

## • 短篇 •

以卒中样发作为主要表现的神经元核内  
包涵体病 1 例报道并文献复习

杨笑 张立功

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)05-0499-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.05.014

神经元核内包涵体病(Neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一类具有区域神经元丢失的神经退行性疾病,中枢、周围神经系统和内脏器官中存在具有泛素和 P62 免疫组化阳性的嗜酸性透明包涵体。脑弥散加权成像(Diffusion weighted image, DWI)上皮质-髓质交接区、胼胝体高信号是诊断 NIID 的有力线索。NIID 具有高度异质性,常包括中枢神经系统症状、周围神经系统症状、自主神经功能障碍三大类表现,可有单个或合并症状发作。NIID 通常表现为慢性起病,急性发作较为少见。本研究报道 1 例以卒中样发作、认知功能下降为主要临床表现的成人 NIID 患者,旨在帮助临床医生提高对本病的认识,减少漏诊和误诊。

## 1 临床资料

患者,女,50 岁,因“发作性言语不利 2 周”于 2023 年 9 月 20 日收入胜利油田中心医院神经内科。患者于 2023 年 9 月 6 日突发言语不利,持续约 5 min 左右,无肢体麻木及无力,无头痛、头晕,无意识不清及大小便障碍,无饮水呛咳及吞咽困难,在家未予治疗,于 2023 年 9 月 13 号至当地医院就诊,行头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查示“胼胝体压部梗死灶、双侧额叶皮层下 DWI 异常信号,脑沟、脑室增宽”,为进一步治疗,以“言语不利”收入院。患者自诉 3 年前有类似症状发作。患者既往有“发作性头痛”史 10 余年,每年共发作 2~3 次;近期“记忆力下降”明显,长期服用“蛋白肽”等保健品;否认高血压病、糖尿病、冠心病史,否认外伤、手术史,个人史无特殊;追问家族史,患者父亲在 50 岁左右出现了记忆力减退,但尚可完成工作、日常生活技能,60 余岁因“痴呆、脑萎缩”去世,其他亲属均正常。入院查体:体温 36.5℃,脉搏 95 次/min,呼吸 16 次/min,血压 116/82 mmHg。内科查体无异常。神经系统查体:言语逻辑性差,近记忆力减退,双手对指动作笨拙,余神经系统查体无异常。入院后完善实验室检查:2023 年 9 月 2 日生化全套检测示载脂蛋白 B(Apolipoprotein B, Apo-B)0.35 g/L(正常参考值 0.60~1.10 g/L),ApoA1/ApoB 5.0 g/L(正常参考值 1.1~2),肌酸激酶 369 U/L(正常参考值 40~

200 U/L);肿瘤标志物组合检测示癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)8.71 ng/mL(正常参考值 0~5 ng/L);阿尔茨海默病血清相关蛋白检测示淀粉样蛋白 1-42(Amyloid Beta 1-42, A $\beta$ 1-42)154.43 pg/mL(正常参考值 0~110 pg/L),磷酸化 tau-181 蛋白(Phosphorylated tau-181 protein, p-tau-181)125.30 pg/L(正常参考值 0~30 pg/L),阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(Alzheimer-associated neuronal thread protein, AD7c-NTP)水平检测正常;血气组合、血常规、凝血四项+D-二聚体、糖化血红蛋白、血同型半胱氨酸、甲状腺功能三项、术前三项、易栓组合、抗核抗体谱、抗核抗体测定(4 项)+血管炎抗体组合检测未见明显异常。颈部血管超声未见明显异常。颅脑 MRI 的 DWI 示双侧额叶皮层下及胼胝体压部多发斑片状及条状高信号(图 1);头颅磁共振血管成像(Magnetic resonance angiography, MRA)未见异常;磁敏感加权(Susceptibility weighted imaging, SWI)示双侧基底节见点状低信号;磁共振波谱分析(Magnetic resonance spectroscopy, MRS)示双侧额叶及胼胝体代谢产物谱线基本正常表现,未见乳酸峰。脑电图检查示正常。蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分为 21 分(总分 30 分)。根据患者临床表现及辅助检查提示脑白质病可能性大,且未查及肿瘤、风湿免疫等线索,结合颅脑 MRI 特点,考虑神经元核内包涵体病(NIID)可能性大,为进一步明确诊断,行 NOTCH2 基因检测、皮肤活检;NOTCH2 基因检测示 NOTCH2 及 NOTCH2NLC 的 1 个等位基因 GGC 拷贝数为 109 次,不在正常范围内(图 1);皮肤活检示(左侧脚踝)活检组织中血管平滑肌组织及汗腺导管上皮查见核内包涵体(图 1)。治疗上,入院后给予患者扩容补液、胞磷胆碱钠改善脑代谢,多奈哌齐改善认知功能障碍症状。

