

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童脊髓性肌萎缩症症状前治疗专家共识 (2025 版)

中华医学会儿科学分会临床流行病学组 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组 中国研究型医院学会神经科学专业委员会 美儿SMA关爱中心

摘要： 脊髓性肌萎缩症 (SMA) 是一种婴幼儿常见致死致残性神经肌肉疾病，因脊髓前角运动神经元退化变性导致肢体出现进行性肌无力与肌萎缩。近年来疾病修正治疗药物的出现和应用正逐渐改变 SMA 的自然病史，但药物疗效与起始治疗年龄及治疗前病程等因素密切相关，而症状前治疗更有望使患儿存活且获得近于正常人的运动里程碑。本共识组织全国相关领域专家，围绕以下主题达成共识：症状前 SMA 诊断、治疗决策制定、随访管理及家长沟通要点等，以期儿童 SMA 症状前治疗的临床实践提供规范和指导。

关键词： 脊髓性肌萎缩症； 运动神经元存活基因 1； 运动神经元存活基因 2； 症状前治疗； 新生儿筛查
中图分类号： R 72 **DOI：** 10.12372/jcp.2025.25e0953

Expert consensus on pre-symptomatic treatment for pediatric spinal muscular atrophy (2025 edition) *Clinical Epidemiology Group of Chinese Pediatrics Society of Chinese Medical Association; Screening Group of Neonatal Genetic Metabolic Disease, Special Committee of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association; Society for Neuroscience and Neurology, Chinese Research Hospital Association; Meier Advocacy & Support Center for SMA*

Abstract: Spinal muscular atrophy (SMA) is a common fatal and disabling neuromuscular disease in infants and young children, caused by the degeneration of spinal anterior horn motor neurons, leading to progressive muscle weakness and atrophy in the limbs. In recent years, the emergence and application of disease-modifying therapies are gradually changing the natural history of SMA. However, the efficacy of these therapies is closely related to factors such as the age at treatment initiation and the pre-treatment disease course. Pre-symptomatic treatment is more promising to enable the affected children to survive and achieve near-normal motor milestones. This consensus was developed by experts from relevant fields, focusing on the following themes: pre-symptomatic SMA diagnosis, treatment decision-making, follow-up management, and key points for parental communication, with the aim of providing standards and guidance for clinical practices of pre-symptomatic treatment of pediatric SMA.

Key words: spinal muscular atrophy; survival motor neuron 1; survival motor neuron 2; pre-symptomatic treatment; newborn screening

脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 是一种常染色体隐性遗传神经肌肉疾病，因 5 号染色体上运动神经元存活基因 1 (survival motor neuron 1, *SMN1*) 缺失或变异导致其编码 SMN 蛋白缺乏或功能缺陷致病，患者脊髓前角 α -运动神经元退化变性，临床表现以进行性肌无力和肌萎缩为特征，常合并呼吸、消化及骨骼等多系统损害，位居两岁以内婴幼儿致死性遗传病首位^[1]。SMA (本

共识中特指 5qSMA) 为单基因病，约 95% 为 *SMN1* 基因第 7 号外显子或第 7、8 号外显子纯合缺失所致，另有 5% 为 *SMN1* 基因复合杂合变异，发病率约 1/20000~1/10000，人群携带率约 1/70~1/40^[2]。根据起病年龄及可达到的最大运动里程碑，临床分为 0~IV 型，其中 0 型 (胎儿期起病) 和 IV 型 (成人发病) 不常见，I~III 型于婴幼儿期或青少年期起病^[1]。*SMN2* 基因与 *SMN1* 基因高度同源，对 SMA 表型起

基金项目：国家自然科学基金项目 (No. 82271735)；国家重点研发计划 (No. 2022 YFC 2703600)

通信作者：毛姗姗，赵正言，吴士文 电子邮箱：6307003@zju.edu.cn, zhaozy@zju.edu.cn, wu_shiwen@outlook.com



到一定程度修饰作用,在患者中分布为0~5拷贝,通常SMN2基因拷贝数与疾病严重程度呈负相关^[3]。自2016年起,SMA疾病修正治疗(disease modifying therapy, DMT)药物诺西那生、Zolgensma、利司扑兰相继在国外获批上市^[4-5],国内可及的两款DMT药物诺西那生和利司扑兰均进入国家医保目录。作为一种神经退行性疾病,SMA患儿在母孕晚期于宫内即可出现运动神经元变性^[6],如在健康运动神经元含量最多的症状前期启动治疗,将有望最大程度保留健康脊髓运动神经元池,实现真正意义上的早诊早治。自2015年以来,不同DMT药物的国际多中心临床试验以及上市后真实世界研究均报道了SMA症状前治疗相较于发病后治疗对疾病预后更佳^[7-11]。新生儿筛查是实现SMA早期诊断的最重要途径,孕期产前诊断则有助于识别胎儿是否罹患SMA,而出生后因其他原因被诊断的无症状SMA患儿也可获得症状前治疗的机会,以最大程度延缓疾病进展^[12]。基于疾病认知的症状前治疗决策制定将有助于实现以上来源症状前SMA的早诊早治。目前国内尚无症状前治疗的相关指南或共识来指导、规范相关工作,因此,由中华医学会儿科学分会临床流行病学组、中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组、中国研究型医院学会神经科学专业委员会、美儿SMA关爱中心牵头,结合国内外症状前治疗实践经验,开展本共识撰写。

