



神经元核内包涵体病研究进展

陈文欢¹综述, 王 威²审校

摘要: 神经元核内包涵体病(NIID)是一种罕见的进行性神经系统变性疾病。由于其高度的临床异质性,容易误诊。NIID同时累及中枢神经系统及全身多系统,表现出多种症状,增加了临床诊断NIID的难度。本综述简要总结了该疾病遗传学、病理改变、不同系统的临床症状、诊断与鉴别诊断研究进展,并对目前研究现状进行分析,以及对未来研究方向进行展望。

关键词: 神经元核内包涵体病; 神经变性疾病; 遗传学; 影像
中图分类号: R742.8 **文献标识码:** A

Research advances in neuronal intranuclear inclusion disease CHEN Wenhuan, WANG Wei. (Zhongshan Clinical College of Dalian University, Dalian 116622, China)

Abstract: Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a rare progressive neurodegenerative disorder, and its high clinical heterogeneity often leads to misdiagnosis. NIID affects not only the central nervous system but also multiple systems throughout the body and has a variety of symptoms, which increases the difficulty in the diagnosis of NIID in clinical practice. This article briefly summarizes the research advances in NIID from the aspects of genetics, pathological changes, clinical symptoms of different systems, diagnosis, and differential diagnosis, analyzes the current status of research, and proposes future research directions.

Key words: Neuronal intranuclear inclusion disease; Neurodegenerative diseases; Genetics; Imaging

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是于1968年首次被描述的一种罕见的神经系统变性疾病,临床表现症状多种多样,包括认知功能障碍、帕金森病样表现、周围神经病变等,同时还伴有呼吸、消化、泌尿和自主神经系统症状。随着影像学技术的发展,头部MRI的DWI特征性皮质下“花边征”与“绸带征”为本病诊断线索,提高了本病的诊断率。关于其发病机制,特征与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD) α -突触核蛋白相似,中枢和周围神经系统以及神经系统外器官出现核内嗜酸性包涵体为本病病理特征。本文对近几年来NIID遗传、病理、临床表现、影像、诊断与治疗进展进行综述。

1 神经元核内包涵体病的遗传学

NIID的致病基因被确定为NOT-CH2NLC基因5'非翻译区(untranslated region, UTR)的GGC重复扩增突变,这是研究得出的结论^[1-3]。通常情况下,NOTCH2NLC基因的GGC重复扩增次数不超过40次,而当重复次数>60次时,就会具有致病性^[4-7]。

NOTCH2NLC是染色体1q21.1上3个人类特异性派生基因(NOTCH2NLA、NOTCH2NLB和NOT-CH2NLC)之一,在大脑中高度表达^[8]。NOTCH2NLC

基因突变可导致大脑体积缩小^[9]。许多不同的疾病,如肌萎缩侧索硬化症、PD、痴呆、眼咽型肌病、白质脑病和多系统萎缩,都与基因突变有关^[2,6,10],在NIID以及其他神经系统变性病的发病进程中,NOTCH2NLC基因的GGC重复扩增所涉及的突变分子机制存在何种不同,目前这些问题仍需开展更深入的研究。一方面,这些疾病表现出与NIID相似的症状,表明NIID的症状异质性^[11];另一方面,类似于与不同遗传疾病相关的同一基因的不同变异,NOTCH2NLC基因内的GGC重复扩增,其长度的不同或许会与不同表型的多种疾病相关联^[12],GGC重复序列大小与不同表型之间的关联尚无定论,有待于进一步研究。

2 神经元核内包涵体病的病理改变

皮肤或其他组织的活检样本中的神经元核包涵体(neuronal intranuclear inclusion, NII)是NIID的特征性组织病理学发现。一些研究证实了NII在大脑皮质、基底神经节、脑干和脊髓以及神经元和星形胶

收稿日期:2025-02-10;修订日期:2025-05-16

基金项目:辽宁省教育厅科研平台项目(LJ232411258026)

