sup>[36]</sup>。部分医师尤其是年轻医师、基层医师对该病认识不足,导致该病漏诊、误诊较多。本病例初次发病表现为中枢性偏瘫,是神经科最常见临床表现之一。遇到卒中患者,如果危险因素不明显,反复检查未找到病因,病情反复发作,一定要排除非卒中样疾病,并想到 NIID 的可能性。此外,在 NIID 诊断过程中仍需注意排除 FXTAS、MELAS、缺氧性脑病、癫痫发作等。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] LIN P, JIN H, YI K C, et al. A case report of sporadic adult neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) with stroke-like onset[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 530.
- [2] SONE J, MORI K, INAGAKI T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 12): 3170-3186.
- [3] SONE J, TANAKA F, KOIKE H, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Neurology*, 2011, 76(16): 1372-1376.
- [4] SUNG J H, RAMIREZ-LASSEPAS M, MASTRI A R, et al. An unusual degenerative disorder of neurons associated with a novel intranuclear hyaline inclusion (neuronal intranuclear hyaline inclusion disease). A clinicopathological study of a case[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1980, 39(2): 107-130.
- [5] HALTIA M, SOMER H, PALO J, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease in identical twins[J]. *Ann Neurol*, 1984, 15(4): 316-321.
- [6] RAZA H K, SINGH S, RAI P, et al. Recent progress in neuronal intranuclear inclusion disease: a review of the literature[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(5): 1019-1025.
- [7] TAKAHASHI-FUJIGASAKI J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease[J]. *Neuropathology*, 2003, 23(4): 351-359.
- [8] XIAO F, TIAN X, WANG X F. Cerebral atrophy and leukoencephalopathy in a young man presenting with encephalitic episodes[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(12): 1563-1564.
- [9] LU X, HONG D. Neuronal intranuclear inclusion disease: recognition and update[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(3): 295-303.
- [10] ISHIURA H, SHIBATA S, YOSHIMURA J, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1222-1232.
- [11] DENG J, GU M, MIAO Y, et al. Long-read sequencing identified repeat expansions in the 5' UTR of the NOTCH2NLC gene from Chinese patients with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(11): 758-764.
- [12] SONE J, MITSUHASHI S, FUJITA A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1215-1221.
- [13] TIAN Y, WANG J L, HUANG W, et al. Expansion of human-specific GGC repeat in neuronal intranuclear inclusion disease-related disorders[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(1): 166-176.
- [14] SELIER C, BUIJSEN R, HE F, et al. Translation of expanded CGG repeats into FMRpolyG is pathogenic and may contribute to fragile X tremor ataxia syndrome[J]. *Neuron*, 2017, 93(2): 331-347.
- [15] GLINEBURG M R, TODD P K, CHARL-BERGUERAND N, et al. Repeat-associated non-AUG (RAN) translation and other molecular mechanisms in fragile X tremor ataxia syndrome[J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt A): 43-54.
- [16] TAKAHASHI-FUJIGASAKI J, ARAI K, FURNATA N, et al. SUMOylation substrates in

- neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, 32(1): 92-100.
- [17] PANKIV S, LAMARK T, BRUUN J A, et al. Nucleocytoplasmic shuttling of p62/SQSTM1 and its role in recruitment of nuclear polyubiquitinated proteins to promyelocytic leukemia bodies[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(8): 5941-5953.
- [18] NAKANO Y, TAKAHASHI-FUJIGASAKI J, SENGOKU R, et al. PML nuclear bodies are altered in adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(7): 585-594.
- [19] ISHIHARA T, OKAMOTO T, SAIDA K, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with an MELAS-like episode in chronic polyneuropathy [J]. *Neurol Genet*, 2020, 6(6): e531.
- [20] WANG Y, WANG B, WANG L, et al. Diagnostic indicators for adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Clin Neuropathol*, 2020, 39(1): 7-18.
- [21] LIANG H, WANG B, LI Q, et al. Clinical and pathological features in adult-onset NIID patients with cortical enhancement [J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3187-3198.
- [22] QIN X, CHEN H, ZHOU C, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease: two case report and literature review [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1): 293-296.
- [23] SONE J, HISHIKAWA N, KOIKE H, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease showing motor-sensory and autonomic neuropathy [J]. *Neurology*, 2005, 65(10): 1538-1543.
- [24] HORINO T, MATSUMOTO T, INOUE K, et al. A case of neuronal intranuclear inclusion disease associated with lupus nephritis-like nephropathy [J]. *eNeurologicalSci*, 2018, 10: 28-30.
- [25] NAKAMURA M, UEKI S, KUBO M, et al. Two cases of sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease preceded by urinary disturbance for many years [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 392: 89-93.
- [26] 王艳, 易艳辉, 李小波, 等. 散发性成人型神经元核内包涵体病一例 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(8): 606-608.
- [27] 洪道俊, 王朝霞. 神经元核内包涵体病的再认识 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(10): 741-745.
- [28] 文宝红, 程敬亮, 张勇, 等. 成人型神经元核内包涵体病脑磁共振成像表现分析 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(35): 2791-2793.
- [29] 楼海燕, 严志强, 王小丽, 等. 成人神经元核内包涵体病的脑部 MRI 表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(9): 772-774.
- [30] OKUBO M, DOI H, FUKAI R, et al. GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in adult patients with leukoencephalopathy [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 962-968.
- [31] FUJITA K, OSAKI Y, MIYAMOTO R, et al. Neurologic attack and dynamic perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Neurol Clin Pract*, 2017, 7(6): e39-42.
- [32] LIU Y, LU J, LI K, et al. A multimodal imaging features of the brain in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(7): 1495-1497.
- [33] LIU Y, WINARNI T I, ZHANG L, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FX-TAS) in grey zone carriers [J]. *Clin Genet*, 2013, 84(1): 74-77.
- [34] 韩威威, 张琳, 江泓, 等. 脆性 X 相关震颤和(或)共济失调综合征 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28(1): 52-55.
- [35] 陈浩, 徐传英, 鲍磊, 等. 神经元核内包涵体病和 NOTCH2NLC 基因 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(5): 341-342.
- [36] LAI S C, JUNG S M, GRATAN-SMITH P, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease: two cases of dopa-responsive juvenile parkinsonism with drug-induced dyskinesia [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(9): 1274-1279.

(收稿日期: 2025-03-23 修回日期: 2025-10-18)

(编辑: 唐 璞)