

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01254

一个 Kennedy 病家系的临床、病理和分子遗传学研究

赵 玫¹, 张社卿², 王文章³, 徐晓云¹, 丁素菊^{2*}

1. 同济大学附属东方医院神经内科, 上海 200120

2. 第二军医大学长海医院神经内科, 上海 200433

3. 复旦大学遗传学研究所, 上海 200433

[摘要] **目的:**报道经基因诊断证实的一个 Kennedy 病家系, 并对其临床、病理和分子遗传学特征进行讨论, 建立关于 Kennedy 病较为完整的临床资料。**方法:**展开完整的家系调查, 共检查 3 代 41 位个体。对先证者进行肌酶谱、肌电图、内分泌功能检查、神经肌肉活检。采集外周静脉血常规提取基因组 DNA, PCR 扩增雄激素受体 (androgen receptor, AR) 基因第一个外显子的 CAG 重复数。**结果:**先证者 (Ⅲ-11 个体) CAG 重复数为 54; 1 例患者 (Ⅳ-2 个体) CAG 重复数为 55; 1 例症状前个体 (Ⅳ-8 个体) CAG 重复数为 54。此外, 还发现 3 例女性携带者 (Ⅱ-6 个体、Ⅲ-3 个体、Ⅲ-15 个体)。先证者肌酶增高, 肌电图示神经源性损害, 血睾酮增高, 神经活检显示周围神经脱髓鞘改变, 肌肉活检表现为神经源性肌萎缩。**结论:**Kennedy 病临床表现无特异性, 基因诊断是金标准; 本病病程进展缓慢, 与肌萎缩侧索硬化或延髓麻痹相比病程明显延长, 预后相对良性。

[关键词] X-连锁隐性遗传性脊髓延髓型肌萎缩; 雄激素受体基因; 基因检测; 系谱; 病理学

[中图分类号] R 596 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)11-1254-06

A clinical, pathological and genetic study of a Chinese family with Kennedy disease

ZHAO Mei¹, ZHANG She-qing², WANG Wen-zhang³, XU Xiao-yun¹, DING Su-ju^{2*}

1. Department of Neurology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

2. Department of Neurology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

3. Institute of Genetics, Fudan University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To report a genetically proven Kennedy disease pedigree in China and to discuss its clinical presentations, pathological features and molecular mechanism, so as to provide more information on Kennedy disease. **Methods:** We conducted a complete survey of the family, including 3 generations and 41 individuals. The proband was given a thorough clinical examination including CK level, EMG, testosterone level, nerve biopsy, and muscle biopsy. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood; the repeats of CAG in the exon 1 of androgen receptor was amplified by PCR and sequenced directly. **Results:** The sequencing result showed that the proband (Ⅲ-11) had a CAG repeat of 54; one patient (Ⅳ-2) had a CAG repeat of 55; one had a CAG repeat of 54; one presymptomatic individual had a CAG repeat of 54 (Ⅳ-8). There were 3 female carriers (Ⅱ-6, Ⅲ-3, and Ⅲ-15). The CPK and testosterone levels were increased in the proband. EMG revealed neurogenic injury. Nerve biopsy revealed demyelination change in the peripheral nerve and muscle biopsy revealed muscle atrophy originated from nerve. **Conclusion:** Kennedy has no characteristic clinical symptoms, and gene diagnosis is the gold standard. The progression of SBMA is usually much slower compared with those of bulbar atrophy and atrophic lateral sclerosis (ALS).

