

伴皮质肿胀的神经元核内包涵体病

张雯丽 葛炎 章悦

【关键词】 核内包涵体； 神经元； 神经变性疾病； 病例报告

【Key words】 Intranuclear inclusion bodies; Neurons; Neurodegenerative diseases; Case reports

Neuronal intranuclear inclusion disease with cortical swelling

ZHANG Wen-li¹, GE Yan², ZHANG Yue²¹Department of Neurology, Shanghai Donglei Brain Hospital, Shanghai 201702, China²Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

ZHANG Wen-li and GE Yan contributed equally to the article

Corresponding author: ZHANG Yue (Email: zygadene@163.com)

This study was supported by Shanghai Municipal Health Commission (No. 202040444).

Conflicts of interest: none declared

病历摘要

患者 男性, 46 岁。主因头痛、意识障碍和肢体乏力 1 天, 于 2021 年 12 月 4 日急诊入复旦大学附属华山医院。患者 1 天前(2021 年 12 月 3 日)午餐时(约 12:00)饮用含枸杞、人参、桂皮和陈皮等成分的药酒(既往未饮用过)后, 于 16:00 出现头痛, 表现为全头部钝痛且难以忍受, 伴情绪暴躁, 无恶心、呕吐等症状, 卧床休息, 约 21:00 家属发现其出现意识模糊, 对答不切题, 伴行走不稳, 至次日清晨(约 6:00)仍神志不清, 强呼唤可以睁眼, 并出现低热(37.5℃)。遂于 12 月 4 日约 15:00 至复旦大学附属华山医院急诊就诊。既往于 2020 年 12 月接受肠息肉黏膜剥离术, 术后恢复尚可; 2018 年末无明显诱因出现发作性心前区憋闷, 发作时自觉 2~3 s 意识丧失, 随后自行恢复, 伴双手颤抖, 可持续 3~5 min, 发作期间否认恶心、呕吐、头晕或黑蒙, 冠状动脉造影未见异常; 2019 年 1 月头部 MRI 提示“脱髓鞘病变”(图 1), 未予特殊治疗; 2014 年发现高血压病, 血

压最高达 150/90 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 规律服用氨氯地平(5 mg/d), 血压控制良好; 2011 年曾患脑梗死, 家属诉外院脑血管造影可见右大脑中动脉 M1 段轻度狭窄伴侧支循环形成(影像学资料已丢失), 规律服用氯吡格雷(75 mg/d)和西洛他唑(100 mg/次、2 次/d)抗血小板治疗 3 个月后改为氯吡格雷 75 mg/d 长期规律口服。有饮酒史, 间断饮酒, 无成瘾, 无吸烟史; 家族史无特殊。

急诊诊断与治疗经过 (1)体格检查: 患者身高 175 cm, 体重 98 kg, 体温 36.9℃, 脉搏 88 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 142/99 mm Hg; 昏睡[Glasgow 昏迷量表(GCS)评分为 9 分, 睁眼 3 分、言语 2 分、运动 4 分], 呼之可应, 但对答不切题, 查体欠合作; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 1 mm, 对光反应迟钝; 四肢肌力 3⁺级、肌张力降低, 四肢腱反射减弱, 余未见明显阳性体征。(2)实验室检查: 血常规白细胞计数 $12.41 \times 10^9/L$ [(3.50~9.50) $\times 10^9/L$], 中性粒细胞绝对值为 $9.92 \times 10^9/L$ [(1.80~6.30) $\times 10^9/L$], 中性粒细胞百分比 79.90% (40%~75%), 淋巴细胞百分比为 14.20% (20%~50%), 血清钾 3.30 mmol/L (3.50~5.30 mmol/L)。腰椎穿刺脑脊液压力为 200 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81×10^{-3} kPa, 80~180 mm H₂O), 蛋白定量为 815 mg/L (150~450 mg/L), 白细胞介素(IL)-6 115 pg/ml (<5.40 pg/ml), IL-8 1348.40 pg/ml (<20.60 pg/ml); 隐球菌乳胶凝集试验呈阴性; 脑脊液第二代测序(NGS)未发现真菌、病毒、寄生虫和不

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.10.014

基金项目: 上海市卫生健康委员会资助项目(项目编号: 202040444)

作者单位: 201702 上海冬雷脑科医院神经内科(张雯丽); 200040 上海, 复旦大学附属华山医院神经内科(葛炎, 章悦)

