

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.011.013

· 论著 ·

诺西那生钠注射液治疗儿童脊髓性肌萎缩症疗效观察

王寒, 张进红, 田晓瑜, 白艳, 于博, 王秀霞 (河北医科大学第二医院, 石家庄 050000)

[摘要]目的:探讨脊髓性肌萎缩症(SMA)患儿应用诺西那生钠注射液的临床疗效及安全性。方法:选取2022年1-6月于我院接受诺西那生钠鞘内注射治疗的SMA患儿26例,于治疗当天(T0)、第14天(T1)、第28天(T2)及第63天(T3)评估并比较Hammersmith扩展功能运动量表(HFMSE)、上肢模块修订版(RULM)、6分钟步行试验(6MWT)及不良反应发生情况。结果:与T0比较,T3时HFMSE评分升高[(20.69±14.64)分 vs. (23.38±15.69)分, $P<0.01$]。与T0比较,T3时RULM评分升高[(18.27±10.15)分 vs. (19.88±10.21)分, $P<0.05$]。结论:SMA患儿应用诺西那生钠注射液治疗后,HFMSE和RULM评分显著提高,近端肢体运动功能明显改善,且无明显不良反应发生。

[关键词]脊髓性肌萎缩症;诺西那生钠;Hammersmith扩展功能运动量表;上肢模块修订版

[中图分类号]R744.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)11-0047-03

Efficacy of Nusinersen Sodium Injection in the Treatment of Children with Spinal Muscular Atrophy

Wang Han, Zhang Jinhong, Tian Xiaoyu, Bai Yan, Yu Bo, Wang Xiuxia (The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] Objective: To probe into the clinical efficacy and safety of norcyclosporine sodium injection in the treatment of children with spinal muscular atrophy (SMA). **Methods:** From Jan. 2022 to Jun. 2022, 26 children with SMA who received intrathecal injection of nusinersen sodium in our hospital were enrolled. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) scores, Revised Upper Limb Module (RULM), and 6-Minute Walk Test (6MWT) and adverse drug reactions were evaluated and compared on the day of treatment (T0), the 14th day of treatment (T1), the 28th day of treatment (T2), and the 63rd day of treatment (T3). **Results:** Compared with T0, HFMSE scores at T3 was higher ((20.69±14.64) points vs. (23.38±15.69) points, $P<0.01$). Compared with T0, RULM scores at T3 was higher ((18.27±10.15) points vs. (19.88±10.21) points, $P<0.05$). **Conclusion:** The HFMSE and RULM scores and motor function of proximal limb are significantly improved after treatment with nocinazone sodium injection in children with SMA.

[Keywords] spinal muscular atrophy; nusinersen sodium; Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; Revised Upper Limb Module

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是一种罕见的遗传神经肌肉疾病, Werdnig于1891年首次报道SMA,其特征是脊髓前角运动神经元退化导致进行性肌肉无力^[1]。SMA类型较多,96%由于运动神经元存活基因1(SMN1)缺失或杂合突变导致肌肉萎缩和近端肌肉无力。本研究SMA特指由位于5q13的SMN1基因突变引起的常染色体隐性遗传的5q-SMA,发病率1/10 000,携带频率1/60~1/40^[2]。SMN2基因为SMN1旁系同源基因,也编码SMN蛋白,但由于异常剪接,SMN2产生的功能性SMN蛋白较少。因此SMN2拷贝数越高,补救途径生成的SMN蛋白的含量越多,患者症状越轻^[3]。根据患者发病年龄、最高生命里程碑及SMN2拷贝数,将SMA分为5种类型^[4-5]:(1)0型,产前发病并在生后几周内死亡;(2)1型,不能独立坐,1a型SMN2拷贝数为1,1b型SMN2拷贝数为2,1c型SMN2拷贝数为3;(3)2型,能独立坐但不能独立行走,SMN2拷贝数大部分为3;(4)3型,能独立行走,SMN2拷贝数大部分为3或4;(5)4型,成人期起病,SMN2拷贝数主要为4。