1 本共识制定的方法学

本共识采用改良德尔菲法^[13],首先以“脊髓性肌萎缩症、运动神经元病、遗传性疾病、症状前、临床表型、新生儿筛查、基因诊断、基因筛查、运动神经元存活基因、SMN基因、拷贝数、药物治疗、疾病修正治疗、临床实践指南、临床诊疗指南、专家共识、研究进展、三级预防;spinal muscular atrophy, presymptomatic treatment, pre-symptomatic therapy, preterm infants, newborn screening, neonatal screening”等为检索词,以Pubmed、Web of Science、EMBASE、中国知网、万方医学、中国生物医学文献数据库等数据库为检索范围,检索2000年1月至2025年4月发表的相关国内外症状前SMA患儿实践

和国际指南或共识为参照,并咨询相关领域专家意见,总结并初步拟定共识及推荐意见草案。建立由儿科学、医学遗传学及妇产科学等领域的34位专家组成的专家小组。通过3轮讨论达成最终意见:①第一轮讨论,通过电子邮件等线上形式明确存在争议的问题及意见;②第二轮讨论,审查总结的问题,提出意见并基于专家反馈进行综合修改,通过匿名投票对各推荐意见的同意程度进行评分(李克特量表:非常同意、同意、部分同意、不同意和非常不同意),以确定是否达成“共识”;③第三轮讨论,专家重新审查所有意见内容,对前一轮讨论所有反对意见做出最终判断,基于本轮讨论意见进行修改后进入第二轮匿名投票,得出最终结论并对共识结果进行总结。结果有效性受回答率影响,同意程度 $\geq 75\%$ 方可形成共识结论^[14]。

2 症状前SMA诊断

2.1 症状前SMA的定义

狭义来说,症状前SMA患儿指携带SMN1致病基因型但未出现临床症状,神经系统体格检查及神经电生理检查均未发现异常的儿童^[15],可来源于新生儿筛查,产前诊断提示胎儿为SMN1致病基因型并选择继续妊娠,以及出生后因其他原因行基因检测被发现的新生儿或儿童。但是,有部分患儿在诊断时,虽无临床症状,但已出现体征或者神经电生理等辅助检查指标异常。因此,临床上确切区分“症状前SMA”还是“经筛查发现但是已经存在体征或辅助检查异常的SMA”存在困难。考虑到SMA症状前治疗的出发点是尽早启动干预,为便于实施一致的早期干预策略,本共识将这两类患者均纳入“症状前SMA”范畴进行管理。

推荐意见:对于并非因为出现临床症状就医而被确诊的SMA患儿,包括但不限于通过新生儿筛查、产前诊断、疾病家族史等在未表现出临床症状时即被诊断的SMA患儿,均可被纳入症状前SMA这一广泛定义中,作为同一患儿人群进行管理。(同意率100%)

2.2 新生儿筛查诊断SMA

新生儿筛查是有效识别症状前SMA患儿的最佳策略,也是目前发现症状前SMA患儿的最常用



手段。现全球范围内共 30 余个国家及地区已陆续开展 SMA 新生儿筛查^[16], 国内于 2023 年发布《脊髓性肌萎缩症新生儿筛查专家共识》^[17-18], 并逐步开展试点研究, 为 SMA 症状前治疗提供更多可能。为尽可能实现 SMA 三级预防, 新生儿筛查群体应面向所有出生婴儿, 重点关注父母一方或双方是 SMA 携带者的新生儿。滤纸干血斑为新生儿筛查的首选样本类型^[19]。筛查诊断流程分为两步, 即筛查试验与确诊试验。目前, 国内外 SMA 新生儿筛查常采用荧光定量聚合酶链反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 作为首步筛查技术, 以新生儿 *SMN1* 基因 7 号外显子纯合缺失判定为筛查阳性^[20], 初筛阳性新生儿应立即召回, 同时采集核心家系成员全血进行确诊性 *SMN1* 与 *SMN2* 基因检测。值得关注的是, qPCR 筛查技术无法同时检测 *SMN2* 基因拷贝数, 针对 *SMN1* 基因复合杂合变异型 (0+1^d) SMA 也无法直接检出。多重连接依赖式探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 技术可同时量化 *SMN1*、*SMN2* 基因拷贝数, 常被应用于初筛阳性新生儿的确诊试验。如同步检测 *SMN1* 与 *SMN2* 基因拷贝数, 可简化 SMA 确诊流程, 并为后续治疗决策提供依据。根据国际最新 SMA 诊断专家共识、国内新生儿筛查专家共识以及国内外 SMA 新生儿筛查实践经验, 推荐自行新生儿筛查至确诊试验完成周期控制在生后 15~30 日龄内^[18,21], 如有条件, 尽可能于 15 日龄内完成, 以缩短诊断时间窗, 为症状前治疗争取更多机会。

