

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.06.0675

• 短篇论著 •

Kennedy 病 1 例报告并系统性回顾国内研究情况

柴长凤¹, 胡瑞红², 刘振宇¹, 毛晓薇¹, 孙旭¹, 毕晓莹^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院神经内科, 上海 200433

2. 新疆喀什地区第一人民医院康复医学科, 喀什 844000

[摘要] **目的** 报道 1 例经基因检测确诊的 Kennedy 病患者, 并回顾文献总结我国 Kennedy 病的临床特征。**方法** 报道 1 例经基因检测确诊的 Kennedy 病患者的病历资料。然后分别在万方数据、中国知网数据库中, 以“Kennedy 病”“肯尼迪病”“X 连锁隐性遗传性脊髓延髓型肌萎缩”为关键词, 检索并纳入 2007 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日发表的文献 63 篇, 包括本文报道 1 例患者共纳入 Kennedy 病患者 170 例, 总结分析我国 Kennedy 病临床资料及生物化学指标。**结果** 170 患者均为男性, 6 例未标明发病年龄, 余 164 例患者的平均发病年龄为(39.12±10.21)岁, 发病年龄集中在 30~50 岁, 平均就诊年龄为(48.04±8.94)岁。对 161 例明确 CAG 重复序列数的患者进行 Pearson 相关性分析, 结果显示发病年龄和 CAG 重复序列数呈负相关($r=-0.272$, $P=0.001$)。170 例 Kennedy 病患者中, 最常见的首发症状是双下肢近端无力(93 例, 54.71%), 其次是四肢无力(38 例, 22.35%)。随着病程的发展, 93 例(54.71%)患者出现乳房发育和(或)性功能下降, 143 例(84.12%)患者有舌部肌肉的萎缩和纤颤。所有患者神经系统体格检查均以下运动神经元体征为主, 可见轻度的肌肉萎缩、束颤, 肌力轻度减退且肢体近端更明显, 腱反射减弱或消失。91.18%(155/170)的患者肌酸激酶升高, 部分患者合并了糖尿病、血脂升高、甲状腺功能异常和(或)肝功能轻至中度异常。**结论** 随着临床医师对 Kennedy 病的认识及国内基因检测的普遍开展, 对疑似患者及早行基因检测可明确诊断, 但目前尚无有效的治疗方法。

[关键词] Kennedy 病; 基因检测; 临床表现; 实验室检查

[中图分类号] R 746.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2019)06-0675-08

Kennedy disease: a case report and a systemic review of research in China

CHAI Chang-feng¹, HU Rui-hong², LIU Zhen-yu¹, MAO Xiao-wei¹, SUN Xu¹, BI Xiao-ying^{1*}

1. Department of Neurology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Rehabilitation Medicine, The First People's Hospital of Kashgar, Kashgar 844000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

[Abstract] **Objective** To report a case of Kennedy disease confirmed by gene diagnosis and to retrospectively reviewed the clinical features of genetically-confirmed patients with Kennedy disease in China. **Methods** The clinical data of this patient from our hospital were collected. Two electronic databases (Wanfang Data and CNKI) were searched using keywords “Kennedy disease” and “X-linked recessive hereditary amyotrophy of spinal cord and medulla oblongata” from Jan. 2007 to Dec. 2017. And a total of 63 articles (170 cases) were finally identified, including one case reported by us. The clinical data and biochemical indicators of Kennedy disease in China were summarized and analyzed. **Results** All the 170 patients were male. The average age of onset was (39.12±10.21) years old in 164 patients with described age of onset, mainly ranging 30-50 years old, and the average age of treatment was (48.04±8.94) years. We also noticed that the age of onset was negatively correlated with the number of CAG repeats in 161 patients ($r=-0.272$, $P=0.001$). In 170 Kennedy disease patients, the most common symptoms were proximal weakness of the lower extremities (93 cases, 54.71%), followed by weakness of limbs (38 cases, 22.35%). With the progression of the disease, 93 (54.71%) patients had breast development and/or decreased sexual function; and 143 (84.12%) patients had atrophy and fibrillation of tongue muscles, but no obvious drinking water choking was found in the literature. The main signs of lower motor neuron were mild muscle atrophy, fascicular fibrillation, mild muscle degeneration, especially the proximal limb, with diminished or disappeared tendon reflex. We also noticed that 91.18% (155/170) of the patients had increased creatine kinase. Some patients had diabetes, elevated

[收稿日期] 2019-01-09

[接受日期] 2019-02-22

[作者简介] 柴长凤, 硕士, 主治医师. E-mail: chaicf0206@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161939, E-mail: bxiaoying616@sina.com

blood lipids, thyroid dysfunction and/or mild liver dysfunction. **Conclusion** The diagnosis of suspected Kennedy disease patients can be confirmed by genetic tests with the deep understanding of the disease by physicians and the popularization of genetic examination, although there have been no effective methods for treatment of Kennedy disease.

