

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2401082

论著·临床研究

诺西那生钠治疗脊髓性肌萎缩症儿童的临床分析

郭瑾¹ 武运红² 张临霞² 纪惠茹¹ 周娜¹ 胡晓月¹

(1.山西医科大学儿科医学系,山西太原 030000; 2.山西省儿童医院神经内科,山西太原 030000)

[摘要] **目的** 探讨诺西那生钠治疗脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 患儿的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2022年2月—2024年2月于山西省儿童医院接受诺西那生钠治疗及多学科协作诊疗管理随访的50例5q SMA患儿的临床资料。**结果** 与基线相比,分别有67% (8/12)、74% (35/47)、74% (35/47)的SMA患儿费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试、Hammersmith功能性运动量表扩展版 (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)、上肢模块修订版 (Revised Upper Limb Module) 评分结果有临床意义的改善; 6 min步行试验的距离从207.00 (179.00, 281.50) m增至233.00 (205.25, 287.50) m ($P<0.05$)。24例 (48%) SMA患儿给予诺西那生钠后耐受良好, 2 034个实验室结果中无显著、持续性异常, 未观察到严重或相关免疫学不良事件发生。27例存在限制性通气功能障碍者的用力肺活量占预测值百分比及15例维生素D缺乏者的25-(OH)D水平治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** SMA患儿经诺西那生钠治疗后, 运动功能量表应答比例持续提升, 且耐受性及安全性良好。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (7): 743-749]

[关键词] 脊髓性肌萎缩症; 诺西那生钠; 疗效; 安全性; 儿童

Clinical efficacy of nusinersen sodium in the treatment of children with spinal muscular atrophy

GUO Jin, WU Yun-Hong, ZHANG Lin-Xia, JI Hui-Ru, ZHOU Na, HU Xiao-Yue. Department of Neurology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China (Wu Y-H, Email: wuyunhong510@163.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of nusinersen sodium in the treatment of children with spinal muscular atrophy (SMA). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 50 children with 5q SMA who received nusinersen sodium treatment and multidisciplinary treatment management in Shanxi Children's Hospital from February 2022 to February 2024. **Results** Compared with the baseline data, 67% (8/12), 74% (35/47), and 74% (35/47) of the SMA children had a clinically significant improvement in the scores of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, and Revised Upper Limb Module, respectively, and the distance of 6-minute walking test increased from 207.00 (179.00, 281.50) meters to 233.00 (205.25, 287.50) meters ($P<0.05$) after nusinersen sodium treatment. Of all 50 children with SMA, 24 (48%) showed good tolerability after administration, with no significant or persistent abnormalities observed in 2 034 laboratory test results, and furthermore, there were no serious or immunological adverse events related to the treatment. After treatment, there was a significant change in forced vital capacity as a percentage of the predicted value in 27 children with restrictive ventilatory dysfunction, as well as a significant change in the level of 25-(OH) vitamin D in 15 children with vitamin D deficiency ($P<0.05$). **Conclusions** For children with SMA, treatment with nusinersen sodium can continuously improve the response rates of motor function scales, with good tolerability and safety.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 743-749]

Key words: Spinal muscular atrophy; Nusinersen sodium; Efficacy; Safety; Child

脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 多由染色体5q11.2-q13.3上的存活运动神经

元1 (survival motor neuron 1, SMN1) 基因纯合缺失或突变导致SMN蛋白缺乏, 进而引起脊髓前角及

[收稿日期] 2024-01-16; [接受日期] 2024-05-21

[作者简介] 郭瑾, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 武运红, 女, 主任医师。Email: wuyunhong510@163.com。

