

儿童脊髓性肌萎缩症疾病修正治疗药物 医药共管临床指引



扫码阅读电子版

刘晓玲¹ 魏翠洁² 郭嘉亮³ 陈蕾⁴ 刘俊⁵ 刘爽¹ 刘阳⁶ 彭惠⁷ 王艺霏¹ 杨磊⁸ 张芙蓉⁹
张莹⁹ 卜书红¹⁰ 郝丽娜¹¹ 贾运涛¹² 李娟¹³ 李学娟¹⁴ 李中⁶ 刘茂昌⁷ 莫小兰³ 裴保方¹
任艳丽⁵ 孙楠⁵ 孙燕燕⁴ 万蒞⁹ 王媛媛⁸ 张波¹⁵ 张胜男¹ 周鹏翔¹⁶ 周颖¹⁷ 洪思琦¹⁸
胡君¹⁹ 李保敏²⁰ 李霞²¹ 梁建民²² 彭镜²³ 孙丹²⁴ 汤春辉²⁵ 王秀霞²⁶ 吴丽文²⁷ 张玉琴²⁸
周水珍²⁹ 彭晓霞³⁰ 王晓玲³¹ 姜玉武²

¹郑州大学附属儿童医院药学部, 郑州 450018; ²北京大学第一医院儿童医学中心, 北京 100034; ³广州医科大学附属妇女儿童医疗中心药学部, 广州 510623; ⁴天津市儿童医院/天津大学儿童医院药剂科, 天津 300400; ⁵郑州大学第三附属医院药学部, 郑州 450052; ⁶大连市妇女儿童医疗中心(集团)药剂科, 大连 116012; ⁷华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院药学部, 武汉 430016; ⁸安徽医科大学第二附属医院药学部, 合肥 230601; ⁹湖北省妇幼保健院药学部, 武汉 430070; ¹⁰上海交通大学医学院附属新华医院临床药学部, 上海 200092; ¹¹山东大学附属儿童医院药学部, 济南 250022; ¹²重庆医科大学附属儿童医院药学部, 重庆 400014; ¹³华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030; ¹⁴深圳市儿童医院药剂科, 深圳 518038; ¹⁵中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730; ¹⁶北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; ¹⁷北京大学第一医院药剂科, 北京 100034; ¹⁸重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 重庆 400014; ¹⁹福建医科大学附属协和医院儿科, 福州 350001; ²⁰山东大学齐鲁医院儿科, 济南 250012; ²¹西安交通大学附属儿童医院神经内科, 西安 710003; ²²吉林大学白求恩第一医院小儿神经科, 吉林 130021; ²³中南大学湘雅医院儿科, 长沙 410008; ²⁴华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科, 武汉 430016; ²⁵云南省第一人民医院儿科, 昆明 650032; ²⁶河北医科大学第二医院儿科, 石家庄 050000; ²⁷湖南省儿童医院神经内科, 长沙 410007; ²⁸天津市儿童医院/天津大学儿童医院神经内科, 天津 300400; ²⁹国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院神经科, 上海 201102; ³⁰国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院药物流行病与循证医学中心, 北京 100045; ³¹国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045

刘晓玲和魏翠洁对本文有同等贡献

通信作者: 王晓玲, Email: wangxiaoling@bch.com.cn; 姜玉武, Email: jiangyw@263.net

【摘要】 脊髓性肌萎缩症是一种主要发病于儿童期的神经肌肉退行性罕见病, 致残致死率高。疾病修正治疗(DMT)药物通过影响病理生理过程, 对疾病进程产生有益影响, 临床上可改善患儿运动能力, 需进行长期随访并监测其疗效及不良反应。建立医师-药师协作管理标准化流程, 整合双方专业特长, 可提升DMT药物临床合理应用水平, 最终改善患儿长期预后。

【关键词】 脊髓性肌萎缩症; 疾病修正治疗; 医药共管; 儿童用药; 多学科协作

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助(北京大学第一医院院内交叉研究专项, 2023IR51)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20250915-00731

Clinical guidance on physician-pharmacist collaborative management of disease-modifying therapies for spinal muscular atrophy in children

Liu Xiaoling¹, Wei Cuijie², Guo Jialiang³, Chen Lei⁴, Liu Jun⁵, Liu Shuang¹, Liu Yang⁶, Peng Hui⁷, Wang Yifei¹, Yang Lei⁸, Zhang Furong⁹, Zhang Ying⁹, Bu Shuhong¹⁰, Hao Lina¹¹, Jia Yuntao¹², Li Juan¹³, Li Xuejuan¹⁴, Li Zhong⁶, Liu Maochang⁷, Mo Xiaolan³, Pei Baofang¹, Ren Yanli⁵, Sun Nan⁵, Sun Yanyan⁴, Wan Li⁹, Wang Yuanyuan⁸, Zhang Bo¹⁵, Zhang Shengnan¹, Zhou Pengxiang¹⁶, Zhou Ying¹⁷, Hong Siqui¹⁸, Hu Jun¹⁹, Li Baomin²⁰, Li Xia²¹, Liang Jianmin²², Peng Jing²³, Sun Dan²⁴, Tang Chunhui²⁵, Wang Xiuxia²⁶, Wu Liwen²⁷, Zhang Yuqin²⁸, Zhou Shuizhen²⁹, Peng Xiaoxia³⁰, Wang Xiaoling³¹, Jiang Yuwu²

¹Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China; ²Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ³Department of Pharmacy, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China; ⁴Department of Pharmacy, Tianjin Children's Hospital/Children's Hospital, Tianjin University, Tianjin 300400, China; ⁵Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ⁶Department of Pharmacy, Dalian Women and Children's Medical Center (Group), Dalian 116012, China; ⁷Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China; ⁸Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hos-

pital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China;⁹ Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China;¹⁰ Department of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China;¹¹ Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, China;¹² Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;¹³ Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;¹⁴ Department of Pharmacy, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China;¹⁵ Department of Pharmacy, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China;¹⁶ Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;¹⁷ Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;¹⁸ Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;¹⁹ Department of Pediatrics, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China;²⁰ Department of Pediatrics, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China;²¹ Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, China;²² Department of Pediatric Neurology, the First Bethune Hospital of Jilin University, Jilin 130021, China;²³ Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;²⁴ Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China;²⁵ Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China;²⁶ Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China;²⁷ Department of Neurology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China;²⁸ Department of Neurology, Tianjin Children's Hospital/Children's Hospital, Tianjin University, Tianjin 300400, China;²⁹ National Center for Children's Health, Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China;³⁰ Center for Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China;³¹ Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Liu Xiaoling and Wei Cuijie contributed equally to the article

Corresponding author: Wang Xiaoling, Email: wangxiaoling@bch.com.cn; Jiang Yuwu, Email: jiangyuw@263.net

[Abstract] Spinal muscular atrophy is a rare neuromuscular degenerative disease that commonly manifests in childhood and is associated with high rates of disability and mortality. Disease-modifying therapy (DMT) drugs exert beneficial effects on disease progression by targeting pathological processes. Clinically, they can improve patients' motor function and require long-term follow-up to monitor efficacy and adverse reactions. Establishing a standardized physician-pharmacist collaboration process can integrate professional expertise, promote rational clinical use of DMT, and improve long-term outcomes in pediatric patients.

