

以发作性脑炎为主要表现的成人散发性神经元核内包涵体病一例

李锦师 李兴 颜静 杨娟 王永兵 赵晓晖

【关键词】 脑炎； 神经元； 核内包涵体； 磁共振成像； 病例报告

【Key words】 Encephalitis; Neurons; Intranuclear inclusion bodies; Magnetic resonance imaging; Case reports

Sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease presented with symptoms of paroxysmal encephalitis: one case report

LI Jin-shi¹, LI Xing², YAN Jing¹, YANG Juan¹, WANG Yong-bing³, ZHAO Xiao-hui¹

¹Department of Neurology, ²Department of Ophthalmology, ³Department of General Surgery, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Corresponding author: ZHAO Xiao-hui (Email: zhaoh99990@sina.com)

This study was supported by Shanghai Pudong New Area Health Commission Key Sub-Specialty Construction Project (No. PWZy2020-01).

Conflicts of interest: none declared

患者 男性,68岁。因头痛、呕吐伴发热4天,于2021年7月22日急诊入院。患者于4天前(7月18日)无明显诱因出现全头部剧烈疼痛,伴恶心和喷射状呕吐,但无头晕、视物旋转、肢体活动障碍等症状;之后出现发热,体温最高达39.2℃,热型为回归热,自行服用对乙酰氨基酚0.50g/次(3次/d),连续3天后体温降至正常,未再呕吐但头痛不适感仍存在,7月22日至我院急诊。实验室检查血常规白细胞计数 $12.34 \times 10^9/L$ [($3.50 \sim 9.50$) $\times 10^9/L$]、中性粒细胞比例0.828(0.40~0.75),血清C-反应蛋白(CRP)12mg/L(0~8mg/L);头部CT显示脑白质疏松改变,胸部CT显示双侧肺纹理增粗,腹部CT显示双肾多发结石。遂以“头痛待查,脑炎可能”入院。

患者自发病以来,纳差、精神萎靡,睡眠一般,大小便正常,体重无明显变化;无呼吸道、消化道感染史,无疫苗接种史;曾于2016年4月出差时突发

高热(体温最高39.1℃)、头痛、呕吐、意识障碍,当地医院头部MRI检查显示脑沟、脑裂增宽,脑室系统略有扩大,脑室周围白质呈长T₂信号,考虑“脑萎缩”,1天后症状自行缓解;分别于2019年11月和2021年2月两次以“发作性头痛,头晕伴呕吐”在我院住院治疗,头部DWI均显示右侧额顶叶皮髓质交界区高信号,考虑“脑梗死亚急性期”(图1),经阿司匹林100mg/d和阿托伐他汀20mg/晚口服以及银杏叶提取物注射液70mg/d静脉滴注治疗1周后症状缓解。近2年规律服用阿司匹林100mg/d和阿托伐他汀20mg/晚;近1年来出现渐进性记忆力减退,尤以近记忆减退显著。既往有高血压病史10年,血压最高达180/100mmHg(1mmHg=0.133kPa),规律服用奥美沙坦20mg/d,血压控制于120~140/65~85mmHg。其父70岁时出现认知功能障碍,78岁死亡(死因不详)。

入院后体格检查:体温36.2℃,心率67次/min,呼吸18次/min,血压96/64mmHg。神志清楚,言语流利,定向力、计算力正常,其余脑神经检查未见异常;双侧瞳孔等大、等圆,直径约1.50mm,对光反射灵敏,无眼震;四肢肌力和肌张力正常;双手指鼻试验、快复轮替动作、跟-膝-胫试验稳准,Romberg征、直线交叉步行试验阳性;双侧肢体痛温觉正常,振

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.016

基金项目:上海市浦东新区卫生健康委员会重点亚专科建设项目(项目编号:PWZy2020-01)

作者单位:201299 上海市浦东新区人民医院神经内科(李锦师、颜静、杨娟、赵晓晖),眼科(李兴),普外科(王永兵)