[Key words] Kennedy disease; gene determination; clinical presentation; laboratory examination

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(6): 675-682]

Kennedy病又称脊髓延髓肌萎缩症(spinal and bulbar musosgoingular atrophy),是一种临床少见的疾病。现报告1例海军军医大学(第二军医大学)长海医院收治的散发Kennedy病,并系统回顾文献总结经基因检测证实的Kennedy病例的临床资料,旨在了解我国Kennedy病患者的临床特点。

1 病例资料

患者男,52岁,因“四肢肌肉肉跳感1年余,面部肌肉跳动1个月余”于2018年4月28日收入海军军医大学(第二军医大学)长海医院。患者2017年上半年出现无明显诱因四肢肌肉跳动,同年出现双手震颤,为姿势和位置性震颤,无明显肢体无力、麻木、萎缩,同等运动量易疲劳。年底健康体检时查血脂偏高,谷氨酸转氨酶增高(具体数值不详),遂开始口服阿托伐他汀20mg,每天1次,治疗一段时间后自行停药。2018年2月复查天冬氨酸转氨酶为60.4U/L(参考值<64U/L),肌酸激酶为1515.1U/L(参考值<200U/L)。2018年

3月再次复查天冬氨酸转氨酶为142.9U/L,乳酸脱氢酶为342.9U/L(参考值120~250U/L),肌酸激酶为4579.1U/L,肌电图检查示多发性周围神经病之神经电生理表现。2018年4月开始出现双侧面部肌肉跳动,运动耐受性情况同前。已婚已育,40余年前有舌咬断再缝合病史,无类似家族史,否认性功能下降。体格检查示:神志清楚,言语清晰;双侧鼻唇沟对称,咽反射灵敏,舌肌萎缩及纤颤,四肢肌力、肌张力正常,四肢肌肉无萎缩,双侧肢体针刺觉对称、无减退。双侧病理征阴性。四肢腱反射(++)。双上肢及下肢可见肌肉束颤。双侧乳房无发育。实验室检查示肌酸激酶为1206U/L。血、尿、大便常规和肝肾功能、电解质、血糖、血脂、甲状腺功能、肿瘤标志物、自身免疫抗体全套、肌炎全套抗体检查均为阴性。睾丸彩色超声检查未见异常。肌电图检查提示慢性神经源性损害改变。脑脊液常规、生物化学、细胞学检查均正常。北京迈基诺基因科技有限责任公司基因检测结果显示雄激素受体(androgen receptor, AR)基因第1外显子中CAG重复序列数为40(图1),支持Kennedy病诊断。

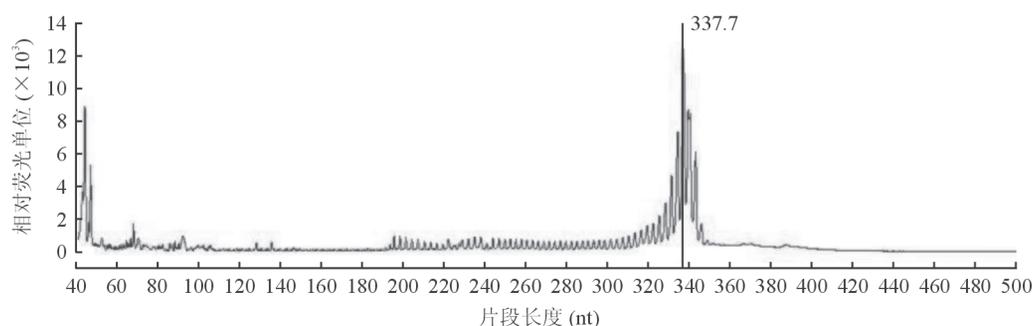


图1 患者血样本雄激素受体基因第1外显子中CAG重复序列数为40

2 系统文献回顾

2.1 资料与方法 分别在万方数据、中国知网数据库中,以“Kennedy病”“肯尼迪病”“X连锁隐性遗传性脊髓延髓型肌萎缩”为关键词,检

索2007年1月1日至2017年12月31日发表的文献,去除会议论文及硕士、博士毕业论文后共检索到文献117篇,因有1篇博士毕业论文和1篇硕士毕业论文内容详细,故录入,所以共纳入119篇文献。然后去除综述、重复报道、资料不详细及

分别从 Kennedy 病的检验值、检查结果进行报道的文献, 最终纳入 63 篇文献^[1-63], 共 170 例患者, 加入本文报道的 1 例, 共有 171 例患者。171 例 Kennedy 病患者分属于 46 个家系, 其中 9 例患者标明 CAG 重复序列数 >40; 1 例标明 CAG 重复序列数 >50; 9 例未写明具体 CAG 重复序列数, 但相应文献明确说明该患者已经基因检测证实, 所以也纳入研究; 1 例仅在家系筛查时查出 CAG 重复序列数为 54, 但未出现临床症状, 故未纳入研究, 所以最终纳入患者 170 例, 其中只有 3 例为非汉族人, 均为广西壮族。

