

成人神经元核内包涵体病(NIID)一例报道并文献复习

杨 豪

四川省第一中医医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2026年8月11日; 录用日期: 2026年9月5日; 发布日期: 2026年9月14日

摘 要

神经元核内包涵体病(Neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种罕见的可累及多系统的进行性神经系统退行性疾病, 其典型特征是神经元和体细胞中出现嗜酸性透明核内包涵体, 其临床表现多样, 不仅累及中枢神经, 也可累及周围神经及自主神经, 临床极易漏诊或误诊。本文报道1例认知障碍的63岁NIID患者, 其颅脑MRI显示双侧大脑半球皮髓质交界处对称性高信号, 呈现典型的皮质下“绸带征”表现, 后经NOTCH2NLC基因检测确诊。结合相关文献复习, 旨在提高临床医师对该病的认识与诊断水平。

关键词

神经元核内包涵体病(NIID), 认知障碍, 绸带征, NOTCH2NLC基因

A Case Report of Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease and Literature Review

Hao Yang

Department of Neurology, Sichuan First Hospital of TCM, Chengdu Sichuan

Received: August 11, 2026; accepted: September 5, 2026; published: September 14, 2026

Abstract

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a rare, progressive neurodegenerative disorder involving multiple systems. It is pathologically characterized by eosinophilic hyaline intranuclear

inclusions in both neuronal and somatic cells. The clinical manifestations of NIID are highly diverse, involving not only the central nervous system but also the peripheral and autonomic nervous systems, which often leads to missed diagnoses or misdiagnoses in clinical practice. In this article, we report a case of a 63-year-old patient with NIID presenting with cognitive impairment. Brain MRI revealed symmetrical high-intensity signals at the corticomedullary junction of bilateral cerebral hemispheres, exhibiting the typical subcortical “ribbon sign”. The diagnosis was subsequently confirmed via NOTCH2NLC gene testing. Combined with a literature review, this report aims to enhance clinicians’ understanding and diagnostic accuracy for this disease.

Keywords

Neuronal Intranuclear Inclusion Disease (NIID), Cognitive Impairment, Ribbon Sign, NOTCH2NLC Gene

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例资料

1.1. 病史

患者，男，63岁，离异，中专学历。因“发现记忆力减退3月余”入院。家属代述3月余前因患者摔伤回家看望时发现其记忆力减退、行为异常，表现为冲动购物、衣裤乱穿、言语表达能力下降及生活自理能力下降。患者自诉摔倒当时无意识丧失、肢体无力及大小便失禁等不适，患者及家属未前往医院诊治，此后上述症状持续存在且未见好转。入院1天前，患者无明显诱因再次摔倒，当时无意识丧失、肢体功能障碍及大小便失禁等症状。家属为求系统诊治，遂于门诊就诊，门诊以“认知障碍待查”收治入院。入院症见：患者神志清，精神尚可，记忆力减退(以短期记忆减退为主)，言语表达能力下降，左面部可见皮肤擦伤，无头晕头痛，无胸闷胸痛，无视物重影，无肢体无力，无大小便失禁，夜眠可，纳可，二便正常。既往史：高血压病史4年余，目前口服“硝苯地平控释片”控制血压，自诉血压控制尚可。否认糖尿病、冠心病等其他内科慢性疾病病史；否认传染病史；否认外伤史、输血史及手术史；否认食物及药物过敏史。预防接种史不详。个人生活居住环境良好，无化学毒物接触史。吸烟30余年，已戒烟4年余，否认饮酒史，否认药物滥用史，无疫区滞留史。父母非近亲结婚，否认家族遗传性疾病史。

1.2. 体格检查

T 36.5℃，P 89次/分，R 18次/分，BP 165/106 mmHg。发育正常，营养中等，步入病房，左面部可见皮肤擦伤，心肺腹部躯干查体未见异常。神经系统查体：神志清楚，精神可，记忆减退，计算力、理解力下降，言语表达能力下降，无法进行复杂的语言交流，双侧瞳孔等大等圆，直径约3 mm，对光反射灵敏，眼球活动充分，双额纹、鼻唇沟对称，伸舌居中，咽反射存在。四肢肌张力正常，四肢肌力5级，四肢腱反射消失，病理征未引出。四肢深浅感觉基本对称存在。颈软，无抵抗，脑膜刺激征阴性。