推荐意见: 建议面向所有出生婴儿开展 SMA 新生儿筛查; 现阶段新生儿筛查的目标疾病是 *SMN1* 基因 7 号外显子纯合缺失所致 SMA; 建议筛查阳性新生儿于 15~30 日龄内完成确诊试验。(同意率 97%)

2.3 产前诊断发现胎儿 *SMN1* 基因纯合缺失

现阶段除新生儿筛查外, 还可通过植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT) 和产前诊断检测胚胎或胎儿 *SMN1* 基因型。

产前诊断的主要指征如下^[17]: ①既往生育过 SMA 患儿且患儿的 *SMN1* 基因检测结果明确; ②孕前基因检测明确夫妻双方均为 *SMN1* 基因致病性变异携带者; ③因其他指征进行产前诊断, 意外发现

胎儿为 SMA 受累; ④针对 *SMN1* 基因致病性变异进行 PGT 后通过产前诊断验证 PGT 结果。

产前诊断建议采用 MLPA 或 qPCR 技术等可靠方法进行检测, 对于产前通过全外显子组测序检测意外发现胎儿为 SMA 受累者, 也应通过 MLPA 或 qPCR 检测对结果进行复核, 并同时检测夫妻双方 *SMN1* 基因型。对于非 *SMN1* 基因纯合缺失者, 采用与变异相应的方法进行检测。依据夫妻双方及胎儿 *SMN1* 基因型检测结果, 早期评估可能出生的 SMA 患儿, 建议同时检测 *SMN2* 基因拷贝数。同时提请由儿科、产科及其他相关科室医师与医学遗传学专业人员组成多学科诊疗团队对夫妻双方做进一步遗传咨询, 提供有关 SMA 症状前治疗方案及预后的相关信息, 由夫妻双方在充分知情的基础上自主决定是否继续妊娠。

推荐意见: SMA 产前诊断的目标疾病一般是 *SMN1* 基因 7 号外显子纯合缺失所致 SMA, 主要诊断指征是夫妻均为 *SMN1* 基因 7 号外显子杂合缺失的携带者, 既往生育过 SMA 患儿或者由于其他指征进行产前诊断意外发现胎儿为 SMA 受累。(同意率 97%) 对于选择保留妊娠的 SMA 受累胎儿, 应结合 *SMN2* 基因拷贝数、SMA 疾病症状、出生后治疗选择、预后等重要信息, 由多学科团队与夫妻双方开展详细咨询, 在充分知情的前提下, 由夫妻双方自主决定是否继续妊娠。(同意率 100%)

2.4 出生后其他途径诊断 SMA

部分 SMA 患儿的确诊并非通过新生儿筛查或产前诊断, 但生后因一些特殊原因寻求了 SMA 诊断。此类原因包括存在 SMA 家族史却未进行产前诊断, 妊娠期间医师建议但是未接受产前诊断, 或部分并无 SMA 家族史但在出生后行遗传病基因筛查过程中被意外发现。此类儿童诊断步骤与新生儿筛查后的确诊步序相同, 诊断时通常无 SMA 发病征象, 此为出生后诊断的无症状 SMA, 同样也可获得早诊早治机会。

推荐意见: 存在 SMA 家族史但出生前未行产前诊断、生后未接受新生儿筛查的儿童, 应尽早行 SMA 基因检测, 同时评估有无临床发病征象。出生后被意外确诊的 SMA 患儿应参考经新生儿筛查确

诊的无症状 SMA 进行下一步治疗决策制定与管理。(同意率 100%)

3 症状前 SMA 治疗决策

3.1 SMN2 基因拷贝数与治疗选择

国内外 SMA 新生儿筛查及诊治相关专家共识均建议将 SMN2 基因拷贝数作为是否启动症状前 DMT 的重要生物标志物^[17-18]。依据既往国外临床实践结果及共识推荐^[22-23], SMN2 拷贝数为 1 的无症状患儿, 发病后临床分型最可能为 I 型; 拷贝数为 2 的无症状患儿, 临床分型最可能为 I 或 II 型; 拷贝数为 3 的无症状患儿, 临床分型最可能为 II 或 III 型, 一经基因检测确诊均建议立即启动药物治疗。针对 SMN2 拷贝数为 4 的无症状患儿, 最新国外真实世界队列研究显示该部分患儿仍存在早期发病可能, 结合既往研究曾提出约 1/4 的 4 拷贝症状前患儿于生后 18 月龄内发病, 部分发病后可表现出中、重度临床表型, 甚至 III、IV 型患者出现丧失行走能力等情况^[22,24]。既往共识一般建议这部分患儿应尽早启动 DMT, 但是其证据支撑度较弱。近年来, 越来越多的真实世界临床研究及临床实践数据观察到尽早启动治疗对于此类儿童预后的正面影响, 因此本共识特别强调对于 SMN2 基因 4 拷贝的症状前患儿一经诊断也应尽早启动药物治疗。对于 SMN2 基因拷贝数 ≥ 5 的症状前患儿, 目前意见为暂不启动治疗, 但仍需密切随访观察临床症状及查体以及疾病相关生物标志物变化。产前诊断确诊 SMA 胎儿出生后及生后诊断为 SMA 症状前患儿的治疗选择也应遵循上述原则。