2.2 分析结果

2.2.1 基本资料

170 例患者均为男性, 发病年龄为 13~61 岁, 其中 6 例患者未标明发病年龄, 但文献中标明起病年龄范围为 28~31 岁和 45~50 岁, 余 164 例患者的平均发病年龄为 (39.12±10.21) 岁。由图 2 可知, Kennedy 病患者发病年龄集中在 30~50 岁, 但是首次出现临床症状的年龄 <20 岁的患者也有 8 例, 说明 Kennedy 病患者在青少年期即可出现临床症状。从发病至确诊最短时间为 1 个月, 最长为 432 个月 (36 年), 平均时间为 (104.79±83.86) 个月, 从发病至确诊时间 ≥10 年的患者有 46 例 (27.06%), ≥20 年 14 例 (8.24%)。164 例患者的平均就诊年龄为 (48.04±8.94) 岁。去除 9 例未明显标明 CAG 重复序列数的病例, 余 161 例患者的 CAG 重复序列数最小为 35, 最大为 65, 平均为 49.00±4.66, 对其发病年龄和 CAG 重复序列数行 Pearson 相关性分析, 结果显示两者呈负相关 ($r=-0.272, P=0.001$)。

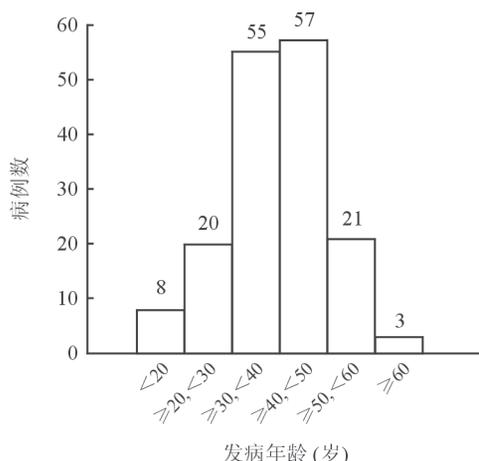


图 2 文献中 164 例 Kennedy 病患者发病年龄分布情况

2.2.2 临床表现

170 例 Kennedy 病患者中最常见的首发症状为双下肢无力, 尤其是双下肢近端无

力 (93 例, 54.71%), 其次是四肢无力 (38 例, 22.35%), 以手部震颤为首发临床表现者 11 例, 以乳房发育为首发表现者 7 例, 以上肢肌力弱起病者 11 例, 以延髓症状起病者 4 例, 以性功能下降起病者 2 例, 以下肢痛性痉挛者 2 例, 以肢体麻木起病者 2 例。随着疾病的发展, 至就诊时出现雄激素不敏感的临床表现包括乳房发育和 (或) 性功能减退者共 93 例 (54.71%), 43 例患者无乳房发育和性功能下降, 另有 34 例文献中未说明是否有乳房发育和 (或) 性功能下降的表现。从发病至确诊 ≥240 个月的患者中, 除 1 例未标明外, 其他 13 例患者均存在乳房发育和 (或) 性功能下降。143 例 (84.12%) 患者有舌肌萎缩及纤颤, 但大部分文献未说明患者是否有明显的饮水呛咳。肌力下降患者中四肢近端、远端肌力最低为 3 级, 即使是从发病至确诊时间为 432 个月的患者, 就诊时亦没有出现瘫痪在床的情况, 但是需借助轮椅。170 例患者的神经系统体格检查均以下运动神经元体征为主, 可见轻度的肌肉萎缩、束颤, 肌力轻度减退且以肢体近端明显, 腱反射减弱或消失。

2.2.3 生物化学指标

去除 33 例文献中未说明肌酸激酶具体数据的患者和 1 例报告正常的患者, 余 136 例 Kennedy 病患者的肌酸激酶水平为 84~38 620 U/L; 肌酸激酶正常和未明确说明肌酸激酶增高者共 15 例, 余 155 例 (91.18%) 患者肌酸激酶升高。107 例患者文献中写明了血糖水平, 其中 14 例患者诊断为糖尿病、1 例患者空腹血糖升高。133 例写明了三酰甘油水平, 升高者 56 例; 117 例写明了低密度脂蛋白水平, 升高者 21 例; 117 例写明了胆固醇水平, 升高者 23 例; 77 例写明了甲状腺功能指标, 其中 1 例诊断为甲状腺功能亢进症; 118 例写明了谷氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平, 其中 17 例患者出现谷氨酸转氨酶轻至中度升高, 18 例患者出现天冬氨酸转氨酶轻至中度升高。

3 讨论

Kennedy 病由美国 Kennedy 等^[64]于 1968 年首次报道, 是一种晚发的 X 连锁隐性遗传病, 可累及多系统, 其病因为 AR 基因第 1 个外显子 CAG 重复扩增所致^[65], 患者通常于成年期发病, 国内该病由张社卿等^[66]首次报道。新的欧洲神经科学联合会指南将患者 CAG 重复序列数 ≥35 定为诊断 Kennedy 病的依据^[67], 与亨廷顿病和七种脊髓小

