

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research诺西那生钠鞘内注射联合利司扑兰治疗
脊髓性肌萎缩症患儿的临床研究Clinical study of intrathecal injection of nusinersen sodium combined with risdiplam
in the treatment of children with spinal muscular atrophy甄媛媛, 廖培元, 杨 静,
刘艳丽, 高辉香, 朱 珊山东大学齐鲁医院(青岛)儿内科, 山东 青岛
266035)ZHEN Yuan - yuan, LIAO Pei - yuan,
YANG Jing, LIU Yan - li,
GAO Hui - xiang, ZHU Shan(Department of Pediatrics, Qilu Hospital
of Shandong University (Qingdao),
Qingdao 266035, Shandong Province,
China)基金项目: 山东省自然科学基金资助项目
(ZR2020MH196)作者简介: 甄媛媛, (1988 -), 女, 硕士研究生,
主治医师, 主要从事小儿神经及感染
方面的工作

通信作者: 朱珊, 副主任医师

MP: 18561813041

E - mail: ZhenYuanYuan2468@163.com

摘要:目的 观察诺西那生钠鞘内注射联合利司扑兰治疗脊髓性肌萎缩症患儿的临床疗效和安全性。方法 将75例脊髓性肌萎缩症患儿分为对照组和试验组。对照组给予诺西那生钠鞘内注射, 剂量12 mg, 于第0、14、28、63天负荷剂量, 然后每4个月维持剂量, 疗程12个月; 试验组在对照组治疗基础上给予利司扑兰口服, *qd*, 剂量根据年龄和体重调整, 疗程12个月。比较2组患者的临床疗效、运动功能指标, 肺功能以及药物不良反应发生情况。结果 治疗后, 试验组和对照组的总有效率分别为91.67% (33例/36例) 和82.05% (32例/39例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组上肢模块修订版评分(RULM)分别为(32.69 ± 2.07) 和(31.59 ± 1.97)分, 脊髓性肌萎缩症Hammersmith功能运动量表(HFMSE)评分分别为(27.75 ± 6.19) 和(24.62 ± 6.08)分, 6分钟步行试验(6MWT)分别为(323.28 ± 29.99) 和(303.18 ± 31.39)m, 肺活量预计值百分比(FVC% pred)分别为(88.09 ± 7.63)% 和(83.85 ± 7.79)%; 第1秒用力呼气容积预计值百分比(FEV₁% pred)分别为(97.54 ± 8.69)% 和(93.28 ± 8.95)%; 呼气峰值流量预计值百分比(PEF% pred)分别为(84.31 ± 8.14)% 和(79.64 ± 8.05)%; PedsQL™ - SMA Module量表中日常活动评分分别为(1.97 ± 0.17) 和(1.85 ± 0.37)分, 运动功能评分分别为(2.14 ± 0.35) 和(2.03 ± 0.28)分, 疲劳/疼痛评分分别为(2.06 ± 0.23) 和(1.97 ± 0.28)分, 社交互动评分分别为(1.83 ± 0.38) 和(1.72 ± 0.51)分, 治疗担忧评分分别为(1.94 ± 0.23) 和(1.85 ± 0.37)分, 情绪感受评分分别为(2.11 ± 0.40) 和(1.97 ± 0.28)分, 血清神经丝蛋白(NfL)分别为(16.58 ± 2.09) 和(17.57 ± 2.14) pg · mL⁻¹, 血清肌酸激酶(CK)分别为(59.72 ± 6.81) 和(61.73 ± 7.33) U · L⁻¹; 2组患者上述指标比较, 在统计学上差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为8.33% 和10.26%, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 诺西那生钠鞘内注射联合利司扑兰比单用诺西那生钠治疗脊髓性肌萎缩症患儿有明显的运动功能改善, 且不增加药物不良反应。

关键词: 诺西那生钠; 脊髓性肌萎缩症; 利司扑兰; 儿童; 不良反应; 联合治疗

关键词:

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.002

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)10-1359-06

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of intrathecal nusinersen combined with risdiplam in children with spinal muscular atrophy (SMA). **Methods** A total of 75 children with SMA were divided into a control group and an experimental group. The control group received intrathecal nusinersen (12 mg) at loading doses on days

0, 14, 28, and 63, followed by maintenance doses every 4 months for 12 months. The experimental group received additional oral risdiplam once daily, with the dose adjusted according to age and body weight, for 12 months. Clinical efficacy, motor function, pulmonary function, and adverse drug reactions were compared between the two groups.