[KEY WORDS] X-linked spinal and bulbar muscular atrophy; androgen receptor gene; gene determination; pedigree; pathology
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(11):1254-1259]

Kennedy 病, 又称为 X-连锁隐性遗传性脊髓延髓型肌萎缩, 是迟发的缓慢进展的运动神经元疾病。1968 年由 Kennedy 首先进行描述^[1], 1991 年由 La Spada 将致病基因定位于 X 染色体长臂近端 Xq11-12 区域^[2]。其临床特征是男性成年期发病, 以进行

性四肢近端肌肉无力、萎缩和真性延髓麻痹为突出表现, 可伴有男性乳房女性化、睾丸发育不良甚至不育等。随着疾病的进展可出现四肢远端肌肉的无力和萎缩。本病致病原因是 X 染色体上雄激素受体基因第一个外显子的三核苷酸 (CAG) 重复序列扩增。

[收稿日期] 2009-03-16 **[接受日期]** 2009-05-06

[作者简介] 赵 玫, 博士, 副主任医师. E-mail: zhaomei121com@126.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81873517, E-mail: dingsuju@hotmail.com

这一区域在正常人群中具有多态性,重复数为 10~36, Kennedy 病患者这一区域的重复数为 40~62,重复数超过 40 就可使蛋白进入致病范围^[2]。重复数越高的个体越早出现症状^[3]。近十几年来国外对本病的研究取得很大进展,在澳大利亚、英国、日本、德国、意大利、法国、芬兰均有 Kennedy 病例报道,但国内对本病认识较晚,迄今有关本病的报道较少^[4],2006 年张社卿等^[5]首次报道了国内经基因诊断证实的一个 Kennedy 病家系,当时未有病理研究。2007 年鲁明等^[6]报道了经基因诊断证实的两例 Kennedy 病散发病例。

本文报道最近发现的经基因诊断证实的一个 Kennedy 病家系,并对其临床、病理和分子遗传学特征进行深入讨论。

1 对象和方法

1.1 先证者临床资料

先证者,男性,38 岁,以“进行性乳房增大 12 年,蹲下站起困难 7 年,四肢无力 1 年”为主诉于 2006 年 12 月 15 日收入长海医院神经内科。16 岁洗澡时发现双侧乳房较同龄人增大,发作性右眼睑及面下部抽搐,持续数秒钟可缓解。有时右手颤抖,情绪激动时症状明显,伴口齿欠流利,讲话时第一、二个字不清楚,未在意,未诊治,当时尚无肢体无力。30 岁时弯腰拿东西、蹲下起立时不能立即站起,横跨小溪时(1 m 之内距离)感到费力,上述症状缓慢进展,3 年后累及双上肢,双手持重物吃力,右手明显,感右手发冷。走路速度减慢,双下肢酸胀,易疲倦,影响干农活。上述症状天气寒冷时严重,夏季明显缓解,在当地医院就诊,给予口服中药,症状无改善。2005 年 6 月,症状进一步加重,上楼梯需扶手,行走时间超过 20 min 即感乏力,需休息。同时出现性功能下降,乳房进一步增大,发育如女性。无四肢麻木,无畏寒、发热,无吞咽困难、饮水呛咳,无头晕、头胀、意识障碍。饮食、睡眠、大小便正常。以“四肢无力原因待查”收入我院。25 岁结婚,婚后育一男孩,健康。体格检查:心、肺、肝、脾正常,双侧乳房增大。神经系统检查:神志清楚,言语略含糊,智能正常。双侧咽反射略迟钝,无饮水呛咳及吞咽困难;转颈耸肩有力;伸舌充分,舌肌明显萎缩,可见舌肌震颤。双侧肱三头肌、岗上肌、岗下肌萎缩,双上肢近端肌力 4 级,远端肌力 5 级,肌张力正常。右下肢明显变细,膝关节以上 2 cm 处测量右下肢为 35 cm,左下肢为 37 cm,近端肌力,远端肌力 5 级,肌张力正常。无自主动作。共济运动正常。全身痛触觉正常,左右对称。步态呈鸭步,感觉系统检查正