[Key words] Spinal muscular atrophy; Disease-modifying therapy; Physician-pharmacist collaborative management; Pediatric medication; Multidisciplinary care

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (Interdepartmental Research Project of Peking University First Hospital, 20231R51)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20250915-00731

脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 是一种罕见的常染色体隐性遗传神经肌肉退行性疾病^[1-2], 多数由 5 号染色体长臂的运动神经元存活基因 1 (survival motor neuron gene 1, *SMN1*) 缺失或变异引起, 称为 5q-SMA (以下简称 SMA)。SMN2 (与 *SMN1* 高度同源) 作为修饰基因, 其拷贝数与疾病严重程度呈负相关^[3]。流行病学显示全球各个国家和人种的携带率 (约 1/50)、发病率 (约 1/10 000) 差别不大^[4-5], 我国携带率约为 1/56^[6], 发病率约为 1/9 788^[7]。根据患者起病年龄和最大运动能力, 从重到轻分为 5 型^[8]: 0、1、2、3、4 型, 其中 1~3 型儿童期起病, 占比 98% 以上。临床均表现为进行性肌无力和肌萎缩, 并累及呼吸、骨骼、消化等多系统。自然病程下 1 型患儿常因呼吸系统并发症于 2 岁内死亡^[9], 即使存活患儿亦需终身依赖呼吸及喂养支持, 给家庭和社会带来沉重的医疗与经济负担。

近年来 SMA 精准治疗取得突破性进展, 疾病修正治疗 (disease-modifying therapy, DMT) 药物通过靶向调

控 *SMN2* 转录或替代 *SMN1* 功能, 提升功能性 SMN 蛋白的表达, 从而显著改善患儿运动能力并延缓疾病进程^[10-14]。目前全球获批的 3 种 DMT 药物包括诺西那生 (Nusinersen/Spinraza)、索伐瑞韦 (Onasemnogene abeparvovec/Zolgensma) 和利司扑兰 (Risdiplam/Evrysdi)。国内获批上市的诺西那生与利司扑兰已纳入医保, 索伐瑞韦纳入我国优先审评阶段, 极大提高了药物治疗的可及性。

当前 DMT 药物的临床应用仍面临诸多挑战: (1) 个体化选择: 药物疗效受患儿发病年龄、病程、*SMN2* 拷贝数及基线功能影响; (2) 安全性管理: 诺西那生腰椎穿刺给药相关风险、利司扑兰皮肤和消化道反应、索伐瑞韦肝毒性黑框警告; (3) 长期随访不足: 缺乏 ≥ 10 年的远期安全性数据。此外, 我国不同级别医疗机构对 SMA 诊疗能力不均, 药师参与度低, 导致用药依从性和安全性管理存在缺口。本指引基于现有证据与临床实践, 借鉴国内外医师-药师协作模式, 针对 SMA 患儿 DMT 药物

治疗管理草拟框架,由 26 家三级甲等医院 44 名专家(涵盖药学 30 名、儿科神经 14 名)组成专家组进行首轮论证后形成初稿,并通过 2 轮线上意见征集和 3 轮线上讨论,经多轮修订后最终定稿,旨在促进药师参与到 SMA 患儿用药的管理工作中,规范 DMT 药物使用,最终改善患儿生存质量。

1 医药共管理念和必要性

医药共管是以患者为中心的医疗服务模式,通过医-药协作提升药物治疗效果和患者依从性、保障用药安全等,其核心在于促进多学科协作与资源整合^[15-16]。该模式强调药师协助医师参与患者药物治疗的全过程,在深化医改背景下有利于推动药师角色转型,发挥其药学服务职能^[17]。国内外多项研究报道了医-药协作可改善患者结局,尤其在呼吸系统慢性病^[18-19]、心血管疾病^[20-21]以及多病共存患者^[22]等的管理中表现出显著优势。近年来,药师在罕见病用药管理方面的作用也越来越重要,国内外已有多个罕见病指南(如肺动脉高压^[23]、炎症性肠病^[24]、SMA^[25]等)将药师纳入多学科诊疗协作组(multi-disciplinary team, MDT);《医疗机构罕见病药学服务专家共识(2025)》^[26]也指出药师参与罕见病诊疗能够提高罕见病患者用药的可及性、合理性、有效性和安全性。

美国 2021 年更新了药师对 SMA 管理认识^[27],内容涵盖疾病分类、诊断、筛查和治疗等,供药师全面掌握 DMT 药物的疗效和安全性,以便协助临床决策、规范患者用药。我国 2019 年发布《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》^[28],2023 年制订《青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南》^[25],均强调了多学科协作在 SMA 疾病筛查、诊疗和管理中的重要性,其中《青少年成人脊髓性肌萎缩症临床诊疗指南》还提及药剂科药品使用和监测管理内容,详述了 DMT 药物的国内外上市情况、适用人群、用法用量、药动学数据、使用过程中监护要点等,体现了药师参与药物治疗和管理的重要价值。当前指南中已明确药师作为 MDT 成员,但其具体职责和定位未明,缺乏药师参与药物管理以及与医师共同协作的机制指导;临床实践中 DMT 药物的长期疗效和安全性需要持续监测并随访,转换用药与联合治疗缺乏规范指引。因此,有必要针对 SMA 患儿 DMT 药物应用实施医药共管,整合医师的临床决策与药师的药物管理专长,制定标准化协作流程,供广大医师、药师参考。

2 医药共管模式和实施流程

根据医师药师的专业分工,医药共管模式覆盖 SMA 患儿诊疗、随访监测和评估全流程。临床医师承担核心诊疗职能,包括疾病分型诊断、病情动态评估、个体化治疗路径设计及处方开具,同时主导疗效多维评价和 MDT 统筹^[8,29]。药师通过处方前置审核、药学查房/会诊/门

诊开展用药咨询/教育、监测药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)等多种形式参与,并针对重点患儿实施药学监护。

2.1 诊断(医师负责)

2.1.1 临床标准 (1)典型症状:对称性近端肌无力(下肢重于上肢)、肌张力低下、腱反射消失,伴运动里程碑延迟或倒退;严重者伴呼吸衰竭、吞咽障碍及脊柱侧弯。(2)分型标准:根据发病年龄与最高运动功能分为 5 型:0 型:出生前起病,严重呼吸衰竭,生存期<6 个月;1 型(婴儿型):6 月龄内起病,无法独坐,需呼吸支持;2 型(中间型):6~18 月龄起病,可独坐但无法独走;3 型(青少年型):>18 月龄起病,可独走但进行性丧失行走能力;4 型(成人型):成年后起病,症状轻微。其中 1~3 型依据 SMN2 拷贝数和自然病程又分为不同亚型:1 型分为 1a、1b 和 1c 三个亚型,2、3 型各自分为 2a 和 2b、3a 和 3b 两个亚型。

