

Pediatr Cardiol, 2009, 27(1): 25-23.

- [26] 杨朝, 崇冰, 张丽萍, 等. 尼氟灭酸对急性低氧人肺动脉收缩的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(3): 428-431.
- [27] 杨朝, 金立元, 黄建华, 等. 慢性低氧钙激活氯通道在大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖中的作用[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(7): 579-581.
- [28] 杨朝, 张珍祥, 徐永健, 等.  $[Ca^{2+}]_i$  对大鼠肺动脉平滑肌细胞膜钙激活氯离子通道的调节作用[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(6): 1116-1119.
- [29] Sun H, Xia Y, Paudel O, et al. Chronic hypoxia-induced upregulation of  $Ca^{2+}$ -activated  $Cl^-$  channel in pulmonary arterial myocytes: a mechanism contributing to enhanced vasoreactivity[J]. J Physiol, 2012, 590(Pt15): 3507-3521.

- [30] Huang F, Wong X, Jan LY. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXV: calcium-activated chloride channels[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(1): 1-15.
- [31] 莫碧文, 曾锦荣, 李国坚, 等. 氯离子通道阻断剂对大鼠低氧性肺动脉高压的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(6): 677-680.
- [32] Malenfant S, Margailan G, Loehr JE, et al. The emergence of new therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension: from now to the future[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(1): 43-55.

(收稿日期: 2013-10-11 修回日期: 2013-12-15)

· 综 述 ·

## 脊髓性肌萎缩症的研究进展\*

张云茜<sup>1</sup>, 章印红<sup>2</sup>综述, 王建林<sup>1</sup>审校

(1. 昆明医科大学第四附属医院神经内科, 云南昆明 650021;  
2. 云南省第一人民医院遗传诊断中心, 云南昆明 650032)

**关键词:** 肌萎缩, 脊髓性; 疾病特征; 诊断; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.12.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)12-1521-03

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是由于脊髓前角细胞变性导致的肌无力和肌萎缩的遗传性疾病,以进行性、对称性肢体近端和躯干肌肉无力、萎缩为主要表现,患者最终死于呼吸衰竭和严重的肺部感染,是一种致死性疾病。其临床表现及分型复杂,目前尚无有效的治疗方法。现就 I~IV 型 SMA 的临床特征、诊断和治疗进展进行综述。

### 1 SMA 发病机制

SMA 的致病基因运动神经元生存(survival motor neuron, SMN)基因被发现定位于 5 号染色体长臂 1 区内<sup>[1]</sup>, SMN 蛋白缺失会导致胚胎早期细胞大量凋亡,大部分细胞可以耐受低水平的 SMN 蛋白,但脊髓前角细胞无法耐受低水平的 SMN 蛋白,从而导致 SMA 疾病<sup>[2]</sup>。SMN 蛋白在全身组织普遍表达,也存在于神经肌肉接头突触后膜和横纹肌的 z 带区域。SMN 基因有两个高度同源的拷贝: SMN1 和 SMN2。SMN1 基因缺失或基因内突变造成 SMA 表型,但 SMN1 缺失并不与 SMA 临床表型的严重性相关; SMN2 基因缺失不造成 SMA 表型,但其拷贝数的多少与 SMA 表型的轻重呈负相关, SMN2 拷贝数越多,产生的 SMN 蛋白也越多,病情越轻。约 6% 的 SMA 患者中有 SMN1 基因点突变,这些点突变的类型和分布与 SMA 的临床表型严重程度密切相关。目前国际上共发现约 50 余种点突变,突变类型主要有错义突变、移码突变、无义突变和剪接位点突变等<sup>[3]</sup>。

### 2 SMA 的分型及临床表现

根据患者发病年龄和病情严重程度,将 SMA 分为 4 型: (1)急性婴儿型(I 型),即 Werdnig-Hoffmann 病,是 SMA 中最严重的一种,通常在出生后 6 个月内发病。患儿一直不能独坐和站立,预后差,多在 2 岁前死亡。(2)慢性婴儿型(II 型),即中间型,中等严重程度,出生后 18(6~<18)个月内发病,患