Results Following treatment, the overall response rates in the experimental group and control group were 91.67% (33 cases/36 cases) and 82.05% (32 cases/39 cases), respectively, with no statistically significant difference between the two groups. ($P > 0.05$). After treatment, the revised upper extremity module (RULM) scores in the experimental group and control group were 32.69 ± 2.07 and 31.59 ± 1.97 , respectively; the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) scores for spinal muscular atrophy were 27.75 ± 6.19 and 24.62 ± 6.08 , respectively; the 6-minute walking test (6MWT) results were (323.28 ± 29.99) and (303.18 ± 31.39) meters, respectively; the percentage of predicted forced vital capacity (FVC% pred) was $(88.09 \pm 7.63)\%$ and $(83.85 \pm 7.79)\%$, respectively; the percentage of predicted forced expiratory volume in one second (FEV1% pred) was $(97.54 \pm 8.69)\%$ and $(93.28 \pm 8.95)\%$, respectively; the percentage of predicted peak expiratory flow (PEF% pred) was $(84.31 \pm 8.14)\%$ and $(79.64 \pm 8.05)\%$, respectively. In the PedsQL™-SMA Module, the scores for daily activities were 1.97 ± 0.17 and 1.85 ± 0.37 , motor function scores were 2.14 ± 0.35 and 2.03 ± 0.28 , fatigue/pain scores were 2.06 ± 0.23 and 1.97 ± 0.28 , social interaction scores were 1.83 ± 0.38 and 1.72 ± 0.51 , treatment worry scores were 1.94 ± 0.23 and 1.85 ± 0.37 , and emotional functioning scores were 2.11 ± 0.40 and 1.97 ± 0.28 , respectively. Serum neurofilament light chain (NfL) levels were (16.58 ± 2.09) and $(17.57 \pm 2.14) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, and serum creatine kinase (CK) levels were (59.72 ± 6.81) and $(61.73 \pm 7.33) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. Statistically significant differences were observed in the above indicators between the two groups ($P < 0.05$). The overall incidence of adverse drug reactions in the experimental group and control group was 8.33% and 10.26%, respectively, with no statistically significant difference ($P = 0.775$).

Conclusion Intrathecal nusinersen combined with risdiplam significantly improves motor function in children with SMA compared with nusinersen alone, without increasing adverse drug reactions.

Key words: spinal muscular atrophy; nusinersen sodium; risdiplam; children; adverse reactions; combination therapy

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)为常染色体隐性遗传病,因运动神经元存活基因1(survival motor neuron 1, SMN1)基因缺失或突变致脊髓前角运动神经元退化,临床表现为进行性肌无力与萎缩,是婴幼儿致死首位遗传性病因^[1]。根据发病年龄,SMA可分为5q-SMA不同类型和非5q-SMA,后者占比低,其中2型为中间型,患儿在婴儿期后发病,虽进展相对缓慢,但多数仍会逐渐丧失运动能力,并常伴有脊柱侧凸、呼吸及吞咽功能障碍等严重并发症,严重影响其生活质量和生存期^[2]。SMA的病理核心是SMN蛋白的缺乏。人类基因组中存在与SMN1高度同源的SMN2基因,但由于外显子7的剪接缺失,其仅能产生少量(约10%)完整长度的功能性SMN蛋白^[3]。因此,SMA的核心治疗目标是提升SMN蛋白。首个疾病修正药物诺西那生钠(nusinersen)为反义寡核苷酸,经鞘内递送后重塑SMN2前信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)剪接,从而增加功能性全长蛋白^[4]。利司扑兰(risdiplam)则是一种小分子SMN2拼接修饰剂,可全身性增加SMN蛋白水