张雯丽与葛炎对本文有同等贡献

通讯作者: 章悦, Email: zygadene@163.com

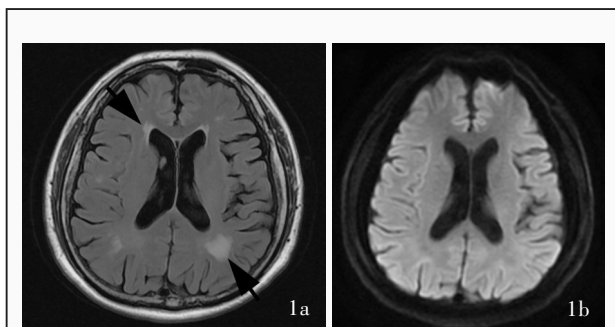


图 1 2019 年 1 月头部影像学所见 1a 横断面 FLAIR 成像显示, 双侧侧脑室角周围少量脑白质高信号(箭头所示) 1b 横断面 DWI 未见异常

Figure 1 Brain MRI findings in January 2019 Axial FLAIR showed a small amount of white matter hyperintensities around the corner of bilateral lateral ventricles (arrows indicate, Panel 1a). Axial DWI showed no abnormalities (Panel 1b).

典型致病菌;脑脊液细胞学、脑脊液脱髓鞘病变相关抗体[抗水通道蛋白 4(AQP4)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体]和自身免疫性脑炎相关抗体[抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 1 和 2(AMPA1 和 AMPAR2)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LGI1)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)、 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)、IgLON5、二肽基肽酶样蛋白(DPPX)、代谢型谷氨酸受体 5 型(mGluR5)抗体]均阴性。外送(上海金域医学检验所有限公司)血清和尿液毒物检测及重金属检测均呈阴性。(3)影像学检查:头部 CT 显示双侧额顶叶及侧脑室旁多发腔隙性梗死灶,脑白质变性;胸部 CT 显示双肺下叶炎症,少量胸腔积液;上腹部和下腹部 CT 未见明显异常。头部 MRI 可见左侧大脑皮质肿胀,FLAIR 成像和 DWI 呈高信号,类似“花边征”,以及侧脑室旁多发脑白质高信号(图 2),增强扫描无明显强化。头部 MRA 显示右大脑中动脉远端分支较对侧稍稀疏;MRV 和磁敏感加权成像(SWI)未见明显异常。颈动脉超声未见明显异常。(4)神经电生理检测:脑电图异常,可见双侧大脑半球、额颞顶枕区大量散在和阵发性 4~7 Hz θ 波,2~3 Hz δ 波。急诊考虑抗体阴性的自身免疫性脑炎或病毒性脑炎,静脉滴注更昔洛韦(0.25 g/次、2 次/d,×14 d)、静脉注射免疫球蛋白[0.40 g/(kg·d),×5 d]及营养支持治疗,但病情未见明显好转,仍意识不清,遂于 12 月 13 日收入神经内科住院治疗。

入院后诊断与治疗经过 初步诊断考虑为抗体阴性的自身免疫性脑炎,鉴别诊断主要包括病毒

性脑炎、线粒体脑病及克-雅病等。继续予以更昔洛韦(0.25 g/次、2 次/d),加用甲泼尼龙(500 mg×5 d、240 mg×5 d、120 mg×5 d、80 mg×5 d),然后改为口服醋酸泼尼松 60 mg/d,每周序贯减量 5 mg),经治疗 1 周后意识好转。12 月 20 日查体:可遵医嘱闭目、伸舌和活动手指,但是表达困难,情绪暴躁,四肢肌力 3 级,腱反射减弱,病理征阴性。影像学检查:2021 年 12 月 29 日复查头部 MRI 与 2021 年 12 月 7 日相仿。2022 年 1 月中旬患者可于搀扶下下床行走,精神行为异常较前减轻。再次查体:可遵医嘱,反应迟钝,表达困难,四肢肌力 4 级。实验室检查:咽部分泌物 NGS 测序检出 EB 病毒 4 型(EBV4)序列数为 11 413 条,EBV7 型序列数 1420 条。血液串联质谱分析,丙酰肉碱/乙酰肉碱比值为 0.23(0.02~0.20)。尿液串联质谱分析,丙酮酸为 32.90 μ mol/L(0~30 μ mol/L),提示酮尿。影像学检查:于 2022 年 1 月 23 日行全身 18 F-FDG PET 显像,左侧大脑半球低代谢,余未见明显异常。2022 年 2 月 7 日患者突发双眼黑蒙持续数小时后好转,2022 年 2 月 9 日复查头部 MRI 显示左侧大脑半球多发脑白质高信号,以额颞顶枕叶为主,皮质肿胀较前好转(图 3)。病理学检查(2022 年 2 月 3 日):右侧外踝部 1 cm×1 cm 皮肤组织活检可见 P62 阳性的核内包涵体(图 4)。基因检测(上海金域医学检验所有限公司):重复引物聚合酶链反应(RP-PCR)显示,NOTCH2NLC 基因的 1 个等位基因 GGC 重复次数为 126 次(图 5),全外显子组测序(WES)和线粒体 DNA 未见明显异常。最终明确诊断为神经元核内包涵体病。患者共住院 60 天,出院时反应稍迟钝,语言不流利,可于搀扶下行走。出院后于当地医院进行康复训练,2022 年 4 月中旬电话随访,患者言语不清及肢体无力症状较前好转,可自行下床、行走,生活可自理。