## 2 讨论

该患者主要表现为脑卒中样发作、缓慢进展的认知功能减退以及合并发作性偏头痛史;头颅 MRI 的 DWI 显示双侧额叶皮层下及胼胝体压部高信号;活检组织中血管平滑肌组织及汗腺导管上皮查见核内包涵体;NOTCH2 基因检测可见等位基因 GGC 三核苷酸重复次数大于 60 次。一系列临床和实验室检查可以排除脑血管病、线粒体脑肌病、常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病(Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts

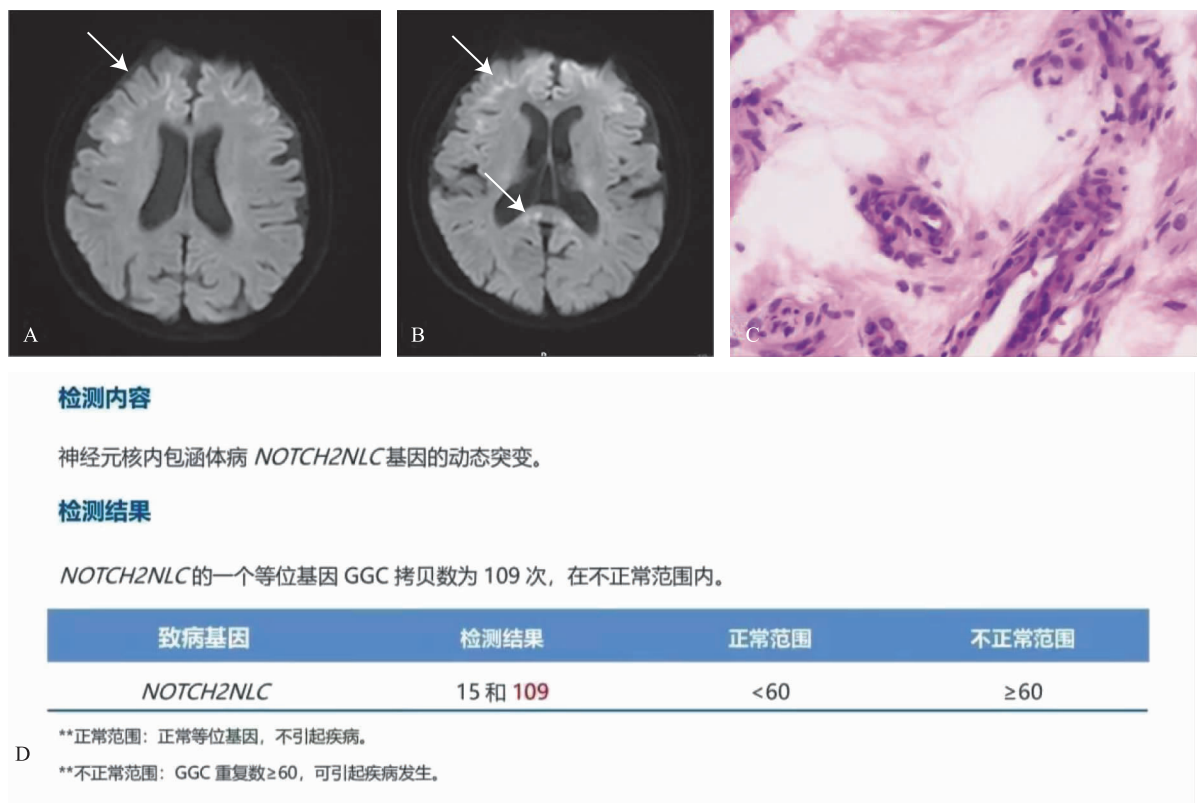


图 1 A,B 为颅脑 MRI 的 DWI 示双侧额叶皮层下及胼胝体压部多发斑片状及条状高信号(箭头所示);C 为皮肤活检示(左侧脚踝)活检组织中血管平滑肌组织及汗腺导管上皮查见核内包涵体;D 为 NOCTH2 基因检测示 NOTCH2NLC 的 1 个等位基因 GGC 拷贝数为 109 次,不在正常范围内