通讯作者:赵晓晖,Email:zhaoh99990@sina.com

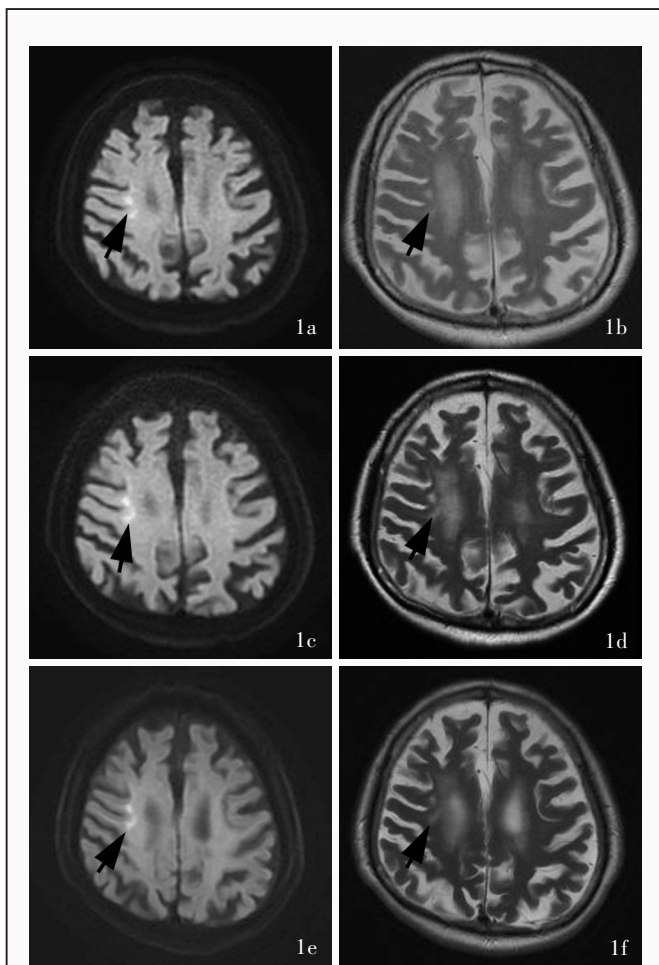


图1 头部MRI显示,右侧额顶叶皮髓质交界区高信号影(箭头所示),3次入院所见基本相同 1a 横断面DWI(2019年11月5日) 1b 横断面T₂WI(2019年11月5日) 1c 横断面DWI(2021年2月4日) 1d 横断面T₂WI(2021年2月4日) 1e 横断面DWI(此次入院:2021年7月26日) 1f 横断面T₂WI(此次入院:2021年7月26日)

Figure 1 MRI showed hyperintensity in the right fronto-parietal cortex-medulla junction (arrows indicate), and basically the same at 3 different time points. Axial DWI on November 5, 2019 (Panel 1a). Axial T₂WI on November 5, 2019 (Panel 1b). Axial DWI on February 4, 2021 (Panel 1c). Axial T₂WI on February 4, 2021 (Panel 1d). Axial DWI on July 26, 2021 (Panel 1e). Axial T₂WI on July 26, 2021 (Panel 1f).

动觉、位置觉减退;四肢腱反射消失,病理征未引出,脑膜刺激征阴性;晨勃消失,大小便正常。简易智能状态检查量表(MMSE)评分为28,其中回忆能力减2分。入院次日(7月23日)行实验室检查,血常规白细胞计数 $6.87 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例0.657;C-反应蛋白1.11 mg/L;风疹病毒(RV)-IgG、巨细胞病毒(CMV)-IgG/IgM阳性,单纯疱疹病毒2型(HSV-2)-IgG/IgM、梅毒螺旋体(TP)抗体、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体、自身免疫性脑炎抗体均阴性;肝肾功能、甲状腺功能以及血清叶酸、维生素B₁和

B₁₂均于正常值范围;拒绝行腰椎穿刺脑脊液检查。脑电图扫描无异常发现;肌电图呈感觉运动神经轻度脱髓鞘损伤,提示多发性周围神经损害。眼科光学相干断层扫描术(OCT)显示极后区色素沉着。入院第5天(7月26日)头部DWI显示右侧额顶叶皮髓质交界区高信号,呈“绸带征”,与前两次住院时MRI所见无明显变化(图1c,1f)。入院第12天(8月2日)取双侧外踝上10 cm处皮肤组织行免疫组化染色(复旦大学附属华山医院病理科),镜下可见汗腺导管上皮细胞胞核内P62阳性的包涵体沉积(图2)。进一步基因检测,由上海昂朴生物科技有限公司行三联重复引物-聚合酶链反应(TP-PCR)联合毛细管电泳检测,NOTCH2NLC基因5'非翻译区(UTR)等位基因1和2鸟嘌呤-鸟嘌呤-胞嘧啶(GGC)重复扩增次数分别为15和99次(图3)。结合临床表现及各项实验室检查结果,诊断为神经元核内包涵体病。入院当日(7月22日)即予阿司匹林100 mg/d和阿托伐他汀20 mg/晚口服以及银杏叶提取物注射液70 mg/d静脉滴注。入院次日头痛、发热症状即完全缓解,颅内感染证据不足,考虑为普通感冒所致,因此未行糖皮质激素治疗。入院第12天(8月2日)根据病理检查结果明确诊断,遂调整治疗药物,予辅酶Q10 20 mg/次(3次/d)、丁苯酞0.10 g/次(3次/d)和多奈哌齐5 mg/d口服,发作性症状消失。患者共住院15天,出院时头痛、恶心、呕吐、发热等症状完全缓解,一般情况尚可,神经系统查体同入院前,日常生活可自理。出院后遵医嘱继续服用辅酶Q10、丁苯酞和多奈哌齐(剂量相同)。出院后1个月(9月7日)门诊随访,自诉偶有发作性头痛、头晕,发作时自行服用对乙酰氨基酚0.50 g/次(3次/d)即可缓解,目前仍在随访中。