1.3. 辅助检查

实验室检查：血常规、大便常规、凝血功能、血脂、心肌酶谱、同型半胱氨酸、电解质、补体C3及C4、肝功能、免疫球蛋白定量、B型脑利钠肽前体、心肌标志物、HIV抗原抗体、梅毒螺旋体特异抗体、丙肝抗体、甲状腺功能、抗核抗体谱17项均未见明显异常。尿酸432.4 μmol/L ↑；空腹血糖6.38 mmol/L

↑；尿液分析示葡萄糖(GLU) 1+；降钙素原 0.148 ng/ml ↑。乙肝两对半定量示乙肝病毒表面抗体 26.65 mIU/ml ↑、乙肝病毒 e 抗体 3.11 PEIU/ml ↑、乙肝病毒核心抗体 32.63 PEIU/ml ↑。OGTT 试验提示糖耐量受损。认知功能评估：简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE) 19 分(定向力 7 分，瞬时记忆 2 分，注意力和计算 3 分，回忆 1 分，命名 2 分，复述 0 分，阅读 1 分，三部命令 2 分，书写 0 分，结构 1 分)；蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA) 16 分(视空间与执行 2 分；命名 3 分；注意 4 分；语言 1 分；抽象 0 分；延迟回忆 2 分；定向力 4 分)。肌电图提示双下肢周围神经传导异常。脑脊液检查：脑脊液细胞数正常。脑脊液生化：葡萄糖 3.75 mmol/L (同期随机血糖 10.3 mmol/L)；微量总蛋白 1.04 g/L ↑。脑脊液压力 180 mmH₂O。脑脊液真菌涂片、抗酸杆菌涂片及隐球菌涂片检查均未见异常。心电图：窦性心律，P 波增宽。超声检查：心脏彩超示室间隔增厚，左室舒张功能降低。颈部血管彩超示右侧颈外动脉、右侧锁骨下动脉斑块形成。腹部及泌尿系统彩超示脂肪肝、肝囊肿、双肾尿盐结晶、前列腺增大伴钙化灶。影像学检查：颅脑 + 胸部 CT 示脑实质内散在腔隙性脑梗死及缺血灶，轻度脑萎缩，脑白质脱髓鞘改变；双侧上颌窦炎；双肺气肿征象，双肺散在炎变及纤维灶；心包少量积液；主动脉及冠脉壁散在钙化；右侧胸腔微量积液；双侧胸膜稍增厚；肝内囊状低密度影；左侧肾上腺增粗。颅脑 MRI 提示双侧大脑半球皮质髓质交界处异常对称性高信号(见图 1)，伴脑萎缩及鼻窦炎。基因检测：NOTCH2NLC 基因(GGC)重复数约为 24 和 112 (正常人群重复数一般 < 40 次，NIID 患者重复数一般 > 60 次)，可见异常扩增，支持神经元核内包涵体病(NIID)诊断(见图 2)。

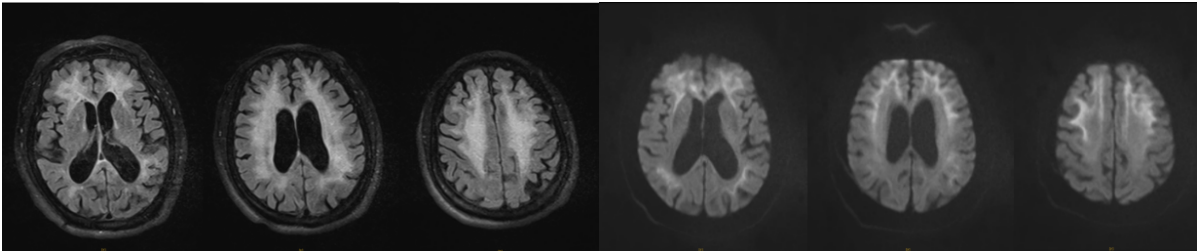


Figure 1. MRI showing the “cortical ribboning sign” in the patient. T2-FLAIR and DWI sequences reveal abnormally symmetrical hyperintensities at the corticomedullary junction of bilateral cerebral hemispheres