临床讨论

神经内科主治医师 患者为 46 岁男性,急性发病,急性病程,发病初期伴发热,发病前有药酒饮用史,既往有高血压及脑梗死病史;主要症状为神志不清及头痛,伴情绪暴躁及四肢乏力;体格检查呈昏睡,双侧瞳孔直径 1 mm,对光反应迟钝,四肢肌力下降、肌张力降低、腱反射减弱。定位诊断:神志不清及情绪障碍定位于双侧高级皮质中枢及边缘系统,针尖样瞳孔定位于自主神经,四肢肌力和肌张力降低、腱反射减弱定位于周围神经。定性诊断:

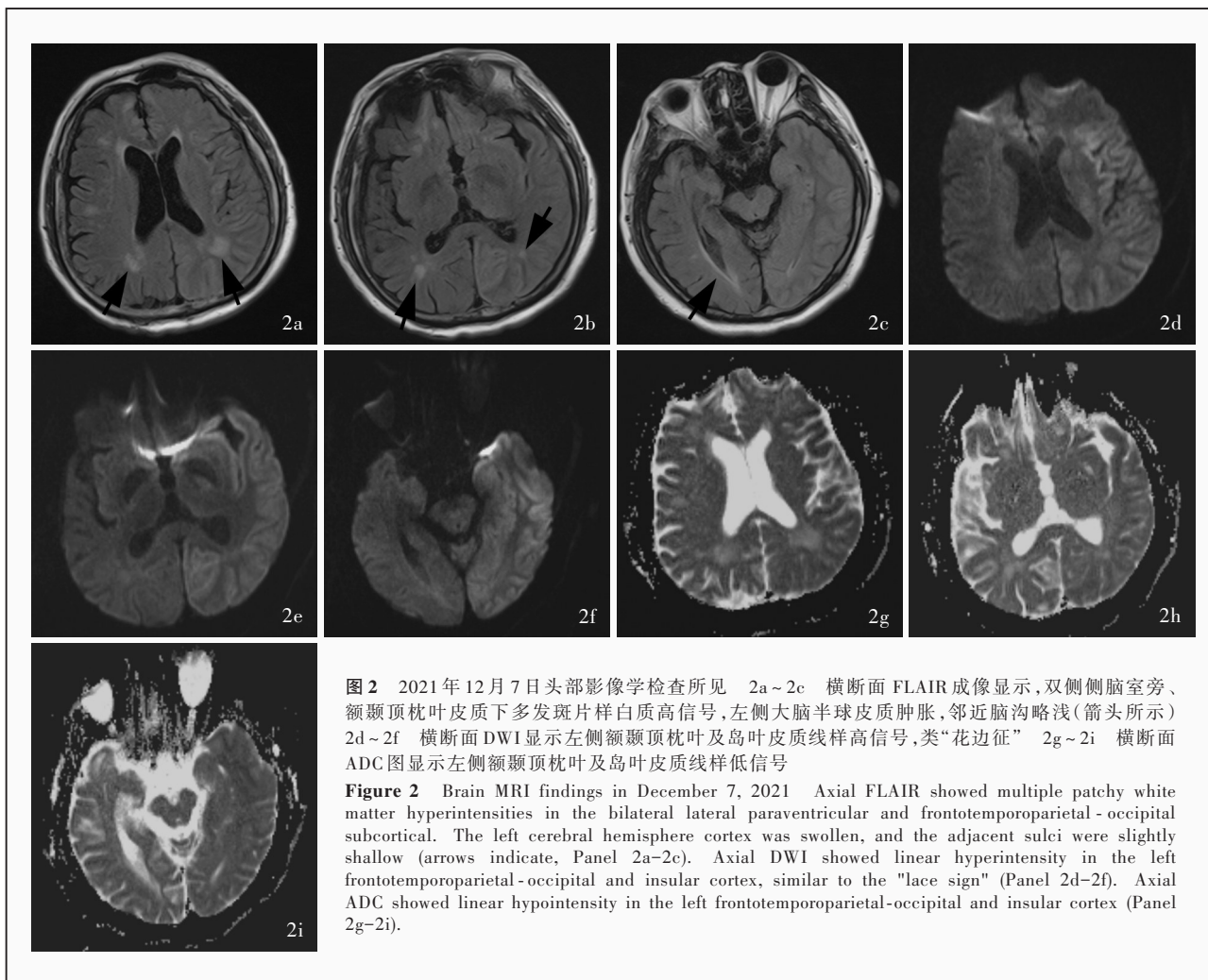


图2 2021年12月7日头部影像学检查所见 2a~2c 横断面 FLAIR 成像显示,双侧侧脑室旁、额颞顶枕叶皮质下多发斑片样白质高信号,左侧大脑半球皮质肿胀,邻近脑沟略浅(箭头所示) 2d~2f 横断面 DWI 显示左侧额颞顶枕叶及岛叶皮质线样高信号,类“花边征” 2g~2i 横断面 ADC 图显示左侧额颞顶枕叶及岛叶皮质线样低信号

Figure 2 Brain MRI findings in December 7, 2021 Axial FLAIR showed multiple patchy white matter hyperintensities in the bilateral lateral paraventricular and frontotemporoparietal-occipital subcortical. The left cerebral hemisphere cortex was swollen, and the adjacent sulci were slightly shallow (arrows indicate, Panel 2a-2c). Axial DWI showed linear hyperintensity in the left frontotemporoparietal-occipital and insular cortex, similar to the "lace sign" (Panel 2d-2f). Axial ADC showed linear hypointensity in the left frontotemporoparietal-occipital and insular cortex (Panel 2g-2i).

