

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)01-0070-15

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.010

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 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); This Work was Supported by Center for Rare Diseases Research, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

J Rare Dis, 2023, 2(1):70-84

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-D-002); 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 (1): 70-84. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.010.

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。本文为第一部分。

1 概述

脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 是由运动神经元存活基因 1 (survival motor neuron 1, *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的下运动神经元疾病。*SMN1* 基因及相邻修饰基因 *SMN2* 位于 5 号染色体长臂的 5q13 区，因此又称为 5q-SMA (OMIM* 600354)。另有一些致病基因可引起类似 5q-SMA 的临床表型，但总体发病率低，不在本指南讨论范围内。以下内容均针对 5q-SMA 展开。5q-SMA 患者包括婴幼儿、儿童、青少年及成人，本诊疗指南主要针对有类似诊治需求的成人和青少年阶段患者。

SMA 是最常见的遗传性神经肌肉病之一，诊断、治疗和管理工作涉及神经科、儿科、康复科、骨科、呼吸科、营养科等多个科室。SMA 在全球各个国家和人种中的携带率和发病率差别不大，中国基于大规模人群筛查的数据显示，SMA 携带率约为 1/56^[1]，发病率约为每 9788 名活产婴儿有 1 例患儿^[2]。1891 年奥地利医生 Werdnig 首先报道了 SMA^[3]，1990 年 SMA 致病基因被定位^[4-5]，1995 年被克隆^[6]，随后建立了动物模型，针对病因的精准治疗研发进入快车道。2016 年起多种疾病修正治疗药物诺西那生 (nusinersen)、zolgensma、利司扑兰 (risdiplam) 相继获批上市。2019 年，诺西那生进入中国并于 2022 年进入国家医疗保险目录。2021 年，利司扑兰进入中国。随着多学科管理的推广和疾病修正药物的应用，患者生存期显著延长，越来越多儿童 SMA 患者进入青少年期和成年期。除了病情较轻的 3 型、4 型患者，2 型甚至 1 型 SMA 患者也能进入青少年期和成年期。但青少年及成人 SMA 患者的诊治与婴幼儿、儿童患者存在较大差别，面临更多新的挑战。虽然此前国内外已有多个指南、共识发表^[7-13]，但或主要针对儿童患者管理，或聚焦于诊断、产前诊断等方面，而对于

青少年、成年 SMA 患者，国内外均缺少系统全面的临床诊疗指南。

本诊疗指南参照国内外最新 SMA 临床研究证据^[7-10,12-13]，由具有 SMA 实际诊治经验的多学科专家结合中国具体国情共同研究起草。我们推出这一具有实用价值的诊疗指南，以精细化多学科管理为核心，涵盖青少年成人疾病分型探讨、儿童期向青少年成人期诊疗衔接、疾病评估手段探索等内容，旨在推动中国青少年、成年 SMA 患者的规范化诊疗，进一步改善成人 SMA 患者预后。

本指南已经在国际实践指南注册与透明化平台注册，注册号：IPGRP-2022CN383；指南按不同专科共组建 12 个专家组，分别是神经组、影像组、心理医学组、康复组、骨科组、麻醉组、呼吸组、内分泌组、消化组、营养组、口腔组和药剂组。参与指南制定的所有成员均签署了利益冲突声明，声明均不存在与指南制定直接或间接相关的利益冲突。指南工作组对相关证据进行了系统检索、分析和评价。推荐强度和证据级别标准参考国际国内指南和常用标准，具体见表 1。

2 临床表现及分型

SMA 为常染色体隐性遗传，通常父母双方为携带者，新发突变少，通常无核心家系同胞兄妹以外的家族史。SMA 主要临床表现为对称性肌肉无力萎缩、肌张力下降。婴儿起病类型，常出生后即有软婴表现，运动发育明显迟滞，无法获得坐、站等运动里程碑，此后出现运动功能倒退、呼吸肌无力等，多夭折。幼儿起病者可出现运动发育迟缓，常可短暂获得独坐、站立等功能，随后丧失这些运动功能，出现脊柱侧凸、关节畸形和呼吸衰竭等。儿童青少年起病类型则通常可获得重要运动里程碑，但之后出现从下肢近端起始，向上肢近端、四肢远端和头颈部发展的进行性肌肉无力萎缩，运动功能逐渐丧失，晚期合并脊柱侧凸、关节挛缩、张口受限、呼吸困难等。

SMA 起病年龄和病情进展差异大，从出生前至成人期均可发病，进展速度快慢也有较大差异。致病基因定位前曾被认为是不同疾病，至今在线人类孟德尔遗传数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 仍对这些表型赋予不同编号。1990 年，轻重不同疾病的致病基因定位于 5 号染色体长臂同一区域，最终被确认为同一疾病。根据起病年龄及能达到的最

大运动里程碑将 SMA 分为 1 型、2 型和 3 型^[14]。此后又将 1、2、3 型细分亚型，并添加 0 型和 4 型。*SMN2* 拷贝数是公认的影响疾病严重程度和进展速度的主要因素（表 2）。

表 1 推荐强度与证据级别标准

Tab. 1 Recommended intensity and level of evidence criteria

项目	分级	具体标准
推荐强度（分四级，I 级最强，IV 级最弱）	I 级	基于 A 级证据或专家高度一致的共识
	II 级	基于 B 级证据和专家共识
	III 级	基于 C 级证据和专家共识
	IV 级	基于 D 级证据和专家共识
治疗措施的证据等级（分四级，A 级最高，D 级最低）	A 级	基于多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价；多个随机对照试验或 1 个样本量足够的机对照试验（高质量）
	B 级	基于至少 1 个较高质量的随机对照试验
	C 级	基于未随机分组但设计良好的对照试验，或设计良好的队列研究或病例对照研究
	D 级	基于无同期对照的系列病例分析或专家意见
诊断措施的证据等级（分四级，A 级最高，D 级最低）	A 级	基于多个或 1 个样本量足够、采用了参考（金）标准、盲法评价的前瞻性队列研究（高质量）
	B 级	基于至少 1 个前瞻性队列研究或设计良好的回顾性病例对照研究，采用了金标准和盲法评价（较高质量）
	C 级	基于回顾性、非盲法评价的对照研究
	D 级	基于无同期对照的系列病例分析或专家意见

表 2 脊髓性肌萎缩症（SMA）国际分型

Tab. 2 International classification of spinal muscular atrophy (SMA)