延髓运动神经元退化^[1]，疾病特征为进行性、对称性、肢体近端为主的肌无力与肌萎缩，常伴有多系统损伤^[2]。其主要突变类型为SMN1基因第7或第7~8外显子纯合缺失突变，约占中国SMA人群的95%^[3]。SMA在中国新生儿中的发病率为1/9 788，中国人群SMN1基因变异携带率达1/42^[4]，位居2岁以下儿童致死性遗传病首位，呼吸衰竭是最常见的致死原因^[5]。临床上将SMA分为0~4型，1~3型于儿童期起病。2019年4月28日，诺西那生钠在中国上市，自2022年1月1日诺西那生钠纳入医保执行后，山西省儿童医院开始大规模的SMA治疗及长期随访。现总结分析在山西省儿童医院接受诺西那生钠治疗的SMA患儿的临床资料，探索其疗效及安全性，以期为国内SMA患儿的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法，选择2022年2月—2024年2月于山西省儿童医院接受诺西那生钠治疗及多学科协作诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)管理随访的50例5q SMA患儿为研究对象。纳入标准：(1)经基因检测确诊为1~3型的5q SMA患儿；(2)年龄为1月龄至18岁；(3)入组时尚未接受疾病修正治疗，且无其他遗传疾病史；(4)患儿监护人签署知情同意书。排除标准：(1)有腰椎穿刺禁忌证；(2)不能完成随访者。本研究经山西省儿童医院医学伦理委员会批准(IRB-KYYN-2023-003)。

1.2 资料收集

通过山西省儿童医院电子病历系统采集患儿性别、入组年龄、起病年龄、确诊年龄、临床分型、基因变异、家族史、实验室检验结果、影像学结果、运动功能量表等资料。

1.3 疗效及安全性评估

(1)每4~6个月进行1次运动量表评估。1型SMA患儿和部分无法独坐的2、3型SMA患儿采用费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND)量化评估^[6]，所有2、3型SMA患儿使用Hammersmith功能性运动量表扩展版(Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE)^[7]、上肢模块修订版(Revised Upper

Limb Module, RULM)^[8]进行评估，3型可独走年长儿可附加6 min步行试验(Six-Minute Walking Test, 6MWT)以检测运动耐力^[9]。具有临床意义的改善定义为：CHOP-INTEND提升 ≥ 4.0 分^[10]、HFMSE提升 ≥ 3.0 分或RULM提升 ≥ 2.0 分^[11]。

(2)收集所有患儿血小板(platelet, PLT)计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、尿微量蛋白(microalbuminuria, MA)、尿微量蛋白与肌酐比值(microalbuminuria : urine creatinine, MA : UCREA)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)结果，将PLT计数、PT、APTT、ALT结果分为正常、轻度异常和显著异常，MA、MA : UCREA结果分为正常和异常。正常范围：PLT计数为 $100 \times 10^9/L \sim 450 \times 10^9/L$ ，PT为9~13 s，APTT为21.1~36.5 s，MA < 19 mg/L，MA : UCREA < 30 ，ALT为0~50 U/L；轻度异常：PLT计数为 $51 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$ 或 $450 \times 10^9/L \sim 700 \times 10^9/L$ ，PT和APTT为 $>$ 正常上限(upper limit of normal, ULN)但 < 1.5 倍ULN^[12-13]，ALT为 $>$ ULN但 < 5 倍ULN^[14]；显著异常：PLT计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 或 $\geq 700 \times 10^9/L$ ，PT和APTT ≥ 1.5 倍ULN^[12-13]，ALT ≥ 5 倍ULN^[14]；MA ≥ 19 mg/L、MA : UCREA ≥ 30 为异常^[15]。

(3)所有患儿在首次诺西那生钠治疗前进行多系统基线评估。计算患儿体重指数： < 14.5 为体重不足， $14.5 \sim 20.0$ 为正常， $> 20.0 \sim 23.0$ 为超重， > 23.0 为肥胖。每年至少测定2次维生素D和钙磷水平，血清25-(OH)D < 50 nmol/L为维生素D缺乏，血清钙、磷低于本院检测试剂盒各年龄段正常参考范围低限为钙磷缺乏。 ≥ 6 月龄且能配合的患儿行脊柱及骨盆X线检查，Cobbs角 $> 10^\circ$ 诊断为脊柱侧弯^[16]；对能配合的患儿行胫骨或桡骨骨密度测量，记录骨密度百分位数(该患儿百分位数等级与同年龄同性别人群比较)，以百分位数 $< 25\%$ 为骨密度低下^[17]。 ≥ 5 岁且可配合的患儿每年行1次肺功能检测，记录用力肺活量(forced vital capacity, FVC)占预测值百分比(FVC%pred)，以FVC%pred $\leq 80\%$ 定义为限制性通气障碍^[18]。