急性病程,初期伴发热,发病前有药酒饮用史,中枢神经、周围神经及自主神经均受累,因此中毒性脑病可能性较大,代谢性、感染性、免疫性和血管性脑病亦不能排除。(1)中毒性或代谢性脑病:患者起病急骤,发病当天饮用药酒,考虑中毒性脑病可能性大,但血常规、血糖、血酮、血气分析、肝肾功能、血氨,以及外送尿液样本毒物检测及重金属检测均正常,中毒性或代谢性脑病依据不足,且患者脱离可疑毒源后症状未见缓解,因此中毒性脑病的证据不足。(2)感染性疾病:急性病程,发病次日伴发热,故需鉴别,但脑脊液仅见蛋白定量稍升高,脑脊液常规、隐球菌乳胶凝集试验及 NGS 测序均正常,予足疗程抗病毒治疗后症状无明显好转,因此感染性疾病依据不足。结合影像学表现,朊病毒感染如克-雅病不能除外,但激素治疗有效不支持朊病毒病的诊断。(3)免疫性疾病:支持点为给予激素及免疫球蛋白治疗后症状好转,头部 MRI 提示脑皮质肿胀,符

合脑炎的表现;不支持点为系统性免疫检查、脱髓鞘、自身免疫性脑炎抗体正常,以及全身 PET/CT 未提示高代谢,但抗体阴性的自身免疫性脑炎不能除外。(4)血管性脑病:虽急性发病,既往曾有高血压病史,但此次发病时头部 DWI 高信号范围不符合颅内单支动脉血管分布,且头部 MRA、MRV 及颈动脉超声未见明显异常,故排除血管性脑病。(5)遗传性疾病:追问患者无家族遗传性疾病病史,影像学表现为脑皮质肿胀,类“花边征”,较符合线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作表现,但外送线粒体基因检测和 WES 测序均阴性,因此遗传性疾病证据不足,必要时需要病理学检查进一步明确诊断。

神经科教授 患者中年男性,因头痛、意识障碍和肢体乏力 1 天就诊。发病前有药酒饮用史,既往有发作性胸闷、意识障碍及上肢震颤史,查体发现脑皮质损害范围较广,除中枢神经系统损害外,周围神经及自主神经均受累。头部 MRI 提示脑白

