

# 诺西那生治疗脊髓性肌萎缩

陈峥<sup>1</sup>, Yoram Nevo<sup>2</sup>, Tanya Moss<sup>3</sup>

1. 汉中市中心医院神经内科, 陕西 汉中 723000;
2. 特拉维夫大学附属施耐德儿童医院神经内科, 以色列 佩塔提克瓦 4920235;
3. 特拉维夫大学附属施耐德儿童医院神经康复科, 以色列 佩塔提克瓦 4920235

**摘要:** **目的** 观察诺西那生(Nusinersen)治疗脊髓性肌萎缩(SMA)患者的疗效和不良反应。**方法** 回顾性分析2017年9月至2018年3月以色列施耐德儿童医学中心神经内科就诊的12例SMA患儿的临床资料。所有患儿均经基因检测证实为运动神经元存活基因(SMN)1纯合子7号外显子缺失,无SMN1杂合子突变。应用诺西那生12 mg 腰椎穿刺鞘内注射治疗,前4次鞘内给药为负荷剂量12 mg,分别于1、15、30、60 d给药,以后每4个月给予1次维持剂量12 mg。于181 d运用费城儿童医院神经肌肉障碍婴儿测试量表(CHOP-INTEND)和Hammersmith运动功能评分量表(HFMSE)量表评价患儿运动功能改善情况。**结果** 治疗181 d评价,早发型(SMA-I)4例中2例CHOP-INTEND评分提高3分和5分,另2例肌张力有明显改善;晚发型(SMA-II/SMA-III/SMA-IV)8例HFMSE评分均有不同程度改善,最低提高3.1分,最高提高5.2分,平均提高4.1分。不良反应少且轻微。**结论** 诺西那生治疗SMA的疗效肯定,安全性较好。

**关键词:** 诺西那生; 鞘内注射; 脊髓性肌萎缩; 运动神经元存活基因; 运动功能; 不良反应

**中图分类号:** R 596.2 R 746 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)06-0721-05

## Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy

CHEN Zheng\*, Yoram Nevo, Tanya Moss

\*Department of Neurology, Central Hospital of Hanzhong, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Corresponding author: Yoram Nevo, E-mail: Yoram.Nevo0816@163.com

**Abstract: Objective** To observe the efficacy and side effects of Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). **Methods** A retrospective analysis was made for the clinical data of 12 SMA children admitted to Department of Neurology of Schneider Children's Medical Center in Israel from September 2017 to March 2018. By gene detection, all the children were confirmed to suffer from the deletion of exon 7 of survival motor neuron gene (SMN1) and no mutation of SMN1 heterozygote. Nusinersen (12-mg loading dose) intrathecal injection via lumbar puncture was performed. The first four intrathecal injections were given at 1-, 15-, 30- and 60- day respectively, and the maintenance doses (12 mg) were given every 4 months. On 181 days, the improvement of motor function were evaluated by Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) and Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). **Results** After 181 days of treatment, in 4 patients with early onset SMA-I, CHOP-INTEND score increased by 3 and 5 points in 2 patients, and muscle tension improved in other 2 patients significantly; in 8 patients with late onset SMA-II, SMA-III and SMA-IV, HFMSE score increased in different extent with an average increase of 4.1 points (3.1-5.2). Adverse reactions were less and mild. **Conclusion** Nusinersen is effective and safe in the treatment of spinal muscular atrophy.

**Key words:** Nusinersen; Intrathecal injection; Spinal muscular atrophy; Survival motor neuron; Motor function; Adverse reaction

**Fund program:** Project of Shaanxi Science and Technology Co-ordinated Innovation Project (2013BKTZB03-02-02); Youth Start-up Fund Project of Hanzhong Central Hospital of Shaanxi Province (YK1702)