儿能独坐,但不能独立站立、行走,其存活时间一般在 2 年以上。(3)少年型(III 型),即 Kugelberg-Welander 病,是一种程度较轻的慢性型 SMA,一般在 18 岁内起病,能独立行走的时间较健康儿童延迟,且不能跑。约 1/4 病例伴腓肠肌假性肥大,1/2 病例可见肌束震颤。本型预后良好,可存活至成年。(4)成人型(IV 型),发病年龄多在 18 岁及以上,平均发病年龄约 37.5 岁,缓慢发生、逐渐加重的肢体近端无力、肌肉萎缩,可伴肌束震颤。本型预后良好,基本不影响生存。I~III 型 SMA 均在儿童期发病,也称为儿童型 SMA,群体发病率为 1.67/万,携带者频率为 1/40,仅次于囊泡纤维症,居遗传性致死性疾病的第二位<sup>[2]</sup>。IV 型约占 SMA 的 10% 或稍高,其群体发病率约为 0.32/万。

### 3 SMA 的诊断

**3.1 血清肌酶谱检测** 部分 SMA 患者血清肌酸激酶(creatinase kinase, CK)检测可轻度升高。有研究对一组 SMA 患者血清 CK 水平进行分析,发现血清 CK 水平呈轻度升高,其中 III 型 SMA 患者血清 CK 水平最高<sup>[4]</sup>。

**3.2 SMA 病理特点** SMA 的特征性病理改变为: I、II 型肌纤维束性萎缩, I 型纤维代偿性肥大,肌纤维呈同型肌群化改变,反映了前角细胞受损引起神经及神经再支配现象。

**3.3 神经电生理特征** 婴儿型(I、II 型)SMA 肌电图表现为静息状态下上、下肢肌肉大量的纤颤电位和正锐波等自发电位,检出率甚至可高达 100%;肌肉轻度收缩时可见运动单位明显减少;重复神经电刺激可以出现肌肉动作电位波幅递减<sup>[5]</sup>。III 型典型患者肌电图可呈广泛神经源性损害,自发电位出现率为 20%~64%,低于婴儿型。IV 型 SMA 肌电图自发电位出现率明显低于婴儿型,典型患者同 III 型呈广泛神经源性损害。以上各型感觉神经传导通常均正常。

\* 基金项目: 云南省应用基础研究联合专项基金资助项目(2012FB079)。 作者简介: 张云茜(1973-), 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事神经肌肉病、神经电生理研究。

**3.4 分子生物学检测** 近年来分子生物学的快速发展极大地促进了 SMA 的基因诊断。SMN1 是 SMA 的决定基因,90% 以上的 SMA 患者有 SMN1 外显子 7 和 8 或仅外显子 7 的同源缺失,故对 SMN1 第 7、8 外显子是否缺失直接进行检测成为儿童型 SMA 分子诊断的主要途径。宋昉等<sup>[6]</sup>通过对 338 例疑似 SMA 患儿进行 SMN1 基因分析和病例随访,共有 267 例患儿被确定为 SMA,总缺失率达 93.6%(250/267)。各型基因缺失分析显示,Ⅲ型缺失率(83.3%)低于 I 型(96.5%)和 II 型(93.9%)。Brahe 等<sup>[7]</sup>对 IV 型常染色体隐性遗传及散发型 SMA 的研究结果提示,其与儿童型 SMA 具有基因同源性,主张对 IV 型 SMA 也进行基因检测。但 Zerres 等<sup>[8]</sup>在 IV 型 SMA 却未发现此基因的缺失。多数 I 型 SMA 患者是由于 SMN1 基因同源缺失引起,而 II、Ⅲ型 SMA 几乎是由于 SMN1 至 SMN2 的基因转化所致,故轻型 SMA 患者携带有较多的 SMN2 拷贝。因此,SMN 基因定量分析对于没有 SMN1 同源缺失的 SMA 患者、SMA 携带者、SMN 基因内突变的诊断等有重要意义<sup>[9]</sup>。此外,如果患者临床表现比较典型,但未能检出 SMN1 第 7 外显子缺失,应考虑存在 SMN1 基因点突变的可能,须进一步测序证实。