分型	OMIM	起病年龄	运动里程碑	临床表现	亚型	自然病程	SMN2 拷贝数
0 型	-	出生前	无	仅有眼外肌活动，无任何活动。先天性关节挛缩，可合并先天性心脏病。出生后即需呼吸支持。	-	数日至 1 个月死亡	1
1 型	253300	<6 月龄	不能独坐	软婴，肢体无力、活动少。头面部肌肉力弱。钟型胸。反复出现呼吸道感染及呼吸衰竭。	1a: 2 周内发病，无头控能力 1b: 1~3 月发病，无正常头控能力 1c: 3~6 月发病，可获得头控能力	1a: 半岁内死亡 1b: 2 岁内死亡 1c: 中位生存期 17 岁	1a 主要为 1 1b 主要为 2 1c 主要为 3
2 型	253550	6~18 月龄	独坐，不能独站独走	运动发育明显落后。上肢肌力随年龄增长而下降，后期出现关节挛缩、脊柱侧凸、胸廓变形。	2a: 独坐能力短期获得，后期丧失 2b: 独坐能力长期保持	超过 70% 存活至 25 岁以上	主要 3
3 型	253400	>18 月龄	可独站独走	儿童期逐渐出现下肢近端起始，向上发展的肢体无力萎缩，丧失行走能力后渐出现脊柱侧凸、关节挛缩、呼吸功能不全。	3a: 18~36 月发病 3b: >36 月发病，进展更慢	存活至成年期，寿命轻度下降	3 或 4
4 型	271150	成人期	获得跑跳等运动能力	成人起病，下肢起始的四肢近端力弱，病情缓慢进展。	-	寿命一般不受影响	≥4

SMA 国际分型受到广泛认可，但在涉及青少年和成人的分型上却较为模糊，未能将病情严重程度和功能状态不同的患者分开。如按目前的分型定义，SMA-3b 型患者，既包括 10 岁前就丧失行走能力，后期出现严重脊柱侧凸的患者，又包括 10 余岁起病，40~50 岁后仍可行走，生存期和生活质量接近正常的患者。这些病情轻重迥异的患者分在同一分型中，不利于应用临床分型给予不同病情患者精细诊治。本文建议将 SMA 国际分型中的 3 型进行必要说明和少许调整，并增加 SMA-3c 型，以期更好地用于青少年成人患者，具体见表 3。新的分型调整仍需在临床实践中得到检验和优化。此外，已陆续报道携带 *SMN1* 基因完全失能突变的极少数人可终生无临床表现（可能有临床下表现，如肌电图提示神经源性损害）。

推荐意见：SMA 起病年龄与病情进展差异大，建议在既往国际公认的 SMA 分型基础上，针对青少年及成人 SMA 患者给出更为清晰的分型标准（II 级推荐，D 级证据）。修订版新分型有待在今后临床实践中不断检验。

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断

病史特点：青少年、成人 SMA 患者表现为隐匿起病、缓慢进展的肢体无力萎缩，从下肢近端起始，以蹲起、上楼能力下降为初始表现，后向上肢近端、上下肢远端、躯干肌群、呼吸肌及球部肌肉进展。病程常达数年，甚至数十年。部分患者可合并肉跳感，早期多无吞咽困难、言语不清等症状，可伴轻度脊柱侧弯及关节挛缩。青少年、成人 SMA 患者生长发育方面，虽运动发育略落后，但基本可获得全部运动里程碑。智能正常，无感觉异常、尿便障碍。少部分患者家庭有常染色体隐性遗传家族史。

体格检查：智能正常。典型体征为肢体近端（包括肢带肌）为重，双侧对称的四肢肌力下降伴肌肉萎缩，腱反射减低或消失、病理征阴性。部分晚期患者可出现张口困难、舌肌纤颤、咽反射减低等体征，无眼外肌受累。深浅感觉查体正常^[15]。综合病史查体，临床诊断考虑下运动单位疾病。

表 3 SMA 国际分型（修订版）

Tab. 3 International classification of SMA (revised version)

分型	OMIM	起病年龄	运动里程碑	临床表现	亚型	自然病程	SMN2 拷贝数
0 型	-	出生前	无	仅有眼外肌活动，无任何活动。先天性关节挛缩，可合并先天性心脏病。出生后即需呼吸支持。	-	数日至 1 个月死亡	1
1 型	253300	<6 月龄	不能独坐	软婴，肢体无力、活动少。头面部肌肉力弱。钟型胸。反复出现呼吸道感染及呼吸衰竭。	1a: 2 周内发病，无头控能力 1b: 1~3 月发病，无正常头控能力 1c: 3~6 月发病，可获得头控能力	1a: 半岁内死亡 1b: 2 岁内死亡 1c: 中位生存期 17 岁	1a 主要为 1 1b 主要为 2 1c 主要为 3
2 型	253550	6~18 月龄	独坐，不能站立独走	运动发育明显落后。上肢肌力随年龄增长而下降，后期出现关节挛缩、脊柱侧凸、胸廓变形。	2a: 独坐能力短期获得，后期丧失 2b: 独坐能力长期保持	超过 70% 存活至 25 岁以上	主要为 3
3 型	253400	>18 月龄	可独站独走	儿童期逐渐出现下肢近端起始，向上下发展的肢体无力萎缩，丧失行走能力后渐出现脊柱侧凸、关节挛缩、呼吸功能不全。	3a: 18~36 月发病，10 岁前丧失行走能力 3b: >3 岁发病，青春前期后病情明显加重，丧失行走能力。 3c: >12 岁发病，行走能力长期保持，终生无明显脊柱侧弯。	存活至成年期，生存期可能轻度缩短	3 或 4
4 型	271150	>21 岁	跑跳等所有运动能力	临床症状轻，运动及生活自理能力较正常人群无明显差异。	-	生存期一般不受影响	4 或 5

检验检查：血肌酶谱可见肌酸激酶（creatine kinase, CK）正常或轻度升高，通常在正常上限3倍以内，青壮年疾病进展较快或合并肌肉抽搐时，可达正常上限5倍以上。电生理检查提示广泛神经源性损害，神经传导速度通常正常，复合肌肉动作电位（compound muscle action potential, CMAP）波幅明显减低。部分患者肌电图可见少量自发电位。如患者处于病程晚期，电生理检查在区分运动神经轴索、髓鞘受累或神经源性、肌源性损害时可能存在困难。凭借准确的电生理检查结果，可临床确定下运动神经元综合征，脊髓前角或运动轴索受累。

基因检测：SMA是常染色体隐性遗传疾病，确诊需进行基因检测。对于临床疑诊SMA患者，一般先采用多重连接探针扩增技术（multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA）检测SMN1和SMN2基因拷贝数，若确认SMN1基因拷贝数为0，则诊断明确。如拷贝数为1，而临床仍高度怀疑SMA，则可完善长片段聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）、巢氏PCR或RT克隆测序，查找SMN1有无致病性微小突变。90%~95%的SMA患者由SMN1基因外显子7纯合缺失所致，剩余患者则由SMN1基因杂合缺失合并点突变所致，具体基因诊断流程可参考《脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识》^[8]。