作者单位:(1. 大连大学中山临床学院,辽宁 大连 116622;2. 大连大学医学院,辽宁 大连 116622)

通信作者:王 威, E-mail:ww19791010@aliyun.com

质细胞中的存在。胶质细胞核内包涵体在成人病例中更常见。NII不仅限于NIID,在神经系统变性疾病里,也能发现它的存在,如脆性X相关震颤/共济失调综合征(fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS)、远端眼咽肌病和口咽肌病等,它们具有重叠的临床症状和相似的病理结果,甚至在基因诊断方面也有一些共性^[13]。NII的存在和泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)的功能障碍是NIID与其他神经系统变性疾病的共同病理特征。与这些神经系统变性疾病类似,在NIID的病理变化中发现了UPS的损伤,例如泛素化蛋白和P62蛋白的增加^[14]。然而,扩展的GGC重复如何导致NII的形成和UPS的功能障碍,目前是未知的。

研究发现核内包涵体涉及多个系统,而不仅仅是神经系统,除此外,它还出现在多个系统和器官中,例如呼吸系统、消化系统、内分泌系统、泌尿系统、循环系统、生殖系统、运动系统(肌肉)以及其他组织(如皮肤)^[15-17]。这些包涵体是圆形的,直径为1.5~10 μm^[18],位于核仁附近,在NII周围可以看到泛素和P62蛋白染色^[19],核内包涵体被认为是细胞核中蛋白质过度积累时形成的,核体的异常改变可能与NIID的发病机制有一定相关性。过多的蛋白质聚集可能会干扰依赖泛素的降解机制,进而引起神经元或体细胞的功能异常,核内包涵体的确切成分仍然未知。

3 神经元核内包涵体病的临床症状

在早期临床研究中,NIID患者的临床表现通常包括大脑皮质功能受损以及锥体外系相关症状,包括认知功能障碍、帕金森病症状、共济失调、类卒中样的发作^[20]。除神经系统症状外,还有其他系统表现,如咳嗽、呕吐、尿频、视网膜变性等。我们总结了常见的神经系统症状和体征。

3.1 痴呆 痴呆症是1978年在1例NIID患者中描述的主要综合征症状之一,从那时起,越来越多的NIID痴呆患者被报道,痴呆患者被认为是NIID患者的一个亚型,通过研究发现,散发性成人发病NIID患者和家族性NIID患者中,年龄超过40岁的,痴呆是最突出的首发症状^[5]。用量表对NIID患者进行神经心理评估,语言障碍与执行功能障碍在痴呆为主要表现的患者中较为明显,头部MRI显示白质疏松症和皮质萎缩,特别是在扣带区和颞叶皮质区^[21],为痴呆表现的影像基础。

3.2 帕金森病样症状 帕金森病(PD)样症状在NIID患者中较为常见且具有典型性,主要症状包括静止性震颤、肌张力增高、行走困难、动作笨拙以及共济失调。通常情况下,这些患者对左旋多巴治疗反应较好,但较易出现多巴胺诱导的异动症^[22]。在一些有PD症状的家族中发现了典型的NIID病理变化。最近研究发现,诊断为PD或特发性震颤的患者在*NOTCH2NLC*基因中消耗了GGC重复序列。部分PD样症状是NIID的首发症状^[23]。家族性PD或原发性震颤的患者应考虑诊断NIID或*NOTCH2NLC*基因相关的疾病。

3.3 人格变化和情绪障碍 NIID患者在情绪和人格方面异常变化,许多家族性NIID患者逐渐发展为情绪不稳定,如冷漠、易怒、抑郁和焦虑。有研究报告了1例经直肠活检证实的NIID患者,在其他症状之前出现了愤怒和攻击性。1例NIID患者在11岁时出现抑郁和焦虑,16岁时出现社会孤立,17岁时出现冲动性增加^[24]。通过基因测试确定的NIID患者的60.8%发现了一些异常行为,如易怒、焦虑、抑郁、痴迷和冲动,基于NIID患者的病理和影像学结果,提示弥漫性脑损伤可能导致行为异常^[25]。因此,异常行为或情绪障碍是NIID的一种重要亚表现型。