推荐意见: SMN2 基因拷贝数应作为决定症状前 SMA 患儿启动 DMT 治疗的首要因素。(同意率 100%) 对于 SMN2 拷贝数为 1~3 的症状前患儿, 应在确诊后立即启动 DMT; (同意率 100%) 对于 SMN2 拷贝数为 4 的症状前患儿, 需与家长充分沟通, 建议尽早启动治疗; (同意率 100%) 对于 SMN2 拷贝数 ≥ 5 的无症状患儿, 暂不启动 DMT, 但需密切观察临床发病征象。(同意率 100%)

3.2 症状前 SMA 的治疗前评估

经基因检测确诊为 SMA 的新生儿或婴儿需立即与家长沟通并转至神经内科进行临床评估, 依据

临床表现、体格检查及实验室检查结果, 综合判断患儿是否发病, 重点关注患儿确诊时的发育里程碑及运动功能^[21]。所有诊断为症状前 SMA 的患儿均建议在确诊后由儿童神经病学专家与家长进行详细沟通与宣教, 包括解读基因诊断结果、评估并记录当前发育里程碑及运动功能、提供药物治疗选择、协调开展其他多系统功能评估, 制定后续随访方案及访视安排等^[21]。首次评估应于确诊后尽快进行, 具体内容需包括神经肌肉相关临床表现以及神经系统体格检查, 重点关注有无肌张力减退、腱反射减弱或消失等征象; 尺神经、胫神经或正中神经复合肌肉动作电位 (compound motor action potential, CMAP) 波幅电生理检查、启动治疗前运动功能量表评分及运动发育里程碑达成情况等基线信息。基线评估完成后, SMN2 拷贝数为 1~4 的症状前患儿应立即或尽早启动 DMT。

针对早产症状前 SMA 患儿, 国外共识推荐应放宽 DMT 药物的治疗指征。对于早产且 SMN2 拷贝数为 3 的症状前患儿, 建议在矫正胎龄 38 周前启动 DMT。而 SMN2 拷贝数为 2 的早产 SMA, 建议在矫正胎龄 37 周前启动治疗^[25]。因早产儿发病时间可能更早, 本共识推荐所有早产儿一经新生儿筛查确诊需立即启动 DMT。

3.3 症状前 SMA 治疗药物选择

迄今为止共 3 种 DMT 药物, 反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 诺西那生、基因替代治疗 Zolgensma 及小分子药物利司扑兰获批用于治疗 SMA, 3 种药物均有针对症状前 SMA 开展的临床试验, 并进一步在真实世界研究中补充数据^[26-31]。

诺西那生为 ASO 药物, 需经腰椎穿刺鞘内注射给药。该药治疗剂量为每次 12 mg (5 mL), 于治疗第 0、14、28 和 63 天进行负荷剂量注射, 以后每 4 个月给予 1 次维持剂量, 并需长期维持治疗。2019 年在中国获批, 2021 年被纳入我国医保目录, 用于治疗 5qSMA。利司扑兰为口服小分子药物, 16 日龄至 < 2 月龄口服剂量为 0.15 mg/(kg·d); ≥ 2 月龄至 < 2 岁为 0.2 mg/(kg·d), ≥ 2 岁者如体重 < 20 kg 为 0.25 mg/(kg·d), 体重 ≥ 20 kg 为 5 mg/d。该药于 2021 年 6 月在国内获批上市, 适用于 ≥ 16 日龄各型 SMA 患者。Zolgensma 为基于腺相关病毒 9 型为载体



的基因疗法,通过一次性静脉或鞘内注射给药^[32-33]。该药于2019年国外获批上市,用于治疗<2岁及SMN2基因拷贝数≤3且体重≤21 kg的SMA患儿,目前该药物尚未在中国获批。

3种药物治疗症状前SMA患儿的临床试验及真实世界研究正在开展中。诺西那生针对症状前治疗的NURTURE试验(NCT02386553)及真实世界研究结果已得到报道^[7,25-27,34-36];利司扑兰针对症状前治疗的单臂RAINBOWFISH临床试验(NCT03779334)中期数据已发布^[11,29],更大样本的真实世界实践数据仍在积累中;国外临床试验(NCT03505099)及真实世界研究正在探索不同SMN2基因拷贝数的症状前SMA患儿接受Zolgensma治疗的效果^[25,27,37]。