2019年SMA的特效药——诺西那生钠注射液在中国上市,诺西那生钠是一种反义寡核苷酸(ASO)。体外试验和SMA转基因动物模型试验显示,诺西那生钠注射液可促进SMN2信使核糖核酸转录本中外显子7的纳入以及全长SMN蛋白的产生^[6],对提高SMA患儿运动功能具有重要意义。由于诺西那生钠注射液不能穿过血脑屏障,必须鞘内注射使用。其作为全球首个SMA治疗药物^[7],以“天价药”闻名于世,高昂的药价是阻碍SMA治疗药物走进患者家庭的“拦路虎”,但目前我国已经将诺西那生钠注射液纳入医保。本研究为横断面研究,旨在观察2型及3型SMA患儿应用诺西那生钠注射液的治疗效果及安全性,为国内SMA精准治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2022年1-6月于河北医科大学第二医院儿科接受诺西那生钠鞘内注射治疗的SMA患儿26例。纳入标准:(1)年龄<14岁;(2)基因检测确诊为5q-SMA;(3)依

作者简介:王寒(2000.01-),女,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:pediatricwh@163.com。

通信作者:王秀霞(1967.08-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:wangxiuxia868@163.com。

据《脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识》^[4]中 SMA 分型方法诊断为 2 型或 3 型 SMA;(4)初次根据诺西那生钠注射液标准方案进行临床治疗;(5)于河北医科大学第二医院儿科定期随访并同意使用恰当量表对患儿进行常规功能评定,如 Hammersmith 扩展功能运动量表(HFMSE)、上肢模块修订版(RULM)、6 分钟步行试验(6MWT)。排除标准:(1)严重心、肺、肝、肾功能损伤;(2)有诺西那生钠注射液治疗史;(3)失访。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过医院电子病历系统收集患儿临床资料,包括一般情况(如性别、年龄、体质量、身高、发病年龄等)、体格检查、临床实验室检查(如血常规、尿便常规、肝肾功能、电解质、血脂、血糖、心肌酶、凝血常规、术前四项、25-羟基维生素 D 等)、脑脊液实验室检查、心电图和伴随药物的使用等。治疗当天(T₀)、第 14 天(T₁)、第 28 天(T₂)、第 63 天(T₃)分别进行运动评估,2 型 SMA 患儿采用 HFMSE、RULM 进行运动功能评估,3 型 SMA 患儿采用 HFMSE、RULM、6MWT 进行功能评估。HFMSE 是一种有效且可靠的 SMA 运动功能测量方法,包括滚动、独立坐或行走能力等项目,由 33 个项目组成,最高 66 分,分数越高表示功能越好^[8]。RULM 可用于测量 SMA 患儿上肢力量,包括更多与日常生活相关的活动,如提举重物等,共 20 个项目,最高 37 分,分数越高表示功能越好^[9]。6MWT 是一项动态运动评估,用于测量因疲劳导致的步行能力变化^[10]。评估均由 2 名训练有素的专业临床康复评估员分别进行,临床康复评估员对患儿信息不知情,独立获得所有测量值,最终计算平均总得分。

1.2.2 治疗方案

本研究采用治疗前后自身对照的方法,参照诺西那生钠注射液标准治疗方案,分别于 T₀、T₁、T₂、T₃ 单次鞘内注射 12 mg/5 mL 诺西那生钠注射液。

1.2.3 随访

通过入院观察及电话联系等方式,自 T₀ 随访至 T₃ 后 2 个月,观察不良反应发生情况。不良反应主要为腰椎穿刺术相关不良反应:神经系统疾病(如头痛)、胃肠疾病(如呕吐)、肌肉骨骼与结缔组织疾病(如腰痛)等。其次为腰椎穿刺术相关并发症:严重感染(如脑膜炎)、过敏反应(如荨麻疹)、皮疹及血管性水肿等^[11]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 21.0 软件,数据分布采用 Shapiro-Wilk 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 26 例 SMA 患儿,男 11 例(42.31%),女 15 例(57.69%),年龄(6.04±2.44)岁,随访时间(63.77±1.45)天。其中 2 型 SMA 患儿 21 例,3 型 5 例。

