



电子、语音版

·临床研究·

## 非典型临床表现的成人型神经元核内包涵体病： 幻听、妄想与急性肌力下降

刘江华, 李聪颖, 孙鑫瑶, 于丽颖, 包忠蕾  
大庆油田总医院, 黑龙江 大庆 163001

**摘要:** 该文报道了2例成人型神经元核内包涵体病(NIID)患者的临床表现和影像学特征。患者年龄分别为70岁和72岁, 其中, 1例以幻听、妄想等精神症状为首发症状, 另1例以急性意识障碍与下肢瘫痪为首发症状。头部磁共振成像均显示双侧额、顶、枕叶皮髓质交界区对称性曲线样弥散加权成像高信号“绸带征”, 其中1例随访中出现小脑“鸡冠花样”高信号, 提示疾病进展。基因检测1例显示 *NOTCH2NLC* 基因 GGC 重复次数为93次(全突变范围), 支持NIID诊断。NIID的临床表现异质性强, 易被误诊, 结合特征性影像与基因检测可显著提高诊断准确性。建议对疑似患者尽早进行影像学及基因检测, 必要时辅以皮肤活检, 以实现早期诊断与早期干预。

**关键词:** 神经元核内包涵体病; 神经变性疾病; 脑白质病变; *NOTCH2NLC* 基因

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.05.007

### Adult - onset neuronal intranuclear inclusion disease with atypical clinical manifestations: auditory hallucinations, delusions, and acute muscle strength reduction

LIU Jianghua, LI Congying, SUN Xinyao, YU Liying, BAO Zhonglei  
Daqing Oilfield General Hospital, Daqing, Heilongjiang 163001, China  
Corresponding author: BAO Zhonglei, Email: neuhrb2017@163.com

**Abstract:** This article reports the clinical manifestations and imaging features of two patients with adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). The two patients were aged 70 and 72 years, respectively. One patient had the initial symptoms of mental symptoms including auditory hallucinations and delusions, while the other patient had the initial symptoms of acute disturbance of consciousness and lower limb paralysis. Brain magnetic resonance imaging showed symmetric curvilinear hyperintensities along the corticomedullary junction in the frontal, parietal, and occipital lobes on diffusion weighted imaging in both cases, which was known as the “ribbon sign”, and one patient developed “cockscorn-like” hyperintensities in the cerebellum during follow-up, which suggested disease progression. Genetic testing identified 93 GGC repeats in the *NOTCH2NLC* gene in one patient, confirming full-penetrance mutation and supporting the diagnosis of NIID. NIID shows strong heterogeneity in clinical manifestations and is easily misdiagnosed, and combination with imaging features and genetic testing can significantly enhance diagnostic accuracy. Imaging examination and genetic testing should be performed for suspected patients as early as possible, and skin biopsy can be performed when necessary to achieve early diagnosis and intervention.

**Keywords:** neuronal intranuclear inclusion disease; neurodegenerative diseases; leukoencephalopathy; *NOTCH2NLC* gene

基金项目: 黑龙江省卫生健康委员会科技计划(20220303071099)。

收稿日期: 2025-04-03; 修回日期: 2025-09-15

作者简介: 刘江华(1973—), 女, 主任医师, 硕士, 主要从事脑血管病、帕金森病等研究。Email: dqlcf2007@sina.com。

通信作者: 包忠蕾(1981—), 女, 主任医师, 硕士, 主要从事神经免疫性疾病的研究。Email: neuhrb2017@163.com。

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种非常罕见的疾病,发病率尚不明确<sup>[1]</sup>。临床表现多样,包括认知障碍、自主神经系统障碍、锥体外系症状、周围神经病变、精神行为异常等<sup>[2-3]</sup>。可累及多系统,受累系统程度不同,临床上也表现出一定的差异性,根据临床症状的不同,一般可将NIID分为痴呆型、帕金森型和肌无力型<sup>[4]</sup>。成人NIID多以认知障碍为主诉而就诊。