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是由于编码运动神经元存活基因(survival motor neu-

ron, SMN)1 缺失、转换或突变,引起全长 SMN 蛋白不足,最终导致肌无力、肌萎缩,甚至累及延髓和呼吸肌

的致死性常染色体隐性遗传单基因病。目前国内对 SMA 的主要治疗措施为预防或治疗严重肌无力产生的各种并发症,尚无有效治疗手段。人类存在与 SMN1 类似的等位基因 SMN2,经过剪切能够产生快速分解、功能较弱的截短 SMN 蛋白。2016 年 12 月美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市第一个治疗 SMA 的药物诺西那生(Nusinersen, ISIS-SMNRX, ISIS396443, Spinraza),针对 SMN2 基因的功能缺陷,通过与 SMN2 pre-mRNA 结合改变剪切过程,产生全长的 SMN 蛋白,弥补 SMN1 基因功能缺陷引起的全长 SMN 蛋白不足<sup>[1]</sup>。国内尚未见到此药治疗 SMA 的相关临床经验报道。本研究分析采用诺西那生治疗 SMA 患儿的疗效及其安全性。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究采用回顾性研究方法,对象为 2017 年 9 月至 2018 年 3 月在以色列施耐德儿童医学中心神经内科(Department of Neurology, Schneider Children's Medical Center of Israel)就诊符合 SMA 诊断标准的患儿 12 例,其中男性 6 例,女性 6 例;基因检测结果均为纯合子缺失,无杂合子突变。其中早发型(SMA-I)4 例,男性 3 例,女性 1 例;发病年龄最小 3 周,最大 20 周,平均 7.75 周;首次治疗年龄平均 159 d。晚发型(SMA-II/SMA-III/SMA-IV)8 例,男性 3 例,女性 5 例;发病年龄最小 15 个月,最大 11 岁,平均 5.43 岁;首次治疗年龄平均 6.33 岁。主要临床症状表现为不同程度的肌张力减低、运动功能发育迟缓、肢体无力、吞咽或者喂养困难、与年龄不匹配的不能独坐及不能独立行走等。均未使用呼吸机。均未使用鼻饲管。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:所有患儿均为经基因检测证实为 SMN1 纯合子 7 号外显子缺失,无 SMN1 杂合子突变,SMN2 基因 7 号外显子未见 c.859G→C 改变;临床表现和发病经过符合 SMA 诊断标准<sup>[2]</sup>。排除标准:患儿基本情况较差,不能耐受腰椎穿刺术或者存在腰椎穿刺禁忌证,患儿直系亲属或者法定监护人由于宗教等原因拒绝侵入性治疗。所有治疗方案均经过特拉维夫大学附属施耐德儿童医学伦理委员会批准;与患儿直系亲属或者法定抚养人充分沟通,并签订书面知情同意书。

1.3 治疗方法 所有患儿全部在确诊后 2 周内开始治疗,疗效评价在治疗后 181 d 进行。所有患儿腰椎穿刺术前给予局部麻醉(2%利多卡因注射液),1 岁以下患者不给予镇静药物。1 岁以上不配合者需给予术中吸入一氧化二氮、口服咪达唑仑或者静脉推注

丙泊酚镇静治疗。常规碘伏消毒 3、4 腰椎间隙或根据实际需要选用相邻腰椎间隙,应用 22 号腰椎穿刺针(相当于中国的 7 号穿刺针)刺入蛛网膜下腔,抽取大约 5 ml 脑脊液常规送检,抽取血标本检测血小板计数、凝血功能。从冰箱冷藏室取出诺西那生(Biogen of Cambridge, Massachusetts 公司上市,加州 Carlsbad 的 Ionis Pharmaceuticals 公司生产制造),复温至室温(约 25 ℃),4 h 内从小瓶中取出给药,切忌靠近热源。注射前肉眼检视药物有无沉淀、变色,如有肉眼可见的沉淀物或者有颜色改变均不可使用。皮肤有感染或者炎症征象的区域内不可给予诺西那生。用 5 ml 注射器抽取 5 ml(12 mg)诺西那生溶液,从穿刺针尾部缓慢团注给药,注射时间 1~3 min。首次给药后在普通病房观察至少 24 h,后续给药后均常规观察至少 6 h。前四次鞘内给药为负荷剂量,分别于 1、15、30、60 d 给药,以后每 4 个月给予 1 次维持剂量 12 mg。

