

青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南

中国研究型医院学会罕见病分会，中国罕见病联盟，北京罕见病诊疗与保障学会，
青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南中国专家组

通信作者：戴毅^{1,2}，E-mail: pumchdy@pumch.cn

崔丽英^{1,2}，E-mail: pumchcuily@sina.com

中国医学科学院北京协和医院¹ 神经科² 疑难重症与罕见病国家重点实验室，北京 100730

【摘要】近年来，脊髓性肌萎缩症（SMA）在多学科综合管理、疾病修正治疗药物等方面取得长足进步，明显提升了患者生存期及生活质量。然而，对于年龄较大的青少年与成人患者尚缺乏系统性临床诊疗指南规范和指导临床工作。基于循证医学原则，来自全国多家 SMA 诊疗中心的多学科专家经过充分讨论，达成一致意见，为 SMA 临床规范化诊疗提供重要依据。

【关键词】脊髓性肌萎缩症；诊断；多学科管理；疾病修正治疗

【中图分类号】 R746.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)03-0377-21

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.03.009

Clinical Practice Guideline for Adolescent & Adult Patients with Spinal Muscular Atrophy

Rare Disease Society of Chinese Research Hospital Association, China Alliance for Rare Diseases,
Beijing Society of Rare Disease Clinical Care and Accessibility, China Expert Group for Clinical
Practice Guideline for Adolescent & Adult Patients with Spinal Muscular Atrophy

Corresponding authors: DAI Yi^{1,2}, E-mail: pumchdy@pumch.cn

CUI Liying^{1,2}, E-mail: pumchcuily@sina.com

¹Department of Neurology, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases,
Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 In recent years, spinal muscular atrophy (SMA) has made progress in multidisciplinary treatment and disease-modifying therapeutic drugs, so that the progress has significantly improved the survival and quality of life of the patients. However, no clinical practice guideline has developed for the management of SMA in adults and adolescents patients. Experts of multidisciplinary from a number of tertiary medical centers in China who specialize in the diagnosis and treatment of SMA have come to an agreement based on the evidence-based medicine. This guideline serves as instrumental reference for the standardized care of the Chinese SMA patients.

【Key words】 spinal muscular atrophy; diagnosis; multidisciplinary treatment; disease modifying therapy

Funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-D-002, 2022-PUMCH-B-014); This Work was Supported by Center for Rare Diseases Research, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

J Rare Dis, 2023, 2(3): 377-397

基金项目：中央高水平医院临床科研业务费（2022-PUMCH-D-002，2022-PUMCH-B-014）；本研究为中国医学科学院罕见病研究中心支持项目
引用本文：中国研究型医院学会罕见病分会，中国罕见病联盟，北京罕见病诊疗与保障学会，等. 青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南 [J]. 罕见病研究, 2023, 2(3): 377-397. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.03.009.

本临床诊疗指南针对中国青少年成人脊髓性肌萎缩症患者特点,汇集全国多家诊治中心参与。以多学科综合诊疗为特色,包括神经科、影像科、心理医学科、康复科、骨科、麻醉科、呼吸科、内分泌科、消化科、营养科、口腔科、药剂科共12个专科,198名专家共同编写。本指南将分三个部分在本刊连续发表。本文为第三部分。

6.8 内分泌科诊疗管理

研究发现脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)可影响多个系统,其中内分泌系统常常受累,骨质疏松症是活动障碍所引发的常见并发症^[1-3]。负重活动是生长过程中骨量累积的重要刺激因素,儿童负重活动不足将导致骨量增长不足和峰值骨量明显降低^[4]。此外,肌肉与骨骼解剖位置比邻,SMA患儿肌肉量减少,可能导致骨细胞承受的力学负荷降低,从而影响骨骼代谢。此外,骨骼和肌肉间存在复杂的内分泌及旁分泌调控网络,肌肉可分泌多种肌源性因子,调控骨骼代谢和全身能量代谢^[5]。由于SMA患者存在进行性神经、肌肉损害,随着病程延长,可引发包括继发性骨质疏松症、轻微外力下骨折、糖耐量异常、糖尿病、高脂血症等一系列内分泌并发症,部分患者还可出现性早熟、隐睾等性腺发育异常^[1],这些内分泌系统的慢性并发症并未被充分重视,患者常常未获得有效治疗,将进一步影响SMA患者的生活质量。

本部分针对SMA患者常常合并的内分泌系统并发症,梳理疾病诊断、评估及治疗等方面的问题,以期有效防控SMA患者的内分泌系统并发症,提高患者的生活质量。

6.8.1 SMA合并继发性骨质疏松症及轻微外力下骨折

运动系统的核心构成包括肌肉、骨骼与关节,其通过神经、力学和内分泌机制相互影响。此外,遗传因素、营养、神经网络、外泌体、昼夜节律、慢性炎症、衰老、多种疾病与药物都可能共同影响肌肉与骨骼^[4-5]。SMA患者不仅存在肌肉量、肌肉功能、肌肉强度下降的情况,且患者在青少年阶段就可能出现骨密度降低、骨折风险明显增加,这与患者活动能力下降、肌肉乏力和运动神经元存活基因1(survival motor neuron 1, *SMN1*)基因突变对骨骼代谢的直接影响密切相关,建议临床医生应重视评估SMA患者合并骨质疏松症及骨折的风险,并给予有效防治^[2]。

6.8.1.1 SMA合并骨质疏松症的可能机制 骨质疏松症是以骨强度下降、骨折风险增加为特征的全身性骨骼疾病,骨强度取决于骨密度和骨质量^[6]。有研究显示SMA患者骨密度降低、骨折风险增加,其有多因素导致患者峰值骨量积累不足、骨转换失衡相关。正常人群在儿童和青少年时期出现骨骼快速生长,以骨构建为主,骨形成占优势,骨量稳定增长,至20岁左右达到峰值骨量^[7]。骨量累积受遗传和环境因素的共同调控,力学刺激对于峰值骨量的获得具有重要的影响。由于SMA患者起病早,存在不同程度的活动受限,导致骨骼接受的机械应力明显不足,显著降低患者的峰值骨量,且SMA临床表现越严重,患者的骨密度越低^[2,8]。此外,SMA患者常存在活动受限,接受阳光照射不足,维生素D缺乏现象普遍,这可能引发继发性甲状旁腺功能亢进,加快骨丢失,甚至导致骨骼矿化不良,从而影响峰值骨量的获得^[8-9]。此外,SMA致病基因*SMN1*突变,可直接影响骨转换,导致破骨细胞活性增加、骨吸收加快,而成骨细胞分化能力受损、骨形成不足^[10],导致患者的骨密度降低。此外,SMA患者活动能力明显降低,平衡能力欠佳,易跌倒致骨折风险增加^[1,8]。

推荐意见:建议重视对SMA患者进行骨转换生化指标、维生素D营养状况、骨密度和骨折风险评估,尽早采取措施,防范骨质疏松症发生,降低骨折风险(Ⅱ级推荐,B级证据)。

6.8.1.2 SMA患者骨骼健康评估 对于SMA患者,建议关注骨骼合成代谢与分解代谢状况,即了解骨转换生化指标的水平,同时了解调控骨骼代谢的重要内分泌激素——血清25-羟维生素D(25-hydroxy vitamin D, 25-OHD)的水平,此外,还要重视测量骨密度和评估骨折风险。

(1) 骨转换生化标志物检测。骨转换生化标志物简称骨标志物,是骨组织本身分解与合成代谢的产物,包括骨形成和骨吸收标志物,分别反映成骨细胞和破骨细胞的活性及全身骨骼代谢状况,见表1。在不同年龄段或不同疾病状态时,血循环或尿液中的骨标志物水平会发生变化,检测血清骨标志物水平有助于骨骼疾病的鉴别诊断、预测骨折风险及评价药物疗效^[11]。目前国际上推荐空腹血清I型原胶原氨基端前肽(procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP)和血清I型胶原羧基端肽(carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen, CTX)分别作为反映骨形成和骨吸收的敏感而特异的标志物^[11]。

表 1 骨转换生化标志物种类

Tab. 1 Classification of biochemical markers of bone turnover

骨形成标志物	骨吸收标志物
总碱性磷酸酶	24 h 尿钙/肌酐比值
骨特异性碱性磷酸酶	I 型胶原氨基端肽
I 型胶原原羧基端前肽	I 型胶原羧基端肽
I 型胶原原氨基端前肽	吡啶啉
骨钙素	脱氧吡啶啉
	抗酒石酸酸性磷酸酶 5b

推荐意见: 通过评估 SMA 患者空腹血清 P1NP 和 CTX 水平有助于了解 SMA 患者的骨骼代谢状态, 从而动态评估骨质疏松症治疗药物的疗效 (II 级推荐, B 级证据)。

(2) SMA 患者维生素 D 营养状况评估。25-OHD 是体内含量最多的维生素 D 代谢产物, 血清 25-OHD 水平被公认为反映维生素 D 营养状态的理想指标。目前推荐: 血清 25-OHD > 30 ng/mL (> 75 nmol/L) 为维生素 D 充足, 20~30 ng/mL (50~75 nmol/L) 为维生素 D 不足, 25-OHD < 20 ng/mL (< 50 nmol/L) 为维生素 D 缺乏, 25-OHD < 10 ng/mL (< 25 nmol/L) 为维生素 D 严重缺乏^[12]。由于 SMA 患者常存在维生素 D 缺乏, 建议注意监测患者血清 25-OHD 水平, 了解维生素 D 的营养状况, 指导其合理补充维生素 D^[12]。

推荐意见: 建议检测 SMA 患者血清 25-OHD 水平, 酌情监测血清甲状旁腺激素水平, 了解维生素 D 的营养状况, 并用以指导维生素 D 的补充 (II 级推荐, B 级证据)。

(3) SMA 患者骨骼影像学评估。骨密度是诊断骨质疏松症的重要指标, 目前采用双能 X 射线吸收法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 测量的骨密度值, 是骨质疏松症的主要诊断参考指标。DXA 的测量部位主要包括腰椎、股骨颈和全髌, 如上述部位不能满足测量和诊断需要, 可选择非优势侧桡骨远端 1/3 处测量结果进行评估^[6]。儿童患者, 建议采用针对儿童的软件进行 DXA 结果分析。对于儿童、50 岁以下男性或绝经前女性 SMA 患者, 骨密度判断建议采用同种族同性别相比较的 Z 值, $Z \text{ 值} = (\text{骨密度测定值} - \text{同种族同性别同龄人骨密度均值}) / \text{同种族同性别同龄人骨密度标准差}$, 当 $Z \text{ 值} \leq -2.0$ 时, 视为低骨量; 对于 50 岁以上男性或绝经后女性 SMA 患者, 骨密度采用 T 值进行分析, $-2.5 < T \text{ 值} \leq -1.0$ 为骨量减少, $T \text{ 值} \leq -2.5$ 为骨质疏松症; 此外, 当

患者髌部或椎体发生轻微外力下骨折, 可直接诊断骨质疏松症; 若 $-2.5 < T \text{ 值} < -1.0$, 患者存在肱骨近端、骨盆或前臂远端的脆性骨折史, 也诊断骨质疏松症^[6]。由于不同 DXA 仪器测量的骨密度结果可能存在明显差异, 在对 SMA 患者进行骨密度随访观察时, 建议比较相同 DXA 仪器所测量的骨密度值。

有研究回顾了年龄 12 个月至 18 岁、相对大样本 SMA 患者的资料^[2], 发现 85% 的患者面积骨密度 Z 值 ≤ -2.0 , 部分患者在 3~4 岁时即出现骨密度明显降低, 且 38% 的患者发生过骨折, 其中股骨是最常见的骨折部位, 表明 SMA 患者具有较低骨密度和较高的股骨骨折发生率, 低的面积骨密度可预测骨折风险, 可见 SMA 患者的骨骼健康急需重视。此外, 应注意评估 SMA 患者的骨骼 X 线变化, 尤其是胸腰椎 X 线侧位影像, 以了解患者是否存在椎体压缩性骨折, 同时应注意对患者骨骼畸形情况进行评估。

推荐意见: 建议采用 DXA 评估 SMA 患者骨密度, 以诊断可能并发的骨量减少或骨质疏松症, 并对骨质疏松症治疗药物进行疗效评估 (II 级推荐, B 级证据)。

6.8.1.3 SMA 患者骨质疏松症的防控策略 对于 SMA 骨质疏松症的治疗包括以下措施:

(1) 基础措施。建议所有 SMA 患者应加强原发病的治疗, 尽可能改善神经肌肉功能, 并加强功能锻炼, 提高活动能力, 减少跌倒风险。同时, 建议增加阳光照射, 促进皮肤合成维生素 D, 加强营养, 必要时给予充足钙剂及维生素 D 制剂的补充。

