

儿童脊髓性肌萎缩症围手术期康复治疗一例

李文竹 王晨昊 黄真 魏翠洁 熊晖 徐贝宇 李淳德 阙呈立

【关键词】 儿童脊髓性肌萎缩; 脊柱弯曲; 运动疗法; 病例报告

【Key words】 Spinal muscular atrophies of childhood; Spinal curvatures; Exercise therapy; Case reports

Perioperative rehabilitation management for a child with spinal muscular atrophy: one case report

LI Wen-zhu¹, WANG Chen-hao¹, HUANG Zhen¹, WEI Cui-jie², XIONG Hui², XU Bei-yu³, LI Chun-de³, QUE Cheng-li⁴

¹Department of Rehabilitation Medicine, ²Department of Pediatrics, ³Department of Orthopedic/Spine Surgery, ⁴Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: HUANG Zhen (Email: huangzhen6313@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患儿 女性, 16 岁。因肢体无力 15 年、脊柱侧弯 3 年, 进行性加重并影响上肢功能 10 个月, 于 2021 年 8 月 30 日入院。据家长所述, 患儿 1 岁 4 个月 (2006 年 9 月) 时开始独立行走但呈鸭步、易跌倒, 双下肢无力, 行走时步高小于同龄儿童; 3 岁时出现卧位坐起、蹲起和上下楼梯困难, 并呈进行性加重; 5 岁时出现双手震颤, 多次就医均未查明原因, 未予以特殊治疗。之后双下肢无力继续加重, 尤以右侧明显, 并逐渐出现双上肢近端肌无力, 持物困难; 至 12 岁时已无法蹲起和上下楼梯; 13 岁时跌倒 2 次 (2018 年 9 月) 后肢体无力症状明显加重, 以双下肢明显, 逐渐无法独立行走; 至 15 岁时已无法直立, 需依靠轮椅出行, 坐位时双肩不等高、背部明显隆起; 16 岁 (2021 年 8 月 4 日) 时外院肌电图检查提示神经源性损害 (左侧胫骨前肌、右侧股内侧肌、右侧腓肠肌); 脊柱全长 X 线显示颈椎、胸椎、腰椎明显侧弯呈“S”型, 部分胸椎、腰椎椎体显示不清, 部分椎间隙狭窄 (图 1), 初步考虑脊髓性肌萎缩症 (SMA)。征得患儿及其家长知情同意, 采集患儿静脉血 4 ml, 以多重连接探针扩增技术 (MLPA) 行基因检测 [康圣环球医学科技 (武汉) 有限公司, 2021 年 8 月 25 日],

结果提示, *MNI* 基因外显子 7、8 纯合缺失; *SMN2* 基因外显子 7、8 杂合重复, 拷贝数为 3 个。为进一步诊断与治疗, 于 2021 年 8 月 26 日至我院儿童神经肌肉病多学科联合门诊就诊, 拟诊脊髓性肌萎缩症 3 型 (SMA3 型) 入院。患儿自发病以来精神、饮食、睡眠尚可, 大小便正常, 体重增长正常。1 岁 4 个月会独立行走前的生长发育里程碑正常, 运动能力弱于同龄儿童, 智力正常, 学习成绩可。父母非近亲婚配, 其父患有尿毒症, 其母、其姐、其弟身体健康; 家族中无类似疾病病史。

入院后诊断与治疗经过 体格检查: 体温 36.1 °C, 心率 104 次/min, 呼吸 22 次/min, 血压 111/60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心、肺、腹部检查无明显异常。神经系统查体: 神志尚可, 言语流利; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 各向眼动充分; 脊柱向左侧弯曲, 双手震颤, 维持姿势时尤为明显; 温痛觉和触觉正常, 四肢及躯干肌力减弱, 双侧转头、耸肩力弱, 双下肢近端肌力 2 级、远端 3 级, 双足肌力 5 级, 双上肢近端肌力 3 级、远端 5 级, 四肢肌张力降低, 双下肢肌容积减少; 深浅反射均未引出, 病理征阴性。实验室检查各项指标均于正常值范围。肺功能显著减退, 属限制性通气障碍。肺容量测定 (气体稀释法) 提示, 肺总量和肺活量降低、残气量增加, 存在气体滞留; 流速-容量曲线异常, 符合限制图形; 肺弥散功能 (DL) 轻度减退; 一氧化碳弥散量 (DLCO) 占预计值 70.10%。结合患者临床表现、辅助检查及基因检测结果, 诊断为 SMA3 型, 建议采取