1.4 随访管理

通过线下和线上方式每6个月收集1次神经肌肉疾病护理者经验评估问卷^[19]，同时收集患儿和家长的 subjective 报告。

1.5 统计学分析

利用 SPSS 26.0 软件进行数据分析, GraphPad Prism 10.0.2 进行图形绘制。计数资料以频数和/或百分比 (%) 表示; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示, 治疗前后多系统状况比较采用 Wilcoxon 配对样本秩和检验。 $P < 0.05$ (双侧检验) 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

50 例 5q SMA 患儿中, 男性 24 例 (48%), 女性 26 例 (52%), 入组中位年龄为 60.50 (29.75, 111.75) 个月。7 例 (14%) 患儿有家族史 (2 对亲兄弟姐妹被纳入研究, 3 例患儿家庭中各有 1 位患 SMA 的兄弟姐妹)。4 例 (8%) 患儿需在 B 超引导下给药, 3 例 (6%) 患儿因脊柱侧弯行手术治

疗。治疗前, 9 例 (18%) 患儿体重不足, 2 例 (4%) 超重, 5 例 (10%) 肥胖。不同分型患儿基本情况见表 1。

2.2 运动量表评估

50 例 SMA 患儿随访时长为 6~22 个月, 中位数为 18 (14, 22) 个月。24 例 (48%) 完成 22 个月随访。3 例 (6%) 获得新的运动里程碑。

2.2.1 CHOP-INTEND 共 12 例完成 CHOP-INTEND 量表评估。与基线相比, 评分从 31.50 (27.50, 35.75) 分提升至 40.00 (31.25, 46.00) 分 ($Z = -2.812, P = 0.005$)。67% (8/12) 的 SMA 患儿在该量表上获得临床意义的改善, 1 例 CHOP-INTEND 评分提升 3 分, 3 例维持稳定。随着时间推移, SMA1 型患儿的 CHOP-INTEND 评分在较大波动后基本维持稳定, 而部分 SMA2 型患儿总体呈进行性改善 (图 1)。

表 1 不同分型 SMA 患儿的基本临床资料

项目	1 型 (n=3)	2 型 (n=24)	3 型 (n=23)	合计 (n=50)
性别 [例(%)]				
男	1(33)	9(38)	14(61)	24(48)
女	2(67)	15(62)	9(39)	26(52)
SMN1 基因变异 [例(%)]				
纯合缺失	3(100)	24(100)	20(87)	47(94)
杂合缺失	0(0)	0(0)	3(13)	3(6)
SMN2 基因拷贝数 [例(%)]				
2 个	2(67)	0(0)	5(22)	7(14)
3 个	1(33)	24(100)	13(57)	38(76)
4 个	0(0)	0(0)	5(22)	5(10)
起病年龄 $[M(Q_1, Q_3), 月]$	5.00(3.00, 6.00)	12.00(8.00, 13.75)	27.00(21.00, 36.00)	15.00(9.75, 7.13)
确诊年龄 $[M(Q_1, Q_3), 月]$	5.00(3.00, 7.00)	13.00(9.25, 14.50)	33.00(26.00, 61.00)	18.00(11.75, 31.50)
入组年龄 $[M(Q_1, Q_3), 月]$	20.00(7.00, 150.00)	58.00(29.25, 90.50)	87.00(44.00, 136.00)	60.50(29.75, 111.75)
经口喂养 [例(%)]	3(100)	24(100)	23(100)	50(100)
治疗前最大运动功能 [例(%)]				
可行走	0(0)	0(0)	16(70)	16(32)
可站立	0(0)	2(8)	1(4)	3(6)
可坐立	0(0)	14(58)	6(26)	20(40)
其他	3(100)	8(33)	0(0)	11(22)
维生素 D 缺乏 [例(%)]	0(0)	6(25)	9(39)	15(30)
脊柱侧弯 [例(%)]	2(67)	11(46)	7(30)	20(40)
髋关节脱位 [例(%)]	1(33)	5(21)	0(0)	6(12)
限制性通气功能障碍 ^a [例(%)]	1(100)	6(55)	5(33)	12(44)
骨密度低 ^b [例(%)]	1(100)	12(71)	9(45)	22(58)