脑共济失调 (seven spinocerebellar ataxias) 同属于 CAG 多聚谷氨酰胺异常扩增性疾病^[68]。

Kennedy 病的平均发病年龄为 40 岁左右, 通常在 18~60 岁^[69]。在发病超过 20~30 年后, 患者一般都要依赖轮椅^[64]。也有文献报道, 患者在成年之前即可出现临床症状^[70], 与本研究结果一致。文献报道, CAG 重复序列数与发病年龄呈负相关^[71-72], 但与疾病的严重程度、病情并没有明显相关性^[73], 亦与本研究结果一致。

一项纳入 57 例 Kennedy 病患者且大多数为欧洲、美国人群的研究表明, 肌肉痛性痉挛通常是 Kennedy 病首发症状, 但是下肢无力、震颤和延髓肌也较常见, 并且肢体无力常为末梢型^[69]。病程中, 患者也会出现震颤, 且通常为手部震颤。除肢体无力外, 感觉系统也会受累, 临床表现包括麻木和 (或) 刺痛, 下肢末端感觉异常常更明显^[71,74]。文献报道大多数患者即使在神经系统体格检查时未出现感觉系统的损害, 亦会表现有轻微的震动觉损害^[75]。但在神经电生理检查时, 即使运动神经传导速度在正常范围内, 也可以观察到感觉神经动作电位 (sensory nerve action potential, SNAP) 下降或缺失^[69,76-77]。病理学研究表明, 周围神经中背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元或大的有髓感觉神经纤维是 Kennedy 病患者感觉神经元受损的主要部位^[78]。此外, 在 DRG 神经元细胞核和细胞质中均可以观察到 AR 聚集, 并且与 CAG 重复序列数有关^[76,79]。研究发现在 CAG 重复序列数较少的患者中存在 SNAP 的降低^[76], 然而在国内的病例中并未见到这一情况^[77]。

与其他运动神经元疾病如肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等相比, Kennedy 病进展非常缓慢, 肌力下降每年约为 2%^[80]。

亦有 Kennedy 病患者存在自主神经系统损害的报道, 且通常为亚临床型^[81-82]。日本一项纳入 144 例 Kennedy 病患者的研究中, 12% 的患者存在 Brugada 综合征电生理改变, 表现为右侧前胸导联不止 1 个 ST 段弓背向上抬高^[83]。也有研究用弥散张量影像学分析的方法分析 Kennedy 病患者白质损伤的程度, 结果发现 Kennedy 病患者存在运动神经系统的广泛损害, 尤其皮质脊髓束显著受损^[84]。在一项纳入 10 例 Kennedy 病患者的研究

中, 用 ¹⁹氟-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像检查发现前额叶存在葡萄糖低代谢^[85]。

由于延髓支配肌肉的受累, 随着疾病的进展, Kennedy 病患者处理口腔分泌物的能力下降, 如果用钡餐造影观察吞咽功能缺陷的患者, 咽喉部常有钡餐残留, 可能导致吸入性肺炎的发生^[73,86]。Kennedy 病因延髓支配肌肉和呼吸肌受累也可能使患者的预期寿命缩短^[87]。

神经系统体格检查常发现 Kennedy 病下运动神经元损伤, 包括肌肉萎缩、束颤、腱反射减弱或消失。肢体无力通常从下肢开始^[69,71], 也可以表现为末梢型感觉缺失, 约 90% 的患者在行肌电图检查时发现 SNAP 振幅降低^[69]。既往的研究表明, Kennedy 病患者会有肌酸激酶的升高^[88], 而且在没有出现临床症状之前即可检测到^[89]。除肌酸激酶升高外, 肝脏的酶谱如谷氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶亦有轻度升高^[87]。也有文献报道 Kennedy 病患者存在葡萄糖、血脂和胆固醇的代谢异常^[69,77,90-91]。

AR 是细胞核受体, 与配体结合后发挥作用, 其最主要的配体是睾酮和二氢睾酮。动物实验研究表明, 这些配体对 Kennedy 病的发展至关重要^[69], 依据如下: (1) 异常表达 AR 的雄性转基因小鼠会出现类似 Kennedy 病的临床症状, 而雌性小鼠不会; (2) 当雄性小鼠被阉割^[92]或给予抗雄激素药物亮丙瑞林^[93-94]后临床表现会改善, 而给雌性转基因小鼠睾酮后, Kennedy 病症状则更明显; (3) 携带此基因的杂合子女性通常没有临床症状, 而纯合子的女性携带者目前只有 1 个家系的报道, 且临床症状很轻^[95-96], 因此其发病机制是配体依赖性的 AR 从细胞质易位到细胞核且可在细胞核内毒性聚集^[97]。但是, 目前研究最终却不支持对 Kennedy 病患者进行降雄激素治疗^[98]。线粒体功能损伤导致的氧化应激可能也参与了 Kennedy 病的发病, 因此针对线粒体功能损伤的治疗可能是一个潜在的治疗途径^[99]。也有研究证明发生 Kennedy 病时存在自噬改变。组蛋白去乙酰化酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 通过自噬在 Kennedy 病的蛋白质降解中发挥重要作用^[100], 而且在 Kennedy 病诱导的多能干细胞中 HDAC6 也减少^[101]。也有文献报道, AR 激活功能区域 2 (activation function 2, AF2) 的调节是发生 Kennedy 病的关键机制之一, 因此, AF2 可以作为潜在的调节毒性 AR 活