and leukoencephalopathy, CADASIL) 等,成人型 NIID 诊断成立。

NIID 是一种主要累及神经系统的常染色体显性遗传病,由染色体上 1q21 上 NOTCH2NLC 基因 5' 非翻译区域的 GGC 重复扩增引起的;其病理特征包括中枢、周围神经系统、皮肤和内脏器官中存在嗜酸性透明质核内包体;DWI 上皮质-髓交界处高信号是 NIID 的特征。1968 年美国学者 Lindenberg 对 1 例智力障碍年轻患者进行了尸检,在他的大脑中观察到广泛分布的嗜酸性核内包涵体,这是首次对神经元核内包涵体疾病的报道。2003 年 Takahashi-Fujigasaki 根据遗传方式分为散发型与家族型,根据发病年龄将 NIID 分为婴幼儿型、青少年型及成人型。2011 年 Sone 的团队发现了皮肤标本中的嗜酸性包涵体是 NIID 的病理标志;2016 年他们发现沿皮质-髓质交界处的融合加权成像(DWI)高信号是 NIID 的放射学标志。从此,越来越多的病例被报道。2019 年石村的团队发现 NIID 是由 NOTCH2NLC 基因中的 GGC 重复扩增导致的。

NIID 具有广泛异质性,临床症状多变,主要表现为中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统症状。这可能与 NOTCH2NLC 基因 GGC 重复扩增异常导致核内包涵体侵入神经系统及其他系统的不同组织细胞有关。由于神经系统(中枢、外周和自主神经)都可能受到影响,临床表现常取决于受累部位,因此临床表现差异很大。目前认为 NIID 的

病理机制主要有大量 GGC 重复的 RNA 或 GGC 的重复扩增可以产生有毒性功能的聚甘氨酸蛋白以及 NOTCH2NLC 蛋白功能丧失机制。NOTCH2NLC 蛋白的功能丧失机制主要是 NOTCH2NLC 蛋白通过正向调节 Notch 信号通路来参与皮层神经发生,然而 NOTCH2NLC 蛋白的功能丧失似乎不太可能是 NIID 的根本原因,主要原因为 GGC 重复序列位于 NOTCH2NLC 基因的 5'-非翻译区(5' UTR),距离 NOTCH2NLC 开放阅读框(Open reading frame, ORF)的起始密码子 ATG 超过 100 碱基,因此无法直接破坏 NOTCH2NLC 蛋白的结构;其次,NIID 患者 GGC 重复位点不存在高甲基化,这表明 NOTCH2NLC 基因不会被转录沉默;且有研究证实与未受影响的个体比较,NIID 患者血液和组织样本中的 NOTCH2NLC mRNA 水平没有明显变化。因此,NIID 不太可能由蛋白功能丧失机制介导,而 RNA 毒性机制却可能是三核苷酸重复紊乱的功能获得机制之一。因为三联体重复 RNA 可以折叠成稳定的结构,隔离 RNA 结合蛋白,在细胞核内形成 RNA 灶,从而影响 RNA 结合蛋白的正常功能,导致神经元死亡。Deng 的研究发现,在 NIID 患者皮肤样本的细胞核中 NOTCH2NLC GGC 重复 RNA 隔离了一些 RNA 结合蛋白,并与 p62 阳性包裹体形成共定位的 RNA 灶;Fukuda 的研究还观察到在 NIID 患者的淋巴瘤细胞系中包含 NOTCH2NLC mRNA 和扩增 GGC 重复序列的 RNA 灶与 p62 阳性包涵体共定位。至于 GGC 重复 RNA 是

否能够形成稳定的二级结构来隔离 RNA 结合蛋白以及特异性隔离哪些 RNA 结合蛋白,还需要更多的研究为 RNA 毒性机制提供更有说服力的证据。他们的研究也证明了 GGC 重复扩增片段可嵌入 NOTCH2NLC mRNA 5 个 UTR 内的上游开放阅读框中,并且可翻译出一种在小鼠模型和培养细胞中表现为神经毒性的聚甘氨酸蛋白-uN2CpolyG 蛋白,而且在 NIID 患者中 uN2CpolyG 的特异性抗体与 p62 阳性的核内包涵体共定位,而 Zhong 的研究证实无论是体外和体内 uN2CpolyG 都可以通过损害核纤层来破坏核质转运。