注: [SMA] 脊髓性肌萎缩; [SMN] 存活运动神经元。a 示 27 例患儿, SMA1、SMA2、SMA3 分别为 1、11、15 例; b 示 38 例患儿, SMA1、SMA2、SMA3 分别为 1、17、20 例。

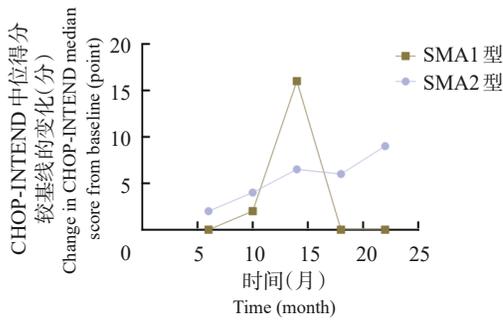


图 1 CHOP-INTEND 中位得分变化情况 由于 SMA 患儿之间治疗时长差异及随访时长不同，部分随访时间点并不包括所有儿童。5 个随访时间点分别为治疗后 6、10、14、18、22 个月，SMA1 型对应病例数为 3、3、3、1、1 例，SMA2 型对应病例数为 9、9、8、6、5 例。[CHOP-INTEND] 费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试。

2.2.2 HFMSE 与基线相比，治疗后 HFMSE 分数提升 6 分（表 2）。74%（35/47）的 SMA 患儿该量表分数变化有临床意义。17%（8/47）的患儿 HFMSE 提升 1~2 分，3 例（6%）SMA3 型患儿在前 2 次评估时已达到满分；1 例（2%）SMA2 型患儿降低 2 分。2、3 型 SMA 患儿的 HFMSE 评分总体呈进行性改善（图 2）。

2.2.3 RULM 治疗前后 RULM 分数变化差异有统计学意义（表 2），74%（35/47）的 SMA 患儿提升 ≥ 2.0 分；1 例（2%）SMA3 型患儿分数降低；9%（4/47）的患儿提升 1.0 分；15%（7/47）的患儿维持稳定，4 例（9%）SMA3 型患儿首次评估时已达到满分。2 型 SMA 患儿的 RULM 评分随时间逐渐改善，3 型 SMA 患儿的 RULM 评分随时间先逐渐改善后趋于稳定（图 3）。

表 2 SMA 患儿诺西那生钠治疗基线与末次访视运动功能量表分数情况 [$M(Q_1, Q_3)$, 分]

项目	全部 (n=47)	2 型 (n=24)	3 型 (n=23)
HFMSE			
基线	19.00(5.00, 41.00)	5.00(3.25, 12.00)	41.00(26.00, 47.00)
末次	25.00(13.00, 46.00)	13.50(8.25, 17.75)	46.00(33.00, 50.00)
Z 值	-5.758	-4.052	-4.112
P 值	<0.001	<0.001	<0.001
RULM			
基线	21.00(12.00, 29.00)	12.00(10.00, 16.50)	28.00(24.00, 35.00)
末次	26.00(17.00, 32.00)	17.50(13.00, 21.00)	31.00(28.00, 37.00)
Z 值	-5.404	-4.031	-3.617
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注：[HFMSE] Hammersmith 功能性运动量表扩展版；[RULM] 上肢模块修订版。