(2) 适当功能锻炼。SMA 患者应在医师指导下, 设计合理强度的运动训练处方, 以保证骨骼受到一定的机械应力刺激, 同时提高活动能力和平衡能力。

(3) 钙和维生素 D 的补充。摄入充足钙剂和维生素 D 是促进骨骼健康的基础措施。不同年龄段 SMA 患者的钙剂补充量, 可参考居民膳食营养素推荐摄入量^[13]。建议患者于上午 11:00 至下午 3:00 间, 每天接受至少 15~30 min 的日光照射, 并尽可能露出皮肤, 以促进维生素 D 的合成^[12]。必要时建议补充维生素 D 制剂, 补充剂量可参考维生素 D 及其类似物临床应用共识或中国居民膳食营养素推荐^[12-13]。维生素 D 补充剂量可根据血清 25-OHD 水平进行调整, 建议血清 25-OHD 水平应调整到 $\geq 30 \text{ ng/mL}$ (75 nmol/L) 为宜^[6, 12]。

推荐意见: 建议 SMA 患者予以充足的钙剂及维生素 D, 以保证其骨骼健康所需的营养素 (II 级推

荐, B 级证据)。

(4) 强有效的抗骨质疏松症药物治疗。对于存在低骨密度、骨折高风险或已发生轻微外力下骨折的 SMA 患者, 建议给予强有效的抗骨质疏松症药物治疗, 以提高骨密度、降低骨折风险^[6,14]。强有效的抗骨质疏松症药物按照作用机制分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂或双重作用的药物。常用的骨吸收抑制剂包括双膦酸盐 (如阿仑膦酸钠、唑来膦酸、利塞膦酸钠、伊班膦酸钠、帕米膦酸钠)、地舒单抗、雌激素、选择性雌激素受体调节剂等, 常用的骨形成促进剂包括特立帕肽, 双重作用的药物包括硬骨抑素单克隆抗体^[6]。骨吸收抑制剂能够有效抑制破骨细胞功能, 促进其凋亡, 从而减少骨丢失, 目前被国外指南推荐用于治疗 SMA 患者合并的骨质疏松症。尽管特立帕肽能有效提高 SMA 患者的骨密度、降低骨折风险, 但不推荐用于骨骼未闭合的儿童患者, 其他药物在未成年患者中的应用经验也十分不足, 在 SMA 患者中仅见小样本的临床研究报道。

①骨吸收抑制剂。双膦酸盐是目前临床上应用广泛的抗骨质疏松症药物, 能够特异性结合到骨重建活跃的骨表面, 抑制破骨细胞功能, 减少骨吸收。小样本研究纳入有骨质疏松或低骨量的 SMA 患者, 予以每 3 个月静脉输注帕米膦酸钠 1.5 mg/kg 体重 (最大剂量: 60 mg) 或每 6 个月静脉输注唑来膦酸 0.05 mg/kg 体重 (最大剂量: 4 mg) 治疗后, 患者骨密度明显增长, 骨折风险下降, 部分患者首次输注双膦酸盐药物后出现一过性发热、全身疼痛等急性期反应, 药物的总体安全性较好^[14], 但双膦酸盐对 SMA 合并骨质疏松症患者的长期疗效及安全性, 仍有待进一步研究。地舒单抗是核因子- κ B 受体活化因子配体的特异性人源化单克隆抗体, 通过减少破骨细胞形成、功能及存活, 抑制骨吸收。有病例报道显示对于合并严重骨质疏松的 SMA 患者, 每 6 个月皮下注射地舒单抗 60 mg 治疗, 患者骨密度明显增加, 药物安全性较高^[15]。然而, 地舒单抗对 SMA 患者合并骨质疏松症的疗效及安全性, 仍需要开展大样本长时间的临床研究进一步证实。

②骨形成促进剂。目前中国上市的骨形成促进剂有甲状旁腺素氨基端 1-34 片段类似物 (recombinant human parathyroid hormone 1-34, rhPTH1-34), 可增加成骨细胞活性, 促进骨形成, 增加骨密度。有研究显示每日皮下注射 rhPTH1-34 20 μ g 能够增加神经肌肉疾病患者的骨密度, 改善生存质量^[16], 但迄今尚未

见其在 SMA 患者中的临床研究报告。目前该药不推荐用于儿童及青少年患者, 其对成年 SMA 患者合并的骨质疏松症是否安全有效, 值得进一步研究。

推荐意见: 对于骨密度低、存在骨折高风险或已发生轻微外力下骨折的 SMA 患者, 可予以双膦酸盐 (II 级推荐, B 级证据)、地舒单抗 (II 级推荐, C 级证据) 进行抗骨质疏松治疗, 并定期随访疗效及安全性。

6.8.2 SMA 合并糖代谢异常

肌肉是参与调控糖代谢的重要组织, 骨骼肌是由胰岛素诱导的葡萄糖摄取、代谢、利用的主要靶组织之一, 而 SMA 患者的肌肉量和肌功能明显降低, 患者可合并多重糖代谢异常。

SMA 患者的糖代谢异常最早报道于 1995 年, 2 例 SMA 患者因反复低血糖入院, 且伴随酮体增加, 但血糖调节激素水平并未见明显异常改变^[17]。此后, 逐渐发现 SMA 患者可出现多种糖代谢异常。一项对相对大样本 1 型 SMA 患者的研究发现, 部分患者禁食 4~6 h 后出现低血糖反应^[18], 此外, SMA 患者在接受手术后、发热等应激状态下也易出现低血糖^[19]。低血糖可能与患者肌肉含量严重减少, 肌糖原供能不足相关^[18]。然而, 另一项研究对小样本 1 型 SMA 患者进行回顾分析, 发现部分患者可能血糖升高^[20]。此外, 有研究在相对大样本的 2 型或 3 型 SMA 患儿中发现 29.7% 的患者处于糖尿病前期^[21]。研究发现, 超重或肥胖且活动能力丧失的 SMA 患儿易出现糖耐量受损或胰岛素抵抗, 而低体重患儿易出现空腹低血糖^[21-23]。

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种对肌肉组织发挥作用的合成代谢激素。有研究对相对大样本 SMA 患者测量血清 IGF-1 水平, 并采用 HOMA-IR 指数 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 评估胰岛素抵抗, 发现血清 IGF-1 越高, 胰岛素抵抗程度越重^[24]。此外, SMA 患者可能存在高瘦素血症, 间接促进胰岛素抵抗^[23], 部分 SMA 患者甚至可并发糖尿病或糖尿病酮症酸中毒^[25-26]。

6.8.2.1 SMA 患者糖代谢状态评估 由于 SMA 患者可出现多种形式的糖代谢异常, 建议酌情对患者的糖代谢进行评估^[27]。对于超重或肥胖的 SMA 患者, 检测空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、糖化白蛋白、空腹及餐后胰岛素和 C 肽水平, 必要时完成口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT)

和胰岛素释放试验；对于消瘦的 SMA 患者，特别是摄食较少的患者，建议警惕低血糖症的发生^[28]。

临床常用 OGTT 来评估糖代谢异常，正常人服糖后 0.5~1.0 h 血糖及胰岛素水平达到高峰，然后逐渐降低，一般在 2 h 左右恢复正常。目前 OGTT 判断标准如下：当静脉空腹血糖 <6.1 mmol/L，OGTT 2 h 血糖 <7.8 mmol/L，人体对进食葡萄糖后的血糖调节能力正常；当静脉空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或 OGTT 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L，可确诊糖尿病；当静脉空腹血糖 <7.0 mmol/L，且 OGTT 2 h 血糖介于 7.8~11.1 mmol/L 之间，诊断糖耐量减低；当静脉空腹血糖介于 6.1~7.0 mmol/L 之间，且 OGTT 2 h 血糖 ≤ 7.8 mmol/L，诊断空腹血糖受损^[29]。

推荐意见：建议关注 SMA 患者的糖代谢状态，如出现低血糖症、胰岛素抵抗、糖耐量异常、糖尿病等代谢异常，建议转诊内分泌科，给予适宜措施，处理糖代谢异常（Ⅱ级推荐，B 级证据）。

6.8.2.2 SMA 糖代谢异常处理 由于 SMA 患者肌肉储备能量的能力减低，建议避免长时间禁食，以免发生低血糖症。在疾病或急性应激状态下，由于 SMA 患者易出现酮体堆积，应注意充足蛋白质和碳水化合物摄入，以避免低血糖症、酮症酸中毒和电解质紊乱的发生。对于体型肥胖的 SMA 患者，应予以科学的饮食及运动指导，尽可能减轻体重，避免出现糖耐量异常，甚至罹患糖尿病。如果已合并糖尿病，建议严格糖尿病饮食，在内分泌医师指导下，加用口服降糖药物治疗，必要时使用胰岛素治疗，根据血糖水平调整降糖药物或胰岛素的种类、剂量，制订个体化治疗方案，以达到理想的血糖控制水平^[29]。

推荐意见：SMA 合并糖耐量异常或糖尿病的患者，建议在内分泌科医师指导下制订个体化降糖方案，以达到理想的血糖控制水平（Ⅱ级推荐，B 级证据）。

6.8.3 SMA 合并脂代谢异常

SMA 患者可出现高脂血症或脂肪肝。两项研究对中位年龄为 3.8 岁的相对大样本 SMA 患儿进行脂代谢评估，发现约 1/3 患儿存在高脂血症或肝脏脂肪变性，脂代谢异常或脂肪肝尤其常见于超重或肥胖的 SMA 患者^[21, 30]，这可能与神经退行性病变引起患者的体成分改变、能量摄入和消耗不平衡，以及体力活动减少有关^[21]。也有研究认为 SMA 患者可能存在脂肪酸氧化异常和线粒体功能异常，导致脂肪过多蓄积于肝脏，引起脂肪肝^[31-32]。

推荐意见：建议评估 SMA 患儿血脂水平及肝功

能等，尤其应关注肥胖、超重患儿的脂代谢，必要时行肝脏超声检查评估是否存在脂肪肝。对合并血脂异常的 SMA 患者，应予进行科学膳食及运动指导，尽可能减轻体重，必要时转诊内分泌科，制订合理的降脂治疗策略（Ⅱ级推荐，B 级证据）。

6.8.4 SMA 的其他内分泌异常

SMA 患者还可能出现多种内分泌系统的异常表现，部分患儿可出现性腺发育异常。有研究对相对大样本 3 月龄至 31 岁 SMA 患者的青春发育进行评估，发现 60% 的 1 型 SMA 男性患儿和 30% 的 2 型 SMA 男性患儿患有双侧隐睾，其比例明显高于正常儿童，超声检查常发现其睾丸位于腹股沟位置，这可能与严重的腹肌无力有关。其中，1/4 的 SMA 患儿还可能存在性早熟，以 1 型 SMA 患儿更多见。SMA 患儿的下丘脑-垂体-性腺轴功能正常，其性早熟可能与低体重、胰岛素抵抗、肌萎缩程度相关，但具体机制还有待深入研究^[33]。

推荐意见：建议评估儿童和青春期 SMA 患儿的性腺发育情况，应完善性腺相关体格检查，每 2 年监测性腺功能，对于性腺发育异常者，建议转诊内分泌科，进一步诊断与治疗（Ⅲ级推荐，C 级证据）。

6.8.5 小结

肌肉不仅是运动系统的重要组成部分，同时兼具调节骨骼代谢、糖代谢、脂代谢的重要作用。SMA 患者由于存在进行性神经、肌肉病变，其可并发骨质疏松症、轻微外力下骨折、低血糖症、糖耐量异常、糖尿病、高脂血症、脂肪肝、隐睾等多重内分泌紊乱（图 1），降低 SMA 患者的生活质量，甚至威胁生命，亟待临床关注。

建议关注 SMA 患者可能存在的多重内分泌代谢紊乱，加强神经科、内分泌科、骨科、放射科、儿科等多学科团队合作，重视对患者骨骼代谢、糖代谢、脂代谢、性腺发育等状况进行评估，采取有效措施保护患者骨骼健康，精细调节患者糖脂代谢状况，减少患者内分泌代谢紊乱，提高 SMA 的综合管理水平，改善疾病预后。