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.011

作者单位: 100034 北京大学第一医院康复医学科 (李文竹、王晨昊、黄真), 儿科 (魏翠洁、熊晖), 骨科 (徐贝宇、李淳德), 呼吸和危重症医学科 (阙呈立)

通讯作者: 黄真, Email: huangzhen6313@163.com

鞘内注射诺西那生治疗。由于脊柱侧弯和骨盆倾斜影响上肢功能和鞘内药物注射,遂于 2021 年 9 月 9 日于我院骨科经后入路行胸腰椎融合术($T_3 \sim S_2$),以矫正脊柱侧弯并恢复正常骨盆形态;随后分别于术后第 30(10 月 9 日)、46(10 月 25 日)和 61 天(11 月 9 日)鞘内注射诺西那生 12 mg(5 ml)/次($\times 3$ 次),由于第 4 次治疗时住院时间较短,未完成现场康复评价和康复治疗,文中未列出。

围手术期康复治疗与预后 分别于术前、术后对肌肉组织结构和功能进行评价,并据此制定个体化康复治疗方案。

1. 疾病严重程度评价 根据国际功能、残疾和健康分类(ICF)^[1]和《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》^[2],将健康相关要素分为以下维度,主要包括身体功能与结构、活动、参与,以及作为背景因素的环境因素和个人因素等方面;以提高生活质量和全人全程发展的积极取向为目标,全面系统地指导康复策略。(1)身体功能与结构评价:测量身高和体重,并计算体重指数(BMI)^[3],以了解营养状况;采用量角器(F-JDC 型,江苏钱璟医疗器械有限公司)测定下肢关节活动范围(ROM);0~5 级徒手肌力测定法(MMT)测量四肢肌力,并参照英国医学研究理事会(MRC)提出的百分比肌力(%MRC)计算方法[%MRC = 被测肌群总级数 \times 100 / (被测肌群数 \times 5)]^[4]获得四肢肌力总判定值,最高分值为 100%,分值越高、肌力越高;MicroFET3 型手持式肌力测定仪(HHD,美国 Hoggan 公司)的 Make 测试模式于低阈值(0.36~68 kg)下测定四肢等长肌力(kg),每个肌群重复测试 3 次,取最大值^[4],数值越大、肌力越高;脊柱全长 X 线测量获得 Cobb 角,用于评价脊柱侧弯程度(轻度侧弯 $10^\circ \leq$ Cobb 角 $< 20^\circ$ 、中度侧弯 $20^\circ \leq$ Cobb 角 $< 40^\circ$ 、重度侧弯 Cobb 角 $\geq 40^\circ$)。(2)功能活动评价:分别采用神经肌肉病运动功能评价量表[MFM,共 3 个分区即直立与转移功能(D1)、轴向和近端运动功能(D2)、远端运动功能(D3),最高分值 96 分^[5]]、Hammersmith 运动功能评价量表扩展版(HFMSE,最高分值 66 分)^[6-7]和脊髓性肌萎缩症上肢模块修订版(RULM,最高分值 37 分)^[8-10]等行功能活动评价,分值越高、神经肌肉功能越佳。(3)社会参与度、环境因素及个人因素评价:采取访谈方式了解患者家庭、社会参与情况和配合程度,旨在协助患者提高生活质量。根据评价结果,患者术前关节活动范围明显下降(B710,2 级),四肢肌力降

低,上肢近端肌力伸肘为 3 级、其余 4~5 级,下肢近端肌力屈髋及屈膝为 3 级、其余 2 级(B7304,2 级),并呈重度脊柱侧弯;长呼气时间约 4 秒;不能独自站立;转移能力、移动能力受限(D420,3 级),社会活动参与度或范围较为局限。