平^[5]。目前,诺西那生钠与利司扑兰作为单药治疗SMA的疗效与安全性已得到多项临床研究证实^[6]。然而,这2种药物作用机制互补(分别靶向SMN2 pre-mRNA的不同位点)^[7],可能存在协同增效的可能。联合治疗能否为患儿带来超越单药的临床获益,已被当前SMA治疗领域关注。本研究旨在通过回顾性数据的分析,探讨诺西那生钠鞘内注射联合利司扑兰口服治疗2型SMA患儿的临床疗效与安全性,以期优化儿童SMA的治疗策略提供参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

本研究为回顾性研究。按照队列法收集2022年12月至2024年6月于山东大学齐鲁医院(青岛)收治的2型脊髓性肌萎缩症患儿的资料75例,本研究经山东齐鲁医院伦理委员会审批通过,伦理批号:KYLL-KS-2024258。

诊断与入选标准 ①诊断标准参考《脊髓性肌萎缩症临床实践指南》^[8]:基因检测诊断为5q-SMA;②

年龄 < 18 岁; ③ 2 型 SMA; ④ 无腰穿禁忌证; ⑤ 临床及影像学资料完整。

排除标准 ① SMN2 拷贝数 > 3; ② 对诺西那生钠、利司扑兰、利多卡因过敏者; ③ 已接受基因疗法 (onasemnogene abeparvovec) ≤ 6 个月或载体脱氧核糖核酸 (载体 DNA) 仍阳性 (qPCR > 50 copies $\cdot \mu\text{g}^{-1}$ gDNA); ④ 系统应用免疫抑制剂 (高剂量糖皮质激素、环孢素、利妥昔单抗等) 或 4 w 内用过活疫苗; ⑤ 合并心、肝、肺、肾等严重全身性疾病者; ⑥ 免疫系统、内分泌存在异常; ⑦ 有恶性肿瘤病史。

2 药品、试剂与仪器

诺西那生钠注射液, 规格: 5 mL: 12 mg, 批准文号: 国药准字 HJ20190032, 批号: FF01506, 意大利 Patheon Italia S. P. A. 公司生产; 利司扑兰口服溶液用散, 规格: 60 mg, 批准文号: 国药准字 HJ20210045, 批号: B1054B03, 瑞士 F. Hoffmann - La Roche AG 公司生产; 复方利多卡因乳膏, 规格: 10 g, 批准文号: 国药准字 H20063466, 批号: 20231213, 北京同方药业集团有限公司生产; 7 号腰椎穿刺针, 苏州伟康医疗器械有限公司产品。

3 分组与治疗方法

按照队列法, 根据用药方案不同将入组患儿分为试验组和对照组。

对照组给予诺西那生钠鞘内注射, 剂量 12 mg, 于第 0、14、28、63 天负荷剂量, 然后每 4 个月维持剂量, 疗程 12 个月; 试验组在对照组治疗基础上给予利司扑兰口服溶液用散 60 mg, 口服, qd, 剂量根据年龄和体重调整, 疗程 12 个月。

按照利司扑兰药物说明书提供的方法, 以年龄和体重计算口服剂量, 2 月龄至 2 岁儿童口服剂量为 $0.2 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{次})^{-1}$, 2 岁以上且体重 < 20 kg 的儿童口服剂量为 $0.25 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{次})^{-1}$, 2 岁以上且体重 $\geq 20 \text{ kg}$ 的儿童口服剂量为 5 mg/次; 同时结合患儿情况整合多学科资源, 按需开展吞咽、肌力耐力、呼吸、营养评估, 并规范辅助排痰与家庭通气管理等; 2 组均持续治疗 12 个月。

4 观察指标与疗效判定

运动功能指标^[9-10] 治疗前后, 采用上肢模块修订版 (revised upper limb module, RULM), 评估上肢运动功能, 评分从 0 ~ 37 分, 分值越高功能越好; 采用脊髓性肌萎缩症 Hammersmith 功能运动量表 (Hammersmith functional motor scale, HFMSE), 涵盖全身运动能力, 评分从 0 ~ 66 分, 分值越高能力越强; 运动功能较强的可独走患儿分别于治疗前后完成 6 分钟步行

试验 (6 - minute walk test, 6MWT), 测定步行距离以评估患儿运动耐力, 距离增加提示耐力改善。

肺功能指标 治疗前后, 以流量 - 容积曲线采集用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、呼气峰值流量 (peak expiratory flow, PEF) 的实测值, 并换算为占预计值百分比 (% pred)。