图 1. 患者 MRI “绸带征”表现，T2-FLAIR、DWI 序列示双侧大脑半球皮质髓质交界处异常对称性高信号

检测项目	神经元核内包涵体病(NIID)(动态突变)
------	-----------------------

检测结果

本检测采用荧光探针 PCR+ 毛细管电泳技术，对 NOTCH2NLC 基因进行 GGC 重复区域突变(动态突变)分析，得出以下结果：

疾病名称	相关基因	重复片段	检查结果(重复数 1)	检查结果(重复数 2)	正常参考值
神经元核内包涵体病	NOTCH2NLC	(GGC) n	24	112	≤40

- 1、本次检测结果显示，受检者 NOTCH2NLC 基因(GGC)重复数约为 24 和 112 (正常人重复数一般小于等于 40，患者重复数一般大于 60 次)，可见异常扩增，支持受检者为神经元核内包涵体病，请临床医生结合受检人的临床表现及其他检测结果综合分析，进行临床诊断。

Figure 2. Pathogenic gene analysis of the patient, revealing NOTCH2NLC (GGC repeat numbers of approximately 24 and 112)

图 2. 患者致病基因分析，NOTCH2NLC 基因(GGC，重复数约为 24 和 112)

患者入院前曾有过 2 次不明原因摔倒，且据家属代述患者日常不注意个人卫生，且伴有冲动行为(如冲动网购)。入院后查见患者记忆减退，计算力及理解力均存在不同程度的受损，言语表达能力下降，无法进行复杂的语言交流，并且住院期间出现 3 次小便失禁症状。完善相关检查后，颅脑 MRI 提示双侧大

脑半球皮质髓质交界处异常对称性高信号,呈现典型的皮质下“绸带征”表现。进一步行 NOTCH2NLC 致病基因检测,最终确诊为 NIID。治疗上予以营养神经、改善认知等对症支持治疗,但患者症状未见明显改善。出院后电话随访显示,患者病情未见好转。

2. 讨论

神经元核内包涵体病(NIID)是一种罕见的进行性神经系统退行性疾病,其典型特征为中枢及周围神经系统神经元或体细胞核内形成嗜酸性透明包涵体[1]。1968年,德国学者 Lindenberg 等[2]在1例尸检病例的脑组织及内脏细胞中首次观察到广泛分布的此类包涵体。后续研究证实,这些包涵体主要定位于神经元与神经胶质细胞的细胞核内,广泛累及中枢、外周及自主神经系统[3],其本质是细胞核内蛋白质的异常聚集,且与病毒感染无关[4][5]。随着研究的深入,NIID 的临床表型谱系得到了极大拓展。该病不仅累及中枢神经系统,引发认知障碍、脑炎样发作、癫痫、脑卒中样症状及帕金森病样表现,还可波及周围神经(表现为肢体麻木、肌力减退及肌肉萎缩)以及自主神经系统(导致瞳孔缩小、排尿障碍、呕吐及晕厥等)[6]-[8]。这种多系统受累的异质性极大地增加了临床确诊的难度。在临床分型上,Takahashi-Fujigasaki 等[9]依据发病年龄将其划分为婴儿型、青少年型与成人型,并按遗传方式分为散发型和家族型。在我国,成人型最为多见[10]。本例患者即属于成人型,由于与亲属长期分居4年余,其早期病情未被及时察觉。待家属发现其异常时,患者已表现出明显的认知障碍、精神行为异常、小便失禁等中枢系统症状,而入院后的肌电图检查和腱反射消失体征则表明周围神经亦存在损害,其中认知功能下降是家属最先注意到的异常。事实上,认知障碍在 NIID 中极为普遍。自1978年起,该症状即被确立为 NIID 的核心表现之一[11],发生率高达78.5%[12]。Sone 等[1]对54例患者的分析表明,对于40岁以上的散发性及家族性成人型 NIID 患者,认知障碍往往是最突出的首发症状。针对 NIID 认知障碍的发生机制与病理基础,近年来也有诸多新发现。在神经影像学层面,Araki 等[13]指出,伴有认知障碍的 NIID 患者在语言和执行功能方面的损害尤为显著;Cupidi 等[3]进一步发现,这类患者的头颅 MRI 常表现为白质疏松及整体皮质萎缩,且以扣带回和颞叶皮质区域的萎缩最为突出。Zhang 等[14]的研究则认为,丘脑皮质与半球间通路的损伤是导致皮质网络功能障碍的根本原因,特别是右侧额下回连接性的降低,与疾病特异性的认知能力下降密切相关。在微观病理层面,Zhou 等[15]观察到 NIID 包涵体 A、B 两型不同形态的纤维中携带 B 型纤维的患者认知水平显著低于 A 型组。这一发现提示,B 型纤维可作为评估 NIID 患者严重认知障碍及预后不良的新型病理标志物。