推荐意见:诺西那生、利司扑兰和Zolgensma均已用于SMA患儿症状前治疗,不同药物间的选择需综合考虑药物可及性、给药途径、患者具体情况(如年龄、体重、SMN2拷贝数)及家庭意愿等因素。(同意率100%)所有患者在启动治疗前均应进行临床发病征象、神经系统体格检查、神经电生理、运动功能量表及运动发育里程碑评估,以获得治疗效果评估基线资料,并有助于判断患儿是否在治疗时已表现出相应的症状或体征。(同意率100%)对于确诊为症状前SMA的早产儿,需综合考虑治疗药物效果与安全性,原则上建议尽早开始使用DMT,以实现最大获益。(同意率100%)

4 症状前SMA的治疗随访管理

4.1 启动治疗的症状前SMA患儿管理

接受DMT的症状前SMA患儿均需接受长期、规范的医学随访,推荐建立以儿童神经病学专家为主导,并包括康复、呼吸、骨科、消化、营养及护理等在内的多学科管理团队。SMN2拷贝数为1~4的无症状SMA患儿应在接受治疗后每2~3个月完成1次医学随访^[38-41]。常规随访内容及监测指标建议包括神经系统体格检查(腱反射、肌张力等),运动里程碑发育量表及运动功能量表评估,尺神经、胫神经或正中神经CMAP波幅等电生理检查,神经丝蛋白(neurofilaments, NFs)检测等。推荐疫苗接种应按常规免疫计划进行。所有早产SMA患儿均需按照同等

要求进行疾病管理。

4.1.1 临床随访 ①发病征象评估:重点关注神经肌肉相关临床表现,如运动发育倒退、喂养困难、钟形胸、矛盾呼吸等。神经系统体格检查,如抗重力运动减少或缺失,肌张力减退、腱反射减弱或消失等征象^[39]。如出现上述任一异常,需立即进行多系统功能评估,以明确是否临床发病。一旦发现发病征象,需依据《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》建议要点,立即启动多学科管理,定期随访评估患儿运动、呼吸、脊柱骨骼、消化与营养等多系统功能状况^[40]。②运动功能评估:症状前患儿运动功能通常采用运动里程碑发育窗及相关量表,即世界卫生组织(WHO)运动里程碑量表与汉默史密斯婴儿神经学检查第二部分(HINE-2)运动里程碑量表来评估,监测患儿是否于正常运动发育时间窗内实现应达到的发育里程碑。HINE-2量表可用于评估2岁以内患儿运动发育里程碑,WHO运动里程碑量表用于4月龄至5岁患儿运动发育评估^[42-43]。评估量表对SMA患者的运动功能可进行定量和标准化评估,随患儿年龄增长,可采用费城儿童医院婴幼儿神经肌肉疾病测试(CHOP INTEND)以及汉默史密斯功能运动扩展量表(HFMSE)等。症状前患儿DMT随访期间需重点关注WHO与HINE-2发育里程碑量表分数与应答情况,监测患儿运动发育是否处于正常发育时间窗内。每次访视评估均需由相同评估师完成^[21]。

4.1.2 生物标志物监测 ①CMAP:由超强刺激引起神经中全部运动轴突同时去极化而产生,是功能性运动单位数量的替代指标,其波幅减低提示功能性运动神经元减少^[44]。而接受诺西那生或Zolgensma治疗的SMA I、II型患儿,除运动量表评分改善外,CMAP波幅较治疗前也实现不同程度改善^[45-49],提示症状前患儿CMAP波幅水平急速下降可作为预测早期发病的生物标志物^[48]。当CMAP值低于正常参考值80%或任何去神经征象均可提示早期发病^[39],因此,本共识推荐症状前治疗患儿定期监测尺神经、胫神经或正中神经CMAP波幅以评估是否出现发病征象。②NFs:为神经元细胞骨架结构成分,是神经退行性疾病中具有应用前景的生物标志物^[49-50]。研究发现,SMA患儿血浆磷酸化神经丝重链

(phosphorylated NfH, pNfH) 水平较正常儿童显著升高^[51], 且症状前患儿 pNfH 水平相对更高^[42, 52], pNfH 水平在诺西那生负荷治疗期可迅速降低, 与此同时患儿运动功能也得到显著提升^[53]。血浆神经丝轻链(plasma neurofilament light chain, pNfL)在轴突径向生长过程中表达早于 pNfH, 可反映 SMA 疾病严重程度^[54-56], 并可用于评估 DMT 药物治疗反应^[57-58]。因此, 在症状前 SMA 治疗过程中动态监测 NFs 水平, 可能具备评估症状前患儿是否存在预警发病征象的潜力。

4.2 未启动治疗的症状前 SMA 患儿管理

因各种原因未能及时接受治疗的无症状 SMA 患儿, 推荐由具有 SMA 治疗经验的专科医师主导开展定期随访, 自首次访视起, 6 月龄内建议每月随访 1 次; 6 月龄至 2 岁建议每 2~3 个月随访 1 次; 2 岁以上每 6~12 个月随访 1 次^[38-39]。随访监测指标应与接受治疗患儿相同, 推荐神经系统查体发现腱反射减弱、CMAP 波幅减低、NfH 与 NfL 水平持续升高, 提示 SMA 发病可能, 需于临床随访中常规监测; 如无法进行 CMAP 与 NFs 等生物标志物检测, 需重点关注临床发病征象。一旦出现发病征象, 需立即与家长沟通启动 DMT, 并纳入多学科全程管理^[40]。