讨 论

神经元核内包涵体病(NIID)是一种主要累及中枢和周围神经系统以及内脏器官,并以神经元核内嗜酸性透明包涵体形成为主要病理改变的高度异质性神经系统变性疾病,临床极为罕见^[1]。自1968年首次于行为异常伴共济失调青年男性患者尸检中发现神经元核内包涵体^[2],至1980年正式命名^[3],对该病的认识十分局限。2011年后,以日本名古屋大学Sone等^[4-6]为首的学者做了大量引领性

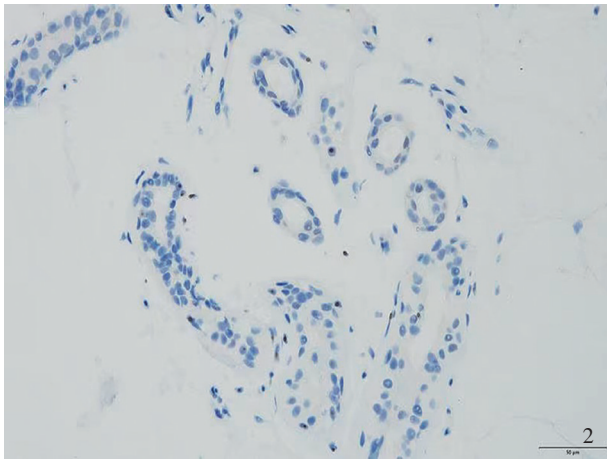


图2 光学显微镜观察显示,汗腺导管上皮细胞核内可见P62表达阳性的包涵体沉积 免疫组化染色(EnVision二步法) ×200

Figure 2 Light microscopy showed P62 positive deposits in the nuclear of sweat gland duct epithelial cells. Immunohistochemical staining (EnVision) ×200

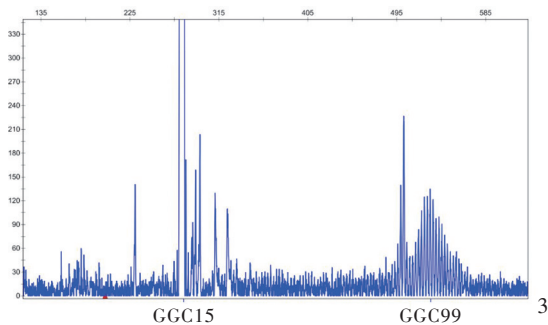


图3 基因检测显示,患者存在NOTCH2NLC基因5'非翻译区GGC重复扩增,分别为15和99次

Figure 3 Gene sequencing showed GGC repeats in the 5' UTR of NOTCH2NLC gene were 15 and 99.

研究,包括描述其临床异质性、确定皮肤组织活检术诊断意义、建立临床诊断流程,并发现部分病例存在遗传学异常等,这些均极大地拓展了临床医师对疾病的理解和认识。三核苷酸胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)重复序列扩增引起的多聚谷氨酰胺(PolyQ)片段相关蛋白异常聚集曾被认为与神经元核内包涵体形成有关^[7],但越来越多的证据表明NOTCH2NLC基因5'非翻译区GGC异常重复扩增才是致病的关键。

依据发病年龄,神经元核内包涵体病可以分为婴幼儿型、青少年型和成人型,东亚地区以成人型多见^[8]。神经元核内包涵体病是一种以病理学诊断为基础方可确诊的疾病,截至2011年基于尸检结果全球仅报道40余例,发病年龄自婴儿至70岁,绝大多数为婴幼儿或青少年^[5]。其临床表现具有高