常,四肢腱反射(++),病理反射未引出。颈软,脑膜刺激征阴性。实验室检查:血、尿、便常规正常,肝、肾功能正常,电解质正常;乙肝五项:乙型肝炎表面抗原、E 抗原、核心抗体均阳性;肌酶谱示乳酸脱氢酶 299 U/L(正常参考值 80~285 U/L)、肌酸磷酸肌酶 732 U/L(正常参考值 25~200 U/L)、肌酸磷酸肌酶 MB 29 U/L(正常参考值 <25 U/L),LD1/LD2 0.85;甲状腺功能、皮质醇、雌二醇、醛固酮均正常;肿瘤指标 CA24-2、CA12-5、CA15-3、AFP、SCC 鳞癌相关抗原、VCA-IgA 正常;类风湿因子、抗“O”、红斑狼疮细胞、抗核抗体、抗心磷脂抗体均阴性;红细胞沉降率、C-反应蛋白正常。心电图可见纤颤波、正尖波、巨大电位,提示神经源性疾病,累及四肢、胸锁乳突肌。头颅磁共振、胸片、心电图正常。2007 年 9 月 15 日患者复诊,自诉四肢无力症状加重,查体同前。辅助检查:胸片、心电图正常,血催乳素 12.99 $\mu\text{g/L}$ (男性正常参考值 < 20 $\mu\text{g/L}$);睾酮 40.77 nmol/L(男性正常参考值 12.0~27.0 nmol/L);促肾上腺皮质激素 103 ng/L(正常参考值 10~80 ng/L);肌酶谱示乳酸脱氢酶 320 U/L、肌酸磷酸肌酶 1 000 U/L、肌酸磷酸肌酶 MB 28 U/L,LD1/LD2 0.78;血糖 4.4 mmol/L。

1.2 神经-肌肉活检

征得患者知情同意,分别取左上臂肌肉组织,右腓肠神经进行活检。

1.3 家系调查和基因诊断

根据患者叙述,其二舅有类似病史(已故),对该家系展开系统调查,经家族中 3 代 41 名成员知情同意后,每位均采集外周静脉血 5 ml。利用试剂盒(天为时代公司)抽提 DNA,按照 La Spada 等设计的引物序列^[2],PCR 扩增 X 染色体上雄激素受体(AR)基因第一个外显子的 CAG 重复片段。引物序列:正义链 5'-TCC AGA ATC TGT TCC AGA GCG TGC-3',反义链 5'-GCT GTG AAG GTT GCT GTT CCT CAT-3'。

PCR 反应体系总体积为 50 μl ,包括基因组 DNA 1 μl 、上下游引物, dNTP、Taq、Buffer。PCR 反应条件为 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 min;随后 95 $^{\circ}\text{C}$ 60 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 60 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 60 s,共 33 个循环;最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。PCR 反应产物进行琼脂糖凝胶电泳,进一步纯化后直接测序。

2 结果

2.1 先证者肌肉病理结果

肉眼可见灰白色组织一块,大小 1 cm \times 0.6 cm \times 0.4 cm。电镜可见:部分肌细胞核位于肌纤维中央轴心区,核形态正常,其周围有线粒体、糖原聚集,也可见脂滴样结构,核外周肌丝