（本部分执笔人：胡 静 李 梅）

6.9 消化科诊疗管理

6.9.1 SMA 消化道常见表现及评估

SMA 患者由于肌萎缩及活动受限，往往易出现消化道症状表现，主要是消化道动力障碍相关的症状，包括咀嚼肌无力、吞咽困难、胃食管反流、胃轻

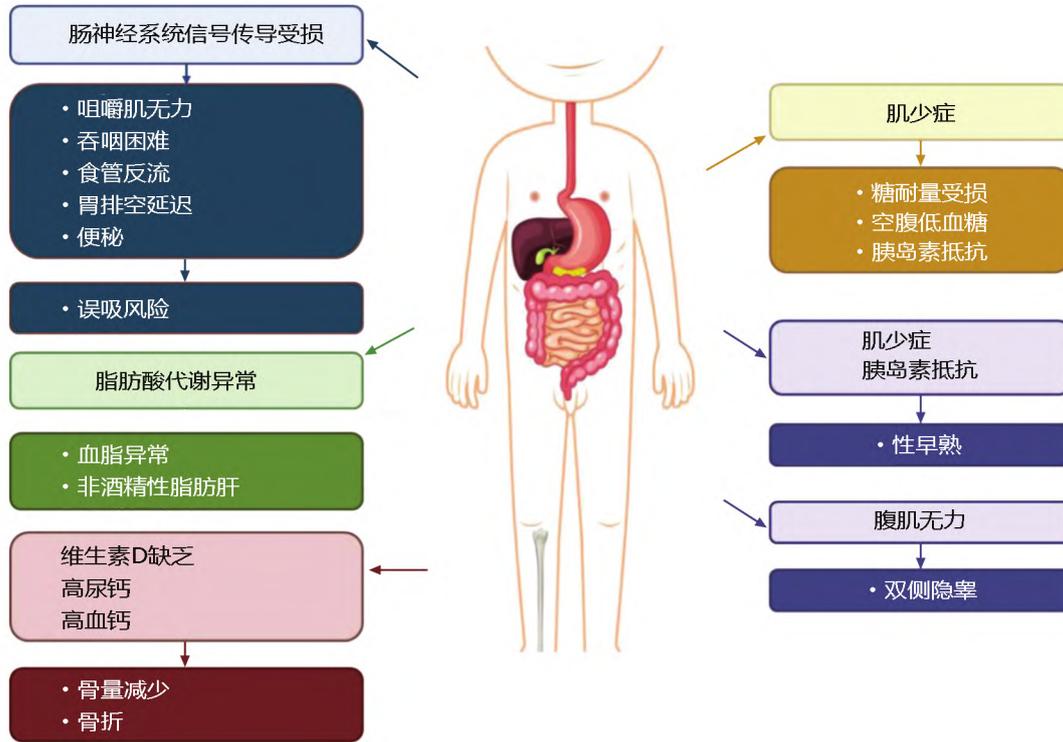


图 1 脊髓性肌萎缩症 (SMA) 患者常见内分泌合并症及可能机制

Fig. 1 Common endocrine comorbidities and pathogenic mechanisms in spinal muscular atrophy (SMA) patients

瘫、便秘、腹胀/胀气、假性肠梗阻等。这些症状可导致误吸及相关肺炎的风险增高，而吸入性肺炎是 SMA 患者死亡的首要病因。因此对于 SMA 患者消化道症状的识别和管理至关重要^[1]。SMA 消化道症状不仅是由于中枢神经系统中 SMN 缺陷引起，而且肠神经系统介导的结肠平滑肌信号传导中断也起到致病作用。下文重点讨论胃食管反流、胃轻瘫和便秘的诊治策略。

6.9.1.1 胃食管反流 胃食管反流 (gastroesophageal reflux, GER) 是指胃十二指肠内容物反流至食管或咽喉部，典型的反流症状为反流和烧心，而 SMA 患者往往易出现餐后食物溢出或呕吐、反胃、胸部或腹部不适、口腔异味，SMA 患儿可出现拒绝进食、持续哭泣等，这些不典型表现易掩盖可能的 GER。GER 还可造成呼吸道并发症，包括咳嗽、呼吸困难/呼吸消耗增加、反复吸入性肺炎等^[34]。

GER 的评估首先是典型或不典型反流症状的早期识别；检查方面可行上消化道造影，间接反映 GER 并除外解剖异常，胃造瘘前建议常规行上消化道造影；目前无数据支持使用食管 pH-阻抗监测作为 SMA 患者 GER 的常规诊断手段。

6.9.1.2 胃轻瘫 胃轻瘫是指在无机械性梗阻的情

况下出现胃排空延迟，主要症状包括恶心、呕吐和干呕、早饱和餐后饱胀、腹胀和腹部膨胀等。胃轻瘫症状可能导致 SMA 患者的营养摄入减少，增加营养不良的风险；且高脂肪饮食可致胃排空延迟，增加 GER 的风险。胃轻瘫诊断的金标准是胃排空核素闪烁显像，此外，¹³C 辛酸呼气试验、无线动力胶囊、超声也可检测胃排空协助诊断胃轻瘫。在诊断胃轻瘫前建议进行胃镜或消化道造影除外机械性梗阻^[35]。

6.9.1.3 便秘 便秘在 SMA 患者中较常见，病因复杂，包括膳食纤维和液体摄入不足、腹壁肌肉张力低和胃肠道动力障碍等。SMA 患者便秘可表现为排便次数少、粪便干硬、排便费时费力、便不尽感和手法辅助排便等^[36]。严重的便秘可出现肠梗阻等并发症。便秘的形态学评估包括结肠镜、钡灌肠、结肠 CT 等，功能学评估包括胃肠传输时间、肛门直肠压力测定、球囊逼出试验等。

推荐意见：SMA 患者常见的消化道表现包括胃食管反流、胃轻瘫、便秘等，应注意早期症状识别，必要时进行胃肠道形态学和/或功能学评估（Ⅲ级推荐，D 级证据）。

6.9.2 消化道表现的治疗管理策略

6.9.2.1 胃食管反流 SMA 患者 GER 的治疗管理包

括：①一般治疗。避免增加反流的配方膳食或食物，使用液体增稠剂，避免进食后平卧，夜间睡眠时抬高床头等；②药物治疗。包括抑酸剂（如 H₂ 受体阻滞剂、质子泵抑制剂、新型抑酸药钾离子竞争性酸阻滞剂）、酸中和剂（如铝碳酸镁）、促动力剂（如甲氧氯普胺、红霉素）、益生菌等，其中抑酸剂推荐短期使用，长期应用可能导致胃肠炎和肺炎等发生；③腹腔镜抗反流手术治疗。如 Nissen 胃底折叠术，通常在全麻下行胃造瘘时联合进行，可用于治疗药物难治性 GER 的 SMA 患者，但尚无明确共识^[34]。

6.9.2.2 胃轻瘫 SMA 患者胃轻瘫的治疗管理包括^[35]：①饮食调整 and 营养支持。少食多餐，进易消化食物，必要时可管饲营养；②药物治疗。包括止吐剂（如多巴胺 D₂ 拮抗剂多潘立酮）、促动力剂（如 5-羟色胺 4 激动剂莫沙必利、胃动素受体激动剂红霉素）、质子泵抑制剂（有反流症状时应用）；③其他治疗。包括中药、针灸、胃电刺激等，对促进胃排空亦有一定疗效。

6.9.2.3 便秘 SMA 患者便秘的治疗管理包括：①饮食和一般治疗。增加饮水量和膳食纤维摄入，增加一定的运动，建立良好的排便习惯；②药物治疗。包括容积性泻剂（如欧车前、麦麸等）、渗透性泻剂（如聚乙二醇、乳果糖等）、促动力剂（如高选择性 5-羟色胺 4 受体激动剂普鲁卡必利）、鸟苷酸环化酶 C 激动剂（如利那洛肽）、微生态制剂（如益生菌、益生元）等，可缓解 SMA 患者便秘的症状；③其他治疗。包括中医中药、生物反馈、骶神经刺激等，有助于改善难治性便秘、排便障碍患者的症状^[36]。

推荐意见：SMA 患者胃食管反流、胃轻瘫、便秘等消化道症状的治疗和管理策略包括饮食和生活方式的调整、药物治疗和其他治疗，基本上与非 SMA 患者相似，但也有 SMA 患者的特殊性（Ⅲ级推荐，D 级证据）。

（本部分执笔人：李晓青）

6.10 营养科诊疗管理

由于 SMA 患者在活动状态、身体代谢、胃肠道功能、体成分、营养相关合并症等方面存在较大的个体差异，在复杂的临床情况下，专业营养学家或营养师应作为患者多学科临床治疗及管理团队的成员之一，综合患者病史、查体、实验室数据、进食摄入情况进行营养筛查、评估、干预、监测，并根据患者年龄、营养素生理需求及临床情况不同给予个体化的营

养治疗与监测，承担营养教育与患者指导，实现最佳营养管理实践^[37]。

6.10.1 营养筛查与评估

SMA 患者应定期进行营养筛查与评估，及时识别营养不良，积极干预改善临床结局。中华医学会建议，对于住院患者应在患者入院后 24 h 内由具有相关执业资质并经过相关培训的医务人员结合入院问诊、体格检查等进行首次营养筛查。经筛查确定存在营养风险者应及时进行营养评估。经筛查暂无营养风险者，如果住院时间较长，建议一周后再次筛查。门诊患者如存在明显摄入不足或体重下降者，也应进行营养筛查和评估。

2018 年 9 月全球领导人发起的营养不良评定（诊断）标准共识将营养不良评定（诊断）明确分为“营养筛查”和“诊断评定”两个步骤，并将营养风险筛查 2002（nutritional risk screening 2002, NRS 2002）、微型营养评定法简表（mini nutritional assessment-short form, MNA-SF）、营养不良通用筛查工具（malnutrition universal screening tool, MUST）等纳入推荐的营养筛查方法。对于青少年患者，2010 年中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南^[38]、2017 年美国肠外肠内营养学会儿科危重症患者营养支持治疗评价指南^[39]等均建议可基于生长发育参数进行简单、快速的营养筛查。青少年常用的人体测量学评价指标包括年龄别体重、年龄别身高、身高别体重、年龄别体重指数（body mass index, BMI）等。此外，儿科营养不良评估筛查工具（screening tool for the assessment of malnutrition in pediatrics, STAMP）^[40] 具有较佳的稳定性及可靠性，可用于住院患儿的营养筛查。

营养筛查存在营养风险者应进一步进行营养评估，包括膳食调查、体格检查、实验室检查（包括炎症指标及代谢指标）、体能测试、营养评估量表、人体成分分析（含肌肉量及肌力）等多层面指标^[41]。中华医学会于 2019 年发布的《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》建议，应评估 SMA 患者的胃肠道症状、吞咽呛咳情况及膳食摄入状况，详细询问患者进食时间、食量和食物种类，以监测能量、液量和宏量、微量营养素的摄入量，应关注与骨骼健康密切相关的钙元素及维生素 D 的摄入状况^[42]。瘦体组织与肌肉量减少、体脂肪量增高是 SMA 患者体成分评估的显著特点^[43]。观察性研究显示，SMA 患者体成分的分布异常往往与运动机能的受损程度正向相关^[43]。2022 年《脊髓性肌萎缩症康复管理专家共

识》建议,可采用 DXA 或生物电阻抗等分析 SMA 患者的人体成分^[44]。力量测试也是反映肌肉与营养状况的重要评估内容。一项系统评价显示,手持式力量测试装置(handheld dynamometry, HHD)测量等距握力及拇指指掌对食指指侧捏力是广泛用于多个 11 岁以上 SMA 患者观察队列的肌力评估方法;此外,英国医学研究理事会评分[Medical Research Council (MRC) score]也在部分队列中用于肌力的评估^[45]。常用的实验室检查评估包括碱性磷酸酶、血清钙、磷、25-OHD₃、血红蛋白、糖代谢、血脂等生化指标及骨密度检查^[42, 44]。可根据临床需求和适应证进行各营养评估指标的选用和组合,为制订营养干预计划提供更为精准的依据。成人及青少年 SMA 患者应至少每年进行一次营养评估^[46-47],对于拟接受外科手术的 SMA 患者,均应在术前常规评估营养状况^[48]。

推荐意见: SMA 患者应定期进行营养筛查与评估,为制订营养干预计划提供更为精准的依据(I 级推荐, A 级证据)。

6.10.2 体重管理

观察性研究发现,17%~27%的 SMA 患者存在营养不良或瘦体重的显著丢失,且在随访中可能出现年龄别体重 Z 评分的进行性下降^[49-50]。帮助 SMA 患者充足摄入能量、蛋白质等宏量营养素,维持合理体重,对于改善骨骼肌功能与容量、降低感染等并发症风险具有重要意义。有条件者可通过间接测热法测量静息能量消耗以准确评估能量需要^[44]。如无条件,亦可使用经验性的能量预测公式等,并基于各项营养评估指标(如膝高、上臂肌围、三头肌皮褶厚度、血浆蛋白水平、血清肌酐等)调整、制订营养支持计划。当患者存在营养不良或无法实现充足食物摄入时,建议及时启动口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS);如吞咽障碍、反流等不能通过经口进食改善或摄入 ONS 也无法满足目标需要量的 60% 持续或预计持续 3~7 d 时,建议启动肠内营养(enteral nutrition, EN)经管饲喂食。欧洲儿童胃肠、肝病与营养学会(European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)建议,如神经肌肉疾病儿童每日经口进食时间大于 3 h,即可考虑进行管饲营养改善摄入^[49]。此外, SMA 患者合并胃肠道畸形也是管饲进行 EN 的适应证。主要管饲途径包括鼻胃管、鼻肠管、胃造瘘及空肠造瘘等,可根据疾病状况、预期管饲喂养时间、患者一般状态及胃肠道功能选择合适的管饲途径^[51]。预计成

人 EN 管饲需求时间超过 4~6 周、青少年儿童超过 2~3 个月可进行胃造瘘建立长期 EN 通路,如胃食管反流严重者可给予空肠喂养。若存在 EN 禁忌,如有严重胃肠功能障碍无法使用胃肠途径进行喂养或单独 EN 短期内无法达到目标能量的 60%者,应通过肠外营养补充^[51-52]。