在诊断手段的演进方面,NIID 的确诊曾高度依赖脑组织活检或尸检,这些方法不仅费用高昂,且伴随复杂的创伤性风险。如今,皮肤活检的广泛应用极大地简化了确诊流程。病理学证实,皮肤活检标本中核内包涵体对泛素和 p62 的免疫阳性反应模式,与中枢神经系统的病理表现高度一致[16]。在影像学评估中,NIID 患者的头颅 MRI 通常在 T2WI 和 FLAIR 序列上呈现出显著的双侧对称且相互融合的白质病变,且 T2WI 高信号区域在 T1WI 上对应表现为低信号。更具诊断价值的是,沿皮髓质交界区出现的 DWI 高信号会随着病程进展逐渐加重并向皮质下扩展,而深部白质通常不受累[17]。这种在其他疾病中未见报道的特征性影像学改变被称为“皮质下绸带征”[1][18],具有极高的诊断敏感度(88.2%)和特异度(98.4%)[19],是提示 NIID 的最佳线索。如图 1 所示,本例患者在 DWI 及 T2WI 上均清晰可见典型的绸带征及脑白质病变。此外,双侧小脑半球内侧紧邻蚓部(蚓部旁区域)及小脑中脚在 FLAIR 序列上的高信号也是重要的影像学特征。值得注意的是,小脑蚓部旁病变有时可早于其他影像学异常出现,在疾病早期甚至可能是提示 NIID 的唯一影像学线索[7]。然而,临床实践中必须认识到,“皮质下绸带征”并非在所有 NIID 患者中均会出现。例如,Liu 等[19]在其脑白质病变队列中发现,有 11.8% 的 NIID 患者 DWI 上缺乏此特征;而 Tian 等[20]的研究显示,该征象的检出率为 190/212 例。一项针对 39 例 NIID 患者的纵向影像学

随访研究进一步揭示了该征象的动态演变规律：其中 7 例患者始终呈阴性；9 例初诊时为阴性，但在后续随访中出现了典型征象；另有 3 例在随访过程中该征象反而消失。这些证据充分表明，DWI 阴性绝不能作为排除 NIID 的绝对标准[21]。因此，在临床诊断过程中，医师必须结合患者的临床症状与各项辅助检查结果进行综合、全面的评估。