在NIID的早期研究阶段,诊断主要依赖尸检、直肠活检与神经活检。随后的研究表明,皮肤活检中嗜酸性粒细胞P62阳性细胞核检测也可用于NIID的病理诊断<sup>[5]</sup>。随着影像学技术的进步,头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查显示皮质髓质交界处存在弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)高信号<sup>[6]</sup>。表现为DWI序列上皮髓质交界处(U型纤维)呈高信号。随着疾病进展,病灶通常沿皮质带向后延伸,但并不向髓质深部侵犯,这一征象被命名为“皮质下绸带征”<sup>[7]</sup>。另外,这种DWI高信号可能为血管源性水肿,使其形态上呈“鸡冠花征”<sup>[8]</sup>,可成为NIID临床诊断的重要线索。尽管NIID的发病机制尚不明确,但有学者对大型NIID家族进行遗传图谱分析时发现,*NOTCH2NLC*基因5'端区域存在GGC重复扩增,在其他8个家系和40例散发病例中也观察到类似变异<sup>[9]</sup>。这种重复扩增导致以神经系统损害为主,并累及多系统多器官<sup>[10]</sup>。这为NIID发病机制的探索提供了新视角,自此*NOTCH2NLC*基因中GGC重复扩增被确认为NIID的遗传病因。由于NIID具有高度异质性和多系统症状,在临床实践中的诊断仍具有一定难度。头部MRI的DWI高信号是NIID的重要影像学指标,若患者缺乏典型MRI改变,则临床表现如痴呆、帕金森样行为以及人格改变等三联征可作为诊断的线索。对于不具备典型三联征或DWI高信号的患者,皮肤或其他组织病理学检查中观察到的核内包涵体仍可提示NIID的可能。一旦怀疑NIID,应进行*NOTCH2NLC*基因中GGC重复的检测以确认或排除诊断。

鉴于NIID临床表现异质性强且罕见,早期极易被误诊,因此提高对NIID非典型表现的认识至关重要。本文报道了大庆油田总医院收治的2例成人NIID患者,分别以精神症状起病和以急性瘫痪起病,同时总结了2例患者的临床特征、影像动态演变规律及基因检测结果,旨在为临床医生提供诊疗思路,减少误诊或漏诊。

## 1 临床资料

### 1.1 病例1

患者,女性,70岁,因“幻听1个月,头晕20 d”入院。1个月前,患者无明显诱因出现言语性幻听,自诉“听到邻居议论自己”,并伴关系妄想(认为“别人针对自己”)、被

害妄想(坚信“食物被投毒”)以及消极自杀观念(尚未付诸行动),于外院精神科诊断为“精神分裂症?”。给予富马酸喹硫平片(起始剂量每晚1次,50 mg;渐增至每日2次,每次100 mg)口服治疗,幻听及妄想症状较前缓解(文兰适应行为量表评分改善20%)。近20 d来,患者出现阵发性头晕(每周发作3~4次,每次持续10~30 min),以头位变动时明显,伴头部昏沉感及前额部钝痛(视觉模拟评分法3~4分),无耳鸣、恶心及肢体无力。患者另有长期睡眠障碍史10余年,表现为入睡困难(卧床后≥90 min入睡)、睡眠浅(夜间觉醒每晚≥3次),未系统治疗。否认毒物接触史及家族性神经精神疾病史。

神经系统体格检查:神清语明,定向力完整,情感反应適切。颅神经及运动、感觉系统未见明显异常。病理征阴性,脑膜刺激征阴性,自主神经功能正常。

辅助检查显示血生化、免疫、甲状腺功能、梅毒血清学等均无异常。

头部MRI检查可见双侧额顶枕叶皮髓质交界区对称性DWI高信号“绸带征”,磁共振血管成像未见血管狭窄(图1)。患者拒绝基因检测及皮肤活检。

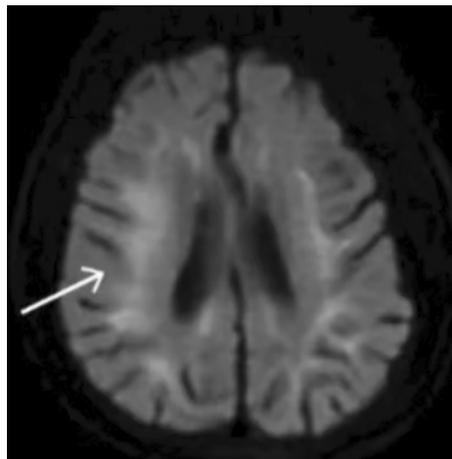


图1 2023年11月病例1的DWI可见皮髓交界区线样高信号(白色箭头)