2.2 疗效观察

与 T₀ 比较,T₃ 时 HFMSE 评分升高($P < 0.01$)。与 T₀

比较,T₃ 时 RULM 评分升高($P < 0.05$),见表 1。以 HFMSE 评分提高 >3 分,RULM 评分提高 >2 分为有临床意义的改善。与 T₀ 比较,T₃ 时 HFMSE 评分平均提高了 2.69 分,其中评分提高 >3 分的 14 例(53.85%)。与 T₀ 比较,T₃ 时 RULM 评分平均提高了 1.62 分,其中评分提高 >2 分的 17 例(65.38%)。与 T₀ 比较,T₃ 时 HFMSE 评分提高 >3 分且 RULM 评分提高 >2 分的 7 例(26.92%)。在 2 例能够行走的患儿中,1 例患儿的 6MWT 评分从 T₀ 到 T₁ 增加了 22 m,另 1 例从 T₀ 到 T₁ 增加了 12 m。

表 1 患儿的随访观察指标 分

时间	HFMSE	RULM
T ₀	20.69±14.64	18.27±10.15
T ₃	23.38±15.69	19.88±10.21
<i>t</i>	-5.12	-2.60
<i>P</i>	<0.01	<0.05

2.3 不良反应

本研究中仅 2 例患儿出现腰背痛,考虑与腰椎穿刺术后相关,未观察到其他全身或局部不良反应。其余患儿规律注射诺西那生钠注射液治疗随访期间未观察到不良反应。

3 讨论

本研究中 2 型和 3 型 SMA 患儿应用诺西那生钠注射液治疗后,HFMSE 和 RULM 评分显著提高,运动功能显著改善,近端肢体功能得到恢复。

法国一项 123 例 1 型和 2 型 SMA 患儿应用诺西那生钠注射液治疗 1 年的真实世界研究表明,诺西那生钠注射液治疗 1 型和 2 型 SMA 患儿运动功能得到改善,且 87% 的患儿家长主观感受到患儿运动功能较前提升^[12]。遗憾的是,该研究未将 3 型患儿纳入其中。一项诺西那生钠注射液治疗 2 型和 3 型 SMA 患儿 2 年的研究表明,HFMSE 评分较治疗前明显提高^[13]。一项关于 15 例 1 型、2 型、3 型 SMA 患儿的研究显示,诺西那生钠注射液治疗可提高 SMA 患儿运动功能且安全性良好^[14],进一步证明诺西那生钠注射液治疗的有效性。

与其他研究比较,本研究的优势在于纳入了较多中国 SMA 患儿。运动功能评估时发现患儿治疗后近端肢体功能改善更显著,对患儿的康复训练具有指导意义。部分 SMA 患儿由于肌肉无力骨骼代偿运动导致脊柱侧弯及胸廓变形,为减少患儿痛苦并保证药物正确注射,采用 B 超引导下腰椎穿刺术,请胸外科会诊根据侧弯角度建议是否使用脊柱矫形器或行外科手术治疗,制定个体化治疗措施,实现多学科综合治疗。

诺西那生钠注射液采用腰椎穿刺术鞘内注射的给药方式,穿刺部位存在皮肤感染或炎症区域不能注射药物。根据患儿的临床状况,必要时采用镇静后给药。根据患儿脊柱侧弯情况,可考虑使用超声引导鞘内给药,给药全过程严格遵循无菌操作原则。术后密切观察是否有不良反应(如头痛、呕吐、脑膜炎、荨麻疹、皮疹及血管性水肿等)的发生。国内外研究表明 SMA 患儿进行

诺西那生钠注射液鞘内注射后,出现的不良反应多为腰椎穿刺术所引起,如恶心呕吐、乏力、腰背痛^[12,14]。同时,本研究中 24 例患儿对鞘内给药耐受良好,仅有 2 例患儿出现腰背痛,没有观察到其他全身或局部不良反应,提示诺西那生钠注射液治疗相对安全。