推荐意见: 对于所有症状前 SMA 患儿, 无论是否已启动 DMT, 均需在具有 SMA 治疗经验的专科医师主导下规律开展疾病随访及管理, 监测发育里程碑及运动功能、发病相关症状体征及生物标志物变化。(同意率 100%)

4.3 症状前 SMA 治疗的家长沟通

SMA 为罕见病, 公众知晓普及率不高, 而症状前治疗的挑战更在于所确诊的罕见疾病尚未发病但需用药; 患儿家庭是在诊断、治疗决策及随访管理全过程中的重要参与者, 因此需强调与家长沟通的重要性, 以提升家长对 SMA 疾病本身, 尤其是症状前治疗重要性的认知度。结合当前药物可及, 如何帮助患儿家庭接受 DMT 并坚持治疗与随访, 有赖于医患双方有效沟通及长期保持联系。负责症状前治疗的儿童神经病学医师团队需为患儿家庭提供 SMA 自然病史、SMN2 基因拷贝数意义以及症状前治疗循证依据, 告知日常照护中需关注的体格检查、运动

功能水平、预测发病的相关症状等, 确认家长对于疾病具备正确认识与理解, SMA 目前还是一种可治疗但不可治愈的遗传性疾病^[21]。此外, 对症状前患儿家庭, 建议由包括儿科医师、遗传科医师等的多学科团队进行遗传咨询和沟通指导。

针对症状前早期启动治疗是否未来 SMA 还会发病这一问题需告知家长, 现有上市药物的临床试验及真实世界研究结果提示, 在 DMT 随访 1~5 年的症状前 SMA 患儿中, SMN2 基因拷贝数为 2 者约 70% 未出现发病征象, 而 3 拷贝患儿约 90% 可维持未发病状态^[7, 25-30, 34]。尽管早期启动治疗无法确保完全阻止发病, 但基于目前研究证据早期启动 DMT 均可延缓发病, 尤其对于 SMN2 基因拷贝数 ≥ 3 的患儿, 预测可达到的最佳状态是实现与正常同龄儿基本相当的运动功能发育时间窗及里程碑。目前已上市 DMT 药物在进行中的症状前治疗临床试验中尚未见严重不良事件报告, 但不同药物给药途径、治疗费用及真实世界不良事件报告情况等因素对患儿长期用药的影响仍需与家长充分沟通。

推荐意见: 与症状前确诊 SMA 家庭沟通时, 医师应充分告知 SMN2 基因拷贝数意义, 启动症状前治疗的决策制定依据, 日常照护中需关注的运动发育指标及体格检查要点, 并及时关注症状前 SMA 是否存在发病迹象。(同意率 100%)

本共识仅代表参与编写讨论专家的观点, 不具备法律效力。共识发布后, 本专家组将随时关注相关领域的证据变化情况, 按照共识方法学要求, 每年回顾相关推荐意见的证据变化, 根据变化情况组织本领域专家对推荐意见进行相应修订, 一般情况下每 3~5 年对共识进行一次全面修订。

利益冲突声明 (Conflict of Interests): 所有作者均声明无利益冲突。

执笔: 毛姗姗、冯艺杰、季星

专家组成员 (按姓氏汉语拼音排序): 艾戎 (贵州医科大学附属医院儿科), 邓小龙 (武汉儿童医院神经内科), 冯艺杰 (浙江大学医学院附属儿童医院神经内科), 何艳 (宁波大学附属妇女儿童医院神经内科), 洪思琦 (重庆医科大学附属儿童医院神经内科), 胡君 (福建医科大学附属协和医院儿科), 胡平



(南京市妇幼保健院产前诊断中心), 黄永兰(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心广州市新生儿筛查中心), 季星(上海交通大学医学院附属新华医院发育行为儿童保健科), 金佳敏(浙江大学医学院附属邵逸夫医院生殖中心), 李海波(宁波大学附属妇女儿童医院出生缺陷综合防治中心), 李杨(南京医科大学附属儿童医院神经内科), 刘丽(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科), 罗蓉(四川大学华西第二医院神经内科), 罗序峰(深圳市儿童医院神经内科), 马斌(美儿脊髓性肌萎缩症关爱中心), 马凯(山东大学附属儿童医院神经内科), 毛姗姗(浙江大学医学院附属儿童医院神经内科), 彭镜(中南大学湘雅医院儿科), 戚庆炜(北京协和医院妇产科), 瞿宇晋(首都医科大学附属首都儿童医学中心, 首都儿科研究所遗传研究室), 沈亦平(波士顿儿童医院遗传及基因组部/合因教育), 孙丹(华中科技大学附属武汉儿童医院神经内科), 田国力(上海市儿童医院新生儿筛查中心), 王秀霞(河北医科大学第二医院小儿内科), 吴丽文(湖南省儿童医院神经内科), 吴士文(解放军总医院第一医学中心神经内科), 熊晖(首都医科大学附属北京儿童医院神经内科), 邢焕萍(美儿脊髓性肌萎缩症关爱中心), 杨茹莱(浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科), 张晓莉(郑州大学第三附属医院小儿神经内科), 张淑(解放军总医院第一医学中心神经内科), 赵正言(浙江大学医学院附属儿童医院儿童保健科), 邹卉(济南市妇幼保健院新生儿筛查中心)