2. 手术前后康复目标与治疗 根据术前评估结果制定手术前后康复目标及康复方案。(1)手术前后康复目标:术前康复目标旨在维持关节活动范围和四肢肌力,储备呼吸功能;术后康复目标为脊柱矫正术后维持关节活动范围,维持或改善四肢肌力,恢复独立转移能力,提高活动耐力。(2)手术前后康复方案:术前康复方案以宣教为主,使患者了解脊柱矫正术对翻身、坐起的影响,指导其掌握下肢关节牵伸和四肢近端主动活动训练方式,以及良好的腹式呼吸模式和主动咳嗽、咳痰方法;并加强术前心理疏导。术后康复方案根据术前评价结果,制定关节、肌肉及功能训练,包括下肢、髋、膝、踝关节徒手被动牵伸,每个关节 30 s/次,6 次/组,3 组/d;利用低阻力弹力带(3.70 lbs/1.70 kg)进行低强度四肢近端肌群主动抗重力或抗阻训练和核心肌群力量训练,每组重复 8~12 次,3 组/d;进行翻身坐起和床椅转移的体位转移、坐位静态平衡、站立床辅助下直立位平衡等功能训练,训练时间为 30 min/d;采用康复踏车进行有氧运动训练,选择抗阻模式,30 min/次,强度以 Borg 量表(10 分)评分 3 分为宜,即中度疲劳水平;同时进行腹式呼吸、深吸气-缓慢长呼气等呼吸训练,20 min/d。(3)预后评价:由于诺西那生 3 次鞘内注射疗效相近,选择第 3 次注射后的康复疗效与术前进行比较,术后 8 周内四肢肌力逐步提高,其中徒手肌力提高约 1 级(肩前屈、肘屈曲、髋伸展、髋外展、膝屈伸等上下肢近端肌群),四肢等长肌力呈渐进式提高(肩外展、肘屈曲、髋屈曲、髋伸展、髋外展、膝屈曲等肌群),髋关节活动范围有所改善;脊柱全长 X 线显示脊柱 Cobb 角明显改善,为轻度侧弯(图 1;表 1,2)。长呼气时间明显延长,可增至 8 秒。功能活动评价,MFM、HFMSE 和 RULM 评分稳定或略有提高,提示身体整体活动能力和上肢活动能力有所改善(表 3),术后第 8 周可独立完成由卧位坐起,助行器辅助支撑下维持直立位 15 秒。

讨 论

脊髓性肌萎缩症一般特指 *SMN1* 基因变异导致



图1 患儿手术前后脊柱全长影像学检查和侧弯程度对比 1a 术前脊柱全长X线显示颈椎、胸椎、腰椎明显侧弯,呈“S”型,Cobb角为63° 1b 术前脊柱三维重建CT显示颈椎、胸椎、腰椎明显侧弯伴旋转,呈“S”型 1c 术前右肩高于左肩、左侧背部隆起、骨盆倾斜 1d 术后脊柱全长X线显示颈椎、胸椎、腰椎侧弯明显改善,Cobb角为18° 1e 术后脊柱三维重建CT显示颈椎、胸椎、腰椎侧弯明显改善 1f 术后双侧背部对称性和骨盆倾斜程度均改善

Figure 1 Comparison of full-length spinal imaging findings and lateral curvature before and after surgery. Preoperative full-length spine X-ray (Panel 1a) and CT (Panel 1b) showed obvious lateral curvature of the neck, chest and lumbar vertebrae in an "S" shape with a Cobb of 63°. The right shoulder was higher than the left side, the left back was raised, and the pelvis was tilted before the surgery (Panel 1c). Postoperative full-length spine X-ray (Panel 1d) and 3D reconstruction CT (Panel 1e) showed significant improvement in cervical, thoracic and lumbar scoliosis with a Cobb of 18°. Both bilateral back symmetry and pelvic tilt were improved after surgery (Panel 1f).

的常染色体隐性遗传性疾病^[2]。流行病学调查显示,脊髓性肌萎缩症是2岁以下儿童遗传性疾病首位病因,中国人群中目前约有2.38%(1/42)的携带者^[11],已列入国家卫生健康委员会发布的《第一批罕见病目录》^[12];临床主要表现为进行性肌无力和肌萎缩,随着病情进展,肌无力症状可进一步导致骨骼系统、呼吸系统、消化系统及其他系统异常^[11]。因此,多学科综合管理对患者预后至关重要^[1-2,13],合理的个体化康复管理仍是目前干预、延缓疾病进展的主要手段之一^[14-16]。即使已有多种药物应用临床,康复治疗仍贯穿治疗全程^[1-2],本文报告1例SMA3型患儿围手术期康复管理过程,经系统康复治疗后肌力和活动能力逐步提高,进一步说明围手术期康复治疗的重要性。