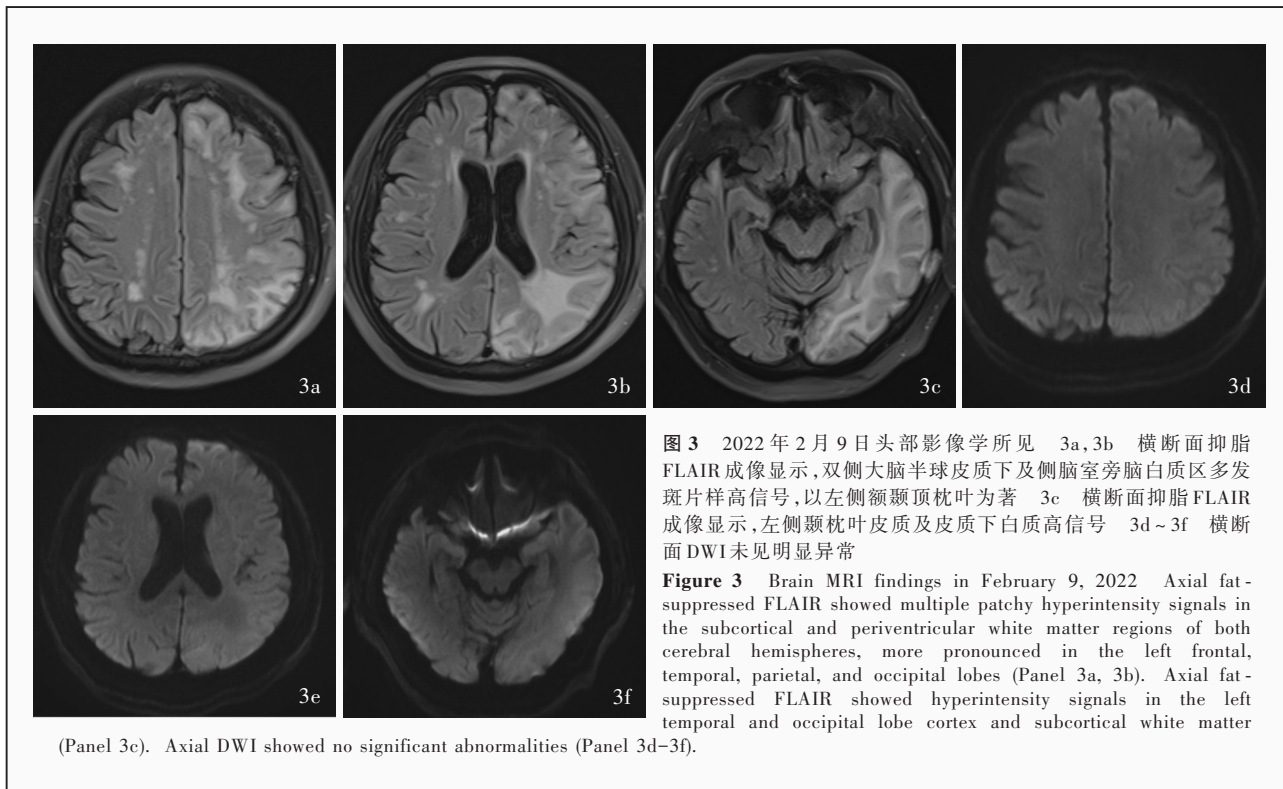


图 3 2022 年 2 月 9 日头部影像学所见 3a, 3b 横断面抑脂 FLAIR 成像显示, 双侧大脑半球皮质下及侧脑室旁脑白质区多发斑片样高信号, 以左侧颞顶枕叶为著 3c 横断面抑脂 FLAIR 成像显示, 左侧颞枕叶皮质及皮质下白质高信号 3d~3f 横断面 DWI 未见明显异常

Figure 3 Brain MRI findings in February 9, 2022 Axial fat-suppressed FLAIR showed multiple patchy hyperintensity signals in the subcortical and periventricular white matter regions of both cerebral hemispheres, more pronounced in the left frontal, temporal, parietal, and occipital lobes (Panel 3a, 3b). Axial fat-suppressed FLAIR showed hyperintensity signals in the left temporal and occipital lobe cortex and subcortical white matter

(Panel 3c). Axial DWI showed no significant abnormalities (Panel 3d-3f).

质多发病变及左侧大脑半球皮质肿胀, DWI 提示左侧大脑半球沟回弥散受限, 类“花边征”, 但其余辅助检查无特别发现, 给予激素冲击治疗后症状逐渐好转, 但影像上脑白质病变仍持续进展, 这样的定位组合和临床转归应警惕神经元核内包涵体病之可能, 最终依靠皮肤组织活检及 *NOTCH2NLC* 基因检测明确诊断为神经元核内包涵体病。应注意的是, *NOTCH2NLC* 基因变异呈动态性, WES 测序无法检测到该类型突变。该病除累及神经系统, 也可累及肌肉、消化道和肾脏等多个器官和系统, 是神经内科罕见的遗传性疾病, 由于临床表现多样, 导致临床识别及诊断相对困难。分析患者此次发病的症状、体征及既往病史, 结合影像学表现, 可能富有经验的临床医师会考虑神经元核内包涵体病的可能, 由于该病诊断需要依靠病理学及基因检测支持, 加之发病前患者有药酒饮用史及激素治疗有效的现象, 可能对疾病诊断存在干扰。既往史的追问、详细的体格检查, 以及影像学的动态随访对该病的早期诊断有重大意义。