性的药物靶点, 如 1-[2-(4-甲基苯氧基)乙基]-2-[(2-苯氧乙基)磺酰基]-1H-苯并咪唑可以减轻神经元丢失、神经源性肌萎缩和睾丸萎缩, 因此调节 AF2 可以作为潜在的 Kennedy 病治疗方法之一^[102]。

动物模型研究表明, Kennedy 病首先是骨骼肌的损害, 进而导致了运动神经元的功能障碍和丢失^[103]。Kennedy 病容易被误诊为 ALS, ALS 有上运动神经元的损伤如腱反射亢进、肢体痉挛等, 且 ALS 进展较快, 通常为非对称性, 肌电图检查可发现 Kennedy 病患者 SNAP 振幅似乎比 ALS 更低^[104]。Kennedy 病也容易被误诊为重症肌无力、慢性炎症性多发性神经病、多发性肌炎、代谢性肌病等, 如果检测乙酰胆碱受体抗体为阴性且对胆碱酯酶抑制剂无应答或应答不良, 应考虑其他疾病如 Kennedy 病可能。

总之, Kennedy 病是一种少见的疾病, 病因明确, 随着对 Kennedy 病的逐渐认识以及国内基因检测的普遍开展, 其误诊和漏诊率都有所降低, 但是目前仍缺乏有效的治疗方法。同时在治疗 Kennedy 时患者也应注意防摔倒、防骨折、防误吸, 以降低死亡率。

【参 考 文 献】

- [1] 李洵桦, 庄甲军, 谢秋幼, 李爱萍, 梁秀龄, 丰岩清, 等. 脊髓延髓肌肉萎缩症 5 例临床分析及分子遗传学诊断[J]. 中华医学杂志, 2007, 87: 1611-1615.
- [2] 陈熾, 赵桂宪, 蒋雨平, 吕传真, 乔凯, 甘世锐, 等. Kennedy 病患者的临床特点分析(附 7 例报道)[J]. 中国临床神经科学, 2008, 16: 292-296.
- [3] 鲁明, 张俊, 郑菊阳, 康德暄, 张华纲, 赵海燕, 等. 12 例肯尼迪病患者肌电图和神经电图特点[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15: 187-189.
- [4] 赵玫. 一个 Kennedy 病家系的临床、病理和分子遗传学研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [5] 庄立, 朱小泉, 杨泽, 王湘. Kennedy 病的临床特点及诊断(附 3 例报告)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35: 402-404.
- [6] 毛坤, 孙少杰, 严莉, 汪仁斌. 1 例 Kennedy 病的神经电生理特征[J]. 中日友好医院学报, 2009, 23: 124.
- [7] 郭冬梅, 宣宇威, 张新卿. Kennedy 病的临床特点及诊断[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16: 979-980.
- [8] 杨娟, 张成, 胡朝晖, 詹益鑫, 操基清, 任惠. Kennedy 病两个家系的临床表型、基因型和遗传特征分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27: 125-131.
- [9] 谢曼青, 李晓光, 崔丽英, 刘明生, 李本红, 赵燕环. 肯尼迪病基因诊断及临床特点[J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 2498-2500.
- [10] 李海燕, 李楠, 唐北沙, 齐尚书, 杨清成. Kennedy 病的临床、病理及 AR 基因分析一例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19: 342-344.
- [11] 欧阳志远, 宋水江, 刘建仁, 张宝荣, 吴鼎文. 肯尼迪病一家系临床特点及分子遗传学研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 40: 555-558.
- [12] 张玉虎, 聂坤, 袁彦伯, 万鑫, 甘蓉, 赵洁皓, 等. 中国汉族人群雄激素受体基因 CAG 重复数目分布特点及其在肯尼迪病基因诊断中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30: 1024-1026.
- [13] 曹丽华, 商秀丽, 王述森, 季春燕, 何志义, 罗阳. 肯尼迪病基因突变分析[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40: 577-579.
- [14] 梁惠玉, 谢惠芳, 颜振兴. 肯尼迪病一例报告并文献复习[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11: 195.
- [15] 宋雷, 丛琳, 闫宏钧, 李莉萍. 3 例 Kennedy 病患者的临床、病理与分子遗传学研究[J]. 中国神经精神病杂志, 2012, 38: 402-405.
- [16] 汪仁斌, 刘尊敬, 董明睿, 郝莹, 汪伟, 毛坤, 等. Kennedy 病的临床、电生理及病理特征分析(附 2 例报道)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19: 273-276.
- [17] 沈琴, 杨晓苏. CAG 重复序列数小于 40 的肯尼迪病一例[J]. 中华医学杂志, 2013, 93: 3007-3008.
- [18] 姚远, 金丽日, 高山, 刘明生, 彭斌, 崔丽英. 四肢无力[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13: 641-645.
- [19] 王锁彬, 贾建平. 肯尼迪病 12 例报告[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13: 78-80.
- [20] 严炜, 赵建国. Kennedy 病误诊为肌萎缩侧索硬化一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20: 451-452.
- [21] 梁晓瑜, 勾晨雨. 雄激素受体基因动态突变及线粒体基因分析诊断 Kennedy 病 1 例报告[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19: 1770-1773.
- [22] 许建军, 张维. 针灸治疗具有家族分布特点的肯尼迪病 1 例[J]. 西部中医药, 2013, 26: 106-107.
- [23] 亓法英, 高乃永, 车峰远. 肯尼迪病的临床特点(附 3 例报告)[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27: 179-181.
- [24] 范润萍, 张龙一, 张杰, 邵蓓, 潘东波, 吕建新. 基因检测确诊一例肯尼迪病及其家系的调查分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31: 750-753.
- [25] 高文, 邱小鹰, 刘竞丽, 陈红, 杨明秀, 廖书胜. 广西壮族 3 例肯尼迪病患者的临床特征及基因突变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40: 687-689.
- [26] 张珊珊, 姜良军. 经基因确诊的肯尼迪病一例报道[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2014, 36: 233-235.
- [27] 谭建强, 黄帅武, 汪涵, 蔡稔, 赵秀丽. 一例肯尼迪病患者的基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31: 754-756.
- [28] 杨素娟, 史长河, 宋波, 毛澄源, 潘宝晗, 许予明, 等. 肯尼迪病一家系二例患者的分子遗传学和皮肤病理学特点[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47: 357-358.