1.4 疗效判断标准和随访 首次治疗为第 1 天,于 181 d 时进行疗效评价。嘱不适及时预约复诊,没有特殊情况不来医院,只在规定的给药时间来医院用药和评估。治疗效果评价采用费城儿童医院神经肌肉障碍婴儿测试量表(CHOP-INTEND)或者 Hamersmith 运动功能评分量表(HFMSE)<sup>[3-4]</sup>。SMA-I 型患儿治疗效果评价采用 CHOP-INTEND 量表评估运动功能计算总分,CHOP-INTEND 评分包括 16 个项目,0~64 个评分点,是专门设计用来评估 SMA 患者运动功能的量表<sup>[3]</sup>。晚发型(SMA-II/SMA-III/SMA-IV)患儿治疗效果评价采用 HFMSE 量表;评分包括 33 个项目,0~61 个评分点。评估内容包括自主抓握、抬腿、抬头、翻身、独坐、爬行、站立、行走等运动基本单元,在反映运动功能变化的过程中均具有里程碑意义的动作<sup>[5-6]</sup>。

## 2 结果

12 例纳入研究的患儿中最早接受治疗者开始于 2017 年 9 月 10 日。在研究过程中无中断和退出研究者。

2.1 早发型患儿 根据发病年龄和肌无力严重程度分为早发型(SMA-I)4 例,其中年龄最小的 1 例 SMA-I 型患者,出生后 3 周发病,其哥哥也有类似肌肉无力的症状,在 2 岁时因严重肺部感染、肾脏疾病去世,因为其哥哥缺乏相应基因检测以及可靠的临床证据未纳入研究,笔者也未做家系分析。早发型患儿中 50% 给予诺西那生治疗后基本运动单元明显改善,其中 1 例 20 周发病、10 个月开始接受治疗的患

儿治疗后 3 个月能够自行翻滚, CHOP-INTEND 量表评分提高了 5 分; 1 例 3 周发病、6 个月接受治疗的患儿治疗后 2 个月能够抬头, 评分提高了 3 分; 另外 2 例患儿未出现新的基本运动单元, 但肌张力有明显改善。

2.2 晚发型患儿 晚发型(SMA-II/SMA-III/SMA-IV) 8 例, 其中晚发型中 SMA-II 5 例, SMA-III 3 例, SMA-IV 0 例。8 例患儿在诺西那生治疗后 181 d 观察其运动功能改善情况, 其中 6 例患儿达到观察时间终点, 2 例未达到观察时间终点的患儿注射后反应良好, 提前进行中期分析预评估。所有患儿 HFMSE 评分均有不同程度改善, 比接受诺西那生治疗前平均提高 4.1 分, 其中最高提高分数为 5.2 分, 最低提高分数为 3.1 分。晚发型患儿给予诺西那生治疗后基本运动单元均有不同程度的改善。

2.3 不良反应 诺西那生治疗中及随访过程中未见药物相关的严重不良反应, 5 例为轻度不良反应。

(1) 第 1 次诺西那生治疗后 72 h 内: 头痛 2 例、背痛 1 例和呕吐 3 例。头痛 2 例为晚发型患儿, 全头痛 1 例, 前额部疼痛 1 例; 背痛 1 例亦为晚发型患儿, 为穿刺局部疼痛; 给予去枕平卧后休息、少量补液、喂水、局部按摩等治疗后均能缓解, 不影响继续治疗。3 例呕吐患儿给予口服止吐剂后症状迅速缓解, 未影响后续治疗。(2) 第 2 次诺西那生治疗后: 头痛 1 例、背痛 1 例和呕吐 2 例。(3) 第 3 次诺西那生治疗后: 头痛 1 例和呕吐 1 例, 无背痛发生; 考虑属于腰椎穿刺术后常见并发症。(4) 其他常见不良反应: 根据发生频率依次为发热 10 例, 最高体温肛温 38 °C, 持续 24 h, 给予物理降温及饮水后体温降至正常; 其他尚有鼻衄、咳嗽、上呼吸道感染、下呼吸道感染、咳嗽、鼻咽炎、便秘等, 均通过询问病史、跟踪随访得知, 症状均很轻微, 未做特殊处理。见表 1 (其中年龄 < 3 岁患儿无法准确描述及表达头痛、背痛等主观不良反应症状, 故主观症状有效统计例数为仅 5 例)。

表 1 诺西那生治疗及随访过程中的不良反应 (例)