本研究具有一定的局限性,治疗随访时间较短,仍需要定期随访研究诺西那生钠注射液的长期疗效。国家医保局将诺西那生钠注射液纳入医保范畴,明显减轻了患儿家长的经济负担,为 SMA 患儿长期使用该药治疗创造了条件。

综上所述,SMA 患儿应用诺西那生钠注射液治疗后,HFMSE 和 RULM 评分显著提高,运动功能明显改善。诺西那生钠注射液药物治疗相对安全,为国内 SMA 精准治疗提供了参考。

参考文献:

[1] DARRAS B T. Spinal muscular atrophies [J]. Pediatric clinics of North America, 2015, 62(3): 743-766.
 [2] MUNSAT T L, DAVIES K E. International SMA consortium meeting [J]. Neuromuscular disorders, 1992, 2(5-6): 423-428.
 [3] LUNN M R, WANG C H. Spinal muscular atrophy [J]. Lancet, 2008, 371: 2120-2133.
 [4] 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.
 [5] KOLB S J, KISSEL J T. Spinal muscular atrophy: a timely review [J]. Archives of neurology, 2011, 68(8): 979-984.
 [6] 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, 88(10063):

3017-3026.
 [7] MERCURI E, DARRAS B T, CHIRIBOGA C A, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy [J]. The New England journal of medicine, 2018, 78(7): 625-635.
 [8] O'HAGEN J M, GLANZMAN A M, MCDERMOTT M P, et al. An expanded version of the Hammersmith functional motor scale for SMA II and III patients [J]. Neuromuscular disorders, 2007, 17(9-10): 693-697.
 [9] MAZZONE E S, MAYHEW A, MONTES J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module [J]. Muscle & nerve, 2017, 55(6): 869-874.
 [10] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床规范应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(5): 432-442.
 [11] 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-e506.
 [12] AUDIC F, DE LA BANDA M, BERNOUX D, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study [J]. Orphanet journal of rare diseases, 2020, 15(1): 148.
 [13] MARIKA P, GIORGIA C, MARIA C P, et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2022, 9(3): 404-409.
 [14] 毛姗姗,冯艺杰,徐璐,等. 诺西那生钠修正治疗儿童脊髓性肌萎缩症随访分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(7): 688-693.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-07-01 修回日期:2022-09-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.011.014

· 论著 ·

2%克立硼罗软膏治疗儿童轻中度特应性皮炎疗效观察

浦洁,吴维,李智洁,丁兰,杨挺(无锡市儿童医院,江苏无锡 214023)

[摘要]目的:评估 2%克立硼罗软膏治疗儿童轻中度特应性皮炎的疗效和安全性。方法:84 例轻中度儿童特应性皮炎随机分为治疗组 47 例和对照组 37 例,分别接受 2%克立硼罗软膏+润肤剂和单用润肤剂治疗,疗程为 4 周,比较两组患儿有效率和瘙痒改善程度。结果:治疗组和对照组的有效率分别为 72.34%和 27.03%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组瘙痒评分较对照组改善明显,尤以夜间瘙痒和动态瘙痒评分改善为主。治疗组瘙痒改善率 63.83%,明显高于对照组的 13.51%。药物不良反应少见,仅为一过性局部刺激。结论:2%克立硼罗软膏治疗儿童轻中度特应性皮炎安全有效。

[关键词]特应性皮炎;儿童;克立硼罗;疗效评价;安全性

[中图分类号]R758

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)11-0049-04

Efficacy of 2% Crisaborole Ointment in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis in Children

Pu Jie, Wu Wei, Li Zhijie, Ding Lan, Yang Ting (Wuxi Children's Hospital, Jiangsu Wuxi 214023, China)

作者简介:浦洁(1976.06-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿童皮肤病临床工作,E-mail:wxpujie@126.com。

通信作者:杨挺(1976.04-),男,大学本科,主任医师,主要从事儿童皮肤病临床工作,E-mail:15161515100@163.com。