- [29] 曹丹,万里姝. 肯尼迪病 2 例诊断分析及文献复习[J]. 中国伤残医学,2014,22:135-136.
- [30] 魏微,黄勇华,魏亚洲. 肯尼迪病 2 例临床分析[J]. 临床荟萃,2014,29:1061-1063.
- [31] 郭雅芹,邓晖,冯加纯,孟红梅. 基因确诊的肯尼迪病 1 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2014,31:946.
- [32] 陈江瑛,闫振文,何锐,喻长顺,詹益鑫,张素平,等. 肯尼迪病一家系的临床特点与基因检测[J]. 中国神经精神疾病杂志,2014,40:284-287.
- [33] 王晓虹,王苏平,王虹,赵红玲,宋品. Kennedy 病 1 例报告[J]. 临床神经病学杂志,2014,27:341,383.
- [34] 杨嘉玲,王群,林丽珍,王冬梅,郑卉,管玉青. 肯尼迪病与肌萎缩侧索硬化的临床及电生理特点比较[J]. 南方医科大学学报,2014,34:1688-1692.
- [35] 白静,吕鹤. Kennedy 病伴肌肉线粒体功能异常和戊二酸血症 II 型的临床特点(附 1 例报告)[J]. 临床神经病学杂志,2015,28:377-379.
- [36] 陈长春,曹丽,孙中武. 1 个肯尼迪病家系临床与分子遗传学特征[J]. 安徽医药,2015,19:311-313.
- [37] 刘璇,张自艳,陈莹,付斌芳. Kennedy 病二例临床误诊报告[J]. 临床误诊误治,2015,28:59-61.
- [38] 王子高,赵永飞,王冠群,黄永妹,祖衡兵. Kennedy 病一家系的临床特点及雄激素受体基因突变分析[J]. 中国临床神经科学,2015,23:51-58.
- [39] 俞立强,方琪,蒋觉安,许丽珍. 肯尼迪病临床、病理及遗传学特点[J]. 临床神经病学杂志,2015,28:296-298.
- [40] 王雪,孟红梅,王启龙,解文菁,朱丹. 肯尼迪病 2 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32:750.
- [41] 鲁明,樊东升. 上肢远端无力为主且不伴舌肌萎缩的肯尼迪病一例[J]. 中华神经科杂志,2015,48:131-132.
- [42] 陈蕊,王伟,漆学良. 周围神经病样表现的肯尼迪病 1 例[J]. 广东医学,2015,36:1469.
- [43] 李震,张乐,李彬,王娅,李晓艳,姜丹,等. 基因确诊肯尼迪病 1 例报道[J]. 卒中与神经疾病杂志,2015,22:370-371.
- [44] 纪叶,朱建国,韩敬哲,闰海燕. 肯尼迪病一例[J]. 中国医师进修杂志,2015,38:609-610.
- [45] 江子杨. 1 例肯尼迪病的临床病理特点及其家系基因分析[D]. 贵阳:贵阳医学院,2015.
- [46] 张懋,赵代弟,郭鹏,李川,沈金金,卢佳睿,等. 低频重复神经电刺激异常的肯尼迪病一例[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23:381-382.
- [47] 倪广宝,丁明桥. 温针灸联合中药治疗肯尼迪病 1 例[J]. 湖北中医杂志,2016,38:53-54.
- [48] 张俊清. 肯尼迪病 2 例临床及神经电生理特点[J]. 包头医学院报,2016,32:141-142,171.
- [49] 刘宏雨,薛占苍. 肯尼迪病患者的临床表现及电生理特点(附 2 例报告)[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33:936-937.
- [50] 王振华. Kennedy 病的临床特点(附 2 例报告)[J]. 临床神经病学杂志,2016,29:302-304.
- [51] 凌会敏,陶陶,徐坚. 肯尼迪病 3 个家系的临床、基因型和遗传特征分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23:199-202.
- [52] 赵智亨,李靖,苏净,马志红,曹秉振. 肯尼迪病 6 例的临床、电生理及病理特点[J]. 中国医药导报,2016,13:129-133.
- [53] 刘宝琴,杨继党,高俊英. 肯尼迪病的临床特点研究(附 9 例报告)[J]. 现代医院,2016,16:170-173,176.
- [54] 宋学琴,张亚,侯志刚,吴红然,陈雪晓,崔红颖. 肯尼迪病的临床特征与基因突变四例[J]. 脑与神经疾病杂志,2016,24:297-301.
- [55] 王喆,陈启华,李秋香,毕方方. 基因确诊的一肯尼迪病家系临床分析[J]. 中南大学学报,2016,41:1101-1105.
- [56] 鲁明,樊东升. 基因确诊但尚未出现肢体无力症状的肯尼迪病患者一例[J]. 中华神经科杂志,2016,49:132-133.
- [57] 罗春娥. 伴双下肢乏力肯尼迪病 2 例及其肌电图报告分析[J]. 现代医药卫生,2017,33:3209-3210.
- [58] 孙慧芹,余传勇,王小姗,黄琳. 一个肯尼迪病家系的临床特点及基因检测分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37:101-102,128.
- [59] 康健捷,邓兵梅,黎振声,杨红军,彭凯润,王伟民. 肯尼迪病患者的临床表型与基因型分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,34:813-817.
- [60] 唐宁,李伍高,李哲涛,罗世强,王秋华,严提珍. Kennedy 病家系的临床及分子遗传学研究[J]. 国际遗传学杂志,2017,40:130-136.
- [61] 周晓萌,刘亚玲,冉冀娜,王莹. 不伴感觉神经受累的肯尼迪病 5 例临床特征分析[J]. 中国神经精神疾病杂志,2017,43:485-489.
- [62] 吴红然,陈雪晓,宋学琴,侯志刚,卢珊,张亚,等. 肯尼迪病一例患者的临床表现、肌肉病理、基因检测及其家系遗传学分析[J]. 脑与神经疾病杂志,2017,25:107-110.
- [63] 梁国泰,李小红,孔建龙,张育生. 肯尼迪病 1 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,34:656-657.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] BURGUNDER J M, SCHÖLS L, BAETS J, ANDERSEN P, GASSER T, SZOLNOKI Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders[J]. Eur J Neurol, 2011, 18: 207-217.
- [68] LIEBERMAN A P, FISCHBECK K H. Triplet repeat expansion in neuromuscular disease[J]. Muscle Nerve,