讨 论

神经元核内包涵体病 (NIID) 是一种主要累及神经系统、肌肉、消化道和肾脏等多个器官和系统

的罕见遗传性疾病^[1]。1968 年, Lindenberg 等^[2]报告 1 例儿童期发病以共济失调为主要临床表现的男性患儿, 最终死于肺炎, 尸检在其神经元和内脏细胞中均发现核内包涵体 (INIs), 当时对该包涵体的具体性质还缺乏深刻认识。1980 年, Sung 等^[3]报告 1 例女性患者, 主要表现为进行性退行性神经病变, 尸检发现在其中枢神经、周围神经, 以及自主神经系统中分布着大量的嗜酸性核内包涵体。此后, 类似病例通过尸检、直肠或周围神经组织活检被逐渐认识^[4], 尽管核内包涵体也可见于非神经细胞, 但其主要临床表现以神经系统受累为主, 故命名为神经元核内包涵体病。依据发病年龄可分为婴幼儿型、青少年型和成人型神经元核内包涵体病。我国病例报道主要以成人型为主, 青少年型及婴幼儿型仅见个案报道, 多数成人型患者首次诊断时间约为 60 岁^[5-6]。

神经元核内包涵体病的临床表现多样且缺乏特异性, 因此临床识别困难, 主要表现为认知功能障碍、发作性脑病、自主神经功能障碍、肢体震颤、小脑性共济失调、帕金森综合征、偏头痛发作、视力减退和周围神经病等。发作性脑病是成人型神经元核内包涵体病的典型症状之一, 主要症状有突发性意识障碍、谵妄或精神症状。神经元核内包涵体病

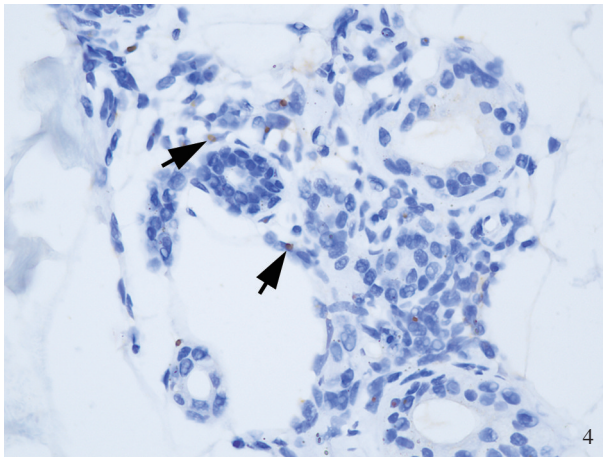
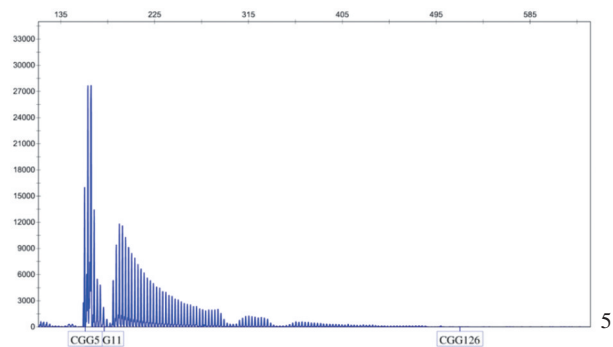


图4 皮肤组织活检光学显微镜显示,P62阳性的核内包涵体(箭头所示) 泛素和P62蛋白染色 ×400

Figure 4 Biopsy findings P62 positive INIs could be seen on skin (arrows indicate). Ubiquitin and P62 protein staining ×400

图5 RP-PCR检测显示,*NOTCH2NLC*基因的1个等位基因GGC重复次数为126次

Figure 5 RP - PCR showed one allele of *NOTCH2NLC* gene had a GGC repeat count of 126 times.



反复发作诱因尚不清楚,应激事件如创伤后应激障碍(PTSD)或严重身体创伤后可能发病,提示细胞应激可能与发病有关^[6]。病理学诊断是明确诊断的“金标准”,2011年,Sone等^[7]总结7例神经元核内包涵体病患者的皮肤组织活检结果,发现皮肤组织内也存在嗜酸性包涵体,提示皮肤组织活检可以辅助诊断,从而简化该病的诊断方法。2020年的一项研究发现,*NOTCH2NLC*基因5'-非翻译区GGC重复扩增参与神经元核内包涵体病的发病,GGC重复次数>60次为异常扩增^[8]。本文病例基因检测发现,*NOTCH2NLC*基因GGC重复次数为126次,明确诊断为神经元核内包涵体病。但未进行AL PCR检测,GGC重复次数可能不甚准确。

神经元核内包涵体病的头部MRI表现特异性较高,病变多发生于皮质髓质交界区,呈对称性或不对称性,一般额叶最先受累,随后向颞叶及枕叶扩展,大部分病例在DWI表现为持续性高信号^[9],也有部分病例在随访1~5年后DWI高信号逐渐消失,但临床症状未见改善^[10-11]。近年来陆续有报道发现,部分神经元核内包涵体病患者的头部MRI以大脑皮质肿胀为主要表现,多在临床急性发作时出