诊断流程小结：慢性对称性，以近端为主的肢体无力萎缩，查体腱反射减退、病理征阴性，未见感觉异常。电生理检查进一步定位至脊髓前角或运动轴索受累。最终通过基因检测确诊SMA。

3.2 鉴别诊断

若基因检测排除5q-SMA或无法确诊5q-SMA，则需考虑其他导致下运动神经元综合征的可能病因。在进一步确认病史、体征的基础上，可完善肌肉MR、腰椎穿刺脑脊液检验、肌肉活检、神经活检，以及更广泛的基因检测等，帮助确诊。对于临床评估，特别是电生理检查明确定位于脊髓前角或运动轴索受累的其他累及青少年、成年期的遗传性疾病，主要鉴别诊断如下。

肌萎缩侧索硬化：通常中年后起病，病情进展快，除下运动神经元外，累及上运动神经元，出现锥体束征。多为散发型，少部分为家族性（SOD1、FUS等基因突变导致）。

脊髓延髓性肌萎缩症（Kennedy病）：男性患病，常40岁左右起病，进展缓慢。除下运动神经元受累外，可出现感觉神经传导异常，还可出现雄激素功能

不足等其他表现。可有X连锁隐性遗传家族史。由AR基因CAG重复序列增多所致。

非5q-SMA：临床表现和电生理检查结果均与SMA相似，肢体远端无力萎缩常更明显。由DYNCH1、CHCHD10等基因缺陷所致。鉴别诊断困难，只能通过基因检测最终确诊。

SMA叠加综合征：在SMA典型下运动神经元受累表现外，合并其他临床表现，如严重关节挛缩、小脑萎缩、肌阵挛癫痫等。由VRK1、ASAHI等基因缺陷所致。根据临床特点提示，通过基因检测确诊。

远端型遗传性运动神经病：本病主要表现为周围神经运动轴索受损，以肢体远端无力萎缩明显为主。但临床鉴别上难以与前角运动神经元受累完全分开。由SIGMAR1、DCTN1等基因缺陷所致，需基因检测最终确诊。

遗传性运动感觉周围神经病（腓骨肌萎缩症）2型：本病累及周围神经，以轴索受累为主，运动神经、感觉神经均受累。虽然患者可无感觉症状，但电生理检查提示运动神经轴索和感觉神经轴索均受损。肢体无力萎缩通常以远端为重。由MFN2、HSPB1等基因缺陷导致，需基因检测确诊。

肢带型肌营养不良：通常青少年至成年期起病，表现为肢带肌及肢体近端肌肉无力萎缩，呈缓慢进展。肌电图提示肌源性损害，许多类型血肌酸激酶显著增高。由CAPN3、DYSF等基因缺陷所致。基因检测、肌肉活检分子病理可帮助确诊。

推荐意见：临床诊断下运动神经元综合征，符合下肢近端起病特点，需考虑SMA。采用靶向突变分析进行分子遗传学诊断，若确认SMN1基因7号外显子纯合缺失可确诊SMA。若SMN1基因杂合缺失，则需进一步行特殊Sanger测序，明确未缺失SMN1基因是否存在致病性微小突变（I级推荐，C级证据）。

4 药物治疗

4.1 疾病修正治疗药物

针对SMA基因缺陷及病理生理机制，通过不同手段提升SMN蛋白水平，从而改变疾病发展进程的治疗药物，称为疾病修正治疗（disease modifying treatment, DMT）药物。目前SMA已有3种DMT药物在全球范围内上市。

4.1.1 诺西那生

诺西那生是一种反义寡核苷酸药物，需鞘内注

射。长度为 18 核苷酸，与 *SMN2* 基因前体 mRNA 上内含子 7 的 ISS-N1 区段互补，可与剪切调控因子 hnRNP A1 竞争结合该区段，削弱 hnRNP A1 的作用，使更多 *SMN2* 基因外显子 7 剪切进入成熟 mRNA，从而转录产生包含 7 号外显子的全长 mRNA。在翻译阶段，全长 mRNA 生成正常 SMN 蛋白发挥生理作用。经过大量临床前研究初步证实其有效性、安全性后，在临床试验阶段，主要的 III 期临床试验证据如下。CHERISH/SHINE (NCT02292537)：一项国际多中心，随机、双盲、假操作对照研究，共纳入 126 例 2 型和 3 型 SMA 患者。治疗 15 个月后，诺西那生组 Hammersmith 运动功能量表扩展版 (Hammersmith functional motor scale expanded, HFMSE) 评分较基线平均提高 3.9 分，对照组平均下降 1.0 分 ($P=0.000\ 000\ 1$)。诺西那生组上肢模块测试修订版 (revised upper limb module, RULM) 评分较基线平均增加 4.2 分。扩展期 SHINE (NCT02594124) 研究显示，持续接受诺西那生治疗运动功能进一步改善。安全性方面，诺西那生组与对照组的整体不良事件发生率相似，诺西那生组危急不良事件更少^[16]。ENDEAR/SHINE (NCT02193074)：一项国际多中心、随机、双盲、假操作对照研究，共纳入 121 例 1 型 SMA 患者。治疗 13 个月后，诺西那生组患者的无事件生存率为 61%，对照组为 32% ($P=0.005$)；诺西那生组总死亡率较对照组降低 63%；诺西那生组达到 Hammersmith 婴儿神经系统评估第二部分 (Hammersmith neurological examination section-2, HINE-2) 运动里程碑应答的患者比例为 51%，对照组为 0 ($P<0.0001$)。诺西那生组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) 评分提高 ≥ 4 分的患者比例为 71%，对照组为 3% ($P<0.001$)。扩展期 SHINE 研究显示，诺西那生长期治疗持续提升运动能力。安全性方面，诺西那生治疗严重不良事件、危急不良事件，以及因不良事件而停药的比例均低于对照组^[17]。上市后真实世界研究方面，一项德国前瞻性、多中心观察性队列研究共纳入 173 例接受诺西那生治疗至少 6 个月的青少年、成人 SMA 患者 (年龄范围 16~65 岁)，随访 14 月的结果显示，诺西那生显著提高患者的 HFMSE 评分 (较基线增加 3.12 分，95% *CI*: 2.06~4.19, $P<0.0001$)、6 分钟步行试验 (6 minutes walk test, 6MWT) (较基线增加 46 m, 95% *CI*: 25.4~66.6, $P<0.0001$) 和 RULM 评分 (较基线增加 1.09 分，