神经元核内包涵体病(NIID)的确诊是一项综合工程，需融合病理学、影像学及遗传学三方面的信息。尽管病理学特征长期以来被视为确诊 NIID 的“金标准”，但基因检测技术的突破，尤其是针对 NOTCH2NLC 基因中 GGC 重复次数异常的检测，为临床精确诊断提供了更为强有力的分子证据。2019 年，随着 NOTCH2NLC 基因(1q21.5)5'非翻译区(UTR 区)GGC 重复序列异常扩增被确认为该病的致病机制，NIID 的诊疗正式迈入了分子诊断学时代[22][23]。在生理状态下，该区域 GGC 的重复次数上限为 38 次，一旦超过 60 次即被认定具有致病性[24]。目前临床报道的 NIID 病例多由 NOTCH2NLC 基因杂合型 GGC 重复扩增引起。研究表明，该基因 GGC 重复次数的扩增程度与疾病表型密切相关，呈现出显著的基因型-表型相关性。具体而言，当重复次数 > 60 次时具有致病性，当重复次数介于 90~120 次时，患者多表现为以认知障碍为主的中枢神经系统变性病；重复次数在 128~250 次时，则表现为神经肌肉病为主的变性病；而当重复次数 > 300 次时，患者症状往往轻微甚至无症状[22][25][26]。本例患者经基因检测证实，其 NOTCH2NLC 基因 5'UTR 区域 GGC 重复扩增达 112 次，处于 90~120 之间，符合上述基因型-表型相关性的描述。值得注意的是，尽管 NIID 的分子诊断已取得重大进展，但其具体的发病机制仍有待阐明。目前，GGC 重复扩增究竟通过何种机制导致神经元核内包涵体的形成，进而引发泛素蛋白酶体系统功能障碍，其深层病理生理过程尚不完全清楚。

在鉴别诊断层面，本例患者需重点与脆性 X 相关震颤/共济失调综合征(FXTAS)进行区分。FXTAS 本质上是一种由 FMR1 基因 CGG 三核苷酸重复序列有限扩增诱发的迟发性神经退行性疾病，其核心临床特征表现为意向性震颤与小脑性共济失调，常伴随认知功能受损、帕金森综合征、自主神经功能紊乱及周围神经病变等多系统症状。影像学上，双侧小脑中脚对称性 T2WI/T2-FLAIR 高信号是其典型表现；病理学上，与 NIID 一样可以观察到嗜酸性、泛素阳性的包涵体。鉴于 NIID 与 FXTAS 在临床表型、影像学特征及组织病理学改变上均存在高度重叠，仅凭常规病理或影像学检查往往难以实现有效鉴别。通常情况下，必须借助 FMR1 基因 CGG 重复序列检测以明确排除 FXTAS 的可能性[27]。遗憾的是本例患者未行 FMR1 基因检测及皮肤活检，但鉴于 NOTCH2NLC 基因检测已明确检出致病性 CGG 重复异常扩增，结合患者特征性的影像学表现及临床表型，足以确诊神经元核内包涵体病(NIID)，故无需再额外进行皮肤活检及 FMR1 基因检测。

目前，NIID 尚无特异性的治疗手段，临床治疗以对症支持为主。针对部分表现为亚急性脑炎的 NIID 病例，有研究提示激素冲击治疗可能在短期内减轻脑水肿并改善患者的意识状态[28]。然而，由于采用激素治疗的 NIID 病例数量有限，其长期疗效尚不明确。近年来，我国在 NIID 的基础研究领域取得了一些进展，为未来的临床诊疗带来了新希望。2026 年发表的一项研究利用成簇规律间隔短回文重复序列/CRISPR 相关蛋白 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR associated protein 9, CRISPR/Cas9) 基因编辑系统，通过双单链引导核糖核酸(single guide ribonucleic acid, sgRNA)的协同作用，成功实现了对 NIID 致病基因 NOTCH2NLC 中 GGC 重复序列的精准切除与修复[29]。尽管该技术尚未实现临床转化，但已在患者来源的诱导性多能干细胞、神经祖细胞及转基因小鼠模型中得到验证。另一项研究[30]发现早幼粒细胞白血病蛋白(PML)是识别并清除 NIID 中聚甘氨酸(polyG)包涵体的关键因子，其机制涉及分子伴侣介导的解聚和蛋白酶体依赖性降解。在 NIID 小鼠模型中，系统性递送 PML 蛋白显著改善了认知和运动功能缺陷。该研究确立了 PML 作为一种多功能内源性解聚酶，能够恢复核内蛋白质质量控制功能，为 NIID 的治疗提供了切实可行的新靶点与策略。