2.1.2 辅助检查 (1)肌电图:提示神经源性损害;(2)血清肌酸激酶:通常正常,少数轻度升高。

2.1.3 基因检测 (1)SMN1 检测:通过多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、二代测序或三代测序等方法确认 SMN1 7 号外显子双等位基因突变,主要突变类型为纯合缺失,约占 95%,杂合缺失伴点突变约占 5%,2 个 SMN1 均发生点突变者极少。(2)SMN2 拷贝数:通过 MLPA 检测。1~2 拷贝:多对应 SMA 0/1 型;3 拷贝:多对应 SMA 2/3 型;≥4 拷贝:多对应 SMA 3/4 型。

2.1.4 鉴别诊断 需排除非 5q-SMA、先天性肌病、先天性肌营养不良、代谢性肌病、重症肌无力及遗传性运动感觉神经病等。

2.2 治疗方案制定和实施 治疗方案制定由医师主导,药师协助,需结合药品特性、选药原则和给药时机等要素具体实施。此阶段医药共管可借助联合门诊、住院协作模式开展(图 1)。

2.2.1 药品特性 针对 SMA 的 3 款 DMT 药物^[30-34]均为基因靶向药且各具特色(表 1)。

2.2.1.1 有效性方面 国内外指南/共识与各药品系列临床试验(诺西那生:ENDEAR、CHERISH、NURTURE、SHINE、EMBRACE;利司扑兰:FIREFISH、SUNFISH、RAINBOWFISH、JEWELFISH;索伐瑞韦:START、STRIVE、SPRINT、STEER、STRENGTH)表明 3 个药物均可有效改善症状前及不同亚型患儿运动功能,提高生存率,改变疾病进程。

2.2.1.2 药品特性方面 3 个药品在管理成本上均需特殊储存,在剂型、适用年龄、用法用量、药动学等方面差异显著,因各自不同 ADR 和毒理学特点,使用过程中需监测与随访的内容各有侧重,具体见表 1。

表 1 国内外已上市的疾病修正治疗药物

Table 1 Disease-modifying therapy drugs marketed globally

| 项目 | 诺西那生 | 利司扑兰 | 索伐瑞韦 |
|---------------------|--|--|---|
| 药物类型 | 反义寡核苷酸药物 | 吡啶衍生物 | 由 scAAV-9 介导的 SMN1 替代用药 |
| 剂型/规格 | 注射液 5 mL : 12 mg | 口服溶液用散 60 mg/瓶;片剂 5 mg/片 | 静脉输注用混悬液, 10 mg/瓶, 2 瓶/套件 (5.5 mL 或 8.3 mL) |
| 作用机制 | 靶向调控 SMN2 转录 | 靶向调控 SMN2 转录 | 替代 SMN1 功能 |
| 分布 | 中枢 | 中枢和外周 | 中枢和外周 |
| CNS 递送效率 | 极高 (直接 CSF) | 中等 (透过 BBB) | 高 (AAV9 靶向) |
| 半衰期 | 135~177 d (CNS) | 约 50 h | 长期 (基因表达) |
| 主要清除途径 | 肾脏 | 粪便、肾脏 | 免疫清除 |
| 适用年龄 | 全年龄 | 口服溶液用散: 16 日龄及以上 (NMPA); 片剂: 2 岁及以上且体重 ≥ 20 kg | 2 岁以下 (FDA) |
| 用法用量 | 鞘内注射给药, 每次 12 mg (5 mL), 第 0、14、28 和 63 天给予 4 次负荷剂量, 此后每 4 个月给予 1 次维持剂量 | 口服 (草莓味), 每日 1 次。16 日龄至 < 2 月龄, 0.15 mg/kg; 2 月龄至 < 2 岁, 0.20 mg/kg; ≥ 2 岁, < 20 kg, 0.25 mg/kg; ≥ 2 岁, ≥ 20 kg, 5 mg | 静脉输注, 全程给药 1 次。输注剂量为 1.1×10^{14} 载体基因/kg, 输注时间 > 60 min; 从输注前 1 d 开始, 给予相当于口服泼尼松龙 1 mg/(kg · d) 的全身皮质类固醇, 持续 30 d, 如果肝功能检查无异常, 则在接下来的 28 d 内逐渐减少剂量 |
| 药物不良反应 ^a | 十分常见: 与腰椎穿刺相关 (头痛、呕吐、背痛) | 十分常见: 腹泻、皮疹、头痛、发热; 常见: 恶心、口腔溃疡和阿弗他溃疡、尿路感染、关节痛 | 十分常见: 转氨酶升高; 常见: 血小板减少、肝毒性、呕吐、发热、肌钙蛋白升高 |
| 注意事项 | 1. 已观察到其他途径应用的反义寡核苷酸药物可引起血小板减少、凝血异常和肾毒性, 故应在基线和每次给药前检测血小板、凝血功能和尿蛋白 2. 在上市后应用中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。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, 维持治疗需仔细考虑 | 1. 预计在肾功能损伤、轻度或中度肝功能损伤患者中无需调整剂量 2. 请勿咀嚼、切割或压碎药片 | 1. 输注前后需全身使用皮质类固醇, 监测肝功能、血小板计数、肌钙蛋白水平 2. 注意血栓性微血管病的体征和症状 |
| 药物相互作用 | 体外研究表明与其他药物发生相互作用的可能性很低 | 可能会增加通过 MATE1 或 MATE2-K 消除的药物血浆浓度 | 应根据情况调整患儿的疫苗接种计划 |
| 贮藏 | 小瓶置于外包装盒中, 2~8 °C 密闭保存; 若无法冷藏, 药品置于原纸盒, 可在 ≤ 30 °C 避光储存 14 d; 给药前, 从原纸盒取出的药品脱离冷藏环境, 在 ≤ 25 °C 不得超过 30 h | 口服溶液用散: 25 °C 以下保存; 配置后溶液在原装玻璃瓶中直立放置于冰箱 (2~8 °C) 保存 片剂: 20~25 °C 保持药瓶密闭干燥保存 | 产品在透明小瓶中冷冻 (≤ -60 °C) 运输和交付; 一旦收到后, 立即将试剂盒放入 2~8 °C 冰箱中冷藏, 不可再冷冻 |
| 有效期 | 60 个月 | 24 个月; 配置后溶液有效期 64 d | 收到后可冷藏保存 14 d |
| 获批年份 | FDA: 2016 年; NMPA: 2019 年 | FDA: 2020 年 (口服溶液用散), 2025 年 (片剂); NMPA: 2021 年 (口服溶液用散), 2025 年 (片剂) | FDA: 2019 年; 国内未上市 (优先评审中) |
| 中标价格 | 33 180 元/支 | 3 780 元/瓶 (口服溶液用散) | 212.5 万美元/剂 (美国), 约合人民币 1 300 万元 |