95% *CI*: 0.62~1.55, $P<0.0001$)。随访期内未报告严重不良事件^[18]。此外，多项真实世界研究结果已发表。Gavrilaki 等^[19]发表系统回顾和荟萃分析，共纳入 7 个病例系列和 5 个队列研究中的 428 例 SMA 患者，显示诺西那生能显著改善 HFMSE 评分 (标准化平均差 0.17, 95% *CI*: 0.01~0.33) 和 RULM 评分 (标准化平均差 0.22, 95% *CI*: 0.06~0.38)，43.3% HFMSE 和 38.9% RULM 的评分改善达到临床意义。对于育龄期患者，诺西那生对于生殖的影响尚不明确。动物实验未发现明显生殖毒性。

推荐意见：诺西那生的多个随机对照临床试验及真实世界研究结果、荟萃分析，证实其用于 SMA 治疗的有效性和安全性 (I 级推荐, A 级证据)。

4.1.2 利司扑兰

利司扑兰是一种口服小分子药物，同样针对 *SMN2* 基因前体 mRNA 的剪切调节。其与 *SMN2* 基因前体 mRNA 外显子 7 上的剪切增强子 2 (ESE2) 及内含子 7 的 5' 剪切位点 (5'-ss) 三维结构相结合，提高 U1 snRNP 的识别和结合能力，U1 snRNP 与前体 mRNA 结合后，使得更多外显子 7 得以剪切进入成熟 mRNA，生成全长 mRNA，进一步翻译生成正常 SMN 蛋白发挥生理作用。完成临床前研究后，进入临床试验阶段。其中 SUNFISH 研究 (NCT02908685)^[20] 为 III 期国际多中心 (包括中国) 双盲、随机、安慰剂对照研究，分为剂量探索和疗效验证 2 个部分。共纳入 180 例 2~25 岁的 2 型与不能行走的 3 型患者。以 2:1 的比例随机分配到治疗组与安慰剂组。在第 12 个月，与接受安慰剂治疗的患者相比，接受利司扑兰治疗的患者运动功能测试 (motor function measure 32, MFM32) 总分较基线改善更多，治疗组与安慰剂组的差异为 1.55 (95% *CI*: 0.30~2.81, $P=0.016$)。安全性方面，无导致退出、剂量调整或中断治疗的不良事件。2020 年获批上市，真实世界研究数据仍在积累中。对于育龄期患者，需按说明书要求调整用药。

推荐意见：利司扑兰拥有年龄跨度大及不同疾病状态患者的高质量随机对照临床试验结果，且其中包含中国 SMA 患者数据，初步证实了有效性和安全性 (I 级推荐, B 级证据)。

4.1.3 Zolgensma (OAV-101)

Zolgensma (OAV-101) 是一种基因替代治疗药物。由重组腺相关病毒 9 型 (adeno-associated virus-9, AAV9) 载体运输，并改造其基因组装载 *SMN1* 基

因编码 DNA 序列及配套启动子、增强子、内含子、polyA 尾等。病毒载体进入运动神经元后，导入的外源基因组独立存在，不整合入人体基因组，并开始持续转录翻译产生 SMN 蛋白，发挥相应生理作用。该基因替代治疗药物在美国完成临床前研究和临床试验，2019 年批准用于 2 岁以下的 SMA 患儿，目前尚未在中国获批上市。其最新鞘内注射全球多中心临床试验已在中国大陆同步开展。

4.2 其他药物

除了上述针对基因缺陷、靶向 SMN 蛋白提升的 DMT 药物，还有针对 SMA 其他病理生理过程的药物在不同研发阶段，如钙离子稳定剂（reldesemtiv）、myostatin 单克隆抗体（SRK-015）等。一些已上市的药物，如沙丁胺醇、丙戊酸钠，也有少量超说明书应用。

4.3 联合用药

不同 DMT 药物的联合应用或序贯应用已有少量患者在真实世界中进行尝试，但尚缺乏临床研究证据说明其疗效和安全性。此外，有临床前研究发现 DMT 药物与其他药物联用可能提升治疗效果^[24]，有待临床研究进一步观察安全性、有效性并设定规范使用方法。

5 遗传咨询及产前诊断

SMA 作为常染色体隐性遗传疾病，绝大多数情况下，患者父母均为携带者，从而导致 1/4 概率生育 SMA 患儿。携带者结婚生育时均需遗传咨询，必要时产前诊断。建议 SMA 患者父母在生殖遗传科进行遗传咨询，指导再次生育产前诊断。

轻型 SMA 患者如准备生育，后代患病风险主要由其配偶 *SMN1* 基因情况所决定，应对其配偶进行携带者检测，若其配偶亦为携带者，则应进行产前诊断^[21-22]。相关检测及所需采取措施，建议生殖遗传科就诊。此外，患者后代必然携带 *SMN1* 致病突变，在生育时也应进行配偶携带者检测，必要时需行产前诊断。

对于无 SMA 家族史的一般夫妇，若有评估生育 SMA 患儿风险的意愿，也可进行孕前筛查。建议生殖遗传科就诊，详细遗传咨询后，安排筛查。

推荐意见：SMA 患者孕育后代时，应对其配偶进行携带者检测，若其配偶亦为携带者，则应进行产前诊断（I 级推荐，C 级证据）。若夫妻双方均携带 *SMN1*

基因突变，需进行产前诊断（I 级推荐，C 级证据）。

（本部分执笔人：戴毅 杨洵哲）

6 多学科综合管理

SMA 患者在运动功能逐渐下降造成身体残疾后，会逐渐出现脊柱侧凸、关节挛缩、胸廓变形、呼吸功能不全、骨质疏松、张口受限、吞咽困难、胃食管反流、营养不良/营养过剩等涉及多系统的损害症状，因而多学科综合管理对 SMA 患者至关重要。多学科综合管理已证实能够延长患者寿命、提高患者生活质量^[11-13,23]。结合目前国内文献及国内多家医疗机构的经验，我们推荐成立 SMA 多学科综合管理团队（multidisciplinary team, MDT）。该团队由成人神经内科或小儿神经内科医生进行全面统筹、协调，制订疾病管理计划，康复科、骨科、麻醉科、呼吸科、消化科、营养科、内分泌科、口腔科、心理科、药剂科、影像科等多学科专家参与，不拘泥于单一的多科会诊形式，而是定期对患者病情进行动态评估，根据患者的病情变化，选择参与管理的科室范围，同时给予前瞻性的管理和随诊建议，制订个体化的综合诊疗方案。多学科诊疗也是本指南的重点部分，由参与 SMA 诊疗的各学科医师分别成立专家组，讨论制订各学科诊疗管理建议。

