

- Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(6): e169-e175.
- [44] DORIS F, ROLF S, HORST B, et al. Recombinant activated Factor VII as a hemostatic agent in very low birth weight preterms with gastrointestinal hemorrhage and disseminated intravascular coagulation [J]. J Pediatr Hematol, 2008, 30(5): 337-342.
- [45] STEPHANIE M J. Hematuria in the newborn [J]. Clinics in perinatology, 2014, 41(3): 591-603.
- [46] PAUL M, CHAN A K C, GOLDENBERG N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children; antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e737-e801.
- [47] RESONTOC L P R, YAP H K. Renal vascular thrombosis in the newborn [J]. Pediatric nephrology, 2016, 31(6): 907-915.
- [48] ALEX V, NOLD M F, INA M B. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management [J]. Vascular health and risk management, 2008, 4(6): 1337-1348.
- [49] ABDULLAH W Z, RUSMAWATI I, ARIFFIN N, et al. Developmental haemostasis for factor V and factor VIII levels in neonates; a case report of spontaneous cephalhaematoma [J]. Fetal and pediatric pathology, 2013, 32(2): 77-81.
- [50] HANMOD S S, JESUDAS R, KULKARNI R, et al. Neonatal hemostatic disorders: issues and challenges [J]. Seminars in thrombosis and hemostasis, 2016, 42(7): 741-751.
- (编辑:杨丹)
- (收稿日期:2020-04-11 修回日期:2020-05-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.015

• 综述 •

儿童型脊髓性肌萎缩症诊治研究进展

杨贇滢 综述,洪思琦 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R746.4

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)12-0055-04

Progress of Diagnosis and Treatment of Spinal Muscular Atrophy in Children

Yang Yunying, Hong Siqi (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是婴幼儿时期最常见的致死性神经遗传性疾病。该病为常染色体隐性遗传,主要致病基因位于 5q 11-13 上的 SMN(survival motor neuron)基因。该致病基因的人群携带率 1/50~1/42, SMA 的人群发病率为 1/10 000~1/6 000。SMA 病变主要累及脊髓前角 α 运动神经元,临床上主要以肌无力、肌张力下降、肌萎缩、腱反射减弱或消失为主要表现,通常近端重于远端,下肢重于上肢,疾病呈对称性进展,最终丧失运动能力,可导致死亡。本文就该疾病的生物学标志与临床分型、药物治疗、治疗评估作一综述,以便广大医疗工作者对该疾病有更深入的认识。

1 SMA 的生物学标志与临床分型

自 SMA 命名以来,该病的诊断与分型一直以临床表现为主。近年来,因 SMN 基因检测的敏感性及阳性率分别为 95%、100%,已成为该病的一线诊断方法^[1]。约 95% 的 SMA 患者存在 SMN1 第 7 和(或)第 8 外显子的纯合缺失,只有约 5% 的患者为复合杂合突变。SMN2 为 SMN1 的同源基因,两者只存在 5 个碱基的差别。由于 SMN2 基因外显子 7 上第 6 位碱基 C>T 的突变差异破坏了 SMN2 基因外显子剪接增强子结构,导致约 90% 的 SMN2 premRNA 外显子 7