3.4 周围神经症状 NIID患者有周围神经损伤,表现四肢麻木与无力,肌电图示运动神经和感觉神经传导速度延迟或振幅下降。有学者提出脊髓病变可能是神经传导速度和体感诱发的NIID的诊断基础。在以肌无力为首发症状的NIID患者中,研究发现其肌无力的平均发病年龄大约为36岁^[26]。肌无力往往从下肢远端开始,然后移动到咽喉的肌肉和面肌。最近的研究表明,许多伴有肢体无力的疾病,如肌萎缩侧索硬化症和眼咽肌病变,与NIID或*NOTCH2NLC*相关的GGC重复扩增障碍相关。临床研究表明,62.7%的NIID患者有肌无力^[23]。由于NIID患者肢体无力的高发生率,肢体无力优势亚型被认为是NIID患者的临床表型之一。

3.5 发作症状 作为神经系统变性疾病,NIID的主要特征包括认知障碍和帕金森病样症状,然而,在部分NIID患者中,还观察到了发作性症状,例如发作性肢体无力、前庭偏头痛样发作、发作性意识障碍等^[22]。据报道,1例反复出现发作性恶心和呕吐的65岁NIID患者,每次发作持续时间约2~3 d,

随后该患者转为非惊厥性癫痫持续状态,脑电图测试发现周期性放电表现^[27]。通过对散发性NIID患者的研究,发现部分患者存在全身性惊厥(占比13.2%)、意识障碍(占比39.5%)、脑炎发作(占比21%)^[5,22]。这些结果表明,发作性症状是NIID患者的常见症状,并且是成人NIID的一个重要的诊断指标。

3.6 神经系统中的其他症状 NIID患者有一些眼科表现的报道,如瞳孔功能异常、瞳孔缩小、眼功能危象、眼球运动减少、眼球震颤、眼睑痉挛、上睑下垂以及视网膜色素上表面的色素丧失^[28]。成人发病的NIID患者与*NOTCH2NLC*基因中*GGC*重复扩张的患者具有相似的眼科特征,如进行性视网膜退化;这些患者最常见的症状是视力下降和夜盲症等^[29]。

3.7 非神经系统症状和体征 除了神经系统,许多研究表明其他系统也参与了NIID的病理。NIID的非神经系统表现增加了NIID的诊断难度。呼吸系统:最近的一项研究发现,在NIID患者的肺组织中检测到泛素和P62阳性细胞,这可能意味着肺部存在核内包涵体。通过随访NIID患者的症状,约78.4%的患者出现呼吸系统症状,其中顽固性刺激性干咳较为常见,占比51.0%^[17]。在这些患者中,89.5%的患者胸部CT结果为阳性,胸部CT发现慢性炎症体征、肺结节和间质改变^[23]。循环系统:心脏病和冠状动脉粥样硬化与NIID患者的循环症状有关,在死后确诊NIID的心肌病患者心肌细胞中存在核内包涵体,这扩大了NIID的已知病理范围。最近的一项研究表明,大约72.5%的患者有循环系统症状和体征。在这项研究中,阵发性胸痛(35.3%)和体位性低血压(29.4%)是循环系统的常见症状^[17]。在NIID患者中发现心电图的一些非特异性变化,例如T波或ST-T变化以及房性或室性早搏。发现来自不同组织的血管中的细胞呈泛素和P62阳性,表明血管中存在核内包涵体^[23]。泌尿系统:临床评估的临床症状和实验室检查表明,66.7%的患者有泌尿系统受累;49.0%的NIID患者存在尿频和尿急等症状。部分NIID患者出现肾功能不全和尿常规异常;在肾脏和膀胱组织中观察到P62和泛素抗体检测到的核内包涵体。研究表明,在NIID诊断前12年获得的肾活检中发现嗜酸性核内包涵体,这表明肾脏核内包涵体的形成可能发生在神经元变性之前多年。最近的一份尿动力学报告显示NIID患者的膀胱功