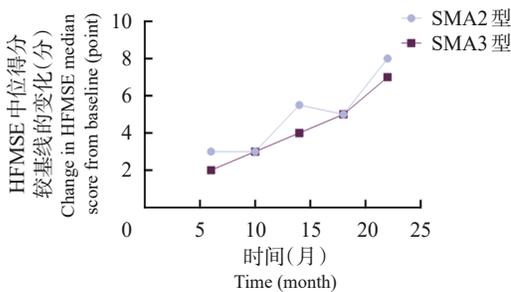


图 2 HFMSE 中位得分变化情况 由于 SMA 患儿之间治疗时长差异及随访时长不同，部分随访时间点并不包括所有儿童。5 个随访时间点分别为治疗后 6、10、14、18、22 个月，SMA2 型对应病例数为 24、21、18、15、12 例，SMA3 型对应病例数为 23、20、18、17、11 例。[HFMSE] Hammersmith 功能性运动量表扩展版。

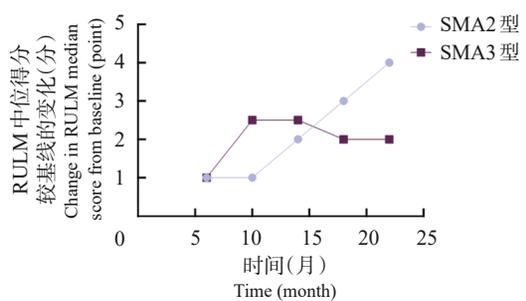


图 3 RULM 中位得分变化情况 由于 SMA 患儿之间治疗时长差异及随访时长不同，部分随访时间点并不包括所有儿童。5 个随访时间点分别为治疗后 6、10、14、18、22 个月，SMA2 型对应病例数为 24、21、18、15、12 例，SMA3 型对应病例数为 23、20、18、17、11 例。[RULM] 上肢模块修订版。

2.2.4 6MWT 12例3型SMA可独走年长儿完成6MWT,其距离由207.00(179.00, 281.50) m增至233.00(205.25, 287.50) m ($Z=-2.668, P=0.008$)。3例患儿6MWT距离维持稳定,无距离减少者。在测试过程中观察到部分患儿连续步行疲劳感及中途停顿情况减少,由3.50(0, 7.75)次降至1.00(0, 3.75)次 ($Z=-2.536, P=0.011$)。

2.3 实验室检测及不良事件

50例SMA患儿共收集2 034个实验室结果,183个(9.00%)结果异常,其中MA(44个,2.16%)、MA:UCREA(112个,5.51%)增高最常见。PT、APTT、PLT计数及ALT仅呈轻度异常,分别有8个(0.39%)、1个(0.05%)、15个(0.74%)、3个(0.15%)。无持续性异常,无因实验值异常而中断治疗者。1例SMA2型患儿MA:UCREA显著增高,后被诊断为肾母细胞瘤并转诊至其他中心就诊,经治疗后,MA和MA:UCREA指标得到控制。

50例SMA患儿共完成诺西那生钠鞘内给药389次。24例(48%)给药后耐受良好,11例(22%)给药后出现腰背痛,1周内通过口服布洛芬或自行

缓解。此外,还有患儿出现发热(5例,10%)、头痛头晕(4例,8%)、感冒(3例,6%)、呕吐(2例,4%)、恶心(1例,2%)、血尿(1例,2%)、腹泻(1例,2%)、痰多(1例,2%)。12例(24%)患儿仅在首次腰椎穿刺后头痛、头晕及腰背痛等不良反应表现较为明显。未观察到严重或相关免疫学不良事件发生。1例SMA1型患儿在感染新型冠状病毒后,吞咽功能丧失,经治疗2个月后恢复;该患儿家长反映在给药后患儿出现痰增多,通过增加呼吸道护理频率,1个月后好转。