推荐意见：诊疗中心应成立 SMA 多学科综合管理团队（MDT）为 SMA 患者制订个体化综合诊治及随访方案（I 级推荐，C 级证据）。

6.1 神经科诊疗管理

6.1.1 统筹制订用药方案及随访评估计划

患者的临床诊断及基因确诊通常由神经科医师完成。一旦明确诊断，需对患者病情进行全面分析，确定临床分型，组织相关科室开展全面、详尽的多学科评估，有针对性的从运动功能、脊柱侧凸情况、张口吞咽功能、营养状况、呼吸功能、心血管状况、家庭支持条件等多个维度来制订和调整综合治疗的实施方案。诺西那生是需要鞘内注射给药的 DMT 药物，评估患者诺西那生鞘内注射的难易程度，是否存在重度脊柱侧凸，以及患者实施鞘内注射的整体耐受度也是首次全面评估的重要内容。首次鞘内注射前的全面评估推荐项目详见表 4。同时，神经科医师需要为患者制订长期治疗随诊计划，告知患者下次随诊治疗时间。神经科医师的作用贯穿于整个治疗过程，也需要

表 4 青少年成人 SMA 患者首次住院推荐评估项目

Tab. 4 Recommended assessment items for first hospitalization in adolescent adult SMA patients

类型	具体项目
生命体征与一般指标	体重 体温 心率 收缩压和舒张压 呼吸频率
血液检验	1. 血常规、尿常规+沉渣、便常规+潜血、8 h 尿微量白蛋白 2. 肝肾脂全、胱抑素 C、肌酸激酶+肌酸激酶同工酶+肌红蛋白 3. 凝血、感染 4 项 4. 血气分析 5. 血 β -人绒毛膜促性腺激素
检查	1. X 线或 CT 骨密度 2. 脊柱 CT+三维重建 3. 全脊柱拼接相（拟行脊柱侧凸手术患者加做） 4. 肺功能（通气+容量+弥散） 5. 腰椎 MRI 6. 颈椎 MRI（部分可能选择颈椎入路患者加做） 7. 头 MRI（除外其他可能合并疾病，监测药物治疗可能副作用） 8. 超声心动图 9. 心电图 10. 肝胆胰脾双肾 B 超 11. 胸部 CT 12. 电生理评估：复合肌肉动作电位（CMAP）、运动单位数量指数（MUNIX）等
量表及功能评估	详见康复评估部分（本刊后续报道）
脑脊液检测	蛛网膜下腔穿刺成功，确认脑脊液持续顺畅流出，测定脑脊液压力及滴速，留取脑脊液样本完善脑脊液常规、生化、细胞学、寡克隆区带检测，剩余样本分装后-80℃冰箱保存

积极与患者及其家属沟通治疗情况及后续计划，取得患者及其家属的全面配合。

SMA 是逐渐进展性疾病，疾病的本质决定患者需要在 MDT 团队进行长期随访，从而了解治疗后的病情变化情况并及时调整随诊治疗方案。一般来讲，随访问隔最长不应超过 1 年。各项评估的具体复查间隔，根据患者病情阶段、实际病情及相关检查结果共同确定。

6.1.1.1 运动功能评估 根据患者病情所处阶段选择适宜的临床评估量表，如 HFMSE、RULM、CHOP-ATEND、MRC 肌力分级、肌萎缩侧索硬化功能量表（amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale, ALSFRS）等进行运动功能的量化评估，详见多学科综合管理-康复科部分（本刊后续报道）。在此基础上为患者设定符合实际的个体化治疗目标，并做好长期随访观察。与患者（及其家属）充分沟通，帮助患者（及其家属）树立正确的治疗预期。

6.1.1.2 脊柱侧凸与鞘内注射方式 SMA 患者随着年龄增长、病程延长，常会出现不同程度的脊柱侧

凸。针对不同情况患者需采用不同鞘内注射方式。

(1) 对于无脊柱侧凸或仅有轻度脊柱侧凸的 SMA 患者来说，患者序贯鞘内注射治疗的难度较低，可以进行常规鞘内注射给药。

(2) 对于合并重度脊柱侧凸的患者，则由鞘内注射经验丰富的医师在超声引导、CT 引导或 X 线 C 臂引导下进行腰椎或颈椎穿刺及鞘内注射给药。并与患者及其家属充分讨论骨科矫形手术意愿与手术指征。

(3) 对于具有骨科矫形手术指征和意愿的患者，若骨科、麻醉科专科医师全面评估后考虑患者可以耐受手术，再与患者（及其家属）进行充分沟通，结合患者自身情况，选择先行骨科矫形手术、再启动 DMT，或先启动 DMT、择期行骨科矫形手术。值得注意的是，因骨科矫形手术可能导致后期鞘内注射难度增大，推荐在骨科矫形手术中，根据后续鞘内注射治疗的需要预设穿刺路径，在对应的椎板间隙钳除部分骨组织，适当扩大穿刺间隙。此外，若患者的营养状况或呼吸功能较差，经过麻醉科、骨科评估暂时无法耐受骨科矫形手术，可考虑

先进行 DMT 药物治疗和综合管理,待患者相关情况有所改善后,再启动骨科矫形手术的评估工作。详见多学科综合管理-骨科部分(本刊后续报道)。

(4) 对于合并重度脊柱侧弯、腰椎穿刺困难的患者,有经验的中心可考虑实施超声实时引导下颈椎穿刺给药,或在征得患者及其家属充分知情同意的情况下,尝试通过外科手术进行蛛网膜下腔置管,用于后续用药。此外,也可建议口服药物治疗。

推荐意见:根据运动功能的量化得分及综合评估结果协助患者(及其家属)确立合理的治疗预期(I级推荐,C级证据)。充分考虑患者脊柱侧凸、营养状况等多方面因素,在与患者充分沟通的基础上,共同确定个体化的鞘内注射方式(I级推荐,C级证据)。

6.1.2 治疗后的神经系统运动功能评估

治疗后运动功能评估除运动功能量表外,还包括神经科医师完成的神经系统客观查体、神经电生理评估两个方面。此外,可穿戴设备、远程交互等新兴评估方式也在积极探索中。定期对患者治疗后的运动功能进行评价,不仅能帮助患者坚定长期治疗的信心,还能为 SMA 药物治疗长期疗效评价提供客观数据。

6.1.2.1 神经系统体格检查与病情变化记录 主要包括全面肌力检查(MRC 六级肌力评定)、构音及吞咽功能评估、是否存在张口受限、关节活动度评估及脊柱侧凸评估等方面。特别是运动功能评估量表不能捕捉的细微变化,可通过针对性查体客观记录这些功能改变。

鼓励患者和照料者在每次随诊评估时主动报告过去这一阶段自己体会或照料者观察到的所有细微变化,补充运动功能评估量表的局限性。神经科医师也要将这些生活中的功能变化详细记录在随诊病历中,供后期回顾或临床研究参考。