不良反应	例数	第一次治疗	第二次治疗	第三次治疗	第四次治疗	第五次治疗
头痛 <sup>a</sup>	5	2	1	1	1	0
背痛 <sup>a</sup>	5	1	1	0	0	0
恶心 <sup>a</sup>	5	0	0	0	1	0
呕吐	12	3	2	1	0	1
发热	12	10	8	5	2	1
咳嗽	12	3	2	1	0	0
上呼吸道感染	12	2	0	1	0	1
肺部感染	12	1	0	1	0	0

注: <sup>a</sup> 表示因年龄较小患儿, 无法用语言表达头痛、背痛、恶心等主观症状, 故主观症状有效统计例数低于总例数。

### 3 讨论

SMA 是运动神经元功能紊乱导致进行性肌无力、呼吸功能不全的疾病, 临床主要表现为进行性、对称性、肢体近端为主的广泛性弛缓性麻痹与肌萎缩, 智力发育及感觉均正常, 常常导致儿童早期死亡。新生儿发病率为 1/10 000, 自然携带者为 1/54<sup>[7]</sup>。根据发病年龄和肌无力严重程度, SMA 临床分为四种类型: SMA-I 型(Werdnig-Hoffmann disease), 这种类型被定义为出生后 6 个月内发病, 不能独坐, 没有相关呼吸支持中期生存时间少于 2 年; SMA-II 型(intermediate type), 出生后 6 ~ 18 个月发病, 可独自坐起但不能行走, 70% 患者可存活至 25 岁左右; SMA-III 型(Kugelberg-Welander disease), 出生 18 个月发病; 以及成年晚发的 SMA-IV 型(Adult-onset type)<sup>[2]</sup>。其中 60% 的患者为严重致死的 SMA-I 型<sup>[8]</sup>。国内对于本病至今尚无特异的有效治疗, 主要治疗措施为预防或治疗严重肌无力产生的各种并发症, 如肺炎、营养不良、骨骼畸形行动障碍和精神社会性问题等。

SMA 是常染色体隐性遗传疾病, 由于运动神经元变性导致肌肉无力、萎缩, 甚至累及延髓和呼吸肌, 危及生命<sup>[9-10]</sup>。SMA 是因为定位在染色体 5q13 上的 SMN1 基因缺失或者突变引起功能缺失<sup>[11]</sup>, 人类存在两种 SMN 基因; SMN1 主要负责产生 SMN 蛋白; 另一个 SMN1 类似的等位基因 SMN2, 编码序列与 SMN1 基本相同, 但是有 11 个核苷酸碱基不同。SMN2 在剪切过程中去掉外显子 7, 其中一个核苷酸突变为 C→T, 产生一种小 SMN 蛋白<sup>[12]</sup>, 导致 80% ~ 90% 转录产物为半衰期短的截短蛋白, SMN2 产生的不同全长 SMN 蛋白, 均不足以弥补 SMN1 基因功能, 因此 SMN2 蛋白的拷贝数量会影响 SMA 疾病表型, 如果个体存在两个拷贝的 SMN2, 会发生 SMA-I 型。SMN1 等位基因缺失和 SMN2 双重拷贝的人群发生 SMA-I 型的风险为 97%<sup>[13]</sup>。SMN2 基因产生的信使核糖核酸(mRNA) 越多, 全长 SMN 蛋白越多, SMA 的临床症状越轻<sup>[1]</sup>。基于对 SMA 的发病机制认识已经进入了一个全新的时代, 产生了一些切实可行的治疗手段<sup>[14]</sup>, 其中诺西那生在 2016 年 12 月获得 FDA 批准上市, 是第一个治疗 SMA 的孤儿药, 填补了该病治疗上的空白。

诺西那生是一种修饰的反义寡核苷酸(ASO), 被设计用来通过在染色体 5q 突变所导致的 SMN 蛋白缺陷, 结合至 SMN2 转录物的外显子 7 内含子下游的特异性序列上<sup>[15-17]</sup>, 包含 SMN2 的 mRNA 转录物外显子 7 和全长 SMN 蛋白产生增加。诺西那生做为反

义寡核苷酸因为分子量较大,为 7 501,不能通过血脑屏障,因此应用鞘内注射后分布在中枢神经系统和周围组织内,通过核酸外切酶(3'和 5')介导的水解反应而被代谢;诺西那生不是细胞色素 P450 酶的底物,细胞色素 P450 酶的抑制剂或诱导剂对诺西那生的代谢没有影响。