2.4 多系统随访结果分析

与基线相比,末次访视时患儿钙、甲状旁腺素、体重指数、25-(OH)D、骨密度百分位数、Cobb角比较差异无统计学意义($P>0.05$)。虽然磷水平明显下降,但钙磷及甲状旁腺素未见明显缺乏者。15例维生素D缺乏患儿经补充治疗后血清25-(OH)D水平升高。27例存在限制性通气功能障碍患儿完成2次肺功能检测,与初测相比,复测FVC%pred提升($P<0.05$),2例限制性通气障碍者恢复正常,无新增者。见表3。新增脊柱侧弯、髋关节脱位者各4例。

表3 50例SMA患儿治疗基线与末次访视多系统评估情况比较 [M(Q₁, Q₃)]

项目	基线	末次	Z值	P值
体重指数(kg/m ²)	16.42(15.06, 18.69)	16.52(14.06, 18.58)	-0.307	0.759
25-(OH)D(nmol/L)	71.14(44.52, 108.18)	65.42(51.46, 10.86)	-0.097	0.923
钙(mmol/L)	2.50(2.44, 2.56)	2.46(2.40, 2.53)	-1.072	0.284
磷(mmol/L)	1.71(1.64, 1.86)	1.64(1.45, 1.77)	-2.682	0.007
甲状旁腺素(pg/L)	27.65(19.66, 41.37)	27.42(20.47, 43.12)	-0.569	0.569
25-(OH)D(nmol/L) ^a	30.86(24.34, 43.13)	43.69(35.65, 53.71)	-2.783	0.005
Cobb角(°)	7.00(0.00, 12.53)	7.00(0.00, 18.00)	-1.620	0.105
骨密度百分位数(%) ^b	14.50(6.75, 37.50)	16.00(7.50, 37.00)	-1.041	0.298
FVC%pred ^c	84.30(67.20, 105.10)	95.10(66.90, 106.50)	-2.861	0.004

注: a示15例维生素D缺乏患儿, SMA2、SMA3型分别为6、9例; b示38例患儿, SMA1、SMA2、SMA3型分别为1、17、20例; c示27例存在限制性通气功能障碍患儿, SMA1、SMA2、SMA3型分别为1、11、15例。

34个家庭完成神经肌肉疾病护理者经验评估问卷,结果显示,47%(16/34)、50%(17/34)、32%(11/34)和35%(12/34)的SMA患儿在喂食/梳理/穿衣、坐着/玩耍、体位改变和移动性等方面有改善。全部患儿或家长的主观报告显示,SMA患儿上肢力量增强23例(46%),下肢力量增强23例(46%),躯干力量增强14例(28%),呼吸较前顺畅10例(20%),便秘好转9例(18%),声音较前洪亮或咬字较前清晰8例(16%),食欲增加8例

(16%),咳痰减少2例(4%),吞咽功能好转(呛咳减少)4例(8%)等。

3 讨论

SMA是一种退行性神经肌肉疾病^[2],本研究随访分析50例经诺西那生钠治疗的1~3型SMA患儿的临床资料发现,与基线相比,67%、74%、74%的SMA患儿分别在CHOP-INTEND、HFMSE、

RULM评分有临床意义的改善，与既往开放标签研究^[20-21]一致，但获得新运动里程碑的情况罕见（本研究仅有3例），这与法国多中心研究结果^[22]吻合。1型SMA患者生存率较低^[23]，与婴儿期SMA患儿的自然史（中位死亡年龄为8个月）^[23]相比，本研究中SMA1型患儿均存活，且运动功能未见倒退。本研究中经诺西那生钠治疗后SMA2、3型患儿的HFMSE、RULM评分总体呈逐渐上升趋势。Łusakowska等^[24]发现1c~3型SMA患者接受诺西那生钠治疗30个月后，其运动功能得到不同程度的提升。故更长期的治疗随访十分重要。