生物标志物指标 治疗前后, 采集患儿空腹外周静脉血 4 mL, 离心后取血清于低吸附 EP 管, -80 °C 冻存, 采用 Simoa 平台测定血清神经丝蛋白 (neurofilament light, NfL) 水平; 采用酶联质量法 (creatin kinase - MB Mass, CK - MB mass) 检测患儿血清肌酸激酶 (creatin kinase, CK) 水平。

生活质量指标^[11] 治疗前后, 采用 PedsQL™ - SMA Module 量表 (≤ 7 岁由家长代评, ≥ 8 岁由患儿自评 + 家长核对) 进行生活质量评价, 量表共涵盖日常活动、运动功能、疲劳/疼痛、社交互动、治疗担忧、情绪感受 6 个维度、共 24 个条目, 每条按 0 (从不) ~ 4 (几乎总是) 四级计分, 得分越高提示生活质量越好。

安全性评价 记录 2 组患儿治疗期间的药物不良反应发生情况, 包括: 腰椎穿刺相关并发症 (头痛、脑脊液漏、硬膜下血肿、感染)、肝肾功能异常 [丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶 (ALT/AST) 升高 $> 2 \times \text{ULN}$ 、血肌酐升高 $> 1.5 \times \text{ULN}$]、凝血功能异常 (PT 延长 $> 3 \text{ s}$ 、APTT 延长 $> 5 \text{ s}$ 、血小板 $< 80 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)、其他药物相关不良反应 (皮疹、呕吐、腹泻、发热、低钠血症)。

疗效判断标准^[12-13] 评价治疗 12 个月后的临床疗效, 反映运动功能改善的粗级分类; 分为显效、有效和无效。显效: 运动功能量表 (CHOP - INTENTION 增加 ≥ 4 分, HFMSE 增加 ≥ 3 分, RULM 增加 ≥ 2 分, 6MWT 行走距离延长 $\geq 30 \text{ m}$) 较基线显著改善且未出现 ≥ 3 级不良事件或严重不良事件; 有效: 运动功能量表达到上述改善标准但伴有 ≥ 3 级不良事件或严重不良事件; 无效: 运动功能量表均未达到上述改善标准。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

5 统计学方法

本研究使用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间与前后对比分别行独立或配对 t 检验; 计数资料用率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料

本研究一共筛选 75 例患儿, 其中对照组 39 例,

试验组 36 例。2 组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患儿一般资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Table 1 Comparison of general characteristics between the two groups of paediatric patients [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Item	Control ($n=39$)	Experimental ($n=36$)
Gender (male/female)	24/15	23/13
Age (year)	5.26 $\pm$ 1.69	5.58 $\pm$ 1.71
Weight (kg)	17.96 $\pm$ 2.12	18.24 $\pm$ 2.09
Age of onset (months)	9.69 $\pm$ 2.31	9.86 $\pm$ 2.44
Age at diagnosis (months)	10.79 $\pm$ 1.23	11.28 $\pm$ 1.16
Restrictive ventilation disorder	7	5
Gastrointestinal symptoms		
Gastroesophageal reflux	11	8
Constipation	3	3
Vomiting	5	5
Delayed gastric emptying	14	12

表 2 2 组患儿运动功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the motor function indicators between the two groups of paediatric patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=39$)		Experimental ($n=36$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
RULM (score)	25.23 $\pm$ 3.38	31.59 $\pm$ 1.97 ***	26.47 $\pm$ 3.18	32.69 $\pm$ 2.07 ***#
HFMSE (score)	14.56 $\pm$ 4.64	24.62 $\pm$ 6.08 ***	15.17 $\pm$ 4.84	27.75 $\pm$ 6.19 ***#
6MWT (m)	279.41 $\pm$ 29.84	303.18 $\pm$ 31.39 ***	282.58 $\pm$ 28.65	323.28 $\pm$ 29.99 ***#

RULM: Revised upper limb module; HFMSE: Hammersmith functional motor scale expanded; 6MWT: 6-minute walk test; Compared with before the treatment in the same group, *** $P<0.001$; Compared with the control group, # $P<0.01$.