能障碍,包括逼尿肌过度活动、膀胱感觉下降和大量排尿后残余尿^[23]。目前的证据表明NIID涉及泌尿系统。消化系统:NIID患者的消化系统症状多表现为严重的恶心、呕吐,可单独发生,但多数情况下恶心、呕吐同时发生。据病例报告显示,1例NIID患者在DWI出现明显异常前曾反复呕吐7年,提示周期性呕吐可能是NIID早期的唯一症状^[30]。在食管、胃、胆囊和直肠组织中发现了扩散的泛素和P62阳性细胞。约1/3的NIID患者存在内分泌异常,例如高糖化血红蛋白和甲状腺功能减退症。此外,视力模糊、听力下降和皮肤溃疡是NIID患者的常见症状。

尽管NIID涉及不同的系统和器官,不同系统受累的顺序可能因患者而异。例如,在NIID病例报告中,胃和肾脏等全身器官存在核内包涵体和症状,先于神经系统症状出现^[23]。因此,不同系统的发病年龄可能间接反映了不同系统的受累情况。

4 神经元核内包涵体病的脑影像学特征

影像学检查为NIID的临床诊断提供了关键依据,具有不可或缺的重要价值。较早报告的MRI结果是小脑半球萎缩,没有NIID的特异性成像^[31]。随着MRI技术的发展,通过皮肤活组织鉴定的NIID患者在T₂和FLAIR上发现了双侧脑白质的高强度信号,以及DWI上皮质髓质交界处的特异性高信号^[32]。DWI在皮质髓质交界处的高强度信号已成为诊断NIID的重要依据。通常情况下,这种信号会随着病情的持续发展从额叶的部分区域逐渐扩散至小脑。除了皮质髓质交界处和脑室周围区域出现异常信号外,在MRI的T₂和FLAIR序列检查中,也有异常信号出现在胼胝体、小脑和脑干上,这表明NIID患者的大脑可能存在广泛的病变^[22]。最近的研究还表明,皮质髓质交界处的高强度信号与皮质下白质中U纤维近端发生海绵样组织变化的神经病理学的发现相吻合^[20,22]。

5 神经元核内包涵体病的诊断及鉴别诊断

5.1 神经元核内包涵体病的诊断 早期研究中尸检、直肠活检和神经活检主要用于诊断NIID患者。发现皮肤活检检测到的嗜酸性粒细胞P62阳性细胞核可用于NIID的病理诊断^[33]。随着影像学的发展,头部MRI检查显示,皮质髓质交界处出现DWI高信号表现。因此,头部MRI的DWI成像成为NIID临床诊断的关键线索。在确定*NOTCH2NLC*基因中

的重复 GGC 扩增为 NIID 的病因后,对 NOTCH2NLC 基因中 GGC 重复的基因检测是执行并成为 NIID 的诊断标准。由于本病的高度异质性和多系统症状,在临床实践中很难达到 NIID 的诊断。头部 MRI 中的 DWI 高强度信号是 NIID 诊断的有力指标。如果患者没有典型的 MRI 改变,痴呆、PD 样行为和人格改变等临床表现的三联征是诊断 NIID 的良好线索。对于没有 NIID 和 DWI 高强度信号三联征的患者,皮肤或其他组织病理所见的 NIIs 也是怀疑 NIID 诊断的线索。一旦怀疑 NIID 的诊断,应对 NOTCH2NLC 基因中的 GGC 重复进行基因检测,以确认或排除 NIID 的诊断。NIID 的诊断可从典型的 MRI 信号、临床表现、NIID 的病理及基因检测等方面考虑。