被错误剪接掉,最终编码出大量不稳定、易被降解的截短蛋白和少量的全长蛋白。

临床上根据 SMA 患者的发病年龄及最大运动能力将其分为 4 型或 5 型,含或不含 1a、1b、1c、3a、3b 的亚型^[1-2]。不同类型间临床表现不一致,严重程度也差异显著,其中 1 型 SMA 患儿最为严重,多在 2 年内死亡,2、3 型患儿病死率低但容易并发各种畸形。随着 SMN2 拷贝数与疾病的严重程度呈负相关的不断证实,新的分型将 SMN2 拷贝数纳入分型标准^[2-5],见表 1。但 SMN2 基因拷贝数也并非 SMN1 基因的唯一修饰物^[6]。位于 5q13 区域的神元凋亡抑制蛋白(neuronal apoptosis inhibitory protein, NAIP)通过阻断 caspase-3 和 caspase-7 的激活而抑制细胞凋亡,而该基因的缺失则使得神经元过度凋亡。NAIP 基因的缺失也被证实与 SMA 严重程度呈负相关^[7-10],而同位于 5q13 区域上的 GTF2H2 基因(general transcription factor II h subunit 2,通用转录因子 II H2)与 NAIP 基因呈正相关,因此在一程度也可影响 SMA 的严重程度^[11]。尤其当 SMN1-SMN2-NAIP 三者联合缺失时,SMA 发病年龄更早、病死率更高^[12]。磷酸化神经丝重链(phosphorylated neurofilament heavy chain, pNF-H)是一种神经元特异性细胞骨架结构蛋白,在轴突损害时可被释放入血浆和脑脊液,能够反映 1 型 SMA 疾病活动程

度及治疗反应^[13-14],血浆和脑脊液 pNF-H 浓度与疾病严重程度呈正相关^[14],神经丝轻链(neurofilament light chain, NL-F)也有类似报道^[15],但两者对 2、3 型 SMA 疾病治疗反应的指导意义不强^[16-17]。血肌酐水平可反映 SMA 严重程

度,病情越重,血肌酐水平越低^[18]。也有动物实验表明,SMA 小鼠存在睾丸发育不良、生殖功能减退表现^[19],少许男性 SMA 患者也有睾丸功能低下的报道,但性激素水平监测作为该疾病的生物标志有待进一步研究。

表 1 脊髓性肌萎缩症的临床分型

类型	发病时间	最大运动能力	病死时间	临床表现	SMN2 拷贝数
1 型					
1a 型(0 型)	生后	呼吸机辅助	<1 个月	关节挛缩、严重肌张力低下、早期呼吸衰竭	1
1b 型	0~3 个月	不能独坐	<2 岁	头控无力、肌无力、咳嗽无力、口腔分泌物处理差	2~3
1c 型	3~6 个月	不能独坐	<2 岁	正常抬头、支撑下独坐、肌无力、咳嗽无力	2~3
2 型	7~18 个月	不能独走	>2 岁	运动发育延迟、脊柱侧弯、关节畸形	2~4
3 型					
3a 型	18 个月~3 岁	正常行走	成年	逐渐丧失行走能力、脊柱侧弯	3~4
3b 型	>3 岁	正常行走	成年	逐渐丧失行走能力、脊柱侧弯	5
4 型	>21 岁	正常行走	成年	多变的、轻微的肌无力	4~6

注: *0 型=1a 型

2 药物治疗

SMA 患者除肌无力外,多有呼吸系统受累,SMA 1 型、2 型的病例早期即可有心脏、肝脏、骨骼等受累,男性可有泌尿生殖系统受累,部分还表现有凝血功能异常^[20]。近两年国内外研究者也制定了 SMA 综合管理共识^[5,21-22],主要包括营养支持、呼吸支持、康复训练、矫正继发性的骨关节畸形、预防感染等。呼吸道管理及营养支持在提高 SMA 1 型患儿生存率成效显著^[23-24]。

针对 SMN1 基因缺失致 SMN 蛋白合成减少的病因,提高 SMN 蛋白表达是 SMA 最根本、最有前景的治疗策略。目前主要的研究方向有:(1)通过 SMN2 基因间接提高 SMN 蛋白表达;(2)SMN1 基因替代治疗直接提高 SMN 蛋白表达;(3)其他非提高 SMN 蛋白表达的方法。