**3.5 SMA 诊断方法** 虽然 SMA 患者 CK 可与多数肌源性疾病相鉴别,但不能由此即诊断 SMA;神经电生理检查对于 SMA 不是特异性指标,却是一个重要的诊断指标,它还可以提高 SMA 基因诊断的阳性率;肌肉活检是一种有创性检查,令多数患者及家属难以接受,且各型 SMA 可有不同的病理特点,有时使临床难以做出诊断。因此,对于疑似儿童型 SMA 的患者,尤其是 I、II 型患者,根据典型临床表现可首选基因检测为主要诊断方法,如发现 SMN1 基因缺失即可明确诊断。对于临床表现不典型、SMN1 基因非缺失的患者,尤其是 IV 型患者,神经电生理和肌肉病理检查可为诊断提供可靠的证据,还可为 SMN 基因定量检测、SMN 基因突变等进一步的基因诊断研究提供可靠依据。

## 4 SMA 的治疗

**4.1 一般治疗** 正确的护理对于延缓 SMA 患者病情进展、改善生活质量、延长患者生命至关重要,尤其在目前无特效治疗的情况下,这一点显得更为重要。肺部感染是 SMA 患者最主要的并发症,也是 I、II 型 SMA 的致死原因。这些患者因严重的肌肉萎缩而长期卧床、活动减少、咳嗽无力,容易发生肺部感染并在夜间出现肺换气不足;SMA 患者还会出现多种胃肠疾病问题,如胃食管反流、腹胀、胃排空延迟和便秘等<sup>[10]</sup>。因此,发生感染时需要及时的抗菌药物治疗,重视咳嗽和呼吸道分泌物清除能力,包括注射相应疫苗以防止肺部感染。这些患者可能会需要外界迅速提供呼吸支持如机械通气,必要时可能需要气管切开术以挽救患者生命,处理方案应建立在尊重家属意见及重视患者生活质量的基础上。胃食管反流是导致死亡的重要因素,重者可导致呼吸停止,轻者可造成吸入性肺炎。患者应避免高脂肪食物的摄入,否则会延迟胃排空时间增加反流的概率。Meldrum 等<sup>[11]</sup>报道,有规律的体育锻炼可以帮助患者加强肌肉和关节力量,增加骨骼肌密度,提高肠活动度。因此,在日常生活中让患者进行有规律的体育锻炼和积极的康复治疗,可以提高患者运动能力,防止失用性肌萎缩。适当的医学干预如姿势的矫正、控制挛缩等可延长患者的生存期,并减轻生活负担<sup>[11]</sup>。