注: scAAV-9: 自身互补型腺相关病毒 9; CNS: 中枢神经系统; CSF: 脑脊液; BBB: 血脑屏障; AAV9: 腺相关病毒 9; NMPA: 中国国家药品监督管理局; FDA: 美国食品药品监督管理局; MATE: 多药及毒素外排转运体; ^a 药物不良反应发生频率: 十分常见: > 10%; 常见: 1%~10% scAAV-9: self-complementary adeno-associated virus 9; CNS: central nervous system; CSF: cerebrospinal fluid; BBB: blood brain barrier; AAV9: adeno-associated virus 9; NMPA: National Medical Products Administration of China; FDA: Food and Drug Administration of the United States; MATE: multidrug and toxin extrusion transporter; ^a frequency of adverse drug reaction occurrence; very common: > 10%; common: 1%~10%

2.2.1.3 经济性方面 诺西那生及利司扑兰已纳入医保, 国内患儿经多层次保障政策报销后, 药品治疗费用大大降低, 年自付费用约 1~5 万元^[35], 但总体可负担性对于经济条件较差的家庭仍存在一定挑战^[36]。

2.2.2 选药原则 当前缺乏药物间直接比较的临床研究, 在药品选择上应基于临床安全有效性, 并依据患儿的依从性、耐受性、用药便利性以及家庭意愿等方面进行综合考量。对于诺西那生鞘内注射给药困难者, 医师可借助成像技术引导操作或选用利司扑兰口服溶液用散。

2.2.3 给药时机 有症状的患儿一旦确诊, 应尽早启

动 DMT, 以最大程度保留健康运动神经元, 改善运动功能和预后。相关随机对照临床试验^[11]和单臂研究^[37-38]表明, 早期治疗相比延迟用药可更好改善运动能力、提高生存率和生存质量, 实现最大获益。

2.2.4 新生儿筛查和治疗建议 目前全球已有 30 多个国家和地区开展新生儿筛查^[39], 通过筛查可早期发现症状前患儿并进行及时干预^[40]。NURTURE 研究纳入 25 例症状前 SMA 患儿 (SMN2 拷贝数 2 或 3), 接受诺西那生治疗随访 5 年, 超过一半的患儿可实现运动发育里程碑与正常儿童相仿^[41]; 澳大利亚的一项非随机队列研究显示, 通过新生儿筛查并在症状前接受诺西那生

治疗的患儿,在 2 年随访中表现出显著优于发病后治疗组的运动功能改善^[39];中国台湾地区 5 年新生儿筛查实践表明,早期诊断和及时治疗(尤其是症状前治疗)可显著改善患儿运动功能与生存质量^[42]。

根据《脊髓性肌萎缩症新生儿筛查专家共识(2023 版)》^[43]和《儿童脊髓性肌萎缩症症状前治疗专家共识(2025 版)》^[44]推荐,经筛查确诊患儿,SMN2 拷贝数为 1 且已出现临床症状的患儿(通常为 SMA 0 型或 1a 型,出生前至生后 2 周内即出现症状,表现为软婴、喂养困难、反复呼吸道感染和呼吸衰竭,未经治疗的情况下多于半岁内死亡)预后极差,应依据家长意愿酌情考虑是否启动治疗;SMN2 拷贝数为 1~3 的无症状患儿建议立即启动治疗;SMN2 拷贝数为 4 的无症状患儿,建议尽早启动治疗;SMN2 拷贝数为 5 的无症状患儿建议严密观察随访,暂不立即启动治疗。

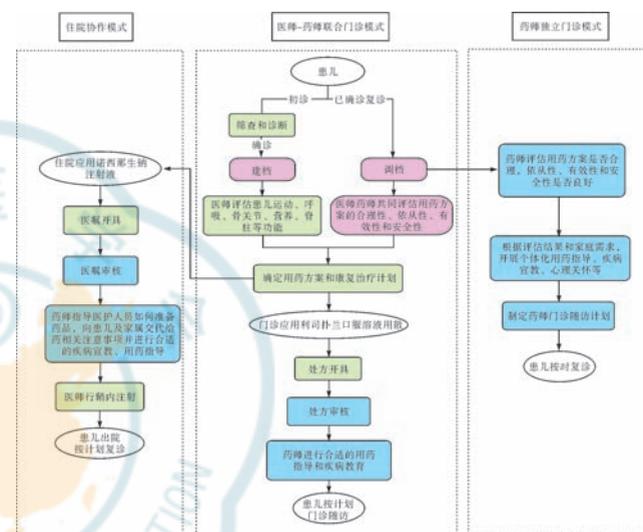
2.2.5 DMT 药物转换与联合治疗 随着 DMT 药物应用增多,临床实践已衍生出多种治疗方案,转换治疗和联合用药成为不容忽视的需求。本指引依据现有临床试验、队列研究、病例系列研究和病例报告等证据总结转换治疗与联合用药进展,为医师药师协作制定个体化用药方案提供参考。

目前的转换治疗模式有诺西那生或索伐瑞韦转换利司扑兰(JEWELFISH)、诺西那生或利司扑兰转换索伐瑞韦(STRENGTH),以及索伐瑞韦转换诺西那生(RESPOND)。相关单臂研究^[45]、回顾性病例系列研究^[46-53]和病例报告^[54-55]表明,转换治疗可提高、改善或维持患儿运动能力,且安全性可控,转换原因主要与患儿对原给药方式耐受性、依从性差以及照护者的选择偏好有关,其他原因还包括疗效丢失/平台期、缺乏疗效、需要居家治疗等^[45,48]。JEWELFISH 纳入的经治患者从诺西那生转至利司扑兰的洗脱期均 ≥ 90 d,国内学者研究也表明 90 d 的洗脱期内转换利司扑兰的安全性仍良好^[51];关于利司扑兰转换诺西那生治疗的洗脱期未见报道;部分病例系列研究或病例报告提及利司扑兰转换索伐瑞韦的洗脱期,认为可以直接转换^[50]或需要 24~33 h^[47]、3 d^[54]洗脱。

关于联合治疗模式有两种,一是诺西那生和利司扑兰联用,二是诺西那生或利司扑兰单药治疗联合索伐瑞韦一次性静脉输注^[56]。一项国内病例系列研究报道了 10 例患儿采用诺西那生与利司扑兰的联合治疗方案(于诺西那生给药前、后 7 d 暂停利司扑兰),中位治疗时长 10.5 个月,患儿运动、呼吸功能有改善,联合治疗耐受性良好^[57]。来自罗马尼亚的一项队列研究显示,7 例使用诺西那生联合索伐瑞韦治疗的 1 型患儿与基线匹配的 6 例单用诺西那生治疗的 1 型患儿运动功能轨迹相似;相比联合治疗,早期治疗更重要^[58]。美国的一

项病例报告表明利司扑兰联合索伐瑞韦治疗耐受性良好^[59]。目前尚无证据表明联合用药的疗效优于单药治疗,且潜在的安全性问题(如 ADR 叠加)值得关注,尚需开展更多临床研究来评估其安全性与有效性,并确立规范的临床应用策略。

2.3 治疗监测和评估 医师主导 MDT 团队综合评估患儿运动、呼吸、吞咽、骨关节等功能^[8,28],进行疗效判定;药师主要负责评估患儿用药安全性和依从性。此阶段医药共管可选择性借助联合门诊、住院协作、药师独立门诊模式开展(图 1)。