本研究中48% SMA患儿给药后耐受良好，未发现任何持续性、显著的或需中断治疗的异常实验室值，无PLT计数低于 $50 \times 10^9/L$ 者（腰椎穿刺的最低安全阈值）^[13]，未观察到严重或相关免疫学不良事件发生，与既往长达7年余的安全性长期数据^[25]一致，提示鞘内注射诺西那生钠具有良好的安全性和耐受性。1例SMA2型患儿MA:UCREA显著增高，后被诊断为肾母细胞瘤，遂该异常被认为与诺西那生钠治疗无关。关于1例SMA1型患儿在给药后出现痰增多的原因需进一步探索。

国内外SMA相关指南及共识均明确指出，SMA患者在药物治疗的同时，需施行MDT标准化、个体化管理^[2, 26]。SMA2、3型儿童存在营养不良和钙摄入量低的风险^[27]，本研究虽未观察到钙明显缺乏者，但存在体重不足及维生素D缺乏，经积极补充治疗后，血清25-(OH)D水平有提升，故监测SMA患儿营养素水平是必要的。肌肉萎缩和长期运动功能下降等可导致骨密度下降，严重时出现骨质疏松，增加骨折风险^[28]。本研究58%的SMA患儿存在骨密度低下，虽治疗前后骨密度百分数变化无统计学意义，但骨骼健康是SMA患儿MDT中值得关注的重点问题之一。SMA患者极易合并髋关节异常及脊柱侧弯，SMA2型患者Cobb角平均每年进展 8.4° ，且发生早、进展快^[16]。本研究中，部分患儿脊柱侧弯、髋关节脱位等也有进展，这可能也与治疗时长、MDT管理不规范、个体化差异、经济等因素有关。脊柱侧凸、胸廓变形等也会加重SMA患者的呼吸障碍^[16]，其肺功能在儿童期进行性下降，成年早期稳定^[29]，而本研究中SMA患儿治疗后FVC%pred有一定程度改善，且无新增限制性通气障碍者。Cunha等^[30]对50例SMA患者进行为期2年的康复训练，发现SMA2、3型患者肌力和运动能力都得到不同程度改善。虽

然针对性的训练不能逆转疾病进程，但可预防及减轻关节挛缩、脊柱畸形、行动障碍等继发症状^[26]。

预防性使用诺西那生钠治疗症状前的SMA患儿也有实质性的临床益处^[31]，本研究中症状前用药者运动功能维持稳定，提示对SMA要早识别、早诊断、早干预，实施国家三级预防策略，把握三级预防窗口时机，为SMA患儿争取最佳的临床结局。本研究发现现有量表无法全面反映诺西那生钠的疗效，开发更精准客观的患者报告结局工具尤为必要。

综上，不同分型的SMA患儿经诺西那生钠治疗后，运动能量表应答比例持续提升，且耐受性及安全性良好；MDT可以多系统、多维度地帮助SMA患儿延长生命长度，拓展生命宽度。

作者贡献声明：郭瑾参与研究设计，收集及分析数据，撰写及修改文章；武运红、张临霞参与研究设计，修改文章内容；纪惠茹、周娜、胡晓月参与研究设计，收集及分析数据。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene[J]. Cell, 1995, 80(1): 155-165. PMID: 7813012. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- [2] 北京医学会罕见病分会, 北京医学会医学遗传学分会, 北京医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 等. 脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(19): 1460-1467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.19.006.
- [3] Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy[J]. Acta Paediatr, 2009, 98(5): 865-872. PMID: 19154529. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01201.x.
- [4] Su YN, Hung CC, Lin SY, et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005-2009: a prospective population-based cohort study[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17067. PMID: 21364876. PMCID: PMC3045421. DOI: 10.1371/journal.pone.0017067.
- [5] 中国医师协会儿科医师分会, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸学组. 脊髓性肌萎缩症呼吸管理专家共识 (2022版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(6): 401-411. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220124-00092.
- [6] Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability[J]. Neuromuscul