表 3 2 组患儿肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the Pulmonary function indicators between the two groups of paediatric patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=39$)		Experimental ($n=36$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FVC % pred (%)	73.48 $\pm$ 7.21	83.85 $\pm$ 7.79 ***	72.31 $\pm$ 8.16	88.09 $\pm$ 7.63 ***#
FEV ₁ % pred (%)	88.16 $\pm$ 9.03	93.28 $\pm$ 8.95 *	88.27 $\pm$ 8.89	97.54 $\pm$ 8.69 ***#
PEF % pred (%)	74.53 $\pm$ 7.88	79.64 $\pm$ 8.05 **	75.19 $\pm$ 7.79	84.31 $\pm$ 8.14 ***#

FVC: Forced vital capacity; FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second; PEF: Peak expiratory flow; Compared with before the treatment in the same group,

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; Compared with the control group, # $P<0.05$.

表 4 2 组患儿生物标志物指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the biological markers between the two groups of paediatric patients ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n=39$)		Experimental ($n=36$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NfL (pg $\cdot$ mL ⁻¹)	26.39 $\pm$ 3.27	17.57 $\pm$ 2.14 ***	25.74 $\pm$ 3.16	16.58 $\pm$ 2.09 ***#
CK (U $\cdot$ L ⁻¹)	73.64 $\pm$ 8.26	61.73 $\pm$ 7.33 ***	75.29 $\pm$ 8.19	59.72 $\pm$ 6.81 ***#

NfL: Neurofilament light; CK: Creatine kinase; Compared with before the treatment in the same group, *** $P<0.001$; Compared with the control group,

$P<0.05$, # $P<0.01$.

2 临床疗效评价

治疗 12 个月后,试验组治疗总有效率为 91.67% (33 例/36 例)高于对照组 82.05% (32 例/39 例),2 组患儿临床疗效差异在统计学上无统计学意义($P>0.05$)。

3 运动功能指标比较

治疗后,2 组患儿 RULM 评分、HFMSE 评分、6MWT 水平较治疗前均显著升高,且试验组的上述各项指标均显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表 2。

4 肺功能指标比较

治疗后,2 组患儿 FVC% pred、FEV₁% pred、PEF% pred 较治疗前均显著升高,且试验组的上述指标均显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

5 生物标志物指标比较

治疗后,2 组患儿血清 NfL、CK 较治疗前均降低,且试验组的上述各项指标显著低于对照组,且试验组的上述指标均显著低于对照组(均 $P<0.05$),见表 4。

表 5 2 组患儿生活质量指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of the quality of life index score between the two groups of paediatric patients($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=39$)		Experimental($n=36$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Daily activities	1.41 ± 0.50	1.85 ± 0.37***	1.42 ± 0.50	1.97 ± 0.17***#
Motor function	1.64 ± 0.49	2.03 ± 0.28***	1.58 ± 0.50	2.14 ± 0.35***#
Fatigue pain	1.74 ± 0.44	1.97 ± 0.28***	1.72 ± 0.45	2.06 ± 0.23***#
Social interaction	1.36 ± 0.49	1.72 ± 0.51***	1.47 ± 0.51	1.83 ± 0.38***#
Treatment of worries	1.41 ± 0.50	1.85 ± 0.37***	1.44 ± 0.50	1.94 ± 0.23***#
Emotional feelings	1.54 ± 0.51	1.97 ± 0.28***	1.61 ± 0.49	2.11 ± 0.40***#

Compared with before the treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with the control group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

6 生活质量指标比较

治疗后,2 组患儿日常活动、运动功能、疲劳/疼痛、社交互动、治疗担忧、情绪感受评分较治疗前均显著升高,且试验组的上述各项指标均显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表 5。

7 安全性评价

试验组出现头痛、胃肠功能紊乱、发热各 1 例,总药物不良反应发生率为 8.33%;对照组出现鞘注部位疼痛、发热、恶心、乏力各 1 例,总药物不良反应发生率为 10.26%,所有药物不良事件均为轻中度,用药 12 个月均自行缓解。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

本研究通过回顾性分析,比较了诺西那生钠单药与诺西那生钠联合利司扑兰治疗 2 型 SMA 患儿的疗效与安全性。结果显示,联合治疗方案在多个关键功能指标上展现出相较于单药治疗的临床潜在优势,为 SMA 的临床治疗策略提供了新的思路。