注:绿色代表医师工作,蓝色代表药师工作,粉色代表医师药师共同参与的工作 Green represents the work of physicians, blue represents the work of pharmacists, and pink represents tasks involving collaboration between physicians and pharmacists

图 1 医药共管模式和实施流程

Figure 1 The collaborative drug therapy management model and implementation process

2.3.1 运动功能 多种量表被用于评估运动功能,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)和 Hammersmith 婴儿神经学检查第 2 部分(Hammersmith infant neurological examination, HINE-2)主要用于 2 岁以下婴幼儿患者;Hammersmith 功能运动扩展量表(Hammersmith functional motor scale-expanded, HFMSE)用于 2/3 型患儿运动功能评估;修订版上肢功能模块(revised upper limb module, RULM)用于评估患儿上肢运动能力;6 min 步行测试(6 minutes walk test, 6-MWT)适用于 ≥ 3 岁且能独立行走的儿童。这些测评需由受过培训的医疗卫生专业人士来实施^[60],医疗卫生专业人士将根据患儿年龄和身体状况(有无行走能力)来选择恰当的评估量表。诺西那生建议每 4 个月评估 1 次;利司扑兰治疗初期建议每 3 个月评估 1 次,稳定后每 6 个月随访 1 次。

2.3.2 肌肉及骨骼结构

2.3.2.1 肌力 建议使用徒手肌力测定法或百分比肌

力评估患儿肌力。此外,可使用定量肌力测定法量化患儿肌力的微小变化^[61]。

2.3.2.2 关节活动度 SMA 患儿常发生关节挛缩,且会随着年龄增长而进行性加重。建议采用量角器测量活动受限关节,每年至少监测 2 次^[61]。

2.3.2.3 脊柱曲度 超过 60% 的患儿会继发脊柱侧凸,常在年幼时出现并随年龄增长而加重。建议常规行脊柱体格检查,每年复查全脊柱正侧位 X 线片,当脊柱侧凸 Cobb's 角 $>20^\circ$ 时,应每 6 个月监测 1 次,直至骨骼发育成熟,随后每年监测 1 次^[62]。

2.3.3 呼吸功能 SMA 患儿呼吸系统常受累,呼吸衰竭是最常见的致死原因,建议常规评估患儿呼吸系统症状和体征。5 岁以上能够配合的患儿,监测肺功能,包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、FEV₁/FVC 等;咳嗽峰流速(peak cough flow, PCF)可作为有效清除气道分泌物的评估指标。肺功能异常者,需进一步行多导睡眠监测。若出现呼吸道感染症状,应及时检查胸部影像。评估周期对于不能独坐者,建议每 3 个月进行 1 次;能独坐者,每 6 个月进行 1 次;能独站者,每年进行 1 次^[8,63]。

2.3.4 营养与吞咽 SMA 患儿易合并吞咽功能障碍、喂养困难、胃肠道功能紊乱、骨代谢异常和营养不良/过剩等^[64],需定期监测与评估其生长和营养状况,并由专业营养师进行营养干预与治疗,建议每 3~6 个月评估干预效果及相关 ADR^[65]。具体评估内容包括但不限于以下方面:(1)宏量及微量营养素摄入情况;(2)喂养相关情况及是否出现进食困难、吞咽困难、脱水、误吸及反复肺炎等;(3)腹泻、呕吐、胃食管反流、便秘等胃肠道症状;(4)身长/身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)等指标;(5)血常规、血糖、血脂、血生化、25-羟维生素 D 等实验室检查;(6)人体成分分析、骨密度、荧光透视吞咽检查等。

2.3.5 ADR 监测 使用 DMT 药物过程中需密切监测 ADR,以便及时发现、处理并上报,确保治疗的安全性。建议根据 DMT 药物给药间隔(诺西那生负荷期每次给药前、维持期每 4 个月)或必要监测频率(利司扑兰每 3~6 个月)随访安全性。鼓励医疗机构建立 DMT 药物真实世界 ADR 监测数据,开展药品安全性评价,为临床用药提供参考。

除临床试验、国内外药品说明书中载明的 ADR 外,诺西那生上市后观察到了腰椎穿刺术相关并发症,包括严重感染,如脑膜炎;还报道了交通性脑积水、无菌性脑膜炎和超敏反应(如血管性水肿、荨麻疹和皮疹);利司扑兰上市后用药经验的 ADR 有皮肤血管炎。文献报道提示诺西那生罕见 ADR 低钠血症^[66];利司扑兰可能导

致体重增加^[53],引起皮肤干燥和颜色改变^[35,67];索伐瑞韦可引起高血压,致死性血栓性微血管病、噬血细胞性淋巴瘤细胞增多症、足月新生儿坏死性小肠结肠炎^[36]。以上 ADR,药师均应引起重视并持续关注。

2.3.6 用药教育 药师负责对患儿及家属进行用药教育,包括疾病宣教、用药指导和心理支持等,可在联合门诊、独立门诊或住院监护过程中,针对不同患儿开展个性化用药教育。

(1)诺西那生钠注射液:①在长期治疗过程中,如发生遗漏或延迟给药,应根据药品说明书指示的给药计划调整。②主要 ADR 与鞘内注射操作有关,包括头痛、呕吐及背痛,多数发生在鞘内注射后 5 d 内^[25],症状可在数日内自行缓解或对症处理后缓解。

(2)利司扑兰在使用前必须由医疗卫生专业人士配制成 0.75 mg/mL 的口服溶液并标记。使用过程中需注意:①随患儿年龄和体重增长,剂量调整必须在医师/药师指导下进行;②仔细阅读并理解药品说明书“使用方法指导”,掌握正确给药方式及相关注意事项;③每日固定时间口服 1 次,漏服 6 h 内补服,否则跳过并在次日正常服药;④如果患儿未完全吞服或出现呕吐,不得为了补足剂量再次服用,应等到第 2 天在正常用药时间服用下一剂;⑤注意配置后溶液有效期和正确储存方法;⑥可能引起皮疹、恶心、呕吐、腹泻、发热、头痛等,注意监测患儿皮肤和消化道等反应。

(3)诺西那生钠注射液和利司扑兰口服溶液用散通过 SMN2 上调 SMN 蛋白表达,需长期用药以维持肌肉功能、减少病情恶化并改善生存质量。因此,规律用药与长期随访对于疗效维持至关重要,患儿及家属需严格遵循医嘱、坚持治疗,避免因漏药/停药/剂量不准确影响疗效。

2.3.7 合并症用药 SMA 患儿合并呼吸道感染、肺炎、胃食管反流等,需要对症治疗时,药师应发挥专业特长,指导临床合理用药。如谨慎使用氨基糖苷类、喹诺酮类和多黏菌素类抗菌药物,以免诱发神经肌肉阻滞或加重肌无力;利司扑兰可能升高多药及毒素外排转运体(multidrug and toxin extrusion transporter, MATE)底物(如二甲双胍)的血浆浓度,联合给药的临床相关性尚不清楚,应避免联用,如需合用时应监测药物相关毒性,必要时减少 MATE 底物的剂量。存在胃食管反流患者,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)推荐短期应用,长期使用可能导致胃肠炎和肺炎等发生^[8]。