另一方面,亦有研究提示 29%的 SMA 患者存在肥胖/超重的临床情况。患者的体成分检查多提示瘦体组织不足的同时往往合并体脂肪量的显著增高^[41]。此类患者在营养管理中需避免能量摄入过多或过度喂养(多见于管饲情况下),应基于活动状况、代谢消耗、能量需求评估酌情限制患者能量摄入,维持充足蛋白质摄入,促进体重与体成分改善。

推荐意见:存在营养不良或摄食不足的 SMA 患者应予以适宜的营养支持干预;超重或肥胖者应避免能量摄入过多或过度喂养(II 级推荐, B 级证据)。

6.10.3 吞咽障碍

完善吞咽状况的评价后,应根据吞咽障碍患者营养的评估指标及功能状况调整营养摄入^[53]。对于可接受经口进食者,可通过调整进食姿势、调节食物性状、增稠食物质地、应用进食辅具、结合吞咽功能训练及口腔感觉刺激等改善 SMA 患者的吞咽能力。可根据吞咽评估、基于国际吞咽障碍食物标准行动委员会食物质地与液体稠度的分级标准^[54]调整选择适宜的食物质地,必要时也可使用增稠剂(如改良淀粉和黄原胶等)将液体食物(果汁、牛奶、茶、汤等)增稠,减少误吸和呛咳的风险。调整减少食物“一口量”为 5~20 mL,促进口腔期食团形成和向咽腔、食管推送^[53],一定程度代偿口咽功能,缩短进食时间,改善食团摄入。

当摄食不能满足营养需求时,可予以经增稠性状调整的 ONS 或 EN 制剂口服补充,如不能满足营养目标或吞咽障碍难以通过进食改善时可根据营养支持的升阶梯原则予以管饲 EN 支持^[52]。

推荐意见:存在吞咽障碍但尚可接受经口进食者,可通过调整进食姿势、增稠食物质地,促进安全有效地进食。当食物摄入不能满足营养需求时,可选择经增稠性状调整的 ONS 或 EN 制剂口服补充。如进食难以满足营养目标者应给予管饲 EN 支持(II 级推荐, B 级证据)。

6.10.4 胃肠功能障碍

对于胃排空延迟和胃食管反流表现, ESPGHAN 推荐应当对液体食物(包括 ONS 的液体配方)进

行增稠，少食多餐，对症调整饮食^[49]。EN 或 ONS 制剂应首选乳清蛋白配方，有助于缓解胃食管反流症状^[49]。此外，进餐后应避免立即平卧，对于不便维持直立体位的患者，其床头应持续抬高 30° 以上，避免睡前进餐，酌情避免巧克力、咖啡、高脂、酸性、辛辣等可诱发反流症状的食物。

对于便秘症状，ESPGHAN 建议充足补充水分及足量摄入膳食纤维。所有 SMA 患者在进行营养膳食摄入评估的同时均应评价液体量的摄入状况。具有较高活动能力的 SMA 患者往往液体需求高于活动更为受限的患者^[55]。应根据患者的代谢需要、个体化临床情况保证充足液体摄入^[55]。膳食纤维摄入方面，儿童患者应在膳食中达到同年龄人群适宜的纤维摄入量水平，儿童膳食纤维摄入量 (g/d) \approx 年龄 (岁) + (5~10) g/d^[49, 56]。成年患者的膳食纤维摄入量应达到地区推荐的健康人群膳食参考摄入量标准^[57]。

推荐意见：存在胃排空延迟或胃食管反流表现的 SMA 患者可调整食物质地，适当对液体食物（包括 ONS 的液体配方）进行增稠，少食多餐，如需应用 EN 或 ONS 制剂可首选乳清蛋白配方以改善反流症状。存在便秘的 SMA 患者可充足补充水分及足量摄入膳食纤维（II 级推荐，B 级证据）。

（本部分执笔人：李融融 陈伟）

6.11 口腔科诊疗管理

SMA 为 *SMN1* 纯合缺失或突变导致脊髓前角运动神经元及低位脑干运动神经核退行性变，进而出现所支配肌肉进行性无力萎缩，运动功能逐渐丧失的一类遗传性神经肌肉病。根据起病年龄及能达到的最大运动里程碑将 SMA 分为 5 种类型（0 型、1 型、2 型、3 型、4 型）^[58]。随着疾病修正药物的应用和多学科管理的推广，SMA 患者的生存期显著延长，越来越多患者进入青少年期和成年期。当延髓的 α 运动神经元逐渐受累时，SMA 患者将出现张口、咀嚼、吞咽等运动受限，进食量逐渐减少、营养物质摄入不足，口腔卫生维护困难、口腔健康问题增多，显著影响患者的生活质量。咀嚼效率下降，食物团块较大致发生吸入性肺炎或阻塞气道时，对患者的生命亦构成威胁。因此，对青少年成年 SMA 患者进行合理、规律的口颌系统功能检查及口腔健康管理，变被动治疗为早期开始的主动治疗，是实现提升患者生命质量的目标中的重要环节。

6.11.1 SMA 患者面临的口颌系统问题

对 SMA 患者口颌系统健康状况的多个观察性研究发现^[59-62]，SMA 患者相较于同年龄段的健康青少年，咀嚼肌肌力下降约 50%；对患者的咬肌、颞肌前份等肌肉的肌电图检查显示，肌肉收缩的动力虽较健康组上升，但肌肉的疲劳感较健康组提升约 30%。张口度及下颌骨前伸运动的范围较健康同龄人下降约 50%，下颌骨侧向运动的受限程度相对不显著。一项荷兰的研究报道了 1 例 SMA 患者自 7 岁时下颌运动即开始受限^[63]。学者们分析出现上述临床表现的原因可能有：SMA 患者延髓中的 α 运动神经元受累，受其支配的咀嚼肌运动因此受到直接的影响；咀嚼肌肌群与颈、肩、胸、腰肌群是统一的功能整体，头颈姿势的改变会影响颞下颌关节及其相关结构的生物力学行为；第一、第二颈椎在解剖学上与颞下颌关节相邻，寰枕关节和颈椎的运动与下颌运动同时发生，是影响颞下颌关节的重要结构，开口时寰枕部伸展，闭口时则屈曲。SMA 患者的颈部肌肉逐渐发生萎缩，头、颈姿势常呈现强迫位，脊柱通常呈现侧凸状态，患者逐渐出现下颌骨运动受限，且受限的程度与 SMA 疾病进展密切相关。

除降低咀嚼效能外，咀嚼肌群肌肉力量的下降也会影响患者颅颌面部的生长发育。青少年 SMA 患者的颅颌面生长型常表现为骨性垂直距离增加、高角、下颌平面角陡峭等。咬合关系不良，多表现为磨牙远中关系，前牙深覆盖、开骀，后牙移位、锁骀等。紊乱的咬合关系将使患者的咀嚼效能进一步下降。进行性张口受限不利于口腔卫生维护措施的实施，患者罹患龋病、牙髓炎、根尖周疾病、牙周疾病等的风险上升。

当 V3、VIII、IX、XII 颅神经的 α 运动神经元等受累时，患者的吞咽功能将受到显著影响，固体食物团块在咽腔及食道括约肌以上逗留的时间较液体食物明显延长，发生吸入性肺炎或气道梗阻的可能性增加。

6.11.2 SMA 患者口颌系统功能及口腔健康状况的检查与评估

对各型 SMA 患者，建议每 6 个月进行一次口腔颌面部检查，检查与评估的内容具体如下。

6.11.2.1 患者的主观感受 仔细询问患者在张、闭口，咀嚼，吞咽等活动时，咀嚼肌疲劳或疼痛的主观感受，可用视觉模拟量表（visual analogue scale, VAS）予以量化，如：0 分=无疼痛，10 分=最大疼痛；0 分=无疲劳，10 分=极度疲劳。或采用神经肌肉疾病患者吞

咽困难和构音障碍诊断量表,该量表包括 39 个是/否问题和两个选择题,涉及咀嚼、吞咽和下颌运动程度的问题,及进餐时间、食物适应、体重及呼吸道感染的发生和频率等,记录患者报告相关结局。

6.11.2.2 临床检查 观察颅颌面部的生长发育状态。测量主动开口度、被动开口度、下颌骨前伸及侧方运动范围、髁状突的动度等,见表 2。咀嚼肌群触诊检查:评估张口肌群(翼外肌、二腹肌前腹、颊舌骨肌)与闭口肌群(翼内肌、咬肌、颞肌)等肌肉的张力与附着点压痛程度。颞下颌关节功能评价采用 Friction 指数法。口内检查:口腔卫生状况、牙体健康状况、牙周健康状况。此外,对于无法配合接受 CT 和 MRI 检查的婴幼儿、儿童患者,超声预扫查更是穿刺前评估的重要手段。

表 2 下颌运动范围的检查

Tab. 2 Examination of the mandibular range of motion

项目	正常范围
覆殆	上颌前牙覆盖过下前牙唇面不超过切 1/3
覆盖 (mm)	3~5
主动最大张口度 (mm)	35~40
被动最大张口度 (mm)	35~40
下颌前伸运动范围 (mm)	7~12
下颌侧方运动 (左) (mm)	7~12
下颌侧方运动 (右) (mm)	7~12
髁状突的滑动范围 (mm)	0.5~3.0

6.11.2.3 影像学检查 进行颞下颌关节及咀嚼肌的 MRI 检查^[64]及舌肌超声检查,了解咀嚼肌、舌肌是否出现萎缩或脂肪变性的程度,掌握髁状突、关节盘的结构形态及运动范围。

6.11.2.4 咀嚼肌电生理检查 对咀嚼肌群各个肌肉的肌电图检查,全面、客观的评估咀嚼肌群的神经电

生理状态。

6.11.2.5 咀嚼效率检查 可采用咀嚼食吞咽固体食物试验,患者必须尽可能快地吃一块正方形饼干(4.5 cm×4.5 cm),但要以安全的速度吃,并在吃完后说“是”,留取视频资料,以确定咬合次数、咀嚼周期、吞咽次数,以及吃完饼干所需的总时间。

6.11.2.6 吞咽功能检查 采用口腔摄入功能量表(functional oral intake scale, FOIS) 量化患者的吞咽功能,见表 3^[65]。

推荐意见:通过对患者口颌系统的全面检查,掌握患者张口、咀嚼、吞咽等功能受限的程度,动态评估患者的口腔健康状态,及时了解有无延髓受累直观表现,给予前瞻性的诊疗建议(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

6.11.3 SMA 患者口颌系统的健康管理

6.11.3.1 管理原则 及时发现患者张口受限、下颌骨运动范围异常等问题,尽早进行相应的手法治疗、物理治疗、低能量激光治疗等,对头颈部的筋膜链、关节链、神经链等颞下颌关节运动的动能系统进行整体干预,减缓下颌运动障碍发生与发展的进程。

6.11.3.2 康复治疗 口腔、颌面部无力及挛缩的康复治疗主要包括手法治疗和辅助器械治疗。

(1) 对口腔颌面部肌肉动力系统的手法治疗^[66-67]

有以下几种方法:①卧位筋膜松解。患者取卧位,对两侧的颞肌、咬肌、翼内肌、翼外肌、胸锁乳突肌,手法弹拨 2~3 次;②坐位筋膜松解。患者取坐位,将小指深入口腔内,手法弹拨翼、外肌 2~3 次;③颈椎调整。双手轻轻牵伸患者头部,食指卡于 C2~3,使患者头部缓慢后仰并分别向两侧旋转至末端,持续牵引 3 min 后,头回正;④颈部训练。患者自主进行头屈伸,并分别抗阻 12 次(仰卧前额抗阻头前屈,俯卧枕部抗阻头后伸),每次等长收缩持续抗阻 6 s。

表 3 口腔摄入功能量表

Tab. 3 Functional oral intake scale

条目	评分(分, 0=完全符合, 4=完全不符合)				
1 级: 完全不经口进食	0	1	2	3	4
2 级: 依赖管饲, 极少尝试进食普通食物或液体食物	0	1	2	3	4
3 级: 依赖管饲, 经口进食同一质地的普通食物或液体食物	0	1	2	3	4
4 级: 完全经口进食单一黏稠度的食物	0	1	2	3	4
5 级: 完全经口进食各种黏稠度的食物, 但需要特殊制备或处理	0	1	2	3	4
6 级: 完全经口进食各种黏稠度的食物无需特殊制备, 但有特殊食物限制	0	1	2	3	4
7 级: 完全经口进食各种黏稠度的食物无需特殊制备	0	1	2	3	4

(2) 辅助器械治疗。使用辅助张口器械进行被动张口治疗,如: Therabite——可调式弹性张口器^[68],安放于上、下切牙间,保持以最大开口度,维持30 min后放松,间隔10 s,循环治疗5组,每周治疗7次,应根据患者的耐受程度,做出相应的治疗时间与频率的调整。