影像学检查对 NIID 的诊断具有重要价值,扩散加权成像(DWI)上皮质-髓界处(U 型纤维近端皮下白质的病理学海绵状改变)持续性高信号是 NIID 患者的特征性表现。高信号常从额顶叶前部开始,逐渐向额-顶叶-颞-枕叶后部扩散,沿皮质-延髓交界处形成“鸡冠状”或“带状征”。还有学者认为广泛的脑萎缩和对称的小脑白质病变也是成人发病的 NIID 患者常见的放射学表现。尽管 U 型纤维的选择性受累在大多数患者中持续存在,但是少数患者的高信号却会自动消失,在中毒性或代谢性脑病中也可表现出类似的影像学特征,所以对于 NIID 患者,如果过度强调 DWI 高信号,可能会误诊或漏诊。除此,某些患者在疾病早期往往仅在胼胝体上显示 DWI 高信号,晚期才扩散到皮质-延髓交界处,这表明胼胝体结缔组织纤维可能具有与皮质下 U-纤维相似的易感性。所以,胼胝体高信号也可认为是 1 个早期诊断指标,这与本例报道相符。由于成人发病的 NIID 是病因不明的成人白质病变的第二大常见原因,T<sub>2</sub>和液体衰减反转恢

复(Fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)序列可出现脑白质高信号,而且这些病变易累及后皮层,且多数与急性发作密切相关,因此应注意与线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作(Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes,MELAS)区分。

病理检查是明确有无核内包涵体、支持诊断 NIID 的有力证据;常可在 NIID 患者的神经元、周围神经系统、成纤维细胞和脂肪细胞、内脏器官、皮肤等中发现核内包涵体。在这些包涵体中有多种蛋白质聚集,特别是泛素和 p62 抗体的免疫识别。Sone 等人发现 NIID 患者的汗腺细胞、成纤维细胞以及脂肪细胞所检测到的嗜酸性包涵体其组成和结构特征与神经元核内包涵体一致,从而证明皮肤活检是诊断 NIID 的有效手段;他们认为外踝上方 10 cm 处皮肤内的脂肪和汗腺含量丰富,是皮肤活检最佳区域。因此,本研究的患者皮肤活检区域选择在左侧外踝上方。

目前尚未发现 NIID 的有效治疗方案,临床上多以对症治疗为主,因此本研究给患者加用了多奈哌齐改善患者的认知功能,提高患者生存质量。总之,NIID 具有异质性,临床上误诊率极高;特别是在进行性认知功能下降的背景下发生时应该考虑到这一点。在临床工作中应意识到 MRI 的阴性表现不能作为 NIID 的排除标准;RNA 毒性和蛋白质毒性在 NIID 的病理机制中起核心作用,但有待进一步证实。对于 NOTCH2NLC 基因 GGC 重复扩增的患者,仔细的系统评估、长期 MRI 随访和更积极的皮肤活检都是非常必要的。

(2024-04-12 收稿)

(上接第 493 页)

[32] Waller KL,Mortensen EL,Avlund K,et al. Subjective sleep quality and daytime sleepiness in late midlife and their association with age-related changes in cognition[J]. Sleep Med, 2016,17:165-173.

[33] Yin JH,Wang HY,Li SY,et al. Nonlinear relationship between sleep midpoint and depression symptoms; a cross-sectional study of US adults[J]. BMC Psychiatry, 2023, 23(1): 671.

[34] Zhang HQ,Zhao XY,Li YQ,et al. Night sleep duration and sleep initiation time with hypertension in Chinese rural population; the Henan rural cohort[J]. Eur J Public Health, 2020, 30(1): 164-170.

[35] Zhai ZH,Liu XT,Zhang HQ,et al. Associations of midpoint of sleep and night sleep duration with type 2 diabetes mellitus in

Chinese rural population; the Henan rural cohort study[J]. BMC Public Health, 2021, 21(1): 879.

[36] Zhao HF,Zhu LH,Fan L,et al. Association of nocturnal sleep duration and sleep midpoint with osteoporosis risk in rural adults; a large-scale cross-sectional study[J]. Sleep Breath, 2023, 27(6): 2191-2198.

[37] Zerón-Ruggerio MF,Longo-Silva G,Hernández Á,et al. The elapsed time between dinner and the midpoint of sleep is associated with adiposity in young women[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 410.

[38] Savin KL,Patel SR,Clark TL,et al. Relationships of sleep duration, midpoint, and variability with physical activity in the HCHS/SOL sueño ancillary study[J]. Behav Sleep Med, 2021, 19(5): 577-588.

(2024-03-30 收稿)