度异质性,根据受累部位和病变程度,常表现为痴呆、发作性脑炎、锥体束征、锥体外系症状、周围神经症状、自主神经症状等^[9-12],故早期诊断困难,明确诊断主要依靠尸检。近年随着皮肤组织活检术这一创伤小且有效的检查方法在临床应用,神经元核内包涵体病特别是成人型确诊病例数迅速增加,通过皮肤组织活检术可于患者脂肪细胞、纤维母细胞和汗腺细胞中检出核内包涵体,这些包涵体可被泛素染色且在透射电子显微镜下与神经元核内包涵体结构相同^[4]。2016年,Sone等^[1]于*Brain*报告57例成人型神经元核内包涵体病患者临床病理学特点,38例为散发性病例,发病年龄51~76岁,以痴呆为主要症状,其次为瞳孔缩小、共济失调、发作性意识障碍;19例呈家族性发病,40岁以上发病者主要表现为肌无力,40岁以下发病者则以痴呆症状最为突出;并根据上述资料建立了疾病诊断流程图。此类患者头部DWI可见皮髓质交界区高信号影,即皮质下“锯齿征”^[13]或“绸带征”^[14],此为识别神经元核内包涵体病的初步影像学标记。因此,根据认知功能障碍、特征性发作性脑炎以及皮髓质交界区DWI“锯齿征”或“绸带征”,可以提高临床医师对神经元核内包涵体病的诊断能力。通过上述无创性检查方法,截至2021年我国已确诊神经元核内包涵体超过300例^[15]。

本文患者临床表现为发作性脑炎,DWI可见特征性皮髓质交界区“锯齿征”或“绸带征”,皮肤组织活检术检出汗腺导管上皮细胞核内P62阳性的包涵体,且发作时无肢体偏瘫、震颤,头部MRI未见脑积水、广泛白质病变和海马硬化,故神经元核内包涵体病诊断确立。追溯病史,首次发病至此次入院临床均主要表现为发作性意识障碍、发热、头痛、恶心、呕吐等,期间两次入院均以发作性头痛、头晕为首发症状,未予处理1周内症状即完全缓解,与其他以发作性脑炎为表现的成人神经元核内包涵体病患者所观察到的临床特征相一致^[9-10]。虽然此次入院无认知功能障碍(MMSE评分为28),但家属诉其存在间断性记忆力减退,部分日常生活能力障碍;体格检查双侧瞳孔缩小,晨勃消失;电生理学检查提示多发性周围神经病变,支持包括自主神经在内的多系统受累特点;近2年3次DWI检查均显示右侧额顶叶皮髓质交界区高信号影且前后影像学表现基本一致,未出现文献报道的病灶

可随病程的延长向脑后部进展的现象,可能与本文患者病程较短有关^[16-17]。由于神经元核内包涵体病可累及多系统、多器官,临床表现复杂多样,头部 MRI 常表现为皮髓质交界区 DWI 高信号影,故极易误诊为脑梗死。脑梗死通常具有脑血管病危险因素,呈急性发病,临床表现为高级皮质功能损害、语言障碍、中枢性面舌瘫和偏侧肢体运动感觉障碍等,且短期内上述症状无法快速缓解;DWI 高信号并非持续存在,而是随着缺血区坏死、水肿、吸收等出现相应变化。因此,应重视对临床症状和影像学特点的对比分析,而皮髓质交界区持续性 DWI 高信号是神经元核内包涵体病与脑梗死的重要鉴别点。

根据有无家族史,神经元核内包涵体病可以分为散发性和家族性^[8]。家族性病例通常呈常染色体显性遗传,2019 年中国和日本研究团队均发现神经元核内包涵体病与 *NOTCH2NLC* 基因 5' 非翻译区 GGC 重复扩增相关,且这种重复扩增不仅见于家族性患者,亦可见于散发性病例。研究显示,GGC 重复扩增超过 66 次即可导致神经元核内包涵体病,且其重复扩增次数与临床表型有关,而与发病年龄和疾病严重程度无关^[6,18-20]。2021 年,北京大学第一医院回顾 9 例经基因检测确诊的神经元核内包涵体病患者的诊断与治疗经过,8 例以发作性脑炎为主要表现,头部 DWI 可见皮髓质交界区高信号影,且皮肤组织活检均检出嗜酸性包涵体^[21]。然而基于欧洲人群的研究则认为,*NOTCH2NLC* 基因 GGC 重复扩增是神经元核内包涵体病的罕见病因^[22]。本文患者基因检测显示,*NOTCH2NLC* 基因等位基因 1 和 2 GGC 重复扩增分别为 15 和 99 次,理论上可以致病。