综上所述, NIID 的临床表型高度异质, 疾病早期常隐匿于呼吸、泌尿、消化及运动等单一系统的非特异性症状中, 极易导致临床漏诊或误诊。在临床实践中, 若影像学提示典型的绸带征及脑白质病变, 建议进一步行基因检测或皮肤活检以明确诊断; 而对于 DWI 呈阴性但临床高度疑似的病例, 亦不应轻易排除 NIID, 应结合临床症状综合评估, 适时完善基因检测或皮肤活检以获取确诊依据, 避免漏诊或误诊。

声 明

该病例报道已获得患者及家属的知情同意。

参考文献

- [1] Sone, J., Mori, K., Inagaki, T., Katsumata, R., Takagi, S., Yokoi, S., *et al.* (2016) Clinicopathological Features of Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Brain*, **139**, 3170-3186. <https://doi.org/10.1093/brain/aww249>
- [2] Lindenberg, R., Rubinstein, L.J., Herman, M.M. and Haydon, G.B. (1968) A Light and Electron Microscopy Study of an Unusual Widespread Nuclear Inclusion Body Disease: A Possible Residuum of an Old Herpesvirus Infection. *Acta Neuropathologica*, **10**, 54-73. <https://doi.org/10.1007/bf00690510>
- [3] Cupidi, C., Dijkstra, A.A., Melhem, S., Vernooij, M.W., Severijnen, L., Hukema, R.K., *et al.* (2019) Refining the Spectrum of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: A Case Report. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **78**, 665-670. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz043>
- [4] Takahashi-Fujigasaki, J., Arai, K., Funata, N. and Fujigasaki, H. (2006) Sumoylation Substrates in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **32**, 92-100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2005.00705.x>
- [5] Nakano, Y., Takahashi-Fujigasaki, J., Sengoku, R., Kanemaru, K., Arai, T., Kanda, T., *et al.* (2017) PML Nuclear Bodies Are Altered in Adult-Onset Neuronal Intranuclear Hyaline Inclusion Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **76**, 585-594. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx039>
- [6] Yokoi, S., Yasui, K., Hasegawa, Y., Niwa, K., Noguchi, Y., Tsuzuki, T., *et al.* (2016) Pathological Background of Subcortical Hyperintensities on Diffusion-Weighted Images in a Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Clinical Neuropathology*, **35**, 375-380. <https://doi.org/10.5414/np300961>
- [7] Sugiyama, A., Sato, N., Kimura, Y., Maekawa, T., Enokizono, M., Saito, Y., *et al.* (2017) MR Imaging Features of the Cerebellum in Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: 8 Cases. *American Journal of Neuroradiology*, **38**, 2100-2104. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a5336>
- [8] 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.
- [9] Takahashi-Fujigasaki, J. (2015) Neuronal Intranuclear Hyaline Inclusion Disease (NIHID): An Update. *Brain Nerve*, **67**, 199-204.
- [10] 杨帆, 章殷希, 丁美萍. 神经元核内包涵体病的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(17): 1358-1360.
- [11] Schuffler, M.D., Bird, T.D., Sumi, S.M. and Cook, A. (1978) A Familial Neuronal Disease Presenting as Intestinal Pseudoobstruction. *Gastroenterology*, **75**, 889-898. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(78\)90476-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(78)90476-6)
- [12] Chen, H., Lu, L.K., Wang, B., *et al.* (2020) Re-Defining the Clinicopathological Spectrum of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **7**, 1930-1941. <https://doi.org/10.1002/acn3.51189>
- [13] Araki, K., Sone, J., Fujioka, Y., Masuda, M., Ohdake, R., Tanaka, Y., *et al.* (2016) Memory Loss and Frontal Cognitive Dysfunction in a Patient with Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Internal Medicine*, **55**, 2281-2284. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5544>
- [14] Zhang, S., Zhang, G., Ouyang, Y., Wang, G., Chen, Y. and Wang, J. (2026) Structural and Molecular Substrates Underlying Functional Dysconnectivity and Cognitive Impairment in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **20**, Article 1854155. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2026.1854155>
- [15] Zhou, B., Zhong, S., Lian, Y., Liang, J., Huang, L., Ding, J., *et al.* (2025) Type B Fibers: A Novel Ultrastructural Biomarker for Cognitive Impairment in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Brain Sciences*, **15**, Article 1026. <https://doi.org/10.3390/brainsci15101026>
- [16] Sone, J., Kitagawa, N., Sugawara, E., Iguchi, M., Nakamura, R., Koike, H., *et al.* (2014) Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Cases with Leukoencephalopathy Diagnosed via Skin Biopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **85**, 354-356. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306084>
- [17] Okamura, S., Takahashi, M., Abe, K., Inaba, A., Sone, J. and Orimo, S. (2020) A Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Recurrent Vomiting and without Apparent DWI Abnormality for the First Seven Years. *Heliyon*, **6**, e04675.