5.2 神经元核内包涵体病的鉴别诊断 由于 NIID 是一种症状异质性疾病,与某些疾病具有相似的影像学特征,因此 NIID 与其他疾病有很多鉴别诊断。(1)与 FXTAS 鉴别:FXTAS 具有与迟发性 NIID 相似的临床症状和放射学特征,例如共济失调、震颤、帕金森病、认知功能下降以及 DWI 序列中沿皮质髓质交界处的双侧高信号异常^[34]。由于 FXTAS 和 NIID 都是不同基因(分别为 *FMR1* 基因和 *NOTCH2NLC* 基因)中的常染色体显性遗传 GGC 三核苷酸重复扩增疾病,对 *FMR1* 基因和 *NOTCH2NLC* 基因中的 GGC 重复序列进行基因检测可能是区分 FXTAS 和 NIID 的合适方法。(2)与克雅氏病鉴别:克雅氏病具有进行性认知障碍和四肢肌阵挛,以及大脑 DWI 上皮质特征性的花边征、尾状核或壳核中双侧高强度信号。大脑 DWI 是区分克雅氏病的关键。克雅氏病为皮质 DWI 高信号,而 NIID 为沿皮质髓质交界处的 DWI 高强度信号,可能有助于临床医生鉴别。

6 神经元核内包涵体病的治疗

目前,针对 NIID 患者还无法使其治愈或者减轻疾病发展,但是有针对肌肉无力、异常行为、意识障碍、感觉障碍等症状的药物治疗能够有效提升患者的生活质量。临床治疗方法主要采用对症治疗。伴有帕金森病综合症的 NIID 患者对左旋多巴治疗敏感^[35],而伴有癫痫发作的 NIID 患者口服卡马西平缓解,由于在含有核内包涵体的不同组织中发现了弥漫性炎症细胞浸润和水肿,脱水和抗炎药物可用于缓解 NIID 患者的炎症,尤其是发作性症状的患者。

7 总结与展望

NIID 的临床表现和体征呈现出高度的异质性,

这使得 NIID 的临床诊断面临较大挑战。在 *NOTCH2NLC* 基因与 NIID 的病因学联系起来之前,组织、皮肤活检和皮质髓质交界处的 DWI 高强度信号是 NIID 诊断的有力线索;现在对 *NOTCH2NLC* 基因中扩展的 GGC 重复序列的基因检测已成为 NIID 的金标准。*NOTCH2NLC* 基因中扩增的 GGC 重复已被确认为 NIID 的原因,但 *NOTCH2NLC* 基因中扩增的 GGC 重复导致疾病的病理学变化依然无法确定,基因中扩展的 GGC 重复序列是如何诱导 NIID 的形成? 这些问题有待更多的研究,这些问题的答案将有助于指导 NIID 的治疗。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 陈文欢负责文献收集、撰写论文;王威负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Deng J, Zhou B, Yu J, et al. Genetic origin of sporadic cases and RNA toxicity in neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *J Med Genet*, 2022, 59(5): 462-469.
- [2] Tian Y, Wang JL, 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Sun QY, Xu Q, Tian Y, et al. Expansion of GGC repeat in the human-specific *NOTCH2NLC* gene is associated with essential tremor [J]. *Brain*, 2020, 143(1): 222-233.
- [7] 陈阿楠, 钱海蓉. 神经元核内包涵体病的神经变性相关机制及临床研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 423-427.
- [8] Fiddes IT, Lodewijk GA, Mooring M, et al. Human-specific *NOTCH2NLC* genes affect Notch signaling and cortical neurogenesis [J]. *Cell*, 2018, 173(6): 1356-1369. e22.
- [9] Suzuki IK, Gacquer D, Van Heurck R, et al. Human-specific *NOTCH2NL* genes expand cortical neurogenesis through delta/Notch regulation [J]. *Cell*, 2018, 173(6): 1370-1384. e16.