参考文献:

- [1] Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, et al. Spinal muscular atrophy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 1-16.
- [2] Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 124.
- [3] Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, et al. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2020, 21:231-261.
- [4] Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal muscular atrophy: the past, present, and future of diagnosis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11939.
- [5] Giess D, Erdos J, Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2024, 51: 84-92.
- [6] Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, et al. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6307-6318.
- [7] Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study [J]. *Muscle Nerve*, 2023, 68(2): 157-170.
- [8] Shell RD, McGrattan KE, Hurst-Davis R, et al. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial [J]. *Neuromuscul Disord*, 2023, 33(8): 670-676.
- [9] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(7): 1381-1389.
- [10] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(7): 1390-1397.
- [11] Cooper K, Nalbant G, Sutton A, et al. Systematic review of presymptomatic treatment for spinal muscular atrophy [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2024, 10(3): 56.
- [12] Kalkman S, Wevers RA, Wijburg FA, et al. A framework for evaluating long-term impact of newborn screening [J]. *Eur J Hum Genet*, 2024, 32(2): 146-149.
- [13] Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique - making sense of consensus [J]. *Pract Assess Res Eval*, 2007, 12(10): 1-8.
- [14] Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR. Using the Delphi technique to determine which outcomes to measure in clinical trials: recommendations for the future based on a systematic review of existing studies [J]. *PLoS Med*, 2011, 8(1): e1000393.
- [15] Farrar MA, Kiernan MC, Kariyawasam DS. Presymptomatic spinal muscular atrophy: a cautionary approach to the proposed new terminology [J]. *Brain*, 2023, 146(9): e65-e66.
- [16] Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go [J]. *Neuromuscul Disord*, 2021,



- 31(6): 574-582.
- [17] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 脊髓性肌萎缩症中国三级预防指南 [J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(5): 476-484.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurogenetics. Chinese guidelines for three levels of prevention of spinal muscular atrophy [J]. *Zhonghua Shenjingke Zazhi*, 2023, 56(5): 476-484.
- [18] 中国研究型医院学会神经科学专业委员会, 中国出生缺陷干预救助基金会神经与肌肉疾病防控专项基金组织专家组. 脊髓性肌萎缩症新生儿筛查专家共识 (2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27): 2075-2081.
- Society for Neuroscience and Neurology, Chinese Research Hospital Association, Dedicated Fund for Neuromuscular Disorders, March of Dimes Birth Defects Foundation of China. Expert consensus on newborn screening for spinal muscular atrophy (2023 edition) [J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2023, 103(27): 2075-2081.
- [19] Wijaya YOS, Purevsuren J, Harahap NIF, et al. Assessment of spinal muscular atrophy carrier status by determining *SMN1* copy number using dried blood spots [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2020, 6(2): 43.
- [20] Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening [J]. *J Pediatr*, 2017, 190: 124-129.
- [21] Schroth M, Deans J, Arya K, et al. Spinal muscular atrophy update in best practices: recommendations for diagnosis considerations [J]. *Neurol Clin Pract*, 2024, 14(4): e200310.
- [22] Blaschek A, Kölbel H, Schwartz O, et al. Newborn screening for SMA-can a wait-and-see strategy be responsibly justified in patients with four *SMN2* copies? [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2022, 9(5): 597-605.
- [23] Glascock J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of *SMN2* [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2020, 7(2): 97-100.
- [24] Ricci M, Cicala G, Capasso A, et al; ITASMAC Working Group. Clinical phenotype of pediatric and adult patients with spinal muscular atrophy with four *SMN2* copies: are they really all stable? [J]. *Ann Neurol*, 2023, 94(6): 1126-1135.
- [25] Trollmann R, Johannsen J, Vill K, et al. Postnatal management of preterm infants with spinal muscular atrophy: experience from German newborn screening [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 353.
- [26] Gagliardi D, Canzio E, Orsini P, et al. Early spinal muscular atrophy treatment following newborn screening: a 20-month review of the first Italian regional experience [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, 11(5): 1090-1096.
- [27] Lee BH, Deng S, Chiriboga CA, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in New York State: Clinical outcomes from the first 3 years [J]. *Neurology*, 2022, 99(14): e1527-e1537.
- [28] Aragon-Gawinska K, Mouraux C, Dangouloff T, et al. Spinal muscular atrophy treatment in patients identified by newborn screening-a systematic review [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(7): 1377.
- [29] Finkel R, Farrar M, Vlodayets D, et al. FP.24 RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in Risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA) [J]. *Neuromuscul Disord*, 2022, 32: S85-S86.
- [30] Niri F, Nicholls J, Baptista Wyatt K, et al. Alberta spinal muscular atrophy newborn screening-results from year 1 pilot project [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2023, 9(3): 42.
- [31] 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.
- [32] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(18): 1713-1722.
- [33] Novartis. Efficacy and Safety of Intrathecal OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (STEER) [EB/OL]. (2025-03-21) [2025-04-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05089656?cond=Spinal%20Muscular%20Atrophy&intr=OAV101&rank=4>.
- [34] Kariyawasam DS, D'Silva AM, Sampaio H, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(3): 159-170.
- [35] Schwartz O, Vill K, Pfaffenlehner M, et al; SMARTCARE study group. Clinical effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy: a nonrandomized controlled trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2024, 178(6): 540-547.
- [36] 冯艺杰, 余燚成, 颜悦, 等. 诺西那生钠治疗症状前脊髓性肌萎缩症患儿 4 例 [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(8): 786-788.
- Feng YJ, Yu YC, Yan Y, et al. Nusinersen in the treatment of 4 children with presymptomatic spinal muscular atrophy [J]. *Zhonghua Erke Zazhi*, 2024, 62(8): 786-788.
- [37] Tizzano EF, Quijano-Roy S, Servais L, et al; RESTORE