- 2000, 23: 843-850.
- [69] RHODES L E, FREEMAN B K, AUH S, KOKKINIS A D, LA PEAN A, CHEN C, et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 12): 3242-3251.
- [70] ECHANIZ-LAGUNA A, ROUSSO E, ANHEIM M, FLEURY M, COSSÉE M, TRANCHANT C. [A clinical, neurophysiological and molecular study of 12 patients from 4 families with spinal and bulbar muscular atrophy][J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2005, 161: 437-444.
- [71] FRATTA P, NIRMALANANTHAN N, MASSET L, SKORUPINSKA I, COLLINS T, CORTESE A, et al. Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy[J]. *Neurology*, 2014, 82: 2077-2084.
- [72] FINSTERER J, SORARU G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease)[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58: 321-329.
- [73] ATSUTA N, WATANABE H, ITO M, BANNO H, SUZUKI K, KATSUNO M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 6): 1446-1455.
- [74] MARIOTTI C, CASTELLOTTI B, PAREYSON D, TESTA D, EOLI M, ANTOZZI C, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families[J]. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10: 391-397.
- [75] SOBUE G, HASHIZUME Y, MUKAI E, HIRAYAMA M, MITSUMA T, TAKAHASHI A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study[J]. *Brain*, 1989, 112(Pt 1): 209-232.
- [76] SUZUKI K, KATSUNO M, BANNO H, TAKEUCHI Y, ATSUTA N, ITO M, et al. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 1): 229-239.
- [77] NI W, CHEN S, QIAO K, WANG N, WU Z Y. Genotype-phenotype correlation in Chinese patients with spinal and bulbar muscular atrophy[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10: e0122279. doi: 10.1371/journal.pone.0122279.
- [78] LI M, SOBUE G, DOYU M, MUKAI E, HASHIZUME Y, MITSUMA T. Primary sensory neurons in X-linked recessive bulbospinal neuropathy: histopathology and androgen receptor gene expression[J]. *Muscle Nerve*, 1995, 18: 301-308.
- [79] ADACHI H, KATSUNO M, MINAMIYAMA M, WAZA M, SANG C, NAKAGOMI Y, et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 3): 659-670.
- [80] FERNÁNDEZ-RHODES L E, KOKKINIS A D, WHITE M J, WATTS C A, AUH S, JEFFRIES N O, et al. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 140-147.
- [81] GRUNSEICH C, KATS I R, BOTT L C, RINALDI C, KOKKINIS A, FOX D, et al. Early onset and novel features in a spinal and bulbar muscular atrophy patient with a 68 CAG repeat[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24: 978-981.
- [82] ROCCHI C, GRECO V, URBANI A, DI GIORGIO A, PRIORI M, MASSA R, et al. Subclinical autonomic dysfunction in spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease)[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44: 737-740.
- [83] ARAKI A, KATSUNO M, SUZUKI K, BANNO H, SUGA N, HASHIZUME A, et al. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Neurology*, 2014, 82: 1813-1821.
- [84] UNRATH A, MÜLLER H P, RIECKER A, LUDOLPH A C, SPERFELD A D, KASSUBEK J. Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging[J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31: 1727-1740.
- [85] LAI T H, LIU R S, YANG B H, WANG P S, LIN K P, LEE Y C, et al. Cerebral involvement in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): a pilot study of PET[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335(1/2): 139-144.