2.1 基因修饰与基因治疗

Nusinersen 是一种反义寡核苷酸,通过阻断 SMN2 基因内含子 7 剪接沉默子 N1 序列(ISS-N1)与 hnRNP A1/A2 结合的方式保留第 7 外显子,提高全长 SMN 蛋白的表达。20 例 SMA 1 型受试者经过 Nusinersen 鞘内注射治疗 18 个月后,在 Hammersmith 婴儿神经功能测验第 2 部分(HINE2)、婴儿神经肌肉病测验(CHOP-INTEND)等量表评分以及腓神经 CMAP 中均有不同程度的改善。所有治疗者 CHOP-INTEND 量表评分平均提高 11.5 分,腓神经 CMAP 波幅较基线明显改善,13 例患儿实现 HINE2 评分的提高^[25]。对 28 例晚发型(2 型、3 型)的 SMA 患者为期 3 年的随访发现,经 Nusinersen 治疗后 2 型、3 型 SMA 患者 Hammersmith 运动功能评测扩展版(HFMSE)评分分别平均提高 10.8 分、1.8 分,SMA 2 型患者得 ULM 评分平均提高 4.0 分,SMA 3 型患者在 6 min 步行测验(6MTW)中平均提高 92 m,Nusinersen 或许对 SMA 的运动功能存在持续改善作用^[26]。对 25 例症状前即诊断并治疗的 SMA 患者为期 2.9 年(中位数)的随访,早期即予以 Nusinersen 治疗的患者,在 WHO 运动里程碑中均可实现独坐,88%可以实现独走,HINE 2 评分平均提高 26.0 分,CHOP-INTEND 评分上都远超过自然病史者,CMAP 波幅也趋于稳定而非下降,pNF-H 水平也由持续高

水平迅速下降,安全性及耐受性也再次得到证实^[14]。在自 2016 年以来,该药先后被美国、欧洲、加拿大批准用于脊髓性肌萎缩症的治疗,并于 2019 年在中国正式上市。

Zolgensma 是 SMA 的首个基因治疗药物,主要通过 AAV(腺病毒)介导引入外源性 SMN 基因,直接增加体内 SMN 蛋白的表达。II 期临床试验显示,经过 Zolgensma 治疗的 1 型 SMA 患者中(根据年龄及 CHOP-INTEND 评分:<3 月龄且运动评分低下为第 1 组,>3 月且运动评分低下为第 2 组,<3 月但运动评分高为第 3 组),第 1 组 CHOP-INTEND 评分提高近 20 分,较第 2 组更早实现独坐,第 3 组患儿的运动评分接近满分(60.3 分)^[27]。治疗后的 SMA 患者在肺炎的患病率、营养支持及住院需求方面也明显下降^[28]。2019 年 5 月经过美国 FDA 批准用于 1 型 SMA 的治疗。

Risdiplam(RG7916、RO7034067)是一种口服给药的小分子 SMN2 前 mRNA 剪接修饰剂,可以增加 SMN2 在中枢神经系统和外周器官中分布并增加 SMN 蛋白浓度^[29]。该药已完成 I 期临床试验^[30],25 名 18~45 岁间健康成年男性参与试验,最终结果证实 Risdiplam 受食物及肝酶影响小,组织分布好,安全性及耐受性好。目前 II 期临床试验仍在进行中,包括针对 SMA 1 型的 FIREFISH 试验,2 型、3 型的 SUNFISH 试验、JEWELFISH 试验和 RIANBOWFISH 试验。FIREFISH 研究第 1 部分中期结果,经 Risdiplam 治疗 8 个月后的 SMA 1 型患者,有 8 例的 CHOP INTEND 评分>40 分,3 例实现无辅助独坐,19 例生存^[31]。SUNFISH 的第 1 部分结果,经 Risdiplam 治疗后 12 个月 2 型、3 型患者,按年龄分为 2~11 岁组、12~25 岁组,其运动功能评价量表(MFM32)评分各自增加 3.47 分、1.64 分^[32],且所有患者 SMN 全长蛋白较基线提高 2 倍^[31]。基于以上临床试验的良好效益及安全性,现已提交美国 FDA 快速审批。