现。因急性期皮质肿胀,DWI呈现类“花边征”,早期易误诊为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)。2022年报道1例以先兆性偏头痛发作为主要表现的神经元核内包涵体病患者,因早期头部DWI出现皮质肿胀及运动后血清乳酸升高,早期诊断为MELAS,但线粒体基因检测阴性,最终依靠*NOTCH2NLC*基因检测阳性明确诊断为神经元核内包涵体病^[12]。Liang等^[13]报告的35例神经元核内包涵体病患者中4例存在皮质肿胀,其中1例因早期无皮质髓质交界处白质病变,仅出现皮质肿胀,误诊为MELAS。MELAS是以脑卒中样发作、癫痫发作、肌肉无力、运动不耐受和头痛为主要表现的系统性遗传性疾病,大部分患者伴血清和(或)脑脊液乳酸水平升高,急性期头部DWI显示病灶位于皮质和皮质下,多弥散受限,皮质受累尤为明显,病灶不符合颅内单支大动脉分布。故在病史、体格检查及影像学检查方面,MELAS与神经元核内包涵体病存在很多重叠及相似之处,在线粒体基因、*NOTCH2NLC*基因及皮肤组织活检结果未回报的情况下,早期鉴别诊断较为困难^[14-18]。有学者提出,如果皮质肿胀后出现脑白质高信号,应高度怀疑神经

元核内包涵体病,并认为这是神经元核内包涵体病相对特异的动态演变^[16]。回顾本文患者既往史,曾多次出现发作性胸闷、意识障碍及双手颤抖,考虑自主神经发作之可能;由于早期头部 MRI 表现为小范围的脑白质病变,头部无皮质髓质交界区特异性表现,仅出现皮质肿胀,故临床易诊断为 MELAS,最终依靠线粒体基因、NOTCH2NLC 基因及皮肤组织活检结果来明确诊断,随访患者的影像学表现后期逐渐出现皮质髓质交界区的白质病变,与以上研究结果相一致。伴皮质肿胀的神经元核内包涵体病除与 MELAS 相鉴别外,还需与脆性 X 相关震颤/共济失调综合征(FXTAS)、克-雅病(CJD)及抗体阴性的自身免疫性脑炎相鉴别。FXTAS 典型的 MRI 表现为侧脑室周围、脑深部白质及胼胝体压部高信号,与神经元核内包涵体病的影像学特点相类似,且神经元、神经胶质细胞及体细胞也可见嗜酸性核内包涵体,需检测 FMRI 基因 GGC 扩增以排除 FXTAS^[19]。克-雅病是人类朊病毒病的一种常见形式,中位发病年龄约为 60 岁,呈亚急性或慢性病程,进行性认知功能障碍为其最常见的临床表现,DWI 表现为“花边征”或“绸带征”,脑电图的三相波及脑脊液 14-3-3 蛋白阳性可辅助诊断^[20]。

综上所述,本文报道 1 例以发作性脑病发病的神经元核内包涵体病患者,头部 MRI 表现酷似脑炎或 MELAS,未发现提示神经元核内包涵体病的皮质髓质交界区弥散性高信号。对于拟诊脑炎或 MELAS 但缺乏充分证据的患者,应警惕神经元核内包涵体病之可能,必要时行皮肤组织活检和 NOTCH2NLC 基因检测以明确诊断。