结构明显,有变性改变,肌纤维内小泡结构明显增多,未见明显炎性细胞(图 1A)。神经病理:电镜可见:髓鞘板层分离,有的可见崩解碎片,有的髓鞘板层完全

分离或呈虫蚀状结构,或形成空洞。轴索未见明显异常,其内可见线粒体、微管等结构(图 1B、1C)。

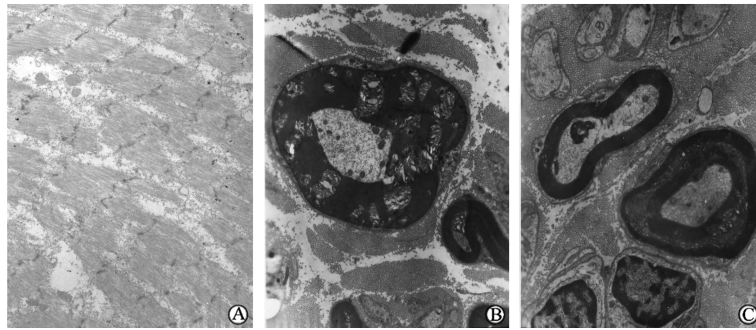


图 1 先证者(家系中Ⅲ-11个体)神经肌肉活检

Fig 1 Muscle and nerve biopsy of Ⅲ-11 individual under electron microscope

A: Muscle atrophy originated from nerve, original magnification: ×5 000; B, C: Nerve biopsy showing dedemyelination change in peripheral nerve, original magnification: ×8 000(B, C)

2.2 家系调查和基因诊断 经 AR 基因检测,证实了一个 Kennedy 病家系(图 2)。在本家系中发现 6 位个体的 AR 基因异常。其中先证者 AR 基因第 1 个外显子 CAG 重复数为 55;另外一例患者(Ⅳ-2 个体)的 CAG 重复数为 54;还发现 1 例症状前个体(Ⅳ-8 个体),其 CAG 重复数为 54。此外还发现 3 名女性携带者。6 位 AR 基因异常的个体如下:

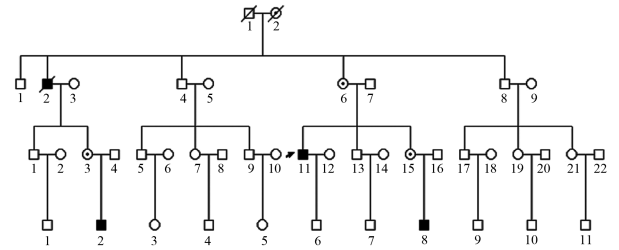


图 2 家系表:其中Ⅳ-8个体为症状前个体

Fig 2 Family tree: Ⅳ-8 is a presymptomatic individual

例 1:先证者(Ⅲ-11 个体)的 CAG 重复数为 54 (图 3)。

例 2:男性,20 岁(Ⅳ-2 个体),15 岁时发现双侧乳房增大,缓慢进展。有时有面部肌肉跳动,无肢体麻木及无力,未在意,未诊治。未婚育。临床神经系统检查无明显异常发现。CAG 重复数为 55。

例 3:男性,10 岁(Ⅳ-8 个体),为症状前个体,目前无不适主诉。临床神经系统检查无异常发现。CAG 重复数为 54。

例 4:女性,76 岁(Ⅱ-6 个体),为携带者,有时面部肌抽搐。临床神经系统检查无异常发现。2 条 X 染色体,1 条 CAG 重复数为 22,另 1 条 CAG 重复数为 53。

例 5:女性,46 岁(Ⅲ-3 个体),为携带者,有时右手抖动。临床神经系统检查无异常发现。2 条 X 染色体,1 条 CAG 重复数为 22,另 1 条 CAG 重复数为 54。

例 6:女性,40 岁(Ⅲ-15 个体),为携带者,目前无不适主诉。临床神经系统检查无异常发现。2 条 X 染色体,1 条 CAG 重复数为 22,另 1 条 CAG 重复数为 52。

3 讨论

1991 年 La Spada 将致病基因定位于 X 染色体长臂近端 Xq11-12 区域^[2],突变的原因是 CAG 重复序列异常扩增,导致雄激素受体蛋白内的 poly Q 区域扩增。近 10 年,国外对 Kennedy 病的研究日益重视,该病的研究取得了重大的进展。目前已知 9 种神经系统疾病是由于受累基因区域内的 CAG 重复异常扩增引起^[7-9]。这一类疾病统称为 poly Q 扩增疾病,包括 Kennedy 病、亨廷顿舞蹈病、遗传性齿状核红核-苍白球下丘脑萎缩症、脊髓小脑型共济失调 1、2、3、6、7、17 型。所有 poly Q 扩增导致的神经系统变性疾病都是由于 poly Q 扩增部分带来的毒性引起。疾病的发展不是受累蛋白功能丧失引起,而是由于获得了一些不利的特性导致中毒、最终细胞死亡。新的观点认为是多种因素相互作用导致神经元功能紊乱、最终细胞死亡。它们都拥有一些共同的神经病理学特征,如细胞内聚集形成神经元核内包涵体^[10-11],聚集的形成源于 poly Q 扩增蛋白的