Exspe U1snRNAs 是一种特异性作用于外显子的小分子 RNA,通过 AAV9 病毒介导与 SMA 缺失的第 7 外显子下游的内含子序列相结合,使 7 号外显子得以保留,提高 SMN 蛋白水平,改善 SMA 症状,可作为潜在的药物治疗靶点^[33]。最近一项小鼠实验表明,经 AAV9-ExspeU1sma 转基因治疗的小鼠无论在轻症、重症者都改善明显,轻症者可以恢复其尾巴的长度、延长尾巴坏死的时间,重症者可明显延长生存

时间(219 d vs 10 d)^[34]。目前该药研发尚停留在动物实验阶段。

α -COP 是一种位于 COP I(I 型被膜小泡)复合体上的七肽蛋白,主要参与细胞高尔基体向内质网转运的过程。动物实验显示, α -COP 通过维持 SMN 蛋白原有表达水平及修复 COPI 复合体的功能而改善疾病严重程度^[35]。

2.2 其他药物

沙丁胺醇也可通过激活 β_2 肾上腺素能受体-PKA 途径抑制泛素介导的 SMN 降解,增加全长蛋白表达,持续性口服沙丁胺醇治疗可提高患儿外周血中 SMN2 全长蛋白水平,改善其运动能力^[36],其中呼吸肌的功能和力量亦可明显增强^[37]。

Olesoxime(TRO19622)是胆固醇类化合物,通过减少凋亡因子的释放而实现神经保护和神经再生。目前 II 期临床试验通过对 165 例 SMA 患者 2 型、3 型进行为期 24 月的治疗随访,发现 Olesoxime 治疗组在 MFM 量表 D1+D2 评分高于对照组($P<0.05$),同时其安全性及耐受性再次得以证实^[38]。

左乙拉西坦是一种抗癫痫药,可通过抑制神经细胞凋亡,恢复细胞线粒体功能,减轻 SMA 患儿的临床症状,提示可作为 SMA 辅助治疗的候选用药,但该研究尚处于细胞研究阶段^[39]。

3 治疗评估

对于 1 型 SMA 患儿,常用生存时间、CHOP-INTEND 量表、HINE2 量表评估其治疗效果^[26-27]。费城儿童医院 CHOP-INTEND 是针对 1 型 SMA 设计的运动评估量表,主要包括 16 个项目(0~64 分)^[40],可以反映患儿疾病严重程度^[41]。HINE2 主要用于评估患儿的发育,适用于 2~24 月龄儿,包括抬头、独坐、抓握、蹬踢、翻身、爬行、站立、行走 8 个项目^[42]。而 HFMSE、运动功能评价量表(MFM)评分常被用于 2 型、3 型 SMA^[43]。HFMSE 包括 33 个项目,每个项目 0~2 分,总分 66 分,常作为临床试验的衡量标准之一。一项基于患者、家长的问卷调查肯定了其可行性及有效性^[44]。MFM 根据项目不同又可分为 MFM32、MFM20 两类,后者更适合小于 6 岁的评估^[45]。对能够实现随意走动的 3 型 SMA,6MWT、修订后上肢量表评估(RULM)以及生活质量问卷也被推荐使用^[46],其中 6MWT 还可反映患儿的最大运动能力^[47]。同时肌电图的 CMAP 及 MUNE 可间接反映 SMA 的治疗效果^[48],但因其具有有创性且耐受性差,不建议临床广泛开展。

4 展望

脊髓性肌萎缩症作为一种罕见的、高致死性的单基因遗传病,部分发达国家将其纳入新生儿筛查,但由于我国人口基数大、经济发展水平欠均衡、筛查成本较高,暂未纳入新生儿筛查。有 SMA 家族史的家庭,建议完善产前基因诊断,以提高优生优育。由于 *SMN1* 基因纯合突变是 SMA 主要的致病机制,*SMN2*、*NAIP* 等修饰基因被报道与疾病的严重程度相关,早期基因检测既有助于疾病早期诊断,也有助于预测疾病的严重程度。Nusinersen 等药物治疗虽已进入国内临床,但因其经济负担尚未得到广泛应用,多学科综合