神经元核内包涵体病目前尚无特异性治疗方法,未发现可使包涵体消失或神经功能恢复的方法,亦未建立相关诊断标准。究其原因,不仅是由于神经元核内包涵体病存在较大的临床异质性,如特发性震颤、亨廷顿病等的尸检也可检出神经元核内包涵体^[7,23],而且其他神经系统变性疾病也存在 GGC 重复扩增^[18,24-25],因此,神经元核内包涵体病的相关研究仍任重道远。在遵守道德伦理学的前提下,增加对主要表现为认知功能障碍、发作性脑炎的神经系统变性疾病和神经系统遗传性疾病患者行皮肤组织活检术或基因筛查,可能有新的发现。

综上所述,神经科和病理科医师应提高对认知功能障碍、特征性发作性脑炎以及皮髓质交界区

DWI“锯齿征”或“绸带征”的警惕,考虑神经元核内包涵体病的可能,并注意与其他中枢神经系统疾病相鉴别,综合病理学和分子遗传学特征做出正确诊断,识别出更多病例,为临床与基础研究提供更多的病例,促进神经科学的发展。

志谢 衷心感谢复旦大学附属华山医院神经内科奚剑英副教授、病理科高名士医生在疾病诊断过程中的帮助和指导

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N, Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12):3170-3186.
- [2] Lindenberg R, Rubinstein LJ, Herman MM, Haydon GB. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease: a possible residuum of an old herpesvirus infection[J]. *Acta Neuropathol*, 1968, 10:54-73.
- [3] Sung JH, Ramirez-Lassepas M, Mastro AR, Larkin SM. 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, 39:107-130.
- [4] Sone J, Hishikawa N, Koike H, Hattori N, Hirayama M, Nagamatsu M, Yamamoto M, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, Imamura H, Yamada E, Sobue G. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease showing motor-sensory and autonomic neuropathy[J]. *Neurology*, 2005, 65:1538-1543.
- [5] Sone J, Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, Watanabe H, Sobue G. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Neurology*, 2011, 76:1372-1376.
- [6] Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, Mizuguchi T, Hamanaka K, Mori K, Koike H, Hashiguchi A, Takashima H, Sugiyama H, Kohno Y, Takiyama Y, Maeda K, Doi H, Koyano S, Takeuchi H, Kawamoto M, Kohara N, Ando T, Ieda T, Kita Y, Kokubun N, Tsuboi Y, Katoh K, Kino Y, Katsuno M, Iwasaki Y, Yoshida M, Tanaka F, Suzuki IK, Frith MC, Matsumoto N, Sobue G. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in *NOTCH2NLC* associated with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Nat Genet*, 2019, 51:1215-1221.
- [7] Takahashi-Fujigasaki J, Nakano Y, Uchino A, Murayama S. Adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease is not rare in older adults [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16 Suppl 1:51-56.
- [8] Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID): an update[J]. *Brain Nerve*, 2015, 67:199-204.
- [9] Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, Minamitani M, Fujigasaki H, Uchihara T. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with polyglutamine-immunoreactive inclusions [J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99:589-594.
- [10] Wang Y, Wang B, Wang L, Yao S, Zhao J, Zhong S, Cong L, Liu L, Zhang J, Zhang J, Hong D. Diagnostic indicators for adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Clin Neuropathol*, 2020,