- <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04675>
- [18] 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.
- [19] Liu, Y.H., Chou, Y.T., Chang, F.P., Lee, W.J., Guo, Y.C., Chou, C.T., *et al.* (2022) Neuronal Intranuclear Inclusion Disease in Patients with Adult-Onset Non-Vascular Leukoencephalopathy. *Brain*, **145**, 3010-3021. <https://doi.org/10.1093/brain/awac135>
- [20] Tian, Y., Zhou, L., Gao, J., Jiao, B., Zhang, S., Xiao, Q., *et al.* (2022) Clinical Features of NOTCH2NLC-Related Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **93**, 1289-1298. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329772>
- [21] Liu, D., Chen, K., Tan, S., Yin, L., Li, M. and Wang, Y. (2023) Longitudinal Course of Hyperintensity on Diffusion Weighted Imaging in Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Patients. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1178307. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1178307>
- [22] Tian, Y., Wang, J.L., Huang, W., *et al.* (2019) Expansion of Human-Specific GGC Repeat in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease-Related Disorders. *The American Journal of Human Genetics*, **105**, 166-176. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.05.013>
- [23] Sone, J., Mitsuhashi, S., Fujita, A., Mizuguchi, T., Hamanaka, K., Mori, K., *et al.* (2019) Long-Read Sequencing Identifies GGC Repeat Expansions in NOTCH2NLC Associated with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Nature Genetics*, **51**, 1215-1221. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0459-y>
- [24] Westenberger, A. and Klein, C. (2020) Essential Phenotypes of NOTCH2NLC-Related Repeat Expansion Disorder. *Brain*, **143**, 5-8. <https://doi.org/10.1093/brain/awz404>
- [25] Deng, J.W., Zhou, B.B., Yu, J.X., *et al.* (2022) Genetic Origin of Sporadic Cases and RNA Toxicity in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Journal of Medical Genetics*, **59**, 462-469. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107649>
- [26] Deng, J.W., Gu, M.L., Miao, Y., *et al.* (2019) Long-Read Sequencing Identified Repeat Expansions in the 5'UTR of the NOTCH2NLC Gene from Chinese Patients with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Journal of Medical Genetics*, **56**, 758-764. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106268>
- [27] Toko, M., Ohshita, T., Kurashige, T., Morino, H., Kume, K., Yamashita, H., *et al.* (2021) FXTAS Is Difficult to Differentiate from Neuronal Intranuclear Inclusion Disease through Skin Biopsy: A Case Report. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 396. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02425-z>
- [28] Chen, Z., Yan Yau, W., Jaunmuktane, Z., Tucci, A., Sivakumar, P., Gagliano Taliun, S.A., *et al.* (2020) Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Is Genetically Heterogeneous. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **7**, 1716-1725. <https://doi.org/10.1002/acn3.51151>
- [29] Xie, N., Pan, Y., Tong, H., Lin, Y., Jiang, Y., Wang, Z., *et al.* (2026) Precise Excision of Expanded GGC Repeats in NOTCH2NLC via CRISPR/Cas9 for Treating Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Nature Communications*, **17**, Article No. 1683. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-68385-5>
- [30] Wang, Y., Zhu, J.X., Zhan, F.X., *et al.* (2026) PML Targets and Resolves Structured Protein Inclusions to Mitigate Neurodegeneration. *Nature Cell Biology*, **28**, 520-535. <https://doi.org/10.1038/s41556-026-01894-z>