管理仍是我国 SMA 患者的主要治疗方案。早期生物标志物的出现是否会导致新的发病模式的发现、是否会引起临床分型的调整,仍有待进一步的观察随访,基因修饰及基因治疗药物的安全性及有效性也有待进一步证实。

参考文献:

- [1] WANG C H, FINKEL R S, BERTINI E S, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy [J]. J Child Neurol, 2007, 22(8): 1027-1049.
- [2] BERTINI E, BURGHESE A, BUSHBY K, et al. 134th ENMC International Workshop: outcome measures and treatment of spinal muscular atrophy, 11-13 February 2005, Naarden, the Netherlands [J]. Neuromuscul Disord, 2005, 15(11): 802-816.
- [3] PECHMANN A, KIRSCHNER J. Diagnosis and new treatment avenues in spinal muscular atrophy [J]. Neuropediatrics, 2017, 48(4): 273-281.
- [4] ZERRES K, RUDNIK-SCHÖNEBORN S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications [J]. Archives of neurology, 1995, 52(5): 518-523.
- [5] MERCURI E, FINKEL R S, 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.
- [6] KOLB S J, KISSEL J T. Spinal muscular atrophy: a timely review [J]. Arch Neurol, 2011, 68(8): 979-984.
- [7] FANG P, LI L, ZENG J, et al. Molecular characterization and copy number of *SMN1*, *SMN2* and *NAIP* in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16: 11.
- [8] HE J, ZHANG Q J, LIN Q F, et al. Molecular analysis of *SMN1*, *SMN2*, *NAIP*, *GTF2H2*, and *H4F5* genes in 157 Chinese patients with spinal muscular atrophy [J]. Gene, 2013, 518(2): 325-329.
- [9] AHN E J, YUM M S, KIM E H, et al. Genotype-phenotype correlation of *SMN1* and *NAIP* deletions in Korean patients with spinal muscular atrophy [J]. J Clin Neurol, 2017, 13(1): 27-31.
- [10] 曾光群, 郑虹, 成静, 等. 脊髓性肌萎缩症患儿 *SMN* 和 *NAIP* 基因拷贝数分析及携带者筛查 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(2): 152-155.
- [11] 方萍, 钟泽艳, 李亮. *GTF2H2* 基因变异体与脊髓性肌萎缩症的相关性 [J]. 广东医学, 2016, 37(10): 1467-1470.
- [12] ZHANG Y, H E J, ZHANG Y, et al. The analysis of the association between the copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein genes and the clinical phenotypes in 40 patients with spinal muscular atrophy: observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(3): e18809.
- [13] DARRAS B T, CRAWFORD T O, FINKEL R S, et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(5): 932-944.
- [14] DE VIVO DC, BERTINI E, SWOBODA K J, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study [J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29(11): 842-856.
- [15] OLSSON B, ALBERG L, CULLEN N C, et al. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen [J]. J Neurol, 2019, 266(9): 2129-2136.
- [16] WURSTER C D, STEINACKER P, GÜNTHER R, et al.