在精神科药物基础上,入院后给予依达拉奉注射液(30 mg,每日2次,静脉滴注)、艾地苯醌片(30 mg,每日3次,口服),辅以认知训练。

治疗72 h后头晕发作频率降至每周1次,程度减轻(视觉模拟评分法2分)。治疗14 d后睡眠潜伏期缩短至60 min,夜间觉醒次数减少至每晚1~2次。

对患者进行随访时,家属诉患者近6个月逐渐出现记忆力减退(忘关门窗、重复提问)。2024年10月复查MRI提示双侧额顶枕叶皮髓质交界区“绸带征”,新增小脑半球“鸡冠花样”DWI高信号,是典型的NIID进展表现(图2)。

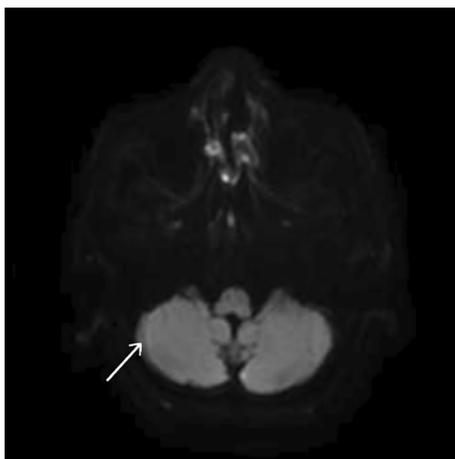


图2 2024年10月病例1的DWI可见新增小脑半球“鸡冠花样”高信号(白色箭头)

回顾患者病程,患者以幻听、妄想为前驱症状,符合NIID的“非典型精神病性表现”;出现隐匿性头晕;前庭症状可能与脑干/小脑皮质下白质受累相关(对应MRI“绸带征”后循环区改变);患者早发且顽固的睡眠结构异常,提示自主神经调节紊乱(NIID常见自主神经功能障碍亚型);尽管早期缺乏定位体征,但这与病理上“核内包涵体弥漫分布,但神经元丢失缓慢”的病理特点一致。

## 1.2 病例2

患者,男性,72岁,因“晨起后不能应答、行走困难8.5 h”急诊入院。家属凌晨5:00发现患者呼之仅睁眼(E4),能点头示意(V4),但无法说出子女姓名(M6,格拉斯哥昏迷评分14分),扶持下双下肢拖步行走。

患者有高血压病史10年。2023年出现进行性反应迟钝[简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)从26分下降至20分,主要为延迟回忆能力和计算力下降],外院曾拟诊“中毒性脑病”(未进行MRI检查),未进行系统治疗。基底节腔隙性梗死史3年(美国国立卫生研究院卒中量表评分2分),康复后可独立行走。否认毒物接触史和家族性神经精神疾病史。

神经系统体格检查:神志清楚,定时障碍,定位、定向、人物辨别可,构音障碍(表现为元音拖尾,语速减慢),情感淡漠(表现为面部表情固定,对提问延迟5 s应答)。双下肢肌力4级(徒手肌力测试),肌张力正常,膝腱反射(++),跟腱反射(+),病理征阴性。因患者注意力不集中,痛温觉检查未配合,振动觉双足踝部减退(128 Hz音叉,左3 s,右4 s)。其余颅神经检查阴性。上肢肌力5级,指鼻试验稳准,脑膜刺激征阴性。

辅助检查提示低密度脂蛋白临界升高,25-羟维生素D严重缺乏。

入院后进行头部MRI检查(2025年1月)显示双侧额顶枕叶皮髓质交界区(放射冠区)见DWI对称性曲线样异

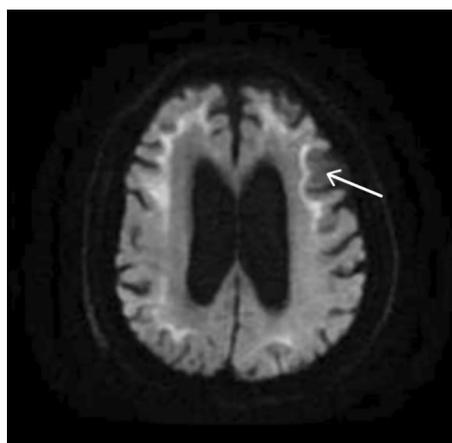


图3 2025年1月病例2的DWI可见双侧额顶枕叶皮髓质交界区高信号(白色箭头)