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, Mastri 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] Li J, Mao CH, Gao J. Research progress in neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2019, 52:437-440. [李洁, 毛晨晖, 高晶. 神经元核内包涵体病研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52:437-440.]
- [5] Zhao J, Han XS, Li G, Liu N, Zheng WF, Hong DJ, Zhang JW, Cui YM. Diffuse neuronal intranuclear inclusion disease in adults: two cases [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99:2557-2558. [赵静, 韩新生, 李改, 刘宁, 郑伟锋, 洪道俊, 张杰文, 崔月梅. 成人发病的散发型神经元核内包涵体病二例[J]. 中华医学杂志, 2019, 99:2557-2558.]
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Aoyagi Y, Taya M, Ohashi M, Saitoh E. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with dysphagia: a report of three cases [J]. Neurocase, 2020, 26:252-257.
- [10] Kawarabayashi T, Nakamura T, Seino Y, Hirohata M, Mori F, Wakabayashi K, Ono S, Harigaya Y, Shoji M. Disappearance of MRI imaging signals in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. J Neurol Sci, 2018, 388:1-3.
- [11] Chen L, Wu L, Li S, Huang Q, Xiong J, Hong D, Zeng X. A long time radiological follow-up of neuronal intranuclear inclusion disease: two case reports [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97:e13544.
- [12] Xie F, Hu X, Liu P, Zhang D. A case report of neuronal intranuclear inclusion disease presenting with recurrent migraine-like attacks and cerebral edema: a mimic of MELAS [J]. Front Neurol, 2022, 13:837844.
- [13] Liang H, Wang B, Li Q, Deng J, Wang L, Wang H, Li X, Zhu M, Cai Y, Wang Z, Yuan Y, Fang P, Hong D. Clinical and pathological features in adult-onset NIID patients with cortical enhancement [J]. J Neurol, 2020, 267:3187-3198.
- [14] Hong DJ, Wang ZX. Neuronal intranuclear inclusion disease revisiting [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2020, 53:741-745. [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, 53:741-745.]
- [15] Guo X, Wang Z, Li F. Diffuse cortical injury and basal ganglia high signals on diffusion-weighted imaging in neuronal intranuclear inclusion disease [J]. JAMA Neurol, 2022, 79:1200-1201.
- [16] Zhou L, Luan X, Chen S, Liu J. Encephalitic episodes followed by leukoencephalopathy: a novel indication for neuronal intranuclear inclusion-body disease [J]. J Clin Neurol, 2020, 16:494-496.
- [17] Kikumoto M, Nezu T, Shiga Y, Motoda A, Toko M, Kurashige T, Ueno H, Takahashi T, Morino H, Sone J, Iwasaki Y, Sobue G, Maruyama H. Case of neuronal intranuclear inclusion disease with dynamic perfusion changes lacking typical signs on diffusion-weighted imaging [J]. Neurol Genet, 2021, 7:e601.

- [18] Ren GL, Zeng QY, Zhou K, Chen Y, Wang YQ. Sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: a clinical analysis of two cases[J]. Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi, 2019, 18: 609-612.[任光丽, 曾庆意, 周凯, 陈勇, 汪咏秋. 二例成年散发型神经元核内包涵体病临床分析[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18:609-612.]
- [19] Lim SY, Ishiura H, Ramli N, Shibata S, Almansour MA, Tan AH, Houlden H, Lang AE, Tsuji S. Adult - onset neuronal intranuclear inclusion disease mimicking Fragile X - associated tremor - ataxia syndrome in ethnic Chinese patients [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 74:25-27.
- [20] Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14 - 3 - 3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2012, 79:1499-1506.

(收稿日期:2024-09-12)

(本文编辑:袁云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的具体要求如下:

1. 作者署名 作者应是参与文稿专题研究工作的主要人员,应对全文内容负责,并能根据编辑部的修改意见进行核修,是论文的法定主权人和责任者。作者署名的次序应按参加者对论文的贡献大小排序。排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改。对仅参与提供资金或收集资料者不能列为作者;仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。集体署名的文章,必须明确该文的主要负责人(执笔者)。作者中若有外籍作者,应征得本人同意,并有证明信。对协助工作或提供资料、材料者,可放在文后致谢,但亦应事先征得被感谢人的同意。作者单位名称(应写全称)及邮政编码脚注于文章首页左下方,同时应注明通讯作者姓名及其 Email 地址。

2. 关键词选取 论著类稿件均应标引 3~5 个关键词。关键词请尽量选取美国国立医学图书馆编辑的最新版 *Index Medicus* 中医学主题词表 (*MeSH*) 内所列的词。若最新版 *MeSH* 中尚无相应的词,可根据树状结构表选取最直接的上位主题词,必要时可采用习用的自由词排列于最后。关键词中的缩写词应按 *MeSH* 还原为全称。

3. 基金项目著录 论文所涉及的课题如为国家或部、省级等基金项目或属攻关项目,应脚注于文题页左下方,并在圆括号内注明其项目编号,如:“基金项目:xxxx(项目编号:xxxx)”。基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称书写,多项基金项目应以“;”隔开并逐条列出。并附基金项目证明复印件。由厂商赞助的课题应在资金来源处注明。

4. 摘要撰写 论著类稿件须附中、英文摘要。摘要的内容必须包括研究背景 (Background) 或目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 及结论 (Conclusions) 共四部分。一般采用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等主语,不列图、表,不引用文献,不加评论和解释。摘要应客观、如实地反映文章原文,不得添加原文中所没有的内容。中文摘要以不超过 800 字为宜,英文摘要应与中文摘要相对应。英文摘要中应提供正式对外交流的英文单位名称。其他各类稿件均应附简要的中英文摘要,摘要内容要客观全面地反映文章的中心内容,中英文摘要内容要一致。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示近似服从正态分布的计量资料,采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示呈偏态分布的计量资料;采用相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于 20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出 95%CI。