6.11.3.3 居家下颌功能运动训练 居家期间,由照护者协助 SMA 患者每天进行主动张口、被动张口、下颌前伸、侧方运动及吞咽运动训练,通过不断训练,以实现增强咀嚼肌的肌力、改善颞颌关节活动度的目标,提高经口摄食能力,改善吞咽情况。具体训练内容有:①分别进行自主、被动最大张口,感受肌肉紧绷,维持5 s,然后放松,15次/组,一天3组;②分别进行最大前伸下颌、最大侧向运动下颌,感受肌肉紧绷,维持5 s,然后放松,15次/组,一天3组;③闭紧嘴唇,大幅度地做咀嚼动作5次,一天3组;④快速伸缩舌运动:将舌伸出口外,进行快速的上、下、左、右运动5次,一天3组;⑤用汤匙抵住舌尖进行抗阻训练5次,一天3组。

6.11.3.4 口腔卫生维护与急症的治疗 在照护者的辅助下,患者每餐后应漱口,使用含氟牙膏早、晚刷牙1次,推荐每6个月于口腔专业机构涂氟。对出现张口受限或颞颌关节运动障碍的 SMA 患者进行牙体、牙周疾病的急症,如牙髓炎、牙周脓肿进行治疗时,可采取于双侧翼下窝内注射局部麻醉药物,如2%利多卡因,使咬肌、翼内肌等升颌肌群松弛后,实现增大开口度,以使患者能够配合相应的口腔内治疗。

推荐意见:针对不同病情阶段的 SMA 患者,制定个体化的口颌动力系统康复治疗方案,每6个月进行牙体、牙周状况检查及维护,提高患者的生活质量,改善预后(Ⅱ级推荐,D级证据)。

6.11.4 小结

人体是一个有机整体,头颅、脊柱、骨盆和下肢等各个节段在功能上相互关联,SMA 患者异常的肌肉状态、身体姿势与下颌运动功能受限有着密切关联,目前,针对青少年成人 SMA 患者口颌系统疾病的诊断与治疗的研究刚刚起步,仍缺乏高质量证据。尽早对患者的口腔健康状态进行动态评估,给予前瞻性的诊疗建议,制订个体化的口颌动力系统康复治疗方案,提高患者的生活质量,改善预后,是进一步努力的方向。

(本部分执笔人:郭春岚)

6.12 药剂科药品使用和监测管理

6.12.1 诺西那生

2016年12月,诺西那生(nusinersen)成为首个被美国FDA批准用于治疗儿童和成人 SMA 的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)药物。2018年11月,诺西那生被纳入国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)发布的第一批临床急需境外新药名单,2019年2月,在中国获批上市。2022年1月1日,该药正式进入国家医保目录,极大地减轻患儿家庭使用该药的经济负担,这无疑是中国广大 SMA 患儿的福音。目前,诺西那生已在全球多个国家或地区上市,包括加拿大、巴西、欧洲、澳大利亚、日本和俄罗斯等。

诺西那生分子量较大,因其不能通过血脑屏障,故采用鞘内注射给药方式^[69],推荐剂量为12 mg。治疗从4个负荷剂量开始(前3次负荷剂量给药间隔为14 d,第4次负荷剂量在第3次负荷剂量后30 d给药),此后每4个月给予一次维持剂量^[70]。如果负荷剂量延迟或漏用,应尽快给药,两次给药间隔至少14 d,并按规定的频率继续给药。如果维持剂量延迟或漏用,应尽快给药,并继续每4个月一次给药^[70]。多次给予负荷剂量和维持剂量后,诺西那生的平均脑脊液谷浓度可累计升高1.4~3倍,并在约24个月内达到稳态。鞘内给药后,血浆谷浓度相对低于脑脊液谷浓度,中位血浆峰值范围 T_{max} 为1.7~6.0 h。药物进入脑脊液后20 h内血药浓度快速下降,此后7 d内血药浓度下降速度明显减慢,7~14 d血药浓度下降速度进一步变缓,15 d后血药浓度相对稳定。多次给药后,血浆暴露量指标(峰值浓度 C_{max} 和药时曲线下面积AUC)未发现蓄积。12 mg诺西那生在脑脊液中半衰期为135~177 d^[71]。诺西那生及其代谢物经尿液排出体外^[70]。

本品代谢缓慢,主要是通过核酸外切酶(3'和5')介导的水解作用代谢,而不是细胞色素P450酶的底物、抑制剂或诱导剂。体外研究表明本品也不是人体BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3或BSEP转运蛋白的底物或抑制剂。因此,本品与其他药物发生相互作用的可能性较低^[70]。

SMA 临床表现差异较大,针对不同类型的 SMA,诺西那生也已开展了多项关键性研究,包括针对1型 SMA 的 ENDEAR 研究^[72],针对2、3型 SMA 的 CHERISH 研究^[73],针对症状前 SMA 的 NURTURE 研

究^[74]及长期扩展研究 SHINE^[75]，证明了诺西那生在不同疾病亚型、不同年龄段、不同疾病过程中均有临床获益且耐受性良好，未发现与药物本身相关的严重不良反应，显示出良好的获益风险比。

在婴儿型 SMA 患者中，多数不良反应为与 SMA 相关的呼吸问题，常见的不良反应包括下呼吸道感染、便秘和严重的肺不张等^[70]。由于婴儿型 SMA 患者不会语言表达，因此通常由患者报告的不良反应[特别是与腰椎穿刺 (lumbar puncture, LP) 后综合征相关的不良反应，如背痛和头痛]在类似相关的研究中可能未能收集到。然而，与 LP 后综合征相关的不良反应频率随着年龄增长而增加^[72]。在晚发型的 SMA 患者中，大多数不良反应与 LP 相关，如头痛、背痛和 LP 后头痛，这些事件大多数发生在 LP 后 5 d 内^[70]。

此外，在使用本品期间还需要定期监测接受诺西那生治疗患者的凝血功能障碍、血小板减少症和蛋白尿。虽然在使用类似修饰的 ASO 试验中，临床上显著的血小板减少症、血小板功能障碍或肾毒性的发生率非常小，但在一项针对家族性淀粉样多发性神经病患者的研究中，一例接受 ASO (inotersen) 治疗的患者死于血小板减少症相关的颅内出血^[76]，因此，如出现临床指征，建议在诺西那生给药前进行血小板和凝血实验室检查。此外，有报道称，在上市后应用中，使用诺西那生治疗的患者出现与脑膜炎或出血无关的交通性脑积水，一些患者植入了脑室-腹腔分流设备。对意识下降的患者应考虑对脑积水进行评价。目前脑室-腹腔分流患者使用诺西那生治疗的利益和风险尚不清楚，维持治疗需要仔细考虑^[70]。

一项基于美国 FDA 公共数据开放项目 (Open FDA) 的诺西那生研究显示^[77]，不良事件报告数前 5 位的不良事件依次为头痛、LP 后综合征、发热、感染性肺炎、呕吐；不良反应风险信号强度排名前 5 位的依次为 LP 后综合征、脑脊液漏、鼻病毒感染、尿蛋白检出、呼吸道合胞病毒感染。该研究提示在临床应用中需要高度关注的不良反应。

注意事项：①不良反应方面。有报道观察到经其他皮下或静脉注射 ASO 类药物后出现血小板减少和凝血异常、肾毒性，如出现临床指征，建议给药前进行血小板和凝血功能、尿蛋白检查；上市后的应用研究，使用诺西那生治疗的患者出现与脑膜炎或出血无关的交通性脑积水，对意识下降的患者应考虑对脑积水进行评价。目前脑室-腹腔分流患者使用诺西那生

治疗的利益和风险尚不清楚，维持治疗需要仔细考虑；②药品方面。储存于 2℃~8℃ 冰箱，避光原纸盒保存，避免冻结；如果无法冷藏，将诺西那生置于原纸盒，可在 30℃ 或更低温度下避光储存长达 14 d。给药前，可将未开封的诺西那生小瓶从冰箱取出然后放回 (如有必要)。如果从原纸盒中取出，在不超过 25℃ 的温度下，脱离冷藏环境的总时间不得超过 30 h。使用时应将药品放置至室温 (25℃)，不要使用外部热源加热；使用前检查瓶中的颗粒物质和颜色，若观察到可见的微粒或瓶中的液体变色，不应使用；药物从瓶中取出后需在 6 h 内使用^[70]。

推荐意见：SMA 患者使用诺西那生治疗期间，除了需要关注药品常见不良反应 (呼吸道感染、LP 后综合征、恶心、呕吐等) 外，还需要监测血小板计数、凝血和肾功能，以及是否存在脑膜炎、脑积水的潜在风险 (I 级推荐，A 级证据)。

6.12.2 利司扑兰

2020 年 8 月，FDA 批准了全球首个口服治疗 SMA 的药物利司扑兰 (risdiplam)。利司扑兰是 SMN2 剪接修饰剂，适用于治疗 2 月龄及以上 SMA 患者。2021 年 6 月 17 日，国家药品监督管理局宣布通过优先审批程序批准的 I 类创新药利司扑兰口服溶液用散 (商品名：艾满欣) 上市，为 SMA 患者及其家庭提供了全新的治疗选择。

2022 年 6 月，美国 FDA 批准利司扑兰将适用人群拓展至 2 月龄以下的 SMA 患儿。2023 年 6 月 13 日，国家药品监督管理局批准将利司扑兰的适用人群拓展至 16 日龄及以上的 SMA 患者。该药已于 2023 年 3 月 1 日进入国家医保目录，大大增加了患者的用药可及性。利司扑兰是一种口服溶液用散，每瓶含利司扑兰 60 mg，需与药物附带的可重复使用的口服注射器一起使用，可用纯化水或注射用水，配制成 0.75 mg/mL 的口服溶液，1 次/日，饭后或母乳喂养后服用，不能与配方奶或牛奶混合服用。对于 2 月龄至 <2 岁患儿，推荐的每日剂量为 0.2 mg/kg；≥2 岁 (<20 kg)，推荐每日剂量为 0.25 mg/kg；≥2 岁 (>20 kg)，推荐的每日剂量为 5 mg。利司扑兰口服吸收迅速，可通过血脑屏障并迅速分布于中枢神经系统和全身，药物代谢动力学大致呈线性，连续给药 7~14 d 后暴露达到稳态；血浆达峰时间 T_{max} 为 1~4 h，食物对其吸收无影响。利司扑兰平均末期半衰期约为 50 h，主要随粪便或尿液排出^[78]。

利司扑兰主要通过黄素单加氧酶 1 和 3 及 CYP1A1、CYP2J2、CYP3A4 和 CYP3A7 代谢。联合使用 200 mg 伊曲康唑（一种强效 CYP3A 抑制剂）每日两次和口服单剂量 6 mg 利司扑兰，对利司扑兰的药物代谢动力学影响不具有临床意义。利司扑兰与 CYP3A 抑制剂联合使用时，无需调整剂量^[79]。在一项基于生理学的药物代谢动力学模型，以迭代方式将健康成人的药物相互作用风险外推到 SMA 儿童患者的研究中^[80]，发现利司扑兰的 CYP3A 抑制主要发生在肠道而不是肝，并且药物代谢学预测的利司扑兰抑制作用在 2 月龄至 18 岁的 SMA 患者中可以忽略不计。

针对不同类型的 SMA 患者，利司扑兰也开展了多项研究。2021 年 7 月 29 日《新英格兰医学杂志》发布了一项关于利司扑兰用于 1 型 SMA 婴儿的临床试验（FIREFISH）^[81]，结果显示利司扑兰用于 1 型 SMA 婴儿可改善运动功能并达运动里程碑，且比例高于历史队列。此外，在针对 2 型和 3 型 SMA 患者的 SUNFISH part1 研究中^[82]，利司扑兰能有效且持续地增加患者的 SMN 蛋白水平 >2 倍。在利司扑兰治疗 2 型和非行走性 3 型 SMA 患者的 SUNFISH part 2 中^[83]，以神经肌肉病运动功能评估-32 项（motor function measure, MFM-32）总分的基线变化为主要结果，第 12 个月时，与安慰剂组（-0.19 分）相比，试验组评分（1.36 分）明显增加，且试验组中 38.3% 的患者在第 12 个月的 MFM-32 分数具有显著改善（≥3 分）。研究结果发现与安慰剂相比，利司扑兰对 2~25 岁的 2 型或非行走性 3 型 SMA 患者的运动功能有显著改善。探索性亚组分析表明，年轻个体的运动功能普遍可得到改善，老年人的运动功能也可长期保持稳定，目前研究也还在进行中。

对于晚发病的 SMA 患者，利司扑兰最常见的药物不良反应是发烧、恶心、呕吐、腹泻和皮疹；而对于婴儿时期发病的患者，最常见的药物不良反应是上呼吸道感染、肺炎、便秘和呕吐^[84]。在 SUNFISH part 2 研究中^[83]，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受利司扑兰治疗的患者报告的常见不良事件为：发热 [120 例接受利司扑兰组的患者中有 25 例（21%） vs. 10 例（17%）]、腹泻 [20 例（17%） vs. 5 例（8%）]、皮疹 [20 例（17%） vs. 1 例（2%）]、口腔和口疮性溃疡 [8 例（7%） vs. 0]、尿路感染 [8 例（7%） vs. 0] 和关节痛 [6 例（5%） vs. 0]。有动物研究发现^[85]，利司扑兰对胚胎具有致畸性，并可导致雄性动物的精子变性和数量减少。中止用药后，利司扑兰