3 药师培训与考核

因教育背景差异,药师对 SMA 病理生理、诊断和治疗等专业知识相对薄弱。鉴于患儿常合并骨关节、呼吸、消化等多系统功能障碍,病情复杂,为保障诊疗规范

和用药安全,医疗机构应在药师参与共管工作前,组织专项培训与考核,考核合格者方可从事 SMA 医药共管工作。

3.1 培训目标 受训药师需完成相应培训指标,掌握 SMA 临床理论知识,具备基础临床评估能力,以协助医师承担患儿用药教育、药物治疗管理以及随访监测等,从而提升诊疗规范性与安全性。

3.2 主要培训内容 包括以下 4 个方面:(1)SMA 病理生理机制、筛查诊断、临床表现及分型、辅助检查和鉴别诊断;(2)DMT 药物国内外上市情况、作用机制、药品特性(剂型、规格、用法用量、药动学/药效学等)、临床试验和上市后研究的有效性和安全性数据、常见 ADR、给药注意事项和需要监测的指标等;(3)药物疗效监测和 ADR 管理;(4)患者个体化用药指导及咨询。

3.3 考核 考核采用理论和实践相结合,通过闭卷考试(覆盖疾病和用药知识)及实践操作考核(如问诊考核、用药教育等)评估药师能力。

4 挑战与展望

医药共管是优化医疗资源,实现医、药、患三方获益的重要协作模式,也是打造疾病全程管理的大势所趋。但目前国内医-药协作机制尚未成熟,缺乏罕见病用药医药协作的临床指引,使医师、药师如何共同管理 SMA 患儿用药面临挑战。随着多个疾病的医药共管指南和《医疗机构罕见病药学服务专家共识(2025)》^[26]的发表,为药师协助医师参与罕见病用药管理提供契机和模式参考。本指引着眼于 SMA 患儿诊疗和随访监测全过程,构建医师-药师协作管理 SMA 患儿用药标准化流程,有助于规范诊疗流程,提升用药水平和患者满意度,提高用药依从性和安全性,并最终改善患儿生存质量,也为其他罕见病用药管理提供参考。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 北京医学会医学遗传学分会,北京罕见病诊疗与保障学会. 脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(40): 3130-3140. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200803-02267. Beijing Medical Association Medical Genetics Branch; Beijing Rare Disease Diagnosis, Treatment and Guarantee Society. Expert consensus on genetic diagnosis of spinal muscular atrophy[J]. Natl Med J China, 2020, 100(40): 3130-3140. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200803-02267.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2018-05-11)[2025-02-27]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201806/049e945e6c8044c5b4cb6b4a19ad98e.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on Publishing the First Batch of Rare Disease Catalogue [EB/OL]. (2018-05-11)[2025-02-27]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201806/049e945e6c8044c5b4cb6b4a19ad98e.shtml>.

[3] Aslesh T, Yokota T. Restoring SMN expression: an overview of the therapeutic developments for the treatment of spinal muscular atrophy[J]. Cells, 2022, 11(3): 417. DOI:10.3390/cells11030417.

[4] 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. DOI:10.1186/s13023-017-0671-8.

[5] Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, et al. Spinal muscular atrophy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 52. DOI:10.1038/s41572-022-00380-8.

[6] Zhang JJ, Wang YG, Ma DY, et al. Carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy in 13,069 Chinese pregnant women[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(6): 817-822. DOI:10.1016/j.jmoldx.2020.03.001.

[7] Lin YM, Lin CH, Yin XS, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in China using DNA mass spectrometry[J]. Front Genet, 2019, 10: 1255. DOI:10.3389/fgene.2019.01255.

[8] 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(1): 70-84. DOI:10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.010. Rare Disease Society of Chinese Research Hospital Association, China Alliance for Rare Diseases, Beijing Society of Rare Disease Clinical Care and Accessibility, et al. Clinical practice guideline for adolescent & adult patients with spinal muscular atrophy[J]. J Rare Dis, 2023, 2(1): 70-84. DOI:10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.010.

[9] 毛姗姗. 精准医学时代中国脊髓性肌萎缩症诊治发展之路[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(3): 165-169. DOI:10.12372/jcp.2022.22e0022. Mao SS. Diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy in China in the era of precision medicine [J]. J Clin Pediatr, 2022, 40(3): 165-169. DOI:10.12372/jcp.2022.22e0022.

[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. DOI:10.1056/NEJMoa1702752.

[11] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1710504.

[12] Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy [J]. N Engl J Med, 2021, 384(10): 915-923. DOI:10.1056/NEJMoa2009965.

[13] 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. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00367-7.

[14] Naveed A, Calderon H. Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2021, 26(5): 437-444. DOI:10.5863/1551-6776-26.5.437.

[15] 广东省药学会. 医师-药师协作药物治疗管理(CDTM)专家共识[J]. 今日药学, 2024, 34(12): 888-892. DOI:10.12048/j.issn.1674-229X.2024.12.002. Guangdong Pharmaceutical Association. Expert consensus on physicians-pharmacists collaborative drug therapy management (CDTM) [J]. Pharm Today, 2024, 34(12): 888-892. DOI:10.12048/j.issn.1674-229X.2024.12.002.

[16] 中国医学装备协会呼吸病学装备技术专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 广东省药学会. 稳定期慢性阻塞性肺疾病医药共管专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(10): 980-987. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20220413-00316. Respiratory Equipment Technical Committee of China Association of Medical Equipment Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Guangdong Pharmaceutical Association. Expert consensus on physician-pharmacist collaborative management of stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2022, 45(10): 980-987. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20220413-00316.

[17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于加快药学服务高质量发展的意见[EB/OL]. (2018-11-21)[2025-02-28]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201811/6c0487512b774cd49494862253b2fd2b.shtml>. National Health Commission of the People's Republic of China. Opinions on Accelerating the High Quality Development of Pharmaceutical Services [EB/OL]. (2018-11-21)[2025-02-28]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/201811/6c0487512b774cd49494862253b2fd2b.shtml>.

[18] Matzke GR, Moczygomba LR, Williams KJ, et al. Impact of a pharmacist-physician collaborative care model on patient outcomes and health services utilization [J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(14): 1039-1047. DOI:10.2146/ajhp170789.