本文患儿自幼行走姿势异常、易跌倒,运动功能呈渐进式衰退,13岁即丧失行走能力、15岁无法站立,脊柱呈侧弯畸形,四肢肌力明显减弱,关节活

动范围、转移和移动能力均受限;基因检测SMN1基因纯合缺失、SMN2基因杂合重复,参照《脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识》^[2]诊断为脊髓性肌萎缩症。该疾病临床表现差异较大,依据发病年龄和最大运动功能,由重至轻分为4型:1型,最大运动功能无法达到独坐;2型,可独坐但儿童期即丧失独坐能力;3型,可行走,最终部分丧失行走能力;4型,早期运动发育正常,但成年后逐渐出现肢体近端肌无力^[1-2,13,17-18]。本文患儿至13岁丧失行走能力,确诊为SMA3型。

近年来,有关脊髓性肌萎缩症的病因治疗进展十分迅速,反义寡核苷酸诺西那生以其适用范围广泛(全年龄段)、疗效良好而受到临床关注^[19-20]。由于诺西那生可随治疗时间延长出现生物活性逐渐降低,故需分4次(第0、14、28和63天)注射负荷剂量药物,12 mg(5 ml)/次,以初始注射时间为界;此后每4个月注射1次[维持剂量12 mg(5 ml)],终身用

表 1 手术前后身体结构与功能评价结果

Table 1. Clinical assessments of body structure and function before and after surgery

评估时间	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	%MRC	背伸角度(°)		伸展角度(°)		Cobb角(°)
					右踝	左踝	右髋	左髋	
术前1天	140	35.30	18.01	55.00	4	8	20	16	63
第3次注射后	149	38.00	17.10	62.50	4	8	25	25	18

BMI, body mass index, 体重指数; MRC, Medical Research Council, 英国医学研究理事会

表 2 手术前后右侧肢体肌群等长肌力测定结果(kg)

Table 2. Isometric muscle strength in the main muscle groups of the right limb before and after surgery (kg)

评估时间	肩外展	肘屈曲	髋屈曲	髋伸展	髋外展	膝屈曲
术前1天	3.30	5.70	1.10	1.20	1.70	2.60
第1次注射后	4.80	7.10	2.20	2.40	3.30	2.40
第2次注射后	4.70	7.40	3.40	3.70	4.50	2.60
第3次注射后	5.30	8.60	3.60	4.30	4.00	3.00

表 3 手术前后活动能力评价结果(评分)

Table 3. Clinical assessments of activities before and after surgery (score)

评估时间	HF MSE	RULM	MFM			
			总评分	D1	D2	D3
术前1天	33	34	57	3	33	21
第1次注射后	31	36	58	3	34	21
第2次注射后	31	36	58	3	34	21
第3次注射后	31	36	59	4	34	21

HF MSE, Hammersmith Function Motor Scale Expanded, Hammersmith 运动功能评价量表扩展版; RULM, Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy, 脊髓性肌萎缩症上肢模块修订版; MFM, Motor Function Measure, 运动功能评估量表; D1, standing position and transfers, 直立与转移功能; D2, axial and proximal motor function, 轴向和近端运动功能; D3, distal motor function, 远端运动功能

药。2019年2月25日,该药获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准用于治疗脊髓性肌萎缩症,并于2021年12月3日纳入医保用药^[21-22]。诺西那生无法透过血脑屏障,因此需鞘内注射给药,对于重度脊柱侧弯或脊柱手术后患者也可使用^[23-25]。

SMA3型患者随年龄增长和病情进展,最终部分患者可丧失行走和站立能力,逐渐依赖轮椅,部分患者可因脊柱侧弯、呼吸障碍等影响日常生活活动能力;对此类患儿的治疗需要多学科综合管理,包括神经内科、骨科、康复医学科、呼吸内科、营养科、麻醉科、医学影像科等^[1-2]。本文患儿13岁丧失行走能力,随后出现脊柱侧弯和骨盆倾斜,并呈进行