本研究发现,联合治疗组在运动功能的改善上显著优于单药治疗组。具体表现为治疗后试验组 RULM、HFMSE 及 6MWT 评分上的提升幅度均明显大于对照组。这一结果提示,2 种针对 SMN2 的药物联合应用可能产生了协同或叠加效应。诺西那生钠通过鞘内注射直接作用于中枢神经系统,修正运动神经元中的 SMN2 剪接^[14];而利司扑兰作为小分子口服药物,除中枢外,还有望提升周围组织与肌肉的 SMN 蛋白水平^[15]。这种在中枢与外周上的双重作用机制互补,可能是联合治疗带来更优运动功能结局的生物学基础。研究显示:诺西那生钠(中枢 ASO)与利司扑兰全身小分子联用,2 w 时

总有效率与单药无差异,但至 12 个月时 RULM、HFMSE 及 6MWT 改善幅度显著大于单药;其机制在于“中枢-外周双重 SMN2 剪接互补”,与药物起效和累积效应的时程特点完全相符^[16-18]。本研究在一个相对较大的样本中系统地证实了这一趋势,增强了证据等级。

本研究观察到联合治疗在肺功能和生活质量指标上同样取得了较好的改善。本研究中,试验组在 FVC、FEV₁、PEF 等指标及其占预计值百分比上的提升均显著优于单药组,这表明联合疗法可能更有效地延缓了呼吸肌功能的衰退,甚至在一定程度上促进了其恢复。与此相印证的是,在 PedsQL™-SMA 量表评估中,试验组在包括日常活动、运动功能、社交互动乃至治疗担忧和情绪感受等所有维度的评分改善均更显著。运动能力的提升直接增强了患儿进行日常活动的能力,而呼吸功能的稳定可能减少了住院和呼吸道管理的需求,共同减轻了患儿及家庭的身心负担与对未来的忧虑,从而带来了更全面的生活质量获益。国内以往的研究多聚焦于单药治疗的疗效验证^[19],而本研究在国内人群中系统展示了联合治疗在肺功能与生活质量方面的叠加获益,有一定的临床价值。在生物标志物层面,治疗后 2 组患儿血清 NfL 和 CK 水平均显著下降,且试验组的下降幅度更大。血清 NfL 是神经轴突损伤的标志物,其水平降低提示运动神经元变性过程得到减缓或遏制^[20];CK 则反映肌肉细胞的损伤程度。试验组在这两个标志物上更大幅度的降低,从分子水平上为联合治疗提供了优于单药治疗的神经保护和肌肉保护作用的客观证据,与临床功能指标的改善相互印证,构成了完整的证据链。

此外,在安全性方面,2 组的药物不良反应发生率无显著差异,且所有不良事件均为轻中度并可自行缓解。这表明,2 组治疗的安全性相近,提示联合用药未

增加近期治疗的安全风险,整体耐受性良好。这为联合疗法的临床可行性提供了重要的安全保障。患儿及家长主观报告补充表示肌肉力量、运动耐力等方面较治疗前改善,亦可作为药物治疗有效的临床证据补充。但本文病例中 *SMN2* 基因 7 号外显子拷贝数为 1 的患儿比例较低,提示治疗效果可能与本文病例 *SMN2* 基因拷贝数较高有关。而且本文 SMA 患儿使用诺西那生钠及利司扑兰联合治疗的平均时间尚短,不同临床分型的患儿是否持续有效及远期安全性,需要进一步的随访观察,也希望出现更加客观评估患儿进步的指标。

综上,与诺西那生钠单药治疗相比,诺西那生钠鞘内注射联合利司扑兰口服治疗 2 型脊髓性肌萎缩症患儿,能在不显著增加不良反应的前提下,更有效地改善患儿的运动功能、肺功能及生活质量,并显示出更优的神经与肌肉保护作用。联合治疗有望成为 SMA,特别是对于追求更佳功能预后的 2 型患儿的一种高效且安全的治疗策略。未来,SMA 的治疗趋势将更加个体化和组合化,针对不同机制药物的联合应用、治疗时机的优化以及长期疗效的监测,将是该领域重要的研究方向。