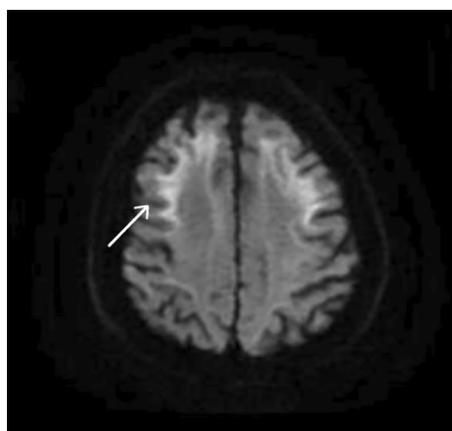


图4 2025年1月病例2的DWI可见异常高信号,累及半卵圆中心,未突破皮质(白色箭头)

常高信号,呈连续性条带分布,脑室扩大(图3),累及半卵圆中心,未突破皮质(图4)。

颈部及锁骨下动脉血管超声未见明确血管狭窄及闭塞。

基因检测发现,NOTCH2NLC基因(1q21.2)5' UTR区的GGC重复序列扩增,检测到2个等位基因:11次重复(正常范围)和93次重复(全突变范围)。

患者拒绝皮肤活检。

入院按神经科护理常规,给予醒脑开窍、改善循环及神经保护治疗(清开灵、天麻素、依达拉奉、艾地苯醌),48 h后患者构音较前清晰(可完成3~4字词短句),双下肢肌力恢复至5级,可独立行走(步基稍宽,速度0.8 m/s)。7 d后近记忆(MMSE即刻记忆1/3)、计算力仍显著缺损,提示前额叶-边缘系统功能未完全恢复。

## 2 讨论

NIID是一种影响多系统,尤其是中枢神经系统的退行性疾病,以神经元核内嗜酸性包涵体为病理标志<sup>[11]</sup>。病例1虽未进行皮肤活检及基因检测,但影像学呈现双侧

额颞顶枕叶皮髓质交界区对称性DWI高信号,随访中新增长小脑半球“鸡冠花样”高信号,符合目前对NIID的主流研究共识<sup>[12]</sup>。回顾患者病程,患者以幻听、妄想为首发症状,符合NIID的“非典型精神病性表现”;并出现隐匿性头晕:前庭症状可能与脑干/小脑皮质下白质受累相关(对应MRI“绸带征”后循环区改变);尽管早期缺乏定位体征,但这与病理上“核内包涵体弥漫分布,神经元丢失缓慢”的特点一致。值得强调的是,病例1“绸带征”累及范围超越经典的额顶叶,延伸至枕叶,提示视觉皮质受累可能与患者后期出现的空间记忆障碍相关。小脑“鸡冠花样”改变作为疾病进展的特异性标志<sup>[13]</sup>,在病例1中逐渐显现,验证了NIID的动态影像学演变规律。病例1最显著的特殊性在于以精神分裂症样症状(幻听、关系妄想、被害妄想)作为首发症状,这与NIID经典的“三联征”(小脑性共济失调、周围神经病、自主神经功能障碍)有所不同。研究发现,有极少量NIID患者以精神行为异常起病<sup>[14]</sup>。病例1的临床起病机制可能与多种因素相关:首先,前额叶-边缘系统环路(包括扣带回和海马)的皮髓质交界区是NIID的早期易损区域,病例1头部MRI显示额颞叶“绸带征”,与其情感障碍及认知扭曲的表现高度吻合,提示边缘系统受累。其次,NIID常伴5-羟色胺能及多巴胺能系统异常,间接支持神经递质失衡的假说。尽管病例1未获取病理及基因证据构成主要局限,但结合近年NIID诊断共识<sup>[15-16]</sup>,在具备典型影像学表现与特征性临床病程的基础上,联合“临床-影像学”诊断仍具有较高可信度。