- Study Group. Outcomes for patients in the RESTORE registry with spinal muscular atrophy and four or more *SMN2* gene copies treated with onasemnogene abeparvovec [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2024, 53: 18-24.
- [38] Cuscó I, Bernal S, Blasco-Pérez L, et al. Practical guidelines to manage discordant situations of *SMN2* copy number in patients with spinal muscular atrophy [J]. *Neurol Genet*, 2020, 6(6): e530.
- [39] Romanelli Tavares VL, Mendonça RH, Toledo MS, et al. Integrated approaches and practical recommendations in patient care identified with 5q spinal muscular atrophy through newborn screening [J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(7): 858.
- [40] 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.
- [41] Varone A, Esposito G, Bitetti I. Spinal muscular atrophy in the era of newborn screening: how the classification could change [J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1542396.
- [42] De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al; NURTURE Study Group. 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 Disord*, 2019, 29(11): 842-856.
- [43] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 450: 86-95.
- [44] Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(6): 883-891.
- [45] Barrois R, Barnerias C, Deladrière E, et al. A new score combining compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and motor score is predictive of motor outcome after AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) SMA therapy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2023, 33(4): 309-314.
- [46] Peng Y, Feng L, Wu J, et al. Motor function and compound muscle action potential amplitude in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen [J]. *Brain Dev*, 2025, 47(1): 104316.
- [47] Ueda Y, Egawa K, Kawamura K, et al. Nusinersen induces detectable changes in compound motor action potential response in spinal muscular atrophy type 1 patients with severe impairment of motor function [J]. *Brain Dev*, 2024, 46(3): 149-153.
- [48] Weng WC, Hsu YK, Chang FM, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening [J]. *Genet Med*, 2021, 23(2): 415-420.
- [49] Vangoor V R, Gomes-Duarte A, Pasterkamp RJ. Long non-coding RNAs in motor neuron development and disease [J]. *J Neurochem*, 2021, 156(6): 777-801.
- [50] Boido M, Vercelli A. Neuromuscular junctions as key contributors and therapeutic targets in spinal muscular atrophy [J]. *Front Neuroanat*, 2016, 10: 6.
- [51] Darras BT, Crawford TO, Finkel RS, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(5): 932-944.
- [52] Badina M, Bejan GC, Sporea C, et al. Changes in pNFH levels in cerebrospinal fluid and motor evolution after the loading dose with Nusinersen in different types of spinal muscular atrophy [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(7): 1244.
- [53] Brkušanić M, Kosać A, Branković-Srećković V, et al. Phosphorylated neurofilament heavy chain in cerebrospinal fluid and plasma as a Nusinersen treatment response marker in childhood-onset SMA individuals from Serbia [J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1394001.
- [54] Vermunt L, Otte M, Verberk IMW, et al. Age- and disease-specific reference values for neurofilament light presented in an online interactive support interface [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(11): 1832-1837.
- [55] Nitz E, Smitka M, Schallner J, et al. Serum neurofilament light chain in pediatric spinal muscular atrophy patients and healthy children [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(10): 2013-2024.
- [56] Rich KA, Fox A, Yalvac M, et al. Neurofilament levels in CSF and serum in an adult SMA cohort treated with Nusinersen [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2022, 9(1): 111-119.
- [57] Jin J, Wei J, Feng Y, et al. Plasma neurofilament light chain in Chinese children with later-onset spinal muscular atrophy [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2022, 60(10): e237-e239.
- [58] Jin J, Feng Y, Huang S, et al. Value of plasma neurofilament light chain for monitoring efficacy in children with later-onset spinal muscular atrophy under nusinersen treatment [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2024, 62(6): e132-e135.
- (收稿日期/Received: 2025-08-06)
(录用日期/Accepted: 2025-08-06)
(本文编辑: 马静秋)