- [10] Fang P, Yu Y, Yao S, et al. Repeat expansion scanning of the NOTCH2NLC gene in patients with multiple system atrophy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(4): 517-526.
- [11] 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.
- [12] Yu J, Deng J, Guo X, et al. The GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy type 3 [J]. *Brain*, 2021, 144(6): 1819-1832.
- [13] Ma D, Tan YJ, Ng ASL, et al. Association of NOTCH2NLC repeat expansions with Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(12): 1559-1563.
- [14] Gelpi E, Botta-Orfila T, Bodi L, et al. Neuronal intranuclear (hyaline) inclusion disease and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a morphological and molecular dilemma [J]. *Brain*, 2017, 140(8): e51.
- [15] 张红梅, 仇露, 冀红, 等. 伴发发作性昏睡的神经元核内包涵体病 1 例并文献复习 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(3): 247-249.
- [16] Lu X, Hong D. Neuronal intranuclear inclusion disease: recognition and update [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(3): 295-303.
- [17] 陈浩. 神经元核内包涵体病的临床及病理学特征研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [18] 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.
- [19] 吴楠, 王璇, 章如松, 等. 神经元核内包涵体病 2 例临床病理学观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(10): 1031-1035.
- [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] Cupidi C, Dijkstra AA, Melhem S, et al. Refining the spectrum of neuronal intranuclear inclusion disease: A case report [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78(7): 665-670.
- [22] 李庆节, 鲍磊, 张瑞雪, 等. 8 例神经元核内包涵体病的临床、影像及电生理特征分析 [J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(3): 170-175.
- [23] Chen H, Lu L, Wang B, et al. Essential tremor as the early symptom of NOTCH2NLC gene-related repeat expansion disorder [J]. *Brain*, 2020, 143(7): e56.
- [24] Kawarabayashi T, Nakamura T, Seino Y, et al. Disappearance of MRI imaging signals in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 388: 1-3.
- [25] 谷牧良, 邓健文, 于佳希, 等. 基因确诊的九例神经元核内包涵体病的临床和外周组织病理改变分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(3): 219-227.
- [26] 杨君, 颜辉, 张丽曼, 等. 以肢体抖动为首发症状的神经元核内包涵体病 1 例及文献复习 [J]. *济宁医学院学报*, 2024, 47(3): 265-268.
- [27] Shindo K, Tsuchiya M, Hata T, et al. Non-convulsive status epilepticus associated with neuronal intranuclear inclusion disease: A case report and literature review [J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2019, 11: 103-106.
- [28] Ogasawara M, Iida A, Kumutponpanich T, et al. CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 204.
- [29] Nakamura N, Tsunoda K, Mitsutake A, et al. Clinical characteristics of neuronal intranuclear inclusion disease-related retinopathy with CGG repeat expansions in the NOTCH2NLC gene [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(11): 27.
- [30] Okamura S, Takahashi M, Abe K, et al. A case of neuronal intranuclear inclusion disease with recurrent vomiting and without apparent DWI abnormality for the first seven years [J]. *Heliyon*, 2020, 6(8): e04675.
- [31] 侯效芳, 梅博惠, 赵福涛, 等. 神经元核内包涵体病的临床和 MRI 特征分析 (附 6 例报告) [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(3): 535-538.
- [32] Yu WY, Xu Z, Lee HY, et al. Identifying patients with neuronal intranuclear inclusion disease in Singapore using characteristic diffusion-weighted MR images [J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(11): 1281-1290.
- [33] 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.
- [34] Padilha IG, Nunes RH, Scortegagna FA, et al. MR imaging features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease may be indistinguishable from fragile X-associated tremor/ataxia syndrome [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(9): E100-E101.
- [35] Vermilion J, Johnson M, Srinivasan J, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease: Longitudinal case report of motor and nonmotor symptoms [J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(13): 801-805.
-
- 引证本文: 陈文欢, 王威. 神经元核内包涵体病研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(7): 659-663.