病例2通过NOTCH2NLC基因GGC重复扩增明确诊断,结合影像学额顶枕叶皮髓质交界区连续性“绸带征”,符合目前对NIID的诊断共识<sup>[15-16]</sup>。值得注意的是,病例2“绸带征”累及放射冠区,而非典型的皮质下U纤维,这与患者双下肢肌力下降(锥体束走行区受累)及构音障碍(皮质延髓束损害)直接相关,这反映了NIID“纤维束特异性受累”的病理特征<sup>[17]</sup>。

2个病例的区别在于病例1的隐匿进展,病例2以急性意识障碍和双下肢肌力下降为首发症状,类似缺血性卒中。但具有以下特点:①非血管分布的影像学特征,病灶对称累及双侧放射冠-半卵圆中心,与大脑中动脉供血区不符,且DWI高信号无表观弥散系数低信号,进一步排除细胞毒性水肿,符合NIID特征性的髓鞘水肿伴轴索海绵样变<sup>[18]</sup>。②代谢应激的触发作用,患者25-羟维生素D严重缺乏,可能通过维生素D受体介导的神经保护作用缺失、线粒体功能抑制致病<sup>[19]</sup>。③2023年起MMSE显著下降,曾被误诊为“中毒性脑病”,可能是NIID早期前额叶-边缘系统受累的表现。这种慢性认知下降和急性神经功能缺损的叠加模式,提示NIID可能存在“临床静止期-应激激活期”的双相病程。

本研究的这2例NIID揭示未来诊断需整合临床表型(精神/运动/认知)、影像表型(“绸带征”定位)、分子表型(基因/代谢),构建“三维立体”诊断模型。尤其应该关注非典型首发+代谢应激+特征影像的组合,将NIID的诊断时点从“症状典型期”前移至“临床前驱期”,为线粒体保护等早期干预赢得时间。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] RAZA HK, 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.
- [3] 刘晓云,刘效辉,林幽町,等. 病理证实的神经元核内包涵体病1例[C]//第五届泰山神经系统疑难病论坛论文集. 济南:山东省医师协会, 2019: 324-326.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] YU WY, XU ZY, 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.
- [7] 陈为安,厉向,朱维谦,等. 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(11): 905-908.
- [8] 张子璇,谢媛,李建瑞,等. 神经元核内包涵体病脑MRI特征[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(9): 1625-1630.
- [9] 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.
- [10] FAN Y, LI MJ, YANG J, et al. GGC repeat expansion in NOTCH2NLC induces dysfunction in ribosome biogenesis and translation[J]. Brain, 2023, 146(8): 3373-3391.
- [11] CAO YW, WU JY, YUE YH, et al. Expanding the clinical spectrum of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(3): 647-658.
- [12] ZHANG ZX, XU Q, LI JR, et al. MRI features of neuronal intranuclear inclusion disease, combining visual and quantitative imaging investigations[J]. J Neuroradiol, 2024, 51(3): 274-280.
- [13] ABE K, FUJITA M. Over 10 years MRI observation of a patient with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017: bcr2016218790.
- [14] TIAN Y, ZHOU L, GAO J, et al. Clinical features of NOTCH2NLC-related neuronal intranuclear inclusion disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(12): 1289-1298.

- [15] 王朝霞,洪道俊. 神经元核内包涵体病[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(2): 188-196.
- [16] 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(5): 437-440.
- [17] ZHONG SP, LIAN YY, LUO WY, et al. Upstream open reading frame with *NOTCH2NLC* GGC expansion generates polyglycine aggregates and disrupts nucleocytoplasmic transport: implications for polyglycine diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142(6): 1003-1023.
- [18] FU JY, ZHAO C, HOU GH, et al. A case report of neuronal intranuclear inclusion disease with paroxysmal peripheral neuropathy - like onset lacking typical signs on diffusion - weighted imaging[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1117243.
- [19] CUI XY, EYLES DW. Vitamin D and the central nervous system: causative and preventative mechanisms in brain disorders[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4353.

责任编辑:龚学民