具有肌肉萎缩和无力的症状,如脊髓小脑共济失调-3(SCA-3)、Friedreich 共济失调(FRDA)、Tay-Sachs 病和肾上腺脑白质营养不良(AMN),末梢神经病(如 Charot-Marie-Tooth 病)。(5)非遗传因素所致的运动神经疾病,包括结构性损伤(脊髓血管畸形)、慢性铅中毒和代谢性疾病(甲状腺功能亢进)等。Kennedy 病患者血清肌酸激酶常常增高,提示内在的肌肉变性为失神经支配,感觉系统也会有亚临床表现。国内张社卿等^[5]曾报道一 Kennedy 病家系,临床曾诊断为肌营养不良、CMT,后经基因诊断证实 Kennedy 病。肌营养不良虽然以缓慢进行性加重的对称性肌无力和肌萎缩为特点,伴有血清肌酸激酶增高,但肌电图是典型肌源性损害,可资鉴别;CMT 患者感觉神经、运动神经均受累,虽然常染色体隐性和 X 连锁的遗传方式时有所见,但多数为常染色体显性遗传,不出现雄激素不敏感症状,可资鉴别。

本家系中先证者的首发症状为 16 岁出现发作性右眼睑及面下部肌肉抽搐,持续数秒钟可缓解。与乳房发育女性化同时出现。IV-2 个体 15 岁时发现双侧乳房增大,缓慢进展。有时有面部肌肉跳动。与 Kennedy 最初报道的首发症状为痛性肌肉痉挛(painful muscle cramp)有所不同^[1]。且乳房发育女性化症状出现较早。肌肉病理检查提示神经源性肌萎缩,神经病理检查提示脱髓鞘改变,与国内外文献报道一致。先证者 2006 年 12 月血肌酸磷酸激酶 732 U/L,2007 年 9 月复诊时自诉无力症状较前加重,复查血肌酸磷酸激酶 1 000 U/L,提示血肌酸磷酸激酶可以作为衡量病情进展的参考指标之一。对本家系 3 代 41 名个体 AR 基因的 CAG 重复数的检测表明,CAG 在本家系中并不绝对稳定。本家系一位女性携带者的 CAG 重复数为 52,而其子的 CAG 重复数为 54。这个结果与国内张社卿的研究一致,而与 Caplen 等^[17]所报道的世代稳定的重复数有所不同。关于家系中 CAG 重复数的差异在发病机制中的确切意义尚不明确。

Kennedy 病历来被认为是运动神经元病的一种类型,但是我们认为该病的一些表现与运动神经元病不符,在张社卿报道的家系中先证者在疾病早期阶段就出现明显的感觉受累^[6],曾被误诊为 CMT。多项研究显示感觉也可受累。但一般为亚临床表现,如感觉神经动作电位减弱或者消失,也有些患者有深感觉障碍。病理改变在数个研究与综述中均有报道。主要为下运动神经元受累,此外脊神经节的感觉神经元也可发生变性。血清肌酸磷酸激酶

(CPK)常常增高,有些患者达正常者的 10~30 倍,与疾病的进展速度有关。本病的病程也不同于经典的运动神经元病:肌萎缩侧索硬化的平均病程为(26.3±17.7)个月,延髓型为(19.5±8.4)个月,而 Kennedy 病为(27.3±2.3)年。这些表现都反映出 Kennedy 病的特殊性。我们认为 Kennedy 病不同于一般的运动神经元疾病。