- 39:7-18.
- [11] Qin X, Chen H, Zhou C, Wang X, Gao J, Guo N, Wang Y, Li S. Neuronal intranuclear inclusion disease: two case report and literature review[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42:293-296.
- [12] Fu JY, Zhu WH, Mao YT, Gao MS, Wang Y, Chen X. A case of sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease presented with pure autonomic dysfunction[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2021, 54:43-47.[付佳玉, 朱雯华, 茅翼亭, 高名士, 汪寅, 程忻. 临床表现为单纯自主神经受损的神经元核内包涵体病一例[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54:43-47.]
- [13] Chen L, Chen A, Lei S, He L, Zhou M. Teaching neuroimages: the zigzag edging sign of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Neurology*, 2019, 92:e2295-2296.
- [14] Chen WA, Li X, Zhu WQ, Zhang Y, Zhang ZQ. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: a case report and review of literature[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:905-908.[陈为安, 厉向, 朱维谦, 张扬, 张在强. 成人型神经元核内包涵体病一例并文献复习[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:905-908.]
- [15] Lu X, Hong D. Neuronal intranuclear inclusion disease: recognition and update [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128:295-303.
- [16] Han X, Han M, Liu N, Xu J, Zhang Y, Zhang Y, Hong D, Zhang W. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease presenting with typical MRI changes[J]. *Brain Behav*, 2019, 9: e01477.
- [17] Abe K, Fujita M. Over 10 years MRI observation of a patient with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *BMJ Case Rep*, 2017:IDber2016218790.
- [18] Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shirota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiiro Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease[J]. *Nat Genet*, 2019, 51:1222-1232.
- [19] Tian Y, Wang JL, Huang W, Zeng S, Jiao B, Liu Z, Chen Z, Li Y, Wang Y, Min HX, Wang XJ, You Y, Zhang RX, Chen XY, Yi F, Zhou YF, Long HY, Zhou CJ, Hou X, Wang JP, Xie B, Liang F, Yang ZY, Sun QY, Allen EG, Shafik AM, Kong HE, Guo JF, Yan XX, Hu ZM, Xia K, Jiang H, Xu HW, Duan RH, Jin P, Tang BS, Shen L. Expansion of human-specific GGC repeat in neuronal intranuclear inclusion disease - related disorders[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105:166-176.
- [20] Deng J, Gu M, Miao Y, Yao S, Zhu M, Fang P, Yu X, Li P, Su Y, Huang J, Zhang J, Yu J, Li F, Bai J, Sun W, Huang Y, Yuan Y, Hong D, Wang Z. 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, 56:758-764.
- [21] Gu ML, Deng JW, Yu JX, Bai J, Li F, Sun W, Zhou H, Hu Q, Wan ZR, Huang YN, Yuan Y, Wang ZX. Neuronal intranuclear inclusion disease: the clinical features and pathological findings of peripheral tissue biopsy in nine cases with genetic diagnosis [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2021, 54:219-227.[谷牧良, 邓健文, 于佳希, 白静, 李凡, 孙葳, 周红, 呼群, 万志荣, 黄一宁, 袁云, 王朝霞. 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, 54:219-227.]
- [22] Chen Z, Yan Yau W, Jaunmuktane Z, Tucci A, Sivakumar P, Gagliano Taliun SA, Turner C, Efthymiou S, Ibáñez K, Sullivan R, Bibi F, Athanasiou-Fragkouli A, Bourinaris T, Zhang D, Revesz T, Lashley T, DeTure M, Dickson DW, Josephs KA, Gelpi E, Kovacs GG, Halliday G, Rowe DB, Blair I, Tienari PJ, Suomalainen A, Fox NC, Wood NW, Lees AJ, Haltia MJ, Hardy J, Ryten M, Vandrovceva J, Houlden H; Genomics England Research Consortium. Neuronal intranuclear inclusion disease is genetically heterogeneous[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7:1716-1725.
- [23] Mori F, Tanji K, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Optineurin immunoreactivity in neuronal nuclear inclusions of polyglutamine diseases (Huntington's, DRPLA, SCA2, SCA3) and intranuclear inclusion body disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123:747-749.
- [24] Jiao B, Zhou L, Zhou Y, Weng L, Liao X, Tian Y, Guo L, Liu X, Yuan Z, Xiao X, Jiang Y, Wang X, Yang Q, Li C, Zhu Y, Zhou L, Zhang W, Wang J, Li Y, Gu W, Yang J, Xia J, Huang Q, Yin J, Xue J, Duan R, Tang B, Shen L. Identification of expanded repeats in NOTCH2NLC in neurodegenerative dementias[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 89:142.e1-7.
- [25] Sun QY, Xu Q, Tian Y, Hu ZM, Qin LX, Yang JX, Huang W, Xue J, Li JC, Zeng S, Wang Y, Min HX, Chen XY, Wang JP, Xie B, Liang F, Zhang HN, Wang CY, Lei LF, Yan XX, Xu HW, Duan RH, Xia K, Liu JY, Jiang H, Shen L, Guo JF, Tang BS. Expansion of GGC repeat in the human-specific NOTCH2NLC gene is associated with essential tremor [J]. *Brain*, 2020, 143:222-233.

(收稿日期:2022-04-13)

(本文编辑:柏钰)