对精子细胞的影响具有可逆性，且不具遗传性。

注意事项^[85]：每日请在同一时间服用利司扑兰，如果漏服，应在计划给药时间后 6 h 内尽快补服，如果超过 6 h，不用补服，次日按计划给药时间服药。若服用一剂后未完全吞服或出现呕吐，无须补足剂量，应在次日按计划给药时间服药。请避免吸入利司扑兰粉末，使用纯化水或注射用水配置溶液，溶液有效期为配置后 64 d（注意：配置当天为第 0 天。例如：如果在 4 月 1 日配置的溶液，有效期应为 6 月 4 日），请在药瓶标签上写上溶液的有效期。配置后的溶液在原装玻璃瓶中直立放置于冰箱（2℃~8℃）避光保存，勿冷冻。

推荐意见：利司扑兰与 CYP3A 抑制剂联合使用时，无需调整剂量。除了监测利司扑兰的常见不良反应（呼吸道感染、发热、腹泻、皮疹、呕吐、便秘等）外，还需要注意其可能的生殖毒性（I 级推荐，B 级证据）。

6.12.3 Zolgensma

2019 年 5 月，美国 FDA 批准了第一个用于治疗 2 岁以下 SMA 患者的基因疗法 zolgensma（onasemnogene AAV-poc1v1）。此基因疗法用自身互补腺相关病毒 9 载体经静脉输注将正常 *SMN1* 基因导入患者体内，产生正常 SMN1 蛋白，从而改善运动神经元等受累细胞的功能。患者只需接受一次静脉注射给药，就能在细胞中长期表达 SMN 蛋白，实现长期缓解甚至治愈^[86]。推荐剂量为 1.1×10^{14} vector genomes (VG) /kg。给药方式为静脉输注超过 60 min。在 zolgensma 输注前一天开始，给予全身皮质激素，剂量相当于 1 mg / (kg · d) 的口服泼尼松剂量共 30 d，然后再分 28 d 减量。用药前需评估患者感染情况，检查肝功能、肌酐、全血细胞计数（包括血红蛋白和血小板计数）和肌钙蛋白，合并感染的患者需推迟使用，直至感染情况好转。如果肝功能异常持续存在，继续使用全身皮质激素，直至 AST 和 ALT 值均低于 2 倍正常值上限（upper normal limit, UNL），如果不能耐受口服激素治疗，可根据临床指征考虑静脉注射皮质激素。该药目前尚未在中国获批上市。

Zolgensma 对 1 型 SMA 的疗效已在临床试验中得到证实，临床试验 START 纳入了 15 例患者结果表明，其治疗可延长患者生存期，改善其运动功能；对于大剂量治疗组中的小月龄患者和基础功能较好的患者而言，获益则更明显^[87]。一项开放标签的、单臂、单剂量的 III 期临床试验 STRIVE 研究又进一步证明了

其治疗低龄的 1 型 SMA 患者的安全性和有效性^[88]。已报道的临床试验中的患者中最常见的不良反应（发生率≥5%）为转氨酶升高和呕吐，进一步的真实世界数据还在收集集中。

在输注剂量为 1.1×10^{14} vg/kg zolgensma 后死亡的 2 例患者中评估了其生物分布，显示在肝脏中发现了最高水平的载体 DNA。在脾脏、心脏、胰腺、腹股沟淋巴结、骨骼肌、外周神经、肾脏、肺、肠、性腺、脊髓、脑和胸腺中也检测到载体 DNA。SMN 蛋白在脊髓运动神经元、脑神经元和神经胶质细胞，以及心脏、肝脏、骨骼肌和其他组织中普遍表达^[89]。

注意事项：①不良反应方面。Zolgensma 可能会增加肝酶水平并导致急性严重肝损伤或急性肝衰竭。患者将在输注 zolgensma 治疗前后接受口服皮质激素治疗，并将定期进行血液检查以监测肝功能；zolgensma 可能会降低血小板和红细胞计数，导致急性肾损伤，并增加瘀伤或出血的风险，警惕可能发生血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy, TMA）。TMA 大约发生在 zolgensma 输注后 1 周；zolgensma 可能会增加心肌肌钙蛋白 I 水平，动物实验发现心脏毒性。②疫苗接种计划。在可行的情况下，应适当调整疫苗接种计划，以适应皮质激素治疗。建议预防呼吸道合胞病毒感染。③并发感染。在 zolgensma 输注前后可能出现严重的并发症，如出现咳嗽、气喘、打喷嚏、流鼻涕、喉咙痛或发烧。④药品方面。Zolgensma 在 2℃~8℃ 下储存，14 d 内保持稳定。在输液之前，检查小瓶是否有可吸入颗粒物和变色，如果出现以上情况，请勿使用^[86]。

6.12.4 其他药物

6.12.4.1 快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂 快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂（fast skeletal muscle troponin activators, FSTAs）通过减缓钙从骨骼肌纤维调节性肌钙蛋白复合体的释放速度，从而使肌小节对钙敏感，增加骨骼肌收缩力，有望成为骨骼肌无力和疲劳等相关疾病的治疗新选择。

Reldesemtiv 是 Cytokinetics 公司与 Astellas 合作开发的新一代 FSTAs，2017 年美国 FDA 已授予 reldesemtiv 潜在治疗 SMA 的孤儿药资格认定。Reldesemtiv 是一种口服小分子药物，I 期临床试验数据表明^[90]，给予健康受试者 reldesemtiv 30~4000 mg 每天一次和 300 mg、500 mg 每天两次，均耐受性良好，主要的不良反应包括头痛、头晕、恶心呕吐和视疲劳等，所有不良反应程度均为轻度或中度。

Reldesemtiv 的半衰期为 8~12 h，年轻和老年受试者的药物代谢动力学参数无明显差异。在药效动力学研究中^[90]评估了刺激腓骨深神经激活胫前肌后，足背屈的力频反应。Reldesemtiv 随剂量和血药浓度的增加而显著增加胫骨前肌反应，且呈频率依赖性，在 10 Hz 时峰值力的增幅最大，约为 60%。与 tirasemtiv 相比，reldesemtiv 在相同刺激性下，更小的浓度能产生大于 2 倍峰值力，表明 reldesemtiv 较 tirasemtiv 改善肌肉功能效果更佳。

一项双盲、安慰剂对照临床 II 期试验中^[91]，评估了口服 reldesemtiv 对 SMA 患者的疗效。将年龄≥12 岁的 II 型、III 型或 IV 型 SMA 患者随机分为两个剂量组（口服 150、450 mg，2 次/日）。研究表明，患者的 6 min 步行测试得到了改善，且改善程度与剂量相关。在 450 mg 组，相较安慰剂，患者的 6 min 步行距离分别增加了 35.63 m（4 周， $P=0.0037$ ）和 24.89 m（8 周， $P=0.0584$ ）。此外，患者的最大呼吸压也有所提升。Reldesemtiv 两种剂量均耐受良好，表明 reldesemtiv 能为 SMA 患者群体提供临床受益及支持。

6.12.4.2 肌生长抑制素抑制剂 Apitegromab (SRK-015) 是一种正在研究中的全人源单克隆抗体，由 Scholar Rock 公司研发。Apitegromab 可与肌生长抑制素的前体（包括原肌生长抑制素和潜伏肌生长抑制素）特异性结合，抑制肌生长抑制素的激活，可用于改善 SMA 患者的运动功能，曾被美国 FDA 授予治疗 SMA 的孤儿药资格认定和儿科罕见病资格认定。肌生长抑制素是转化生长因子 β 超家族的一员，是骨骼肌关键的负调控因子，也是肌肉萎缩疾病的治疗靶点。体外研究及动物实验表明^[92-94]，apitegromab 直接抑制靶组织中的肌生长抑制素激活，肌肉力量和功能显著增加。

Apitegromab 的 I 期临床研究分两部分进行^[95]，A 部分为单次递增剂量阶段，B 部分是多次递增剂量阶段。研究结果显示，静脉注射 apitegromab 安全且耐受性良好，最高评估剂量为 30 mg/kg 时，未发现剂量限制毒性。单次递增剂量研究发现，apitegromab 平均血清浓度、 C_{max} 和 AUC 值呈剂量依赖性，浓度时间曲线呈明显的双相消除模式。药物的半衰期为 24~31 d。药物清除率较低（6.05~7.69 mL/h），平均分布体积与剂量无关，范围为 5.40~6.85 L，表明该药物分布在血管和血管外间隙；多次递增剂量研究发现给 apitegromab 后， C_{max} 的呈剂量相关性增加。单次与多次递增剂量研究均发现血清中潜伏

肌生长抑素呈剂量依赖性且持续增加，表明强大的靶标参与，试验中未发现抗药物抗体产生。Apitegromab 安全性良好，受试者的生命体征、心电图、临床的实验室数据与基线比较无差别，主要不良反应有韧带扭伤、病毒感染、牙龈脓肿和上呼吸道感染等。

II 期 TOPAZ 临床试验评估了 apitegromab 治疗 2 型和 3 型 SMA 的疗效和安全性^[96]。TOPAZ 研究是一项为期 52 周的 II 期研究，纳入 58 例 2 型、3 型 SMA 非卧床患者，研究中患者每 4 周一次静脉注射给药。该研究分为 3 个队列，其中队列 1 纳入的是年龄 5~21 岁能独立行走的 3 型 SMA 患者，对比 apitegromab 20 mg/kg 单药治疗和联合诺西那生治疗的效果。队列 2 纳入的是年龄 5~21 岁的 2 型 SMA 和不能独立行走的 3 型 SMA，且在 5 岁以上开始诺西那生治疗的患者，评估 apitegromab 20 mg/kg 联合诺西那生的疗效。队列 3 纳入的是年龄 2 岁以上的 2 型 SMA 患者，且在 5 岁以下开始诺西那生治疗的患者，对比 apitegromab 高剂量 20 mg/kg 联合诺西那生治疗和低剂量 2 mg/kg 治疗的效果。结果显示，6 个月时所有 3 个治疗队列均观察到运动功能改善，67% 的患者实现 Hammersmith 总评分增加 ≥ 1 分；35% 的患者实现 Hammersmith 总评分增加 ≥ 3 分。队列 3 中，与低剂量组平均改善 2.4 分相比，高剂量组 Hammersmith 总评分平均改善高达 5.6 分，12 个月时，改善幅度为 7.1 分。低剂量和高剂量组中约有 1/3 的参与者 12 个月时在运动功能量表上至少有 10 分的改善，约 60% 患者有 5 分的提高。其他结果有待进一步公布。

目前，apitegromab 正在进行 III 期临床试验 (NCT05156320)，非常有潜力成为首个用肌肉导向疗法治疗 SMA 的单克隆抗体药物。

6.12.4.3 沙丁胺醇

沙丁胺醇已在一些国家的临床实践中用于治疗 SMA 患者，并取得了良好的临床疗效。沙丁胺醇是一种 β_2 肾上腺素受体激动剂，可显著增加 SMA 患者外周血细胞中全长 SMN2 转录水平^[97-98]，这些数据可支持沙丁胺醇可作为治疗 SMA 的候选药物。2001 年，一项开放性研究对沙丁胺醇疗效进行了评估^[99]，该研究纳入 13 例存在 SMN1 基因 7 号外显子缺失的 2~3 型 SMA 患儿，结果表明沙丁胺醇可增加患儿的肌肉力量。使用沙丁胺醇 3 个月后，患儿 MRC 评分和用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)

有所改善。随后，另外两项研究的分析结果也证实沙丁胺醇可改善 2 型 SMA 儿童和成年患者的运动功能^[100-101]。此外，一项临床对照试验表明^[102]，沙丁胺醇组最大吸气压力、经鼻吸气压力及缓慢肺活量明显优于安慰剂对照组。这些初步研究表明，沙丁胺醇在疾病不同亚型、不同年龄过程中可能对 SMA 患者有益且耐受性良好，未发现严重的不良反应。未来需要更大规模的前瞻性随机、双盲、安慰剂对照试验来证实这些初步发现。

(本部分执笔人: 许婷婷 徐艳娇 俞凌燕 罗平
张波)

7 儿童患者由儿童医院至成人医院的转移衔接

随着对疾病认识的深入、多学科综合管理的加强及疾病修正治疗药物的应用，越来越多的 SMA 患儿得以早期诊断、早期治疗，从而获得更好的预后。随着 SMA 患儿逐渐长大，步入青少年期、成年期，儿科专科医院或普通儿科已无法继续承担这类大龄患儿的诊疗工作。如何实现儿童患者从儿童专科至成人专科、从儿童医院至综合医院的顺利衔接和平稳过渡，成为 SMA 临床诊疗实践过程中的又一实际问题。

2019 年，国家卫生健康委员会遴选罕见病诊疗能力较强、诊疗病例较多的 324 家医院组建了全国罕见病诊疗协作网，对罕见病患者进行相对集中的诊疗和双向转诊。截至 2022 年 6 月，中国国家罕见病注册系统已登记罕见病病种 172 种，注册登记病例超过 6 万例。依托全国罕见病诊疗协作网推进儿童医院与综合医院间的双向转诊，推进全国 SMA 患者的病例登记和转移工作成为一种符合中国实际的选择。