由于部分临床表现相似、症状重叠,常常被误诊。基因诊断是利用 PCR 技术对基因 DNA 进行扩增,测定 CAG 的重复数。它通过酶联反应使预先选定的 DNA 片段成倍复制,需要人工合成引物,与待扩增 DNA 片段两端互补的寡核苷酸,引物决定扩增的特异性。在 Kennedy 病的基因诊断中,需要扩增的是雄激素受体第一个外显子的一部分。这种诊断方法适用于有临床症状的个体,有家族史的症状前个体,杂合的女性携带者也能被证实。本家系经基因诊断证实 2 名患者,1 名症状前个体及 3 名女性携带者。

能够逆转病情的进展具有重大的意义。逆转 poly Q 诱导的神经变性在亨廷顿舞蹈病的动物模型中已得到证实^[18]。在这种特别的模型中,一种四环素敏感的催化剂可以调控突变亨廷顿蛋白的表达,阻止突变蛋白的表达 3 周之后,疾病的症状明显改善。进一步的研究证实通过应用 RNA 干扰技术阻止 poly Q 的蛋白表达,从而逆转细胞的毒性。转移突变的蛋白能够使受损的神经元恢复是目前治疗干预的理论基础。因为治疗靶点相似,亨廷顿舞蹈病的临床治疗实验也适用于 poly Q 扩增引起的其他疾病。目前用于临床实验的药物包括肌酸、米诺环素,肌酸能够减轻氧化应激反应而具有神经保护作用,在亨廷顿舞蹈病的转基因老鼠模型中,肌酸能够延长生存,延缓运动症状出现。米诺环素是一种抗菌素,能够阻止 caspase 的激活,在亨廷顿舞蹈病的转基因老鼠模型中能够延缓疾病的进展。上述治疗尚未应用于 Kennedy 病。这些进展对于深入理解神经退行性病变的细胞水平的改变,从而制定合适的临床治疗实验具有重要的意义,目前临床尚无明确肯定的治疗方法。早期的理论认为,Kennedy 病患者存在明显的雄激素不敏感表现,如男子乳房发育女性化、睾丸萎缩、生育能力下降,这就带来一种观点,变性与雄激素受体的部分功能下降有关,因此用雄激素治疗被认为可以弥补这种功能的不足。同时基于雄激素对运动神经元有营养作用这一理论基础。但事实上目前没有公开发表的临床实验证实雄激素治疗能够带来益处^[19]。在动物实验和细胞培

养中已经证实 Kennedy 病伴随轻度的雄激素敏感性下降, 血液循环中高水平的雄激素能够引起男性运动神经元的变性导致发病, 用雄激素治疗 Kennedy 病是有害的^[20]。本家系中先证者的睾酮水平明显高于正常, 也支持上述观点。一项无对照的研究发现患者的肌力只是通过功能锻炼得到提高。目前, 通过每隔数年短期降低雄激素水平来控制疾病的发展是最具有吸引力的方法, 理论上这能够使受损的神经元功能恢复, 同时也能避免长期降低雄激素带来的副作用。Kennedy 病的进展缓慢, 适合每隔数年进行干预, 这种疗法有待于临床证实。

总之, 我们对国内经基因诊断证实的一个 Kennedy 病家系进行研究, 详细描述先证者的临床特征、病理资料、遗传学特点, 建立了较为完整的临床资料, 以期提高临床医师对该病的认识, 对疑似病例可进行基因检测以明确诊断。建立 Kennedy 病的动物模型、对其发病机制进行深入探讨将是我们未来主要的研究方向。

(志谢 本文实验技术曾得到复旦大学余龙教授的指导, 特此表示感谢!)