6.1.2.2 神经电生理评估 神经电生理检查可以量化评估运动单位的功能及数量变化。在国外的多项研究中,CMAP 波幅、运动单位计数(motor unit number estimation, MUNE)等电生理指标无论是在针对青少年 SMA 患者及成人 SMA 患者的自然史研究,还是在 DMT 后的疗效评估方面,均有所应用。但限于电生理检查所需条件和专业要求,并不要求所有医院统一开展,仅推荐有条件的医院根据实际情况和临床科研需求开展检查。

(1) 运动神经传导测定(motor conduction velocity, MCV)。在 MCV 检查中,SMA 患者主要关注的指标

是 CMAP。因为 SMA 的病理生理机制是以运动神经元凋亡继发运动轴索损害,而运动神经传导测定中的其他指标,如远端运动潜伏期及神经传导速度主要反映髓鞘功能。CMAP 波幅大小代表刺激特定神经激活的运动单位及相应肌纤维的总数目。大量的研究将 CMAP 波幅作为次要预后指标。在国外的一项针对儿童 SMA 患者的诺西那生治疗研究中观察到,随着患儿运动功能的持续改善及病情趋于稳定,CMAP 波幅也相对稳定^[25]。

(2) MUNE。MUNE 是从宏观的角度,定量评价某神经所支配的一块骨骼肌或肌群总的、有功能的运动单位数量,具有无创性的优点,相较于 CMAP 更加敏感,更适用于运动单位数量的定期评估。就检测的不适感和便利性而言,患者对运动单位数量指数(motorunit number index, MUNIX)的耐受性可能更好。现阶段尚需更多的临床研究帮助明确 MUNE 在 SMA 患者疗效评估中的价值,尤其是如何根据患者的病程及病情严重程度来设计个性化的检查策略,以期达到精准评估的效能。

推荐意见:通过神经系统客观查体及神经电生理检查对治疗前后的运动功能变化进行评估,有助于了解患者病情变化(II级推荐,B级证据)。

(本部分执笔人:戴毅 杨洵哲)

6.2 影像科诊疗管理

SMA 发病率低,缺乏特征性影像学征象,影像学相关研究的文献较少。根据 SMA 患者的临床表现及受累部位,影像学主要用于评估疾病的严重程度、随访病程进展和及时发现并发症。建议根据临床需求选择合适的检查方法。

6.2.1 X线检查

SMA 患者容易出现脊柱侧凸及后凸,X线检查是评估骨骼系统的首选检查方法。全脊柱 X 线可评估是否存在脊柱侧凸或后凸,有无并发的椎体发育畸形,测量 Cobb 角以评估侧后凸的严重程度及进展速度。除拍摄全脊柱正侧位 X 线片外,建议同时行前屈、后伸及左右侧屈位以全面评估脊柱活动度^[12]。SMA 患者常合并骨质疏松。腰椎和股骨颈的双能 X 射线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)价格低廉,辐射剂量低,可准确测量骨密度,反映骨量减少的程度。虽然缺乏儿童不同年龄段的骨密度标准数据,但 DEXA 对 SMA 青少年、成人患者的随访观

察有一定的意义。

推荐意见：SMA 患者应规律随访，每年常规行一次全脊柱 X 线及 DEXA 检查（Ⅱ级推荐，C 级证据）。

6.2.2 CT

CT 扫描用于对全脊柱椎体及附件骨质结构的进一步观察，多平面重建及容积成像能全面显示脊柱的三维结构。对于合并重度脊柱侧凸的患者，可由鞘内注射经验丰富的医师在 CT 引导下进行腰椎或颈椎穿刺及鞘内注射给药。在 SMA 患者发生外伤时，CT 不仅能明确是否存在骨折，也可清晰显示骨折断端之间的相互关系。CT 的缺点是软组织分辨率低，且存在辐射，所以较少用于评估肌肉的萎缩程度。

SMA 可累及呼吸肌，常因呼吸功能障碍而并发肺部感染，胸部 CT 可用于评估患者有无合并肺部感染和肺不张等并发症。SMA 也易发生不同程度的肺功能损害，如可出现用力肺活量（forced vital capacity, FVC）、1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in the first second, FEV1）、呼气流量峰值（peak expiratory flow, PEF）下降^[26]。对于一些不能耐受或者无法充分配合常规肺功能检查的患者，行基于 CT 的吸气末与呼气末双期相肺容积定量测量及平均 CT 值测量，可以反映患者的肺通气功能状态，作为常规肺功能检查的补充，有助于相关 SMA 患者的多学科个体化管理。

推荐意见：SMA 患者可行全脊柱 CT 扫描与重建，在 CT 引导下实施鞘内注射及利用 CT 评估肺功能（Ⅱ级推荐，D 级证据）。

6.2.3 MRI

MRI 具有无辐射、软组织分辨率高及多方位多参数成像的优势，对肌肉病变的显示优于其他影像学检查方法。SMA 患者表现为以下肢近端起始、缓慢进展的四肢无力萎缩。评估下肢肌肉的萎缩程度可行相应部位的 MRI。检查时尽量使用大成像野（field of view, FOV），同时评估双侧肢体受累情况。常用轴位和冠状位成像，检查序列包括：T₁WI 能清晰显示肌肉的解剖结构，评估肌肉是否存在脂肪浸润及脂肪浸润的严重程度；短时间反转恢复（short time inversion recovery, STIR）相或脂肪抑制的 T₂WI 用于显示肌肉是否存在水肿^[27]。基于水脂化学位移（DIXON 法）的 T₂WI 一次采集能同时获得水脂分离图像，同时评价肌肉的脂肪浸润和水肿。在肌肉活检前行 MRI 检查有助于选择活检部位，降低活检的假阴性。

大多数神经肌肉疾病的早期阶段，肌肉在 STIR

相或脂肪抑制的 T₂WI 呈轻中度高信号，提示水肿。SMA 患者是否有肌肉水肿的影像表现尚不明确。SMA 患者的主要 MRI 表现为肌肉内脂肪浸润和肌肉萎缩。脂肪浸润在 T₁WI 及 T₂WI 均呈高信号，压脂序列为低信号，与皮下脂肪的信号特点类似。个案报道^[28] SMA 患者大腿肌肉重度萎缩时，长收肌受累仍较轻，呈现“豁免”表现，该肌肉受累模式可能有助于与其他神经肌肉疾病鉴别诊断。

对肌肉脂肪浸润严重程度的进一步评估有半定量评分法和定量法。半定量评分法基于常规 MRI 扫描序列，将肌肉脂肪浸润程度人为分为 5 级（0 分：无脂肪浸润；1 分：<30% 脂肪浸润；2 分：30%~60% 脂肪浸润；3 分：>60% 脂肪浸润；4 分：全部肌肉均为脂肪所代替）^[29]。定量法可使用 MRI 设备供应商提供的脂肪定量序列，以测量肌肉脂肪分数（fat fraction, FF）。无论是半定量评分法还是定量法，均仅限于科研阶段，尚未常规应用于临床评价。