基于国内三级甲等医院的专科分布及科室架构，本指南推荐建立中国 SMA 患者一体化电子病历档案。患者可从初次诊断 SMA 开始，由儿科医生在统一的罕见病注册登记平台填写统一的患者病例登记表，后随诊时定期填写患者在儿科的诊疗情况。待患儿因年龄增长或其他家庭原因需转诊至综合医院或其他省市医院时，接诊医院的神经科医生可调阅患者的既往病历档案，同时继续填写患者后续的电子病历档案。这种“接力式”的临床诊疗，将形成完整的 SMA 电子病历数据库，这也将成为中国 SMA 诊疗团队对于中国罕见病医院间转诊、接续治疗及临床资料积累的有益探索。

推荐意见: 儿童 SMA 患者向青少年成人阶段过渡在全球都是新课题。中国建立统一的 SMA 患者电子病历档案实现诊疗衔接, 是一种有益尝试 (Ⅲ级推荐, D 级证据)。

(本部分执笔人: 杨洵哲 戴毅)

8 结语

随着基因诊断技术的进步、多学科综合诊疗模式的普及和疾病修正治疗药物的应用, 越来越多 SMA 患者进入青少年成年阶段。这些青少年成人患者诊疗的规范化成为近年来全球医学界共同面对的问题。经过各个专科的努力, 本版诊疗指南得以发布。这只是青少年成人 SMA 规范化诊疗进步道路上迈出的第一步, 还有很多问题需要在今后的实践中不断完善和优化, 并进一步总结循证医学证据加以修订。希望本指南能为中国 SMA 诊疗事业贡献一份力量。

作者贡献: 通信作者 (戴毅、崔丽英) 负责整个指南的筹划、专家团队组建, 并负责整体推进指南的制定。12 个专科部分的主要执笔人在各部分后标出。所有专家都参与了相应部分指南的讨论、提出大量修改意见, 对指南进行了完善。最终实现所有专家均认可的终稿, 予以投稿发表。

利益冲突: 参与指南制定的全部专家均声明无利益冲突。

参与本指南制定的专家:

神经内科/神经内科: 北京协和医院 (崔丽英、戴毅、杨洵哲); 山东大学齐鲁医院 (赵玉英); 河北医科大学第二医院 (刘亚玲); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (丰宏林); 吉林大学第一医院 (于雪凡); 四川大学华西医院 (商慧芳); 重庆医科大学附属第一医院 (肖飞); 云南省第一人民医院 (孟强); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (张旻); 复旦大学附属华山医院 (朱雯华); 浙江大学医学院附属第二医院 (吴志英); 南昌大学第一附属医院 (洪道俊); 江苏省人民医院 (牛琦); 中山大学附属第一医院 (姚晓黎); 福建医科大学附属第一医院 (陈万金); 中南大学湘雅医院 (沈璐); 西安交通大学第一附属医院 (党静霞); 山西医科大学第一医院 (郭军红); 天津市第三中心医院 (张哲成); 北京大学深圳医院 (陈涓涓); 南方医科大学南方医院 (蒋海山); 中国人民解放军总医院 (蒲传强); 首都医科大学宣武医

院 (笪宇威); 首都医科大学附属北京天坛医院 (张在强); 北京大学第一医院 (王朝霞); 苏州大学第一附属医院 (俞立强); 河南省人民医院 (马明明); 郑州大学第一附属医院 (王景涛)

放射科: 北京协和医院 (冯逢、王凤丹、宋兰、有慧); 山东大学齐鲁医院 (马晓峰); 河北医科大学第二医院 (耿左军); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (吴长君); 吉林大学第一医院 (周宏伟); 四川大学华西医院 (黎磊); 云南省第一人民医院 (王罡); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (张菁); 浙江大学医学院附属第二医院 (谭延斌); 南昌大学第一附属医院 (彭德昌); 江苏省人民医院 (鲁珊珊); 中山大学附属第一医院 (杨智云); 福建医科大学附属第一医院 (余德君); 中南大学湘雅医院 (易小平); 西安交通大学第一附属医院 (张秋丽); 山西医科大学第一医院 (张磊); 苏州大学第一附属医院 (王希明)

心理医学科: 北京协和医院 (洪霞、姜忆南); 山东大学齐鲁医院 (毛雪琴); 河北医科大学第二医院 (闫丽娜); 四川大学华西医院 (徐佳军); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (杨渊); 浙江大学医学院附属第二医院 (郜彬); 江苏省人民医院 (李勇); 中山大学附属第一医院 (崔立谦); 福建医科大学附属第一医院 (庄子森); 中南大学湘雅医院 (肖茜); 西安交通大学第一附属医院 (杨小波); 山西医科大学第一医院 (刘志芬); 南方医科大学南方医院 (吕志红)

康复医学科: 北京协和医院 (张光宇); 山东大学齐鲁医院 (王永慧); 河北医科大学第二医院 (李红玲); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (李春磊); 吉林大学第一医院 (李贞兰); 四川大学华西医院 (李程); 云南省第一人民医院 (盖雪松); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (陆敏); 复旦大学附属华山医院 (朱玉连); 浙江大学医学院附属第二医院 (熊冰); 江苏省人民医院 (许光旭); 中山大学附属第一医院 (刘鹏); 福建医科大学附属第一医院 (倪隽); 中南大学湘雅医院 (刘遂心); 西安交通大学第一附属医院 (尚翠侠); 山西医科大学第一医院 (朱美红); 南方医科大学南方医院 (尹瑞雪); 苏州大学第一附属医院 (韩立影)

骨科/矫形骨科: 北京协和医院 (沈建雄); 山东大学齐鲁医院 (刘新宇); 河北医科大学第二医院 (马维); 四川大学华西医院 (戎鑫); 云南省第一人

民医院 (陆声); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (方煌); 复旦大学附属华山医院 (王洪立); 浙江大学医学院附属第二医院 (王智伟); 南昌大学第一附属医院 (张斌); 江苏省人民医院 (凡进); 中山大学附属第一医院 (苏培强); 福建医科大学附属第一医院 (黄子达); 中南大学湘雅医院 (高琪乐); 山西医科大学第一医院 (刘燕荣); 南方医科大学南方医院 (张忠民)

呼吸科: 北京协和医院 (罗金梅、肖毅); 山东大学齐鲁医院 (薛玉文); 河北医科大学第二医院 (袁雅冬); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (于世襄); 吉林大学第一医院 (谷月); 四川大学华西医院 (董佳佳); 云南省第一人民医院 (张云辉); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (许淑云); 浙江大学医学院附属第二医院 (王莘莉); 江苏省人民医院 (姚欣); 中山大学附属第一医院 (黄建强); 福建医科大学附属第一医院 (黄建钊); 中南大学湘雅医院 (冯俊涛); 西安交通大学第一附属医院 (朱柏); 山西医科大学第一医院 (施熠炜); 苏州大学第一附属医院 (陈涛); 山东省潍坊市第二人民医院 (陈丽娜)

内分泌科: 北京协和医院 (李梅); 山东大学齐鲁医院 (张晓黎); 河北医科大学第二医院 (张松筠); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (匡洪宇); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (杨雁); 江苏省人民医院 (崔岱); 中山大学附属第一医院 (李海); 福建医科大学附属第一医院 (黄林晶); 中南大学湘雅医院 (王敏); 山西医科大学第一医院 (刘云峰); 苏州大学第一附属医院 (陈超)

麻醉科: 北京协和医院 (崔旭蕾、陈唯韞); 山东大学齐鲁医院 (李东亮); 河北医科大学第二医院 (康荣田); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (郭雷); 吉林大学第一医院 (宋雪松、李志文); 四川大学华西医院 (华玉思、肖红); 重庆医科大学附属第一医院 (黎平); 云南省第一人民医院 (金华); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (柯希建); 复旦大学附属华山医院 (车薛华); 浙江大学医学院附属第二医院 (张冯江); 南昌大学第一附属医院 (马龙先); 江苏省人民医院 (潘寅兵); 中山大学附属第一医院 (肖颖); 福建医科大学附属第一医院 (黄庆); 中南大学湘雅医院 (王鐸); 西安交通大学第一附属医院 (颜飞); 山西医科大学第一医院 (张文颀、井子夜); 南方医科大学南方医院

(刘卫锋); 苏州大学第一附属医院 (金晓红)
口腔科: 北京协和医院 (郭春岚); 山东大学齐鲁医院 (贾春玲); 河北医科大学第二医院 (单丽华); 哈尔滨医科大学附属第一医院 (马肃); 四川大学华西口腔医院 (杨波); 南京医科大学附属口腔医院 (朱政); 中山大学附属第一医院 (王安训); 福建医科大学附属第一医院 (吴贇); 西安交通大学第一附属医院 (张琰); 山西医科大学第一医院 (孙晓军); 苏州大学第一附属医院 (朱丽芳)

消化科: 北京协和医院 (李晓青); 山东大学齐鲁医院 (周涛); 河北医科大学第二医院 (刘丽); 吉林大学第一医院 (李玉琴); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (曹丽); 江苏省人民医院 (朱宏); 中山大学附属第一医院 (陈白莉); 中南大学湘雅医院 (练光辉); 西安交通大学第一附属医院 (任莉); 山西医科大学第一医院 (任俊杰)

营养科/临床营养科: 北京协和医院 (陈伟、李融融); 山东大学齐鲁医院 (黄晓莉); 河北医科大学第二医院 (王燕); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (叶婷); 复旦大学附属华山医院 (张家瑛); 浙江大学医学院附属第二医院 (何芳); 江苏省人民医院 (卜和美); 中山大学附属第一医院 (隋映); 福建医科大学附属第一医院 (林贝); 中南大学湘雅医院 (刘菊英); 山西医科大学第一医院 (孙萍); 苏州大学第一附属医院 (杨晶)

药剂科/药学部: 北京协和医院 (张波、屈静晗、许婷婷); 山东大学齐鲁医院 (张蕊); 河北医科大学第二医院 (张志清); 云南省第一人民医院 (马燕琳); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (李娟); 浙江大学医学院附属第二医院 (许东航); 江苏省人民医院 (王永庆); 中山大学附属第一医院 (陈攀); 福建医科大学附属第一医院 (吴委); 中南大学湘雅医院 (刘韶); 山西医科大学第一医院 (晋月萍); 南方医科大学南方医院 (古春萍)

参 考 文 献

- [1] Corsello A, Scatigno L, Pascuzzi MC, et al. Nutritional, gastrointestinal and endo-metabolic challenges in the management of children with spinal muscular atrophy type 1 [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (7): 2400.
- [2] Wasserman HM, Hornung LN, Stenger PJ, et al. Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease

- severity [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27 (4): 331-337.
- [3] Kilpinen-Loisa P, Paasio T, Soiva M, et al. Low bone mass in patients with motor disability: prevalence and risk factors in 59 Finnish children [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52 (3): 276-282.
- [4] Bonewald L. Use it or lose it to age: a review of bone and muscle communication [J]. *Bone*, 2019, 120: 212-218.
- [5] Li G, Zhang L, Wang D, et al. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (9): 14262-14273.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2022) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15 (6): 573-611.
- [7] Yu F, Xu Y, Hou Y, et al. Age-, site-, and sex-specific normative centile curves for hr-pqct-derived microarchitectural and bone strength parameters in a Chinese mainland population [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35 (11): 2159-2170.
- [8] Peng X, Qu Y, Li X, et al. Bone mineral density and its influencing factors in Chinese children with spinal muscular atrophy types 2 and 3 [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22 (1): 729.
- [9] Vai S, Bianchi ML, Moroni I, et al. Bone and spinal muscular atrophy [J]. *Bone*, 2015, 79: 116-120.
- [10] Shanmugarajan S, Tsuruga E, Swoboda KJ, et al. Bone loss in survival motor neuron (Smn (-/-) SMN2) genetic mouse model of spinal muscular atrophy [J]. *J Pathol*, 2009, 219 (1): 52-60.
- [11] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨转换生化标志物临床应用指南 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14 (4): 321-336.
- [12] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物临床应用共识 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11 (1): 1-19.
- [13] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 (2013 版) [M]. 北京: 科技出版社, 2014.
- [14] Nasomyont N, Hornung LN, Wasserman H. Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31 (5): 995-1000.
- [15] Kutilek S. Denosumab treatment of severe disuse osteoporosis in a boy with spinal muscular atrophy [J]. *Acta Med Iran*, 2017, 55 (10): 658-660.
- [16] Nasomyont N, Keefe C, Tian C, et al. Safety and efficacy of teriparatide treatment for severe osteoporosis in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31 (12): 2449-2459.
- [17] Bruce AK, Jacobsen E, Dossing H, et al. Hypoglycaemia in spinal muscular atrophy [J]. *Lancet*, 1995, 346 (8975): 609-610.
- [18] Berti B, Onesimo R, Leone D, et al. Hypoglycaemia in patients with type 1 SMA: an underdiagnosed problem? [J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105 (7): 707.
- [19] Ørngreen MC, Andersen AG, Eisum AS, et al. Prolonged fasting-induced hyperketosis, hypoglycaemia and impaired fat oxidation in child and adult patients with spinal muscular atrophy type II [J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110 (12): 3367-3375.
- [20] Nery FC, Siranosian JJ, Rosales I, et al. Impaired kidney structure and function in spinal muscular atrophy [J]. *Neurol Genet*, 2019, 5 (5): e353.
- [21] Djordjevic SA, Milic-Rasic V, Brankovic V, et al. Glucose and lipid metabolism disorders in children and adolescents with spinal muscular atrophy types 2 and 3 [J]. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31 (4): 291-299.
- [22] Davis RH, Miller EA, Zhang RZ, et al. Responses to fasting and glucose loading in a cohort of well children with spinal muscular atrophy type II [J]. *J Pediatr*, 2015, 167 (6): 1362-1368. e1.
- [23] Kölbl H, Hauffa BP, Wudy SA, et al. Hyperleptinemia in children with autosomal recessive spinal muscular atrophy type I-III [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0173144.
- [24] Brener A, Sagi L, Shtamler A, et al. Insulin-like growth factor-1 status is associated with insulin resistance in young patients with spinal muscular atrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30 (11): 888-896.
- [25] Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72 (2): 256-268.
- [26] Lamarca NH, Golden L, John RM, et al. Diabetic ketoacidosis in an adult patient with spinal muscular atrophy type II: further evidence of extraneural pathology due to survival motor neuron 1 mutation? [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28 (11): 1517-1520.
- [27] Li YJ, Chen TH, Wu YZ, et al. Metabolic and nutritional issues associated with spinal muscular atrophy [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (12): 3842.
- [28] Deguise MO, Chehade L, Kothary R. Metabolic dysfunction in spinal muscular atrophy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11): 5913.
- [29] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (4): 315-409.
- [30] Deguise MO, Baranello G, Mastella C, et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6 (8): 1519-1532.
- [31] Ripolone M, Ronchi D, Violano R, et al. Impaired muscle mitochondrial biogenesis and myogenesis in spinal muscular atrophy [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (6): 666-675.
- [32] Tein I, Sloane AE, Donner EJ, et al. Fatty acid oxidation

- abnormalities in childhood-onset spinal muscular atrophy: primary or secondary defect (s)? [J]. *Pediatr Neurol*, 1995, 12 (1): 21-30.
- [33] Brener A, Lebenthal Y, Shtamler A, et al. The endocrine manifestations of spinal muscular atrophy, a real-life observational study [J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30 (4): 270-276.
- [34] 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流专家共识 [J]. *中华消化杂志*, 2020, 40 (10): 649-663.
- [35] Schol J, Wauters L, Dickman R, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastro-parasitis [J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9 (3): 287-306.
- [36] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见 (2019, 广州) [J]. *中华消化杂志*, 2019, 39 (9): 577-598.
- [37] 窦攀, 熊晖, 李融融, 等. 脊髓性肌萎缩症患者的营养管理 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37 (10): 748-754.
- [38] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 6: 436-441.
- [39] Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41 (5): 706-742.
- [40] McCarthy H, Dixon M, Crabtree I, et al. The development and evaluation of the Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics (STAMP[®]) for use by healthcare staff [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2012, 25 (4): 311-318.
- [41] Mehta NM, Newman H, Tarrant S, et al. Nutritional status and nutrient intake challenges in children with spinal muscular atrophy [J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 57: 80-83.
- [42] 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.
- [43] Baranello G, De Amicis R, Arnoldi MT, et al. Evaluation of body composition as a potential biomarker in spinal muscular atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61 (4): 530-534.
- [44] 中华医学会儿科学分会康复学组, 中国康复医学会物理治疗专委会. 脊髓性肌萎缩症康复管理专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60 (9): 883-887.
- [45] Turan Z, Topaloglu M, Ozyemisci TO. Medical research council-sumscore: a tool for evaluating muscle weakness in patients with post-intensive care syndrome [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 562.
- [46] 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.
- [47] Cuisset JM, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2012, 168 (12): 902-909.
- [48] Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28 (3): 197-207.
- [49] Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65 (2): 242-264.
- [50] Bertoli S, Amicis RD, Mastella C, et al. Spinal muscular atrophy, types I and II: what are the differences in body composition and resting energy expenditure? [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36 (6): 1674-1680.
- [51] 汤庆娅, 冯一, 陶晔璇, 等. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48 (6): 436-441.
- [52] 中国吞咽障碍膳食营养管理专家共识组. 吞咽障碍膳食营养管理中国专家共识 (2019版) [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41 (12): 881-888.
- [53] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍评估与治疗专家共识 (2017年版) [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40 (1): 1-10.
- [54] Cichero JA, Lam P, Steele CM, et al. Development of international terminology and definitions for texture-modified foods and thickened fluids used in dysphagia management: the IDDSI framework [J]. *Dysphagia*, 2017, 32 (2): 293-314.
- [55] Martinez EE, Quinn N, Arouchon K, et al. Comprehensive nutritional and metabolic assessment in patients with spinal muscular atrophy: opportunity for an individualized approach [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28 (6): 512-519.
- [56] Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood [J]. *Pediatrics*, 1995, 96 (5 Pt 2): 985-988.
- [57] Yang J, Wang HP, Zhou L, Xu CF. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (48): 7378-7383.
- [58] Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy [J]. *Ann Neurol*,

- 2017, 81 (3): 355-366.
- [59] Korinthenberg R, Sauer M, Ketelsen UP, et al. Congenital axonal neuropathy caused by deletions in the spinal muscular atrophy region [J]. *Ann Neurol*, 1997, 42 (3): 364-368.
- [60] Granger MW, Buschang PH, Throckmorton GS, et al. Masticatory muscle function in patients with spinal muscular atrophy [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 1999, 115 (6): 697-702.
- [61] Chi1 SI, Kim HJ, Seo KS, et al. Local anesthesia of the temporomandibular joint to reduce pain during mouth opening for dental treatment in a patient with spinal muscular atrophy [J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2016, 16 (2): 137-140.
- [62] Heul AMB, Eijk RPA, Wadman RI, et al. Mastication in patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3 is characterized by abnormal efficiency, reduced endurance, and fatigue [J]. *Dysphagia*, 2022, 37 (4): 715-723.
- [63] Bruggen HW, Engel-Hoek L, Pol WL, et al. Impaired mandibular function in spinal muscular atrophy type II: need for early recognition [J]. *J Child Neurol*, 26 (11): 1392-1396.
- [64] Wadman RI, Bruggen HW, Witkamp D, et al. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia [J]. *Neurology*, 2014, 83 (12): 1060-1066.
- [65] Cha TH, Oh DW, Shim JH. Noninvasive treatment strategy for swallowing problems related to prolonged nonoral feeding in spinal muscular atrophy type II [J]. *Dysphagia*, 2010, 25 (3): 261-264.
- [66] 王晓, 杨晨, 孙菲, 等. 家庭吞咽训练计划对头颈部肿瘤放疗患者吞咽功能的效果 [J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28 (2): 227-231.
- [67] 金春晓, 杨霖, 刘洋, 等. 颞下颌关节紊乱病与身体姿势的相关性研究进展 [J]. *口腔医学*, 2022, 42 (4): 368-372.
- [68] Morris EHL, Estilow T, Glanzman AM, et al. Improving temporomandibular range of motion in people with duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy [J]. *Am J Occup Ther*, 2020, 74 (2): 7402205080p1-7402205080p10.
- [69] Geary RS, Yu RZ, Levin AA. Pharmacokinetics of phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotides [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2001, 2 (4): 562-573.
- [70] FDA. SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use [EB/OL]. (2016-12-23) [2021-10-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf.
- [71] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN (Rx)) in children with spinal muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2016, 86 (10): 890-897.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, 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]. *Neuromuscul Disorder*, 2019, 29 (11): 842-856.
- [75] 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.
- [76] Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, et al. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology [J]. *Neurology*, 2018, 91 (20): 923-933.
- [77] 傅征然, 朱彦, 王晓玲, 等. 基于 openFDA 的诺西那生不良反应真实世界研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41 (16): 1665-1669.
- [78] Sturm S, Nther AG, Jaber B, et al. A phase I healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, R07034067), a SMN2 splicing modifier [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85 (1): 181-193.
- [79] 韦石凤, 孙忠实, 赵志刚. 罕见病脊髓性肌萎缩症治疗新药利司扑兰的临床药理与应用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38 (2): 171-174.
- [80] Cleary Y, Gertz M, Grimsey P, et al. Model-based drug-drug interaction extrapolation strategy from adults to children: risdiplam in pediatric patients with spinal muscular atrophy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110 (6): 1547-1557.
- [81] Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bęłdzińska M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (5): 427-435.
- [82] Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: a randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30 (7): 1945-1946.
- [83] Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J].

- Lancet Neurol , 2022 , 21 (1) : 42-52.
- [84] Cartwright MS , Upadhyaya S. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy [J]. Muscle Nerve , 2021 , 64 (4) : 404-412.
- [85] FDA. Evrysdi (risdiplam) prescribing information [EB/OL]. (2022-05-23) [2022-07-17]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213535s003s0051bl.pdf.
- [86] ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) suspension , for intravenous infusion Initial U. S. Approval: 2019. [EB/OL]. (2019-01-23) [2022-07-17]. <https://www.zolgensma.com>.
- [87] Mendell JR , Al-Zaidy SA , Lehman KJ , et al. Five-year extension results of the phase I start trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy [J]. JAMA Neurol , 2021 , 78 (7) : 834-841.
- [88] Day JW , Finkel RS , Chiriboga CA , et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE) : an open-label , single-arm , multicentre , phase 3 trial [J]. Lancet Neurol , 2021 , 20 (4) : 284-293.
- [89] Thomsen G , Burghes AHM , Hsieh C , et al. Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA , mRNA and SMN protein in human tissue [J]. Nature medicine , 2021 , 27 (10) : 1701-1711.
- [90] Andrews JA , Miller TM , Vijayakumar V , et al. CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans [J]. Muscle Nerve , 2018 , 57 (5) : 729-734.
- [91] Rudnicki SA , Andrews JA , Duong T , et al. Reldesemtiv in patients with spinal muscular atrophy: a phase 2 hypothesis-generating study [J]. Neurotherapeutics , 2021 , 18 (2) : 1127-1136.
- [92] Pirruccello-Straub M , Jackson J , Wawersik S , et al. Blocking extracellular activation of myostatin as a strategy for treating muscle wasting [J]. Sci Rep , 2018 , 8 (1) : 2292.
- [93] Cote SM , Jackson J , Pirruccello-Straub M , et al. A sensitive and selective immunoassay for the quantitation of serum latent myostatin after *in vivo* administration of srk-015 , a selective inhibitor of myostatin activation [J]. SLAS Disco , 2020 , 25 (1) : 95-103.
- [94] Long KK , O'Shea KM , Khairallah RJ , et al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy [J]. Hum Mol Genet , 2019 , 28 (7) : 1076-1089.
- [95] Barrett D , Bilic S , Chyung Y , et al. A randomized phase 1 safety , pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the novel myostatin inhibitor apitegromab (srk-015) : a potential treatment for spinal muscular atrophy [J]. Adv Ther , 2021 , 38 (6) : 3203-3222.
- [96] Scholar R. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of srk-015 in patients with later-onset spinal muscular atrophy (topaz) : an introduction [EB/OL]. (2020-07-12) [2023-02-17]. https://scholarrock.com/wp-content/uploads/2020/06/CureSMA_2020_TOPAZOralPresentation.pdf.
- [97] Tiziano FD , Lomastro R , Pinto AM , et al. Salbutamol increases survival motor neuron (SMN) transcript levels in leucocytes of spinal muscular atrophy (SMA) patients: relevance for clinical trial design [J]. J Med Genet , 2010 , 47 (12) : 856-858.
- [98] Tiziano FD , Lomastro R , Abiusi E , et al. Longitudinal evaluation of SMN levels as biomarker for spinal muscular atrophy: results of a phase II b double-blind study of salbutamol [J]. J Med Genet , 2019 , 56 (5) : 293-300.
- [99] Kinali M , Mercuri E , Main M , et al. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy [J]. Neurology , 2002 , 59 (4) : 609-610.
- [100] Pane M , Staccioli S , Messina S , et al. Daily salbutamol in young patients with SMA type II [J]. Neuromuscul Disord , 2008 , 18 (7) : 536-540.
- [101] Frongia AL , Natera-De BD , Ortez C , et al. Salbutamol tolerability and efficacy in patients with spinal muscular atrophy type II [J]. Neuromuscul Disord , 2019 , 29 (7) : 517-524.
- [102] Khirani S , Dabaj I , Amaddeo A , et al. Effect of salbutamol on respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy [J]. Pediatr Neurol , 2017 , 73 : 78-87. e1.

(收稿: 2023-06-14 录用: 2023-06-20)

(本文编辑: 郝恺雯)