根据诺西那生 I 期临床药理试验的脑脊液药代动力学结果,该药进入脑脊液后 20 h 时内血药浓度快速下降,此后 7 d 内血药浓度下降速度明显减慢,7~14 d 血药浓度下降速度进一步变缓,15 d 后血药浓度相对稳定<sup>[18]</sup>。因此前四个负荷剂量初始治疗给药时间分别为第 1、15、30 和 60 天。CSF 中 9 mg 诺西那生终末半衰期的估算值为 132~166 d,12 mg 诺西那生在 CSF 中半衰期为 135~177 d,为了维持脑脊液中相对稳定的药物浓度需要每 4 个月给予重复维持剂量。

Chiriboga 等<sup>[18]</sup>研究显示,诺西那生给药剂量为 9 mg,与 1、3、6 mg 的剂量相比,第 85 天评估儿童生存质量评估量表(Pediatric Quality of Life Inventory)评分并没有显著提高,但是通过 HFMSE 评分发现患者的运动功能有显著提高,与此同时不良反应并没有增加。Luu 等<sup>[19]</sup>研究的中期分析数据表明,12 mg 诺西那生可以使运动基本单元如独坐、行走、滚动、爬行等增加至少 1~2 个点,按照 Hammersmith 婴儿神经病学检查第 2 节(HINE2)基本运动单元明显改善。根据药代动力学实验对比发现,只有 9 mg 以上的剂量才能使得诺西那生通过腰椎穿刺鞘内注射后经过首过消除和再分布到达周围组织,诺西那生均数最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)和曲线下面积(AUC)值,大约呈剂量-比例地增加至 12 mg 的剂量,并且 CSF 中药物浓度下降缓慢保持稳定。因此后续的婴幼儿 SMA、晚发型 SMA 等大规模研究每次给药均应用 12 mg (5 ml, 2.4 mg/ml)<sup>[5,20]</sup>。

本研究病例中早发型(SMA-I)患儿在使用诺西那生后反应最好者 CHOP-INTEND 评分分值最高提高 5 分,部分患儿(2 例)能够完成有意义的基本运动单元,与 2016 年一项回顾性多中心研究 SMA-I 自然病程的患者无法达到基本运动单元的报道<sup>[21]</sup>比较,有显著疗效。本研究晚发型(SMA-II/SMA-III)在诺西那生治疗后所有患儿 HFMSE 评分均有不同程度改善,其中最高提高分数为 5.2 分,最低提高分数为 3.1 分。在临床治疗中 HFMSE 提高 3 分以上被认为有统计学意义。

在实际操作中笔者发现,治疗后 72 h 内出现的头痛、背痛和呕吐与患者年龄和 SMA 不同分型有关,

与 Haché 等<sup>[22]</sup>报道一致;该报道还认为这些症状与穿刺针型号有关,但本研究只使用一种型号的穿刺针,无法观察评判。分析头痛产生可能的原因:(1)相应患儿治疗前水分补充不足处于脱水状态,腰穿后脑实质水分的丧失、脑体积缩小,脑脊液生成减小,血液浓缩、血液渗透压增加因而对脑脊液的吸收增加。(2)腰穿后由于脑脊液从针孔漏出、局部脉络丛血管反射性痉挛、控制脑脊液产生的下丘脑中枢的紊乱,引起低颅压症状。(3)脉络丛脑脊液生成减少或吸收过度、神经根解剖异常、脉络丛血管痉挛、下丘脑功能紊乱等导致原发性低颅压综合征。诺西那生治疗后头痛者给予去枕平卧后休息、少量补液、喂水后症状均能缓解,未进一步给予自体血补片治疗。且头痛均发生在治疗后 72 h 以内,考虑为腰椎穿刺后低颅压综合征可能性大,但也不能完全排除诺西那生注射后引起血管反射性痉挛导致头痛。