[19] 中国药理学学会药源性疾病学专业委员会呼吸病学分会, 广东省药学会, 广东省医学会变态反应学分会. 抗 IgE 单抗治疗过敏性哮喘的医药共管专家共识[J]. 医药导报, 2025, 44(8):

- 1185-1198. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2025.08.001.
Subcommittee on Respiratory Diseases of the Division of Drug-Induced Diseases, Chinese Pharmacological Society; Guangdong Pharmaceutical Association; Allergy Branch of Guangdong Medical Association. Expert consensus on physician-pharmacist collaborative management of anti-IgE monoclonal antibody treatment for allergic asthma [J]. *Herald Med*, 2025, 44 (8): 1185-1198. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2025.08.001.
- [20] 《冠状动脉粥样硬化性心脏病患者药物治疗管理路径专家共识》编写组. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者药物治疗管理路径专家共识 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21 (6): 1-18. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.06.001.
Writing committee of expert consensus on the medication therapy management pathway in patients with coronary atherosclerotic heart disease. Expert consensus on the medication therapy management pathway in patients with coronary atherosclerotic heart disease [J]. *Clin Med J*, 2023, 21 (6): 1-18. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.06.001.
- [21] Isetts BJ, Buffington DE, Carter BL, et al. Evaluation of pharmacists' work in a physician-pharmacist collaborative model for the management of hypertension [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36 (4): 374-384. DOI: 10.1002/phar.1727.
- [22] Yagi Y, Yanagisawa N, Higuchi S, et al. Outcome evaluation of pharmacist-physician collaborative protocol-based antimicrobial treatment for hospitalized stroke patients with aspiration pneumonia [J]. *J Infect Chemother*, 2025, 31 (1): 102528. DOI: 10.1016/j.jiac.2024.09.017.
- [23] MacAulay TE, Covell MB, Pogue KT. An update on the management of pulmonary arterial hypertension and the pharmacist's role [J]. *J Pharm Pract*, 2016, 29 (1): 67-76. DOI: 10.1177/0897190015615902.
- [24] Fiorino G, Lytras T, Younge L, et al. Quality of care standards in inflammatory bowel diseases: a European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) position paper [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14 (8): 1037-1048. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijaa023.
- [25] 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.
Rare Disease Society of Chinese Research Hospital Association, China Alliance for Rare Diseases, Beijing Society of Rare Disease Clinical Care and Accessibility, et al. Clinical practice guideline for adolescent & adult patients with spinal muscular atrophy [J]. *J Rare Dis*, 2023, 2 (3): 377-397. DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.03.009.
- [26] 中国药学会罕见病药物专委会. 医疗机构罕见病药学服务专家共识 (2025) [J]. *协和医学杂志*, 2025, 16 (3): 659-672. DOI: 10.12290/xyxzz.2025-0252.
Rare Disease Drug Committee of the Chinese Pharmaceutical Association. Expert consensus on rare disease pharmaceutical care in hospitals (2025) [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2025, 16 (3): 659-672. DOI: 10.12290/xyxzz.2025-0252.
- [27] Pannier AD. Spinal muscular atrophy: an update for managed care pharmacists [J]. *Am J Manag Care*, 2021, 27 (1 Suppl): S13-S18. DOI: 10.37765/ajmc.2021.88593.
- [28] 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.
Rare Disease Branch of Beijing Medical Association; Medical Genetics Branch of Beijing Medical Association; Neuromuscular Disease Group, Neurology Branch, Beijing Medical Association, et al. Expert consensus of multidisciplinary management for spinal muscular atrophy [J]. *Natl Med J China*, 2019, 99 (19): 1460-1467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.19.006.
- [29] 王康, 赵慧, 时倩, 等. 脊髓性肌萎缩症的靶向治疗研究进展 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2024, 31 (1): 46-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2024.01.008.
Wang K, Zhao H, Shi Q, et al. Advances in targeted therapy for spinal muscular atrophy [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2024, 31 (1): 46-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2024.01.008.
- [30] DailyMed. SPINRAZA-nusinersen injection, solution [EB/OL]. (2024-04-24) [2025-02-28]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drug-Info.cfm?setid=dd70cd5f-b0fc-4ba4-a5ea-89a34778bd94>.
- [31] 诺西那生钠注射液 [EB/OL]. (2019-02-22) [2024-05-29]. <https://drugs.dxy.cn/pc/drug/pHuoDDLihLSQWLhU2Fxt9Nw?ky=%E8%AF%BA%E8%A5%BF%E9%82%A3%E7%94%9F>.
Nusinersen Sodium Injection [EB/OL]. (2019-02-22) [2024-05-29]. <https://drugs.dxy.cn/pc/drug/pHuoDDLihLSQWLhU2Fxt9Nw?ky=%E8%AF%BA%E8%A5%BF%E9%82%A3%E7%94%9F>.
- [32] 利司扑兰口服溶液用散 [EB/OL]. (2021-06-16) [2025-02-20]. <https://drugs.dxy.cn/pc/drug/plbfrwzzkr98S2qtrntVNg?ky=%E5%88%A9%E5%8F%B8%E6%89%91%E5%85%B0>.
Risdiplam Powder for Oral Solution [EB/OL]. (2021-06-16) [2025-02-20]. <https://drugs.dxy.cn/pc/drug/plbfrwzzkr98S2qtrntVNg?ky=%E5%88%A9%E5%8F%B8%E6%89%91%E5%85%B0>.
- [33] DailyMed. EVRYSDI-risdiplam powder, for solution [EB/OL]. (2025-03-18) [2025-02-28]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drug-Info.cfm?setid=eceb9a99-7191-4bc5-87c3-0102707cf98e>.
- [34] DailyMed. ZOLGENSMA-onasemnogene abeparvovec-xioi kit [EB/OL]. (2025-02-05) [2025-02-28]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=68cd406-70e1-40d8-bedb-609ec0afa471>.
- [35] 石再欢, 王芳婷, 郭芷君, 等. 基于 DTP 药房回访数据探讨利司扑兰相关药学服务价值 [J]. *中国药房*, 2023, 34 (19): 2414-2418. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.19.
Shi ZH, Wang FT, Guo ZJ, et al. Study on the value of pharmaceutical service related to risdiplam based on follow-up data of DTP pharmacy [J]. *China Pharm*, 2023, 34 (19): 2414-2418. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.19.
- [36] 刘晓玲, 尉耘翠, 曹旺, 等. 疾病修正治疗药物用于儿童脊髓性肌萎缩症的临床综合评价 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2025, 23 (3): 38-47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2025.03.007.
Liu XL, Yu YC, Cao W, et al. Clinical comprehensive evaluation of disease-modifying therapeutic drugs for spinal muscular atrophy in children [J]. *Clin Med J*, 2025, 23 (3): 38-47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2025.03.007.
- [37] Tschertner A, Steiner L, Broser PJ, et al. Real-world data on the effect of long-term treatment with nusinersen over >4 years in a cohort of Swiss patients with spinal muscular atrophy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2025, 255: 108983. DOI: 10.1016/j.clineuro.2025.108983.
- [38] Pechmann A, Langer T, Schorling D, et al. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2018, 5 (2): 135-143. DOI: 10.3233/JND-180315.
- [39] 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. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00342-X.
- [40] 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. DOI: 10.3390/ijns10030056.
- [41] 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. DOI: 10.1002/mus.27853.
- [42] Wang CH, Hsu TR, Liu MY, et al. Newborn screening facilitates early therapeutics and improved spinal muscular atrophy outcome: five-year real-world evidence from Taiwan [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2025, 20 (1): 197. DOI: 10.1186/s13023-025-03697-1.