性加重,影响日常生活中的上肢功能和鞘内注射治疗药物。骨科手术是治疗脊柱侧弯和骨盆倾斜主要方法。由于考虑到脊柱矫正术最佳年龄为13~16岁^[26],故患儿入院后在接受诺西那生治疗前先经后入路行胸腰椎融合术(T₃~S₂),术后2个月内共行3次负荷剂量的鞘内注射治疗;术后第6天开始进行康复训练。康复医学科围手术期的康复管理包括系统康复评价、术前康复宣教和指导,以及术后康复训练。根据患儿功能障碍严重程度、疾病进展阶段,康复目标和训练方法有所差异,以个体化干预方式为原则。(1)可独坐但无法行走:治疗目标为预防或延缓关节挛缩和脊柱畸形进展,促进坐位平衡和上肢功能,借助辅助器具维持直立位,使患儿尽可能自我驱动轮椅进行移动并参与社会活动^[1-2]。(2)既无法独坐亦无法行走:胸腰椎融合术前的康复目标是维持关节活动范围和四肢肌力,储备呼吸功能,术后早期维持关节活动范围,维持或改善四肢肌力,提高活动耐力,尽早恢复独立转移能力。本文患儿术后MMT法测定提示,可独坐但无法行走,上肢近端肌力伸肘3级,可抗部分阻力、其余肌力4~5级,下肢近端肌力屈髋及屈膝3级,可抗部分重力,其余肌力均为2级;本研究团队于术后第6天开始对其不同肌群进行不同方式、不同强度的等长或等张收缩肌力训练,2个月内循序渐进;同时针对核心肌群采取前臂支撑、四点跪位支撑、爬行、臀桥等多种方式训练,以纠正手术对躯干肌群结构和生物力学模式的影响,并促进肌力恢复。(3)体位转移、坐站平衡活动受限:采取与日常活动相结合的仰卧-俯卧-四点跪位-坐起体位转移训练、仰卧位-坐位转移训练、静态与动态坐位平衡训练、辅助直立位平衡训练等,逐步改善患儿独立转移和移动能力。另外,通过康复踏车进行有氧活动(抗阻力模式30 min/次),活动过程中以自觉用力程度分级(RPE)监测疲劳程度,避免过度疲劳。

MMT^[27]和HHD是目前临床较为常用的脊髓性肌萎缩症患者的肌力评价工具,后者较前者更为客观,二者均可用于判断疾病进展、预测康复训练效果^[28-30],且可记录肌力微小变化,因此亦适用于重症脊髓性肌萎缩症患者^[29]。与术前评价结果相比,本文患儿在接受术后康复干预和诺西那生鞘内注射的2个月内,四肢近端肌群肌力略有提高,%MRC总值稳定,HHD等长肌力测定逐步提高,提示术后及时康复干预有效,而且HHD对监测短期疗效更具优势。MFH、HFMSE和RULM是全面评价患者活动能力的功能性量表^[30-31],其中MFH不受疾病严重程度影响,追踪评价运动功能变化,是临床疗效随访的重要评价工具^[5];HFMSE具有辅助鉴别SMA2型和SMA3型患者运动功能的作用,对评价运动功能和干预效果具有较好的临床应用价值和参考意义,目前广泛用于脊髓性肌萎缩症相关纵向自然病程观察研究和临床药物试验^[6-7];RULM是专门为脊髓性肌萎缩症患者设计的上肢功能评价量表,可以评估与日常生活相关的上肢功能,且不局限于单块肌肉或肌群力量^[9],具有良好的信度和效度^[9-10]。本文患儿术后康复干预和诺西那生治疗期间,随着上肢肌力和运动功能的改善,MFH和RULM评分均提高2分,但术后HFMSE评分呈短暂性降低,考虑与手术损伤躯干肌肉有关,使其短期内翻身、坐起等活动受影响,可能需要稍长一些时间才能恢复。