参考文献:

- [1] 潘薇,曹延延. 脊髓性肌萎缩症表型修饰基因的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2025,27(2):229—235.
- [2] RUYTHOOREN F, MOENS P. Spinal muscular atrophy scoliosis in the era of background therapies – a review of the literature [J]. *J Clin Med*, 2024,13(12):3467.
- [3] ALVES C R R, HA L L, YAWORSKI R, et al. Optimization of base editors for the functional correction of *SMN2* as a treatment for spinal muscular atrophy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2024,8(2):118—131.
- [4] EDINOFF A N, NGUYEN L H, ODISHO A S, et al. The antisense oligonucleotide nusinersen for treatment of spinal muscular atrophy [J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2021,13(2):24934.
- [5] ISHIGAMI Y, WONG M S, CARLOS MARTÍ – GÓMEZ, et al. Specificity, synergy, and mechanisms of splice – modifying drugs [J]. *Nat Commun*, 2024,15(1):1880.
- [6] LI W, ZHANG Q, MIAO H, et al. Real – world analysis of the efficacy and safety of nusinersen in pediatric patients with spinal muscular atrophy [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2025,20(1):87.
- [7] ASHRAFI M R, BABAEI M, NAZARI S S H, et al. Comparative efficacy of risdiplam and nusinersen in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients: A cohort study using real – world data [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2024,11(6):1190—1199.
- [8] 脊髓性肌萎缩症临床实践指南工作组,熊晖,王艺. 脊髓性肌萎缩症临床实践指南 [J]. 中国循证儿科杂志, 2023,18(1):1—12.
- [9] CARRERA – GARCÍA, LAURA, EXPÓSITO – ESCUDERO, et al. Upper limb motor function in individuals with SMA type 2: Natural history and impact of therapies [J]. *J Neurol*, 2025,272(5):331.
- [10] 李云送,庄玮,林万龙,等. 诺西那生治疗不同类型脊髓性肌萎缩症后运动功能及安全性评估 [J]. 中国医院药学杂志, 2025,45(3):308—312,317.
- [11] HUANG S, JIANG L, ZHOU D, et al. Longitudinal efficacy of nusinersen treatment on Health – Related Quality of Life and Independence in Children With Later – Onset Spinal Muscular Atrophy [J]. *Muscle & Nerve*, 2025,71(3):368—376.
- [12] CHONGMELAXME B, YODSURANG V, VICHAYACHAIPAT P, et al. Gene – based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy types 1 and 2: A systematic review and Meta – analysis [J]. *Gene Therapy*, 2025(32):301—330.
- [13] 冯艺杰,金佳宁,陈婷婷,等. 硫酸沙丁胺醇治疗晚发型脊髓性肌萎缩症患儿临床疗效及安全性观察 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2023,52(6):714—720.
- [14] BIENIASZEWSKA A, SOBIESKA M, STEINBORN B, et al. Examination of upper limb function and the relationship with gross motor functional and structural parameters in patients with spinal muscular atrophy [J]. *Biomedicine*, 2023,11(4):1005.
- [15] 段浩林,张慈柳,杨丽芬,等. 诺西那生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.
- [16] SINGH; E W O N. Synergistic effect of an antisense oligonucleotide and small molecule on splicing correction of the spinal muscular atrophy gene [J]. *Neurosci Insights*, 2024, 19:26331055241233596.
- [17] BELANI A, STRBAD T, KUAN TIGLI 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.
- [18] SVOBODA M D, KUNTZ N, LEON – ASTUDILLO C, et al. Risdiplam treatment following onasemnogene abeparvovec in individuals with spinal muscular atrophy: A multicenter case series [J]. *BMC Neurology*, 2025,25(1):283.
- [19] OLSSON B, PORTELIUS E, CULLEN N C, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light protein levels with cognition in patients with dementia, motor neuron disease, and movement disorders [J]. *JAMA Neurology*, 2018,76(3):318—325.
- [20] CORDTS I, FUETTERER C, WACHINGER A, et al. Long – term dynamics of CSF and serum neurofilament light chain in adult patients with 5q spinal muscular atrophy treated with nusinersen [J]. *Neurology*, 2025,104(5):13.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026-03-18)