- [43] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230310-00372.
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]. *Natl Med J China*, 2023, 103 (27): 2075-2081. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230310-00372.
- [44] 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, 等. 儿童脊髓性肌萎缩症症状前治疗专家共识(2025 版)[J]. 临床儿科杂志, 2025, 43(9): 643-651. DOI: 10. 12372/jcp. 2025. 25e0953.
- 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, et al. Expert consensus on pre-symptomatic treatment for pediatric spinal muscular atrophy (2025 edition) [J]. J Clin Pediatr, 2025, 43(9): 643-651. DOI: 10. 12372/jcp. 2025. 25e0953.
- [45] Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, et al. JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam [J]. J Neurol, 2024, 271(8): 4871-4884. DOI: 10. 1007/s00415-024-12318-z.
- [46] Svoboda MD, Kuntz N, Leon-Astudillo C, et al. Risdiplam treatment following onasemnogene abeparvovec in individuals with spinal muscular atrophy: a multicenter case series [J]. BMC Neurol, 2025, 25(1): 283. DOI: 10. 1186/s12883-025-04276-4.
- [47] Chelladurai S, D'Urso S, Atherton M, et al. Safety of onasemnogene abeparvovec administration to type 1 SMA patients who have received risdiplam [J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2025, 26(3): 140-147. DOI: 10. 1097/CND. 0000000000000521.
- [48] O'Reilly E, Stimpson G, Rohwer A, et al. Characteristics of patients with spinal muscular atrophy who have switched treatments: a multicenter experience in the United Kingdom [J]. Muscle Nerve, 2025, 71(6): 995-1005. DOI: 10. 1002/mus. 28383.
- [49] Bekircan-Kurt CE, Subramanian S, Chagat S, et al. Transitioning from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy in clinical practice: a single-center experience [J]. Muscle Nerve, 2025, 71(3): 414-421. DOI: 10. 1002/mus. 28329.
- [50] Chrościńska-Krawczyk M, Kozioł I, Zienkiewicz E. Real-world experience with switch to onasemnogene abeparvovec after initial therapy with nusinersen or risdiplam [J/OL]. Neuromuscul Disord, 2025, (2025-08-05) [2025-09-10]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/40803915. DOI: 10. 1016/j. nmd. 2025. 105454. [published online ahead of print].
- [51] Yan Y, Feng YJ, Jiang LY, et al. Safety of risdiplam in spinal muscular atrophy patients after short-term treatment with nusinersen [J]. Muscle Nerve, 2024, 70(5): 1095-1098. DOI: 10. 1002/mus. 28228.
- [52] Belančić A, Strbad T, Kučan Stiglic M, et al. Switching from nusinersen to risdiplam: a croatian real-world experience on effectiveness and safety [J]. J Pers Med, 2024, 14(3): 244. DOI: 10. 3390/jpm14030244.
- [53] Pane M, Berti B, Capasso A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies [J]. Eclinicalmedicine, 2023, 59: 101997. DOI: 10. 1016/j. eclim. 2023. 101997.
- [54] Tosi M, Catteruccia M, Cherchi C, et al. Switching therapies: safety profile of Onasemnogene abeparvovec-xioi in a SMA1 patient previously treated with Risdiplam [J]. Acta Myol, 2022, 41(3): 117-120. DOI: 10. 36185/2532-1900-077.
- [55] 封玉瑶, 陶子菲, 孙倩, 等. 利司扑兰转换治疗青少年/成人脊髓性肌萎缩症的疗效评价(附 2 例报告及文献复习) [J]. 中国临床神经科学, 2024, 32(6): 710-714.
- Feng YY, Tao ZF, Sun Q, et al. Efficacy evaluation of switching from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy in 2 cases of juvenile/adult spinal muscular atrophy and literature review [J]. Chin J Clin Neurosci, 2024, 32(6): 710-714.
- [56] Proud CM, Mercuri E, Finkel RS, et al. Combination disease-modifying treatment in spinal muscular atrophy: a proposed classification [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023, 10(11): 2155-2160. DOI: 10. 1002/aen3. 51889.
- [57] 段浩林, 张慈柳, 杨丽芬, 等. 诺西那生钠联合利司扑兰治疗脊髓性肌萎缩症 10 例并文献复习 [J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(4): 458-464. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2411114.
- Duan HL, Zhang CL, Yang LF, et al. Nusinersen combined with Risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy: a case series of 10 patients and literature review [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2025, 27(4): 458-464. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2411114.
- [58] Mirea A, Shelby ES, Axente M, et al. Combination therapy with nusinersen and onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy type I [J]. J Clin Med, 2021, 10(23): 5540. DOI: 10. 3390/jcm10235540.
- [59] Oechsl KF, Cartwright MS. Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1 [J]. Muscle Nerve, 2021, 64(4): 487-490. DOI: 10. 1002/mus. 27375.
- [60] Thor Hjartarson H, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease modifying therapies for the management of children with spinal muscular atrophy (5q SMA): an update on the emerging evidence [J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 1865-1883. DOI: 10. 2147/DDDT. S214174.
- [61] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20220315-00201.
- The Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Physical Therapy Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine. Expert consensus on rehabilitation management of the spinal muscular atrophy [J]. Chin J Pediatr, 2022, 60(9): 883-887. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112140-20220315-00201.
- [62] 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. DOI: 10. 1016/j. nmd. 2017. 11. 005.
- [63] 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.
- Pediatrician Branch of Chinese Medical Doctor Association; Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Pediatrician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Consensus statement for standard of pulmonary management in spinal muscular atrophy (2022 version) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(6): 401-411. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20220124-00092.
- [64] 李文辉, 李惠, 王达辉, 等. 我国脊髓性肌萎缩症多学科管理和诊治模式 [J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(4): 265-268. DOI: 10. 19538/j. ek2022040606.
- Li WH, Li H, Wang DH, et al. Multidisciplinary management and diagnosis and treatment mode of spinal muscular atrophy in China [J]. Chin J Pract Pediatr, 2022, 37(4): 265-268. DOI: 10. 19538/j. ek2022040606.
- [65] 龚晓妍, 卢忠英, 李文辉, 等. 脊髓性肌萎缩症患儿的营养管理研究进展 [J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 699-704. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20201386.
- Gong XY, Lu ZY, Li WH, et al. Research progress of nutritional management of children with spinal muscular atrophy [J]. Chin J Clin Med, 2021, 28(4): 699-704. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2021. 20201386.
- [66] Coban Y, Aslan N, Yildizdas D, et al. Novel complication of nusinersen treatment: hyponatremia [J]. Neurol Asia, 2020, 25(1): 85-86.
- [67] 刘芳芳, 王杰, 郭晓华, 等. 利司扑兰单药治疗儿童脊髓性肌萎缩症随访 1 年的病例系列报告 [J]. 中国循证儿科杂志, 2024, 19(2): 93-97. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2024. 02. 003.
- Liu FF, Wang J, Guo XH, et al. One year follow-up of Risdiplam monotherapy in children with spinal muscular atrophy: a case series report [J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2024, 19(2): 93-97. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5501. 2024. 02. 003.

(收稿日期: 2025-09-15)

(本文编辑: 李建华)