关于 SMA 患者脑组织影像改变的研究很少，只有少数报道。对 SMA 0 型和 1 型的个案报道显示，部分患者可见广泛的大脑半球皮层萎缩，有的患者可见广泛的白质萎缩，也有患者可见丘脑和壳核的异常信号^[30]。而关于成人型 SMA，一项研究比较了 25 例 SMA 3 型和 4 型患者与正常对照，患者与对照组之间皮层厚度、灰质体积及白质体积均无明显统计学差异，SMA 患者运动皮层灰质密度高于正常对照者，可能为代偿性改变^[31]。此外，成人 SMA 3 型或 4 型患者小脑的某些区域也有明显的萎缩^[32]。

关于 SMA 患者脊髓影像学改变的报道较少。有研究显示成人 SMA 患者的颈髓横截面积，与正常对照者之间有统计学差异，明显小于正常对照者^[31]；也有研究（包括儿童及成人，SMA 2 型和 3 型）结果显示 SMA 患者和正常对照者之间颈髓横截面积无统计学差异^[33]。

推荐意见：MRI 可用于 SMA 患者肌肉萎缩程度、病情进展的客观评估手段，在积累更多数据后，有望用于临床评估（Ⅲ级推荐，D 级证据）。

在影像学评估方面，关于 SMA 患者神经系统影像改变的研究有限，病例数较少，有待于进一步研究。

（本部分执笔人：王凤丹 宋兰 有慧）

6.3 心理医学科诊疗管理

由于关于 SMA 相关精神心理监测和管理的参考

文献有限,因此本部分内容的形成主要是参考其他慢性疾病的精神心理问题制定。本内容强调支持性、资源取向心理治疗的原则,重视患者、医生的感受,以及医患关系体验。

对 SMA 患者及其家人的全面照顾和护理须包括对其精神心理健康的监测和管理。综合心理管理应解决患者社会和认知发展、生活质量,以及影响患者家庭功能的因素,具体需求根据患者年龄和 SMA 亚型而异。在 SMA 管理团队中应当配备心理健康方面的临床医生,包括神经科、精神科、营养科、运动康复科等,以及在帮助慢性疾病患者方面有专业经验的心理治疗师和社会工作者等。

6.3.1 基本心理监测和管理

基本心理监测和管理包括^[34]:在患者疾病诊断前、刚刚获得疾病诊断后、治疗过程中、以及疾病发生进展等关键时间节点上进行心理评估;在各科就诊过程中,注意评估患者精神心理健康水平和生活质量;非精神科医生可以使用结构化评估工具,对患者完成心理评估,例如,9项患者健康问卷(patient health questionnaire-9, PHQ-9)、7项广泛性焦虑障碍量表(generalized anxiety disorder-7, GAD-7)、90项症状清单(symptom check list 90, SCL-90)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)等。在条件许可的情况下,可以考虑使用 MINI 对患者进行精神心理测评。对于评分异常者,鼓励转诊精神科;同时关注患者家属(父母、兄弟姐妹等)及照护者的心理健康状况。

推荐意见: SMA 患者及家庭需在诊断关键时间点及长期随诊治疗过程中进行心理监测和管理,常规结构化评估工具发现异常者,建议转诊精神科(Ⅱ级推荐, D 级证据)。

6.3.2 不同年龄和亚型 SMA 患者的精神心理特点

6.3.2.1 SMA 儿童、青少年患者 儿童和青少年处于认知、心理逐步发育成熟的特殊时期,给予心理治疗前,需充分了解这一年龄段患者的精神心理特点。

(1) 关注 SMA 儿童的认知发展和社会功能。SMA 患儿出现运动障碍往往早于其智力、行为和语言发育,运动障碍所导致的活动受限,可能进而影响儿童的精神心理及社会认知的发展^[12]。但有研究显示,部分 SMA 1~3 型患儿的认知功能与正常儿童并无显著差异,其原因可能在于 SMA 患者通过培养以环境为中介的认知技能,弥补了身体缺陷造成的限

制。也有研究显示, SMA 1 型患儿注意力和执行功能受损风险可能更大。因此,对患儿进行综合性神经心理监测是十分必要的,监测内容可包括:标准化神经心理学测试,以及针对患儿的认知发展、学习技能、社会功能、情绪调整和行为调节能力进行访谈评估。基于以上评估结果,并结合患儿的综合医学情况,及时为患儿制订适合患儿需求和目标的家庭或学校教育计划,提供可适应的教育环境,包括提供必要的设备,配备相应的护理人员和技术,保证交通便利性等。定期由临床医生、校医务人员和患者家属共同维护更新,以保证患儿更好地向成年期过度。

(2) 舒缓治疗服务。将舒缓治疗服务纳入 SMA 患儿日常护理^[12-13]。在医疗护理过程中,应考虑并尊重患儿的情绪感受。例如,腰椎穿刺前、中、后往往会出现应激反应、焦虑反应或恐惧,可实施特定的支持性心理干预,包括通过聆听孩子喜爱的童话故事或卡通主题音乐,进行情境游戏和有趣的谜语测验等,分散注意力,可有效减轻儿童及父母的焦虑,也可采用正念治疗,帮助儿童缓解焦虑,减轻疼痛。

(3) 临终关怀。为处于临床终末期的 SMA 患儿提供临终关怀的基础在于患儿的症状管理和对患者及其家庭的心理支持^[35]。通常,呼吸困难及疼痛管理、营养和体位护理是患儿临终时主要临床需求,应当积极加强干预,缓解患儿痛苦,必要时可提高药物剂量及给药频率。如对症治疗在减轻痛苦方面无效,则可考虑深度舒缓镇静。此时为患儿家属提供心理支持至关重要。在心理方面,可使用遗愿清单等技术,和患者交流临终前的愿望,例如,穿什么衣服、是否有外出旅行的愿望及牵挂的事情和心愿等。此外,应与患者提前交流对有创治疗和抢救的态度。考虑到患儿如果在家中死亡,对家庭成员的心理影响可能更加持久,且没有医护人员支持,患儿父母在情感上更难承受,可与患儿及其家属交流,提前选择患儿死亡的地点。

此外,应为家属提供居家护理方面的相关资源和训练,如吸痰、体位护理等培训。

6.3.2.2 SMA 成人患者 SMA 成人患者的心理健康水平可通过增加患者的社会参与及对基本心理需求的满足来提升。其中,基本心理需求包括自主性(如有限的独立性,可过自主的生活)、社会相关性(如社会发展、耻辱感)、能力(如自我控制、自信、有社会价值)等^[36]。在尝试帮助患有慢性、威胁生命