本研究中首次治疗后 5 例患儿(6 人次)发生不良反应,随着治疗次数增加不良反应发生频率逐渐下降,症状逐渐减轻,考虑原因在于患儿对药物及腰椎穿刺的耐受性增加,还有采用预防治疗措施,例如首次诺西那生治疗后出现头痛者在此后接受诺西那生治疗前、后嘱患者多饮水预防腰穿后头痛;呕吐的患儿在治疗前禁食或者少量流食等。此外发热患儿随着治疗次数增加体温逐渐下降至正常,考虑为初次使用时,因药物有一定的免疫原性,激发一定程度的抗原抗体反应引起低热,随着治疗次数的增加,机体免疫系统对药物产生了免疫耐受,不再发生抗原抗体反应。

本研究因为纳入标准严格,排除了有严重合并疾病、有严重脊柱侧弯、脊柱前弯影响腰椎穿刺鞘内注射、持续应用呼吸机辅助呼吸、留置胃肠管进食困难等可能无法完成治疗或者中途退出的病例,所以未使用超声引导下腰椎穿刺,并且纳入病例较少,药物反应好。

诺西那生因为价格昂贵,每针约 12.5 万美元,第 1 年需要注射 6 次,治疗费用为 75 万美元,之后每年注射 3 次,费用为 37.5 万美元。截至 2018 年 9 月,国内尚未获准上市销售,医务人员缺乏相关临床经验。此外,诺西那生上市时间较短,远期疗效和不良反应尚不明确,有待进一步观察随访。目前临床前期研究治疗 SMA 的药物还有应用 AAV9(腺病毒载体单次给药的基因替代疗法),只需单次静脉给药操作简便,但是治疗效果和不良反应尚待进一步研究。期待病毒载体能够进一步改善 SMA 治疗现状及预后,希望诺西那生能够尽早造福中国 SMA 患者,希望

本文能够为诺西那生在中国的临床应用提供一些有益的经验。

## 参考文献

- [1] Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2 [J]. *Genet Med*, 2002, 4(1): 20–26.
- [2] 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]. *Arch Neurol*, 1995, 52(5): 518–523.
- [3] O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, et al. An expanded version of the hammersmith functional motor scale for SMA II and III patients [J]. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(9/10): 693–697.
- [4] Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, et al. Validation of the expanded hammersmith functional motor scale in spinal muscular atrophy type II and III [J]. *J Child Neurol*, 2011, 26(12): 1499–1507.
- [5] 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.
- [6] Mercuri E, Finkel R, Kirschner J, et al. Efficacy and safety of Nusinersen in children with later onset spinal muscular atrophy (SMA): end of study results from the phase 3 CHERISH study [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27 Supplement 2: S210.
- [7] Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72, 400 specimens [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(1): 27–32.
- [8] Darras BT. Spinal muscular atrophies [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(3): 743–766.
- [9] Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy [J]. *Lancet*, 2008, 371(9630): 2120–2133.
- [10] Ryan MM, Tilton A, De Girolami U, et al. Paediatric mononeuritis multiplex: A report of three cases and review of the literature [J]. *Neuromuscul Disord*, 2003, 13(9): 751–756.
- [11] Lefebvre S, Bürglen L, Reboulet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene [J]. *Cell*, 1995, 80(1): 155–165.
- [12] Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1 [J]. *Nat Genet*, 2002, 30(4): 377–384.
- [13] Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(8): 946–951.
- [14] Shorrock HK, Gillingwater TH, Groen EJM. Overview of current drugs and molecules in development for spinal muscular atrophy therapy [J]. *Drugs*, 2018, 78(3): 293–305.
- [15] Hua YM, Sahashi K, Hung G, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(15): 1634–1644.
- [16] Hua YM, Vickers TA, Okunola HL, et al. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in transgenic mice [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(4): 834–848.
- [17] Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(72): 72ra18.
- [18] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen [ISIS-SMN(Rx)] in children with spinal muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2016, 86(10): 890–897.
- [19] Luu KT, Norris DA, Gunawan R, et al. Population pharmacokinetics of nusinersen in the cerebral spinal fluid and plasma of pediatric patients with spinal muscular atrophy following intrathecal administrations [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(8): 1031–1041.
- [20] 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.
- [21] De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(11): 754–759.
- [22] Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: nusinersen clinical trial experience [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(7): 899–906.

收稿日期: 2018-09-16 修回日期: 2018-11-13 编辑: 石嘉莹