脊髓性肌萎缩症的治疗目标是最大程度帮助患者维持或提高日常生活活动能力和社会参与能力,提高生活质量。目前虽有多种与病因治疗相关的药物已经上市或准备上市,但多学科协作管理模式和对症支持治疗仍是该病的主要管理方法,并且康复治疗应贯穿治疗全程^[1-2]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy, part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28:103-115.
- [2] Rare Disease Branch, Beijing Medical Association; Medical Genetics Branch, Beijing Medical Association; Neuromuscular Disease Group, Neurology Branch, Beijing Medical Association; Neurology Group, Pediatric Branch, Chinese Medical Association; Neurogenetics Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Rehabilitation Group, Pediatric Branch, Chinese Medical Association. Consensus of multidisciplinary management experts on spinal muscular atrophy[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99:1460-1467.[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, 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华医学会儿科学分会神经病学分会神经遗传学组, 中华医学会儿科学分会康复学组. 脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99:1460-1467.]
- [3] de Onis M, Blössner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: methodology and applications[J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32:518-526.
- [4] Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle Nerve*, 1982, 5:291-301.
- [5] Huang M, Cao J, Sun J, Li W, Qin L, Li H, Zhai C, Huang W, Gui T, Zhang K, Wang J, Vuillerot C, Wang Y, Dai M. Cross-cultural adaptation and multi-centric validation of the motor function measure Chinese version (MFH-32-CN) for patients with neuromuscular diseases[J]. *Dev Neurorehabil*, 2020, 23: 210-217.
- [6] Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW; SUNFISH Study Group. 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, 21:42-52.
- [7] Coratti G, Pera MC, Lucibello S, Montes J, Pasternak A, Mayhew A, Glanzman AM, Young SD, Pane M, Scoto M, Messina S, Goemans N, Osorio AN, Pedemonte M, Sansone V, Bertini E, De Vivo DC, Finkel R, Muntoni F, Mercuri E; ISMAC Group and Collaborators. Age and baseline values predict 12 and 24-month functional changes in type 2 SMA[J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30:756-764.
- [8] Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, Montes J, Scoto M, De Sanctis R, Main M, Mayhew A, Muni Lofra R, Dunaway Young S, Glanzman AM, Duong T, Pasternak A, Ramsey D, Darras B, Day JW, Finkel RS, De Vivo DC, Sormani MP, Bovis F, Straub V, Muntoni F, Pane M, Mercuri E; iSMAC Consortium Group. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59:426-430.
- [9] Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, Salazar R, De Sanctis R, Pasternak A, Glanzman A, Coratti G, Civitello M, Forcina N, Gee R, Duong T, Pane M, Scoto M, Pera MC, Messina S, Tennekoon G, Day JW, Darras BT, De Vivo DC, Finkel R, Muntoni F, Mercuri E. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module[J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55:869-874.
- [10] Coratti G, Carmela Pera M, Montes J, Scoto M, Pasternak A, Bovis F, Sframeli M, D'Amico A, Pane M, Albamonte E, Antonaci L, Lia Frongia A, Mizzi I, Sansone VA, Russo M, Bruno C, Baranello G, Messina S, Dunaway Young S, Glanzman AM, Duong T, de Sanctis R, Stacy Mazzone E, Milev E, Rohwer A, Civitello M, Darras BT, Bertini E, Day J, Muntoni F, De Vivo DC, Finkel RS, Mercuri E. Revised upper limb module in type II and III spinal muscular atrophy: 24-month changes[J]. *Neuromuscul Disord*, 2022, 32:36-42.
- [11] Wei X, Tan H, Yang P, Zhang R, Tan B, Zhang Y, Mei L, Liang D, Wu L. Notable carrier risks for individuals having two copies of smn1 in spinal muscular atrophy families with 2-copy