- [86] GRUNSEICH C, RINALDI C, FISCHBECK K H. Spinal and bulbar muscular atrophy: pathogenesis and clinical management[J]. *Oral Dis*, 2014, 20: 6-9.
- [87] GRUNSEICH C, FISCHBECK K H. Spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Neurol Clin*, 2015, 33: 847-854.
- [88] LEE J H, SHIN J H, PARK K P, KIM I J, KIM C M, LIM J G, et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: implication of the early diagnostic features[J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112: 57-63.
- [89] CHAHIN N, SORENSON E J. Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2009, 40: 126-129.
- [90] QUERIN G, BERTOLIN C, DA RE E, VOLPE M, ZARA G, PEGORARO E, et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87: 810-816.
- [91] NAKATSUJI H, ARAKI A, HASHIZUME A, HIJIKATA Y, YAMADA S, INAGAKI T, et al. Correlation of insulin resistance and motor function in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *J Neurol*, 2017, 264: 839-847.
- [92] 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.
- [93] KATSUNO M, ADACHI H, DOYU M, MINAMIYAMA M, SANG C, KOBAYASHI Y, et al. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Nat Med*, 2003, 9: 768-773.
- [94] 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.
- [95] SOBUE G, DOYU M, KACHI T, YASUDA T, MUKAI E, KUMAGAI T, et al. Subclinical phenotypic expressions in heterozygous females of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy[J]. *J Neurol Sci*, 1993, 117(1/2): 74-78.
- [96] SCHMIDT B J, GREENBERG C R, ALLINGHAM-HAWKINS D J, SPRIGGS E L. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women[J]. *Neurology*, 2002, 59: 770-772.
- [97] JOKELA M E, UDD B. Diagnostic clinical, electrodiagnostic and muscle pathology features of spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58: 330-334.
- [98] FISCHBECK K H. A role for androgen reduction treatment in Kennedy disease?[J/OL]. *Muscle Nerve*, 2013, 47: 789. doi: 10.1002/mus.23814.
- [99] WANG C, CHEN W, MIAO D, YU J T, TAN L. Mitochondrial dysfunction in Kennedy's disease: a new pharmacological target?[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2015, 3: 66. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.12.
- [100] PANDEY U B, NIE Z, BATLEVI Y, MCCRAY B A, RITSON G P, NEDELSKY N B, et al. HDAC6 rescues neurodegeneration and provides an essential link between autophagy and the UPS[J]. *Nature*, 2007, 447: 859-863.
- [101] GRUNSEICH C, ZUKOSKY K, KATS I R, GHOSH L, HARMISON G G, BOTT L C, et al. Stem cell-derived motor neurons from spinal and bulbar muscular atrophy patients[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 70: 12-20.
- [102] BADDERS N M, KORFF A, MIRANDA H C, VUPPALA P K, SMITH R B, WINBORN B J, et al. Selective modulation of the androgen receptor AF2 domain rescues degeneration in spinal bulbar muscular atrophy[J]. *Nat Med*, 2018, 24: 427-437.
- [103] MANZANO R, SORARÚ G, GRUNSEICH C, FRATTA P, ZUCCARO E, PENNUTO M, et al. Beyond motor neurons: expanding the clinical spectrum in Kennedy's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 808-812.
- [104] HAMA T, HIRAYAMA M, HARA T, NAKAMURA T, ATSUTA N, BANNO H, et al. Discrimination of spinal and bulbar muscular atrophy from amyotrophic lateral sclerosis using sensory nerve action potentials[J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45: 169-174.

[本文编辑] 杨亚红