- Neurofilament light chain in serum of adolescent and adult SMA patients under treatment with nusinersen [J]. *J Neurol*, 2020, 267 (1): 36-44.
- [17] WURSTER C D, GÜNTHER R, STEINACKER P, et al. Neurochemical markers in CSF of adolescent and adult SMA patients undergoing nusinersen treatment [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12. doi: 10.1177/1756286419846058.
- [18] ALVES C, ZHANG R, JOHNSTONE A J, et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2020, 94(9): e921-e931.
- [19] OTTESEN E W, HOWELL M D, SINGH N N, et al. Severe impairment of male reproductive organ development in a low *SMN* expressing mouse model of spinal muscular atrophy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20193.
- [20] WIJNGAARDE C A, HUISMAN A, WADMAN R I, et al. Abnormal coagulation parameters are a common non-neuromuscular feature in patients with spinal muscular atrophy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(2): 212-214.
- [21] FINKEL R S, MERCURI E, MEYER O H, 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.
- [22] 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.
- [23] FITZGERALD D A, DOUMIT M, ABEL F. Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1 [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2018, 28: 11-17.
- [24] OSKOU M, LEVY G, GARLAND C J, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1 [J]. *Neurology*, 2007, 69 (20): 1931-1936.
- [25] FINKEL R S, CHIRIBOGA C A, VAJSAR J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3017-3026.
- [26] DARRAS B T, CHIRIBOGA C A, IANNACCONE S T, 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.
- [27] LOWES L P, ALFANO L N, ARNOLD W D, et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 98: 39-45.
- [28] AL-ZAIDY S, PICKARD A S, KOTHA K, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(2): 179-185.
- [29] POIRIER A, WEETALL M, HEINIG K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2018, 6(6): e00447.
- [30] STURM S, GÜNTHER A, JABER B, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a *SMN2* splicing modifier [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(1): 181-193.
- [31] 利娟, 张成. 脊髓性肌萎缩症治疗临床研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(6): 385-392.
- [32] DANGOULOFF T, SERVAIS L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 1153-1161.
- [33] ROGALSKA M E, TAJNIK M, LICASTRO D, et al. Therapeutic activity of modified U1 core spliceosomal particles [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11168.
- [34] DONADON I, BUSSANI E, RICCARDI F, et al. Rescue of spinal muscular atrophy mouse models with AAV9-Exon-specific U1 snRNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(14): 7618-7632.
- [35] CUSTER S K, FOSTER J N, ASTROSKI J W, et al. Abnormal golgi morphology and decreased COPI function in cells with low levels of *SMN* [J]. *Brain Res*, 2019, 1706: 135-146.
- [36] TIZIANO F D, LOMASTRO R, ABIUSI E, et al. Longitudinal evaluation of *SMN* levels as biomarker for spinal muscular atrophy: results of a phase II b double-blind study of salbutamol [J]. *J Med Genet*, 2019, 56(5): 293-300.
- [37] KHIRANI S, DABAJ I, AMADDEO A, et al. Effect of salbutamol on respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 73: 78-87.
- [38] BERTINI E, DESSAUD E, MERCURI E, et al. Safety and efficacy of olesoxime in patients with type 2 or non-ambulatory type 3 spinal muscular atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(7): 513-522.
- [39] ANDO S, FUNATO M, OHUCHI K, et al. The protective effects of levetiracetam on a human iPSCs-derived spinal muscular atrophy model [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(7): 1773-1779.
- [40] GLANZMAN A M, MAZZONE E, MAIN M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability [J]. *Neuromuscul disord*, 2010, 20(3): 155-161.
- [41] GLANZMAN A M, MCDERMOTT M P, MONTES J, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) [J]. *Pediatr Phys Ther*, 2011, 23(4): 322-326.
- [42] HAATAJA L, MERCURI E, REGEV R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age [J]. *J Pediatr*. 1999, 135(2 Pt 1): 153-161.
- [43] MERCURI E, LUCIBELLO S, PERA M C, et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy: a retrospective observational study [J]. *Neurology*, 2019, 93(13): e1241-e1247.
- [44] PERA M C, CORATTI G, FORCINA N, et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 39.
- [45] DE LATTRE C, PAYAN C, VUILLEROT C, et al. Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94 (11): 2218-2226.
- [46] CHIRIBOGA C A. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy [J]. *Expert review of neurotherapeutics*, 2017, 17(10): 955-962.
- [47] DUNAWAY Y S, MONTES J, KRAMER S S, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(5): 836-842.
- [48] KARIYAWASAM D, D'SILVA A, LIN C, et al. Biomarkers and the development of a personalized medicine approach in spinal muscular atrophy [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 898.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-04-13 修回日期:2020-05-12)