- Disord, 2010, 20(3): 155-161. PMID: 20074952. PMCID: PMC3260046. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
- [7] O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients[J]. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(9-10): 693-697. PMID: 17658255. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.05.009.
- [8] Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, et al. Revised Upper Limb Module for spinal muscular atrophy: 12 month changes[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59(4): 426-430. PMID: 30677148. DOI: 10.1002/mus.26419.
- [9] Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, et al. Six-Minute Walk Test is reliable and valid in spinal muscular atrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(5): 836-842. PMID: 27015431. DOI: 10.1002/mus.25120.
- [10] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(18): 1723-1732. PMID: 29091570. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
- [11] Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies[J]. *Neurology*, 2019, 92(21): e2492-e2506. PMID: 31019106. PMCID: PMC6541434. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007527.
- [12] 孟坤, 夏姗姗, 丁亚平, 等. 《儿科重症监护输血和贫血专家倡议——控制/防止出血: 危重儿童血浆和血小板输注实践的建议和专家共识》解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(9): 650-655. DOI: 10.19538/j.ek2022090602.
- [13] Goedeker NL, Gibbons JL, Varadhachary AS, et al. Laboratory monitoring of nusinersen safety[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(6): 902-905. PMID: 33675054. DOI: 10.1002/mus.27217.
- [14] Green RM, Flamm S. Aga technical review on the evaluation of liver chemistry tests[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 1367-1384. PMID: 12360498. DOI: 10.1053/gast.2002.36061.
- [15] 周继群. 尿 ACR 和微量白蛋白对肾早期损伤诊断与治疗的临床价值[J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(19): 2960-2962.
- [16] 李海冰, 夏雨, 叶文松, 等. 脊髓性肌萎缩症髋关节和脊柱畸形的初步研究[J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(10): 926-932. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20200217-00081.
- [17] 杨银升, 武运红, 韩虹, 等. 左乙拉西坦奥卡西平对 43 例儿童癫痫骨代谢影响的临床研究[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(17): 2865-2866. DOI: 10.11655/zgywylc2020.17.015.
- [18] 毛姗姗, 冯艺杰, 徐璐, 等. 诺西那生钠修正治疗儿童脊髓性肌萎缩症随访分析[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(7): 688-693. PMID: 35768357. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211223-01075.
- [19] Matsumoto H, Clayton-Krasinski DA, Klinge SA, et al. Development and initial validation of the Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease[J]. *J Pediatr Orthop*, 2011, 31(3): 284-292. PMID: 21415688. DOI: 10.1097/BPO.0b013e31820fe522.
- [20] Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7): 625-635. PMID: 29443664. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
- [21] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase I study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy[J]. *Neurology*, 2016, 86(10): 890-897. PMID: 26865511. PMCID: PMC4782111. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002445.
- [22] Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 148. PMID: 32532349. PMCID: PMC7291731. DOI: 10.1186/s13023-020-01414-8.
- [23] Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(6): 883-891. PMID: 29149772. PMCID: PMC5776712. DOI: 10.1002/ana.25101.
- [24] Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A, et al. Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 230. PMID: 37542300. PMCID: PMC10401775. DOI: 10.1186/s13023-023-02769-4.
- [25] Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, et al. An integrated safety analysis of infants and children with symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen in seven clinical trials[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(9): 919-932. PMID: 31420846. PMCID: PMC6776494. DOI: 10.1007/s40263-019-00656-w.
- [26] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(2): 103-115. PMID: 29290580. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- [27] Zhou Y, Chen J, Gong X, et al. Nutrition status survey of type 2 and 3 spinal muscular atrophy in Chinese population[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(7): 1488-1494. PMID: 33487140. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1871212.
- [28] 彭晓音. 脊髓性肌萎缩症患者骨密度状况及其影响因素分析[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [29] Wijngaarde CA, Veldhoen ES, van Eijk RPA, et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 88. PMID: 32276635. PMCID: PMC7149916. DOI: 10.1186/s13023-020-01367-y.
- [30] Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, et al. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1996, 54(3): 402-406. PMID: 9109983. DOI: 10.1590/s0004-282x1996000300007.
- [31] De Vivo D, Bertini E, Swoboda K, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study[J]. *Neuromuscular Disorders*, 2019, 29(11). PMID: 31704158; PMCID: PMC7127286. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)