- alleles: estimation based on Chinese Meta-analysis data [J]. *J Genet Couns*, 2017, 26:72-78.
- [12] National Health Commission of the People's Republic of China, Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China, Ministry of Industry and Information Technology of the People's Republic of China, National Medical Products Administration, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on the publication of the first list of rare diseases [EB/OL]. (2018-05-11) [2022-10-09]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm. [国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部, 国家药品监督管理局, 国家中医药管理局. 关于公布第一批罕见病目录的通知 [EB/OL]. (2018-05-11) [2022-10-09]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.]
- [13] Wurster C, Petri S. Progress in spinal muscular atrophy research [J]. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35:693-698.
- [14] Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone ES, Sormani MP, Main M, Ramsey D, Mayhew A, Glanzman AM, Dunaway S, Salazar R, Pasternak A, Quigley J, Pane M, Pera MC, Scoto M, Messina S, Sframeli M, Vita GL, D'Amico A, van den Hauwe M, Sivo S, Goemans N, Kaufmann P, Darras BT, Bertini E, Muntoni F, De Vivo DC. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials [J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26:126-131.
- [15] Mirea A, Leanca MC, Onose G, Sporea C, Padure L, Shelby ES, Dima V, Daia C. Physical therapy and nusinersen impact on spinal muscular atrophy rehabilitative outcome [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27:179.
- [16] Trenkle J, Brugman J, Peterson A, Roback K, Krossschell KJ. Filling the gaps in knowledge translation: physical therapy recommendations for individuals with spinal muscular atrophy compared to standard of care guidelines [J]. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31:397-408.
- [17] Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, Zhang T, Jin W, Cheng H, Wang X, Tokita M, Liu P, Mei H, Wang Y, Li F, Schmitt ES, Zhang WV, Muzny D, Wen S, Chen Z, Yang Y, Beaudet AL, Liu X, Eng CM, Xia F, Wong LJ, Zhang J. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing [J]. *Genet Med*, 2017, 19:936-944.
- [18] Yang AQ, Li WZ, Huang Z. Advance in clinical functional assessment of neuromuscular disease [J]. *Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian*, 2020, 26:923-929. [杨安琪, 李文竹, 黄真. 神经肌肉病患者功能评定的临床应用进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26:923-929.]
- [19] Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61:19-24.
- [20] Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, Armstrong MJ. Evidence in focus: nusinersen use in spinal muscular atrophy. Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2018, 91:923-933.
- [21] National Medical Products Administration. Drug review report of 2019 [EB/OL]. (2020-07-30) [2022-10-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwyj/20200731114330106.html> [国家药品监督管理局. 2019 年度药品审评报告 [EB/OL]. (2020-07-30) [2022-10-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwyj/20200731114330106.html>.]
- [22] National Healthcare Security Administration of the People's Republic of China, Ministry of Human Resources and Social Security of the People's Republic of China. Notice of the catalogue of drugs for national basic medical insurance, work-related injury insurance and maternity insurance (2021) [EB/OL]. (2021-12-03) [2022-10-09]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_37_7429.html. [国家医疗保障局, 人力资源社会保障部. 《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2021 年)》的通知 [EB/OL]. (2021-12-03) [2022-10-09]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_37_7429.html.]
- [23] Strauss KA, Carson VJ, Brigatti KW, Young M, Robinson DL, Hendrickson C, Fox MD, Reed RM, Puffenberger EG, Mackenzie W, Miller F. Preliminary safety and tolerability of a novel subcutaneous intrathecal catheter system for repeated outpatient dosing of nusinersen to children and adults with spinal muscular atrophy [J]. *J Pediatr Orthop*, 2018, 38:e610-e617.
- [24] Zhang J, Cui X, Chen S, Dai Y, Huang Y, Zhang S. Ultrasound-guided nusinersen administration for spinal muscular atrophy patients with severe scoliosis: an observational study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16:274.
- [25] Bortolani S, Stura G, Ventili G, Vercelli L, Rolle E, Ricci F, Bergui M, Mongini T. Intrathecal administration of nusinersen in adult and adolescent patients with spinal muscular atrophy and scoliosis: transforaminal versus conventional approach [J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29:742-746.
- [26] Nascene DR, Ozutemiz C, Estby H, McKinney AM, Rykken JB. Transforaminal lumbar puncture: an alternative technique in patients with challenging access [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39:986-991.
- [27] Shefner JM. Strength testing in motor neuron diseases [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14:154-160.
- [28] Nelson LL, Iannaccone ST. Clinical outcome assessments in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy: past, present and future [J]. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31:1028-1037.
- [29] Merlini L, Mazzone ES, Solari A, Morandi L. Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2002, 26:64-70.
- [30] Iannaccone ST, Hyman LS; American Spinal Muscular Atrophy Randomized Trials (AmSMART) Group. Reliability of 4 outcome measures in pediatric spinal muscular atrophy [J]. *Arch Neurol*, 2003, 60:1130-1136.
- [31] Bieniaszewska A, Sobieska M, Steinborn B, Gajewska E. Examination of upper limb function and the relationship with gross motor functional and structural parameters in patients with spinal muscular atrophy [J]. *Biomedicines*, 2023, 11:1005.

(收稿日期: 2023-06-07)

(本文编辑: 袁云)