[参考文献]

- [1] Kennedy W R, Alter M, Sung J H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait[J]. *Neurology*, 1968, 18: 671-680.
- [2] La Spada A R, Wilson E M, Lubahn D B, Harding A E, Fischbeck K H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Nature*, 1991, 352: 77-79.
- [3] La Spada A R, Roling D B, Harding A E, Warner C L, Spiegel R, Hausmanowa-Petrusewicz I, et al. Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy [J]. *Nat Genet*, 1992, 2: 301-304.
- [4] 刘秀丽, 袁栋才, 相毅. Kennedy 病一例报告[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38: 716.
- [5] 张社卿, 丁素菊, 郑惠民, 蒋德科, 李林国, 余龙. Kennedy 病一家系的临床和分子遗传学[J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39: 753-757.
- [6] 鲁明, 樊东升, 李小英, 梁国威, 李英, 张华纲, 等. 基因确诊的肯尼迪病两例临床与分子生物学特点[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40: 232-236.
- [7] Orr H T. Beyond the Qs in the polyglutamine disease[J]. *Genes Dev*, 2001, 15: 925-932.
- [8] McKusick V A. Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM) Database [Internet]. Bethesda, USA; National Center for Biotechnology Information for the National Institute of Health [Cited 21 March 2004]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
- [9] Simeoni S, Mancini M A, Stenoien D L, Marcelli M, Weigel N L, Zanisi M, et al. Motoneuronal cell death is not correlated with aggregate formation of androgen receptors containing an elongated polyglutamine tract[J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9: 133-144.
- [10] Suhr S T, Senut M C, Whitelegge J P, Faull K F, Cuizon D B, Gage F H. Identities of sequestered proteins in aggregates from cells with induced polyglutamine expression[J]. *J Cell Biol*, 2001, 153: 283-294.
- [11] Katsuno M, Adachi H, Kume A, Li M, Nakagomi Y, Niwa H, et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy [J]. *Neuron*, 2002, 35: 843-854.
- [12] Sopher B L, Thomas P S Jr, LaFevre-Bernt M A, Holm I E, Wilke S A, Ware C B, et al. Androgen receptor YAC transgenic mice recapitulate SBMA motor neuronopathy and implicate VEGF164 in the motor neuron degeneration[J]. *Neuron*, 2004, 41: 687-699.
- [13] Chevalier-Larsen E S, O'Brien C J, Wang H, Jenkins S C, Holder L, Lieberman A P, et al. Castration restores function and neurofilament alterations of aged symptomatic males in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy [J]. *J Neurosci*, 2004, 24: 4778-4786.
- [14] Greenland K J, Beilin J, Castro J, Varghese P N, Zajac J D. Polymorphic CAG repeat length in the androgen receptor gene and association with neurodegeneration in a heterozygous female carrier of Kennedy's disease[J]. *J Neurol*, 2004, 251: 35-41.
- [15] Ferrante R J, Andreassen O A, Jenkins B G, Dedeoglu A, Kuemmerle S, Kubilus J K, et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease[J]. *J Neurosci*, 2000, 20: 4389-4397.
- [16] Andreassen O A, Dedeoglu A, Ferrante R J, Jenkins B G, Ferrante K L, Thomas M, et al. Creatine increase survival and delays motor symptoms in a transgenic animal model of Huntington's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2001, 8: 479-491.
- [17] Caplen N J, Taylor J P, Statham V S, Tanaka F, Fire A, Morgan R A. Rescue of polyglutamine-mediated cytotoxicity by double-stranded RNA-mediated RNA interference [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11: 175-184.
- [18] Brown T J, Storer P, Oblinger M, Jones K J. Androgenic enhancement of beta-tubulin mRNA in spinal motoneurons following sciatic nerve injury[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2001, 18: 191-198.
- [19] Jones K J, Alexander T D, Brown T J, Tanzer L. Gonadal steroid enhancement of facial nerve regeneration: role of heat shock protein 70[J]. *J Neuroevtol*, 2000, 29(5-6): 341-349.
- [20] Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y, et al. Leuporelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Nat Med*, 2003, 9: 768-773.