的躯体疾病患者时，应采取以支持性的、资源取向心理干预为主的治疗方法，帮助患者发现资源，解决问题，获取支持，有效满足自身需求，如资源清单技术。条件允许的情况下，可在精神心理专业人员的带领下，开展患者或患者家属群体间的相互支持，如互助会、团体治疗等。

6.3.2.3 SMA 患者家属及照护者 在儿童患者中，应关注患病儿童的兄弟姐妹群体^[37]。研究显示，该群体出现行为问题、低自尊、社会孤立和出现抑郁、焦虑等心理障碍的风险增加，原因可能包括对父母照顾患儿的不满、过多的家庭责任等。医生应在家庭背景下理解疾病对 SMA 患儿及其兄弟姐妹的不同影响。SMA 是一种逐渐致残的疾病，需要所有家庭成员进行危机管理和心理干预，帮助家庭成员应对家人丧失功能的悲痛及可能早逝的预期。非精神心理科医生可以使用各类心理评估工具，如 PHQ-9、GAD-7 等情绪筛查工具、事件影响量表等评价亲人患病对家属心理的影响，以及自尊和社会孤立问题的相关筛查工具，评价相关心理指标^[35]。

SMA 患者照顾者的心理困扰和负担感与患者的疾病特征（即身体和行为问题）有关，也与照护者自身特征有关，如其应对方式、是否发现照护中的积极意义等。随着疾病进展，SMA 患者对照护者的心理和生理需求增加，照护者必须承担责任，接受亲人的疾病和即将离世的现实。此外，还可能面临缺乏相关知识和技能的问题，如沟通疾病和死亡、处理患者行为变化、处理自己情绪或表达自己的界限等。

当对照护者进行心理干预时，可以采用一般性心理支持、资源取向心理干预，以及接纳和承诺认知行为疗法等，鼓励照护者明确生活中的重要价值和意义，以帮助其更好地适应现实情况、继续生活，并提升心理健康水平。

推荐意见：针对不同年龄、不同病情阶段的患者及其家庭成员不同的心理需求，给予支持，有利于提高 SMA 家庭的整体生活质量（Ⅱ级推荐，D 级证据）。

（本部分执笔人：姜忆南 洪霞）

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（王昱）；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 (肖毅、罗金梅); 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 (于世寰); 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 (王革莉); 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、陈唯韪); 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 (王锴); 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 (张琬); 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] Zhang J, Wang Y, Ma D, 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.
- [2] Lin Y, Lin C, Yin X, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in China using DNA mass spectrometry [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1255.
- [3] Werdnig G. Die frühinfantile progressive spinale Amyotrophie [M]. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Berlin, 1894, 26: 707-744.
- [4] Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11. 2-13. 3 [J]. *Nature*, 1990, 344: 540-541.
- [5] Melki J, Abdelhak S, Sheth P, et al. Gene for chronic proximal spinal muscular atrophies maps to chromosome 5q [J]. *Nature*, 1990, 344: 767-768.
- [6] Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterisation of a spinal muscular atrophy-determining gene [J]. *Cell*, 1995, 80: 155-165.
- [7] 北京医学会罕见病分会, 北京医学会医学遗传学分会, 北京医学会神经内科分会, 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.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. 脊髓性肌萎缩症的临床实践指南 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37 (3): 263-268.
- [10] 脊髓性肌萎缩症胚胎着床前遗传学检测专家共识编写组. 脊髓性肌萎缩症的胚胎着床前遗传学检测专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39 (2): 129-134.
- [11] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22 (8): 1027-1049.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Munsat TL. Workshop report: international SMA collaboration [J]. *Neuromuscul Disord*, 1991, 1: 81-83.
- [15] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51 (2): 157-167.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19 (4): 317-325.
- [19] Gavrilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19 (2): 464-475.
- [20] 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.
- [21] Prior TW. Spinal muscular atrophy: a time for screening [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22 (6): 696-702.

- [22] Committee on Genetics. Committee opinion No. 691: carrier screening for genetic conditions [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129 (3): e41-e55.
- [23] Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (5): 443-452.
- [24] Marasco LE, Dujardin G, Sousa-Luís R, et al. Counteracting chromatin effects of a splicing-correcting antisense oligonucleotide improves its therapeutic efficacy in spinal muscular atrophy [J]. *Cell*, 2022, 185 (12): 2057-2070, e15.
- [25] 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.
- [26] 姜源, 夏雨, 李海冰, 等. 脊髓性肌萎缩症患者肺功能分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37 (12): 914-919.
- [27] Ortolan P, Zanato R, Coran A, et al. Role of radiologic imaging in genetic and acquired neuromuscular disorders [J]. *Eur J Transl Myol*, 2015, 25 (2): 5014.
- [28] Chan WP, Liu GC. MR imaging of primary skeletal muscle diseases in children [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179 (4): 989-997.
- [29] Mercuri E, Cini C, Counsell S, et al. Muscle MRI findings in a three-generation family affected by Bethlem myopathy [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2002, 6 (6): 309-314.
- [30] Masson R, Brusa C, Scoto M, et al. Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type 1: a scoping review [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63 (5): 527-536.
- [31] Querin G, El Mendili MM, Lenglet T, et al. The spinal and cerebral profile of adult spinal-muscular atrophy: a multimodal imaging study [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21: 101618.
- [32] de Borja FC, Querin G, França MC Jr, et al. Cerebellar degeneration in adult spinal muscular atrophy patients [J]. *J Neurol*, 2020, 267 (9): 2625-2631.
- [33] Stam M, Haakma W, Kuster L, et al. Magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord in spinal muscular atrophy [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 102002.
- [34] Laufersweiler-Plass C, Rudnik-Schneborn S, Zerres K, et al. Behavioural problems in children and adolescents with spinal muscular atrophy and their siblings [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2003, 45 (1): 44-49.
- [35] Stefania LF, Cristina F, Maria S, et al. Intrathecal administration of Nusinersen in type 1 SMA: successful psychological program in a single Italian center [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39 (11): 1961-1964.
- [36] Ropars J, Peudénier S, Genot A, et al. Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA) [J]. *Arch de Pediatr*, 2020, 27 (7S): 7S45-7S49.
- [37] Fischer MJ, Asselman FL, Kruitwagen-Van Reenen ET, et al. Psychological well-being in adults with spinal muscular atrophy: the contribution of participation and psychological needs [J]. *Disabil Rehabil*, 2020, 42 (16): 2262-2270.

(收稿: 2023-01-04 录用: 2023-01-18)

(本文编辑: 郝恺雯)