## 4.2 药物治疗

**4.2.1 增加 SMN 蛋白的治疗** SMA 一直无特殊治疗,近 10 余年来分子遗传学上的突破给本病的治疗带来了曙光。主要

的治疗方向在于提高内源性全长 SMN 转录产物(fl-SMN)蛋白的数量、补偿外源性 SMN 蛋白(包括干细胞和基因治疗)、提高运动神经的生存能力。SMN 基因独特的结构提供了一条治疗思路,即提高 SMN2 的表达来代替缺失的 SMN1。目前主要的治疗策略是通过提高 SMN2 基因 mRNA 转录中包含外显子 7 的比率,激活启动子以上调 SMN2 的转录来实现治疗 SMA 的目的。(1)组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACI):这类药物能够激活 SMN2 基因的转录。当组氨酸被去乙酰化时,转录因子容易和一些基因接近,包括 SMN2 基因,从而提高正常转录。丁酸、苯丁酸和丙戊酸都属于这类药物,尤其是苯丁酸和丙戊酸可以有效通过血脑屏障进入到中枢神经系统。虽然早期数个小样本的实验显示苯丁酸可以增加 SMA 患者 fl-SMN 表达并增加运动功能,但意大利所作的随机双盲安慰剂对比的多中心研究(107 例)结果却显示无效<sup>[12]</sup>。2009 年揭晓的美国有关丙戊酸的开放式 II 期研究(42 例)结果显示,fl-SMN 表达无明显变化,多数(27 例)患者运动功能有改善<sup>[13]</sup>。而丙戊酸加卡尼汀合用的 90 例随机双盲对照研究结果显示,运动功能评分、肌电图和实验室指标都有不同程度的提高<sup>[14]</sup>。(2)钠氢交换抑制剂 EIPI:很多生物体内研究显示,细胞内 pH 值微环境可能是调节 pre-mRNA 剪接的重要因素,而细胞内的 pH 值主要依赖于细胞膜的钠氢交换蛋白。有研究发现,钠氢交换抑制剂 EIPI 能提高 SMA 细胞中 SMA2 mRNA 中外显子 7 的包含率及 SMN 蛋白量,是非常有潜力的治疗药物<sup>[15]</sup>。(3)神经保护剂:利鲁唑是 FDA 批准惟一治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)的药物,是具有神经保护作用的兴奋性氨基酸毒性抑制剂。有研究显示,利鲁唑可提高 I 型 SMA 患者的生存时间,但不能改善症状,不提高 SMN2 mRNA 的转录及 SMN 蛋白量<sup>[16]</sup>。加巴喷丁是谷氨酸合成抑制剂,是一种抗惊厥药物,通过抑制支链氨基酸转移酶阻断谷氨酸的生物合成,从而起到神经保护作用,但 2008 年美国一项以加巴喷丁为研究对象,以 I、II 型 SMA 患者和健康人为受试人群的临床对照试验,结果显示治疗组和对照组效果无明显差异<sup>[17]</sup>。(4)其他药物:实验证实吡喹酮布洛芬和一些氨基糖甙类抗菌药物如阿米卡星、妥布霉素有提高 SMA 细胞中 SMN 蛋白量的作用,是治疗 SMA 的候选药物<sup>[14]</sup>,但因其很难通过血脑屏障进入到中枢神经系统,从而限制了其临床应用。Riessland 等<sup>[18]</sup>动物实验中证明,辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)有提高 SMN 蛋白的作用,但尚未进入临床。羟基脲(HU)是惟一用于临床的核糖苷酸还原酶抑制剂类抗肿瘤药物,具有基因调控作用,已在治疗血液系统遗传病中得到广泛应用。目前治疗 SMA 已从基础研究转入临床实验阶段,有 4 项临床研究证实 HU 治疗 SMA 有效,不良反应主要是骨髓抑制和消化道症状<sup>[19]</sup>。(5)干细胞移植和基因治疗:一旦运动神经死亡,可尝试通过细胞移植恢复功能。Corti 等<sup>[20]</sup>用分离的脊髓神经干细胞治疗 SMA 模型鼠,显示神经肌肉功能改善,生命延长,运动单元病理改善。分离的脊髓神经干细胞移植可通过释放神经保护因子、替换其他非神经细胞等多种机制补偿神经的替换、产生少量运动神经、增加运动单元的完整性和运动功能,使 SMA 鼠存活。基因疗法可以通过改变 SMN2 剪接方式或者控制翻译过程,从而达到 fl-SMN 蛋白表达增加的目的<sup>[21]</sup>。Passini 等<sup>[22]</sup>通过向 SMA 模型鼠的中枢神经系统中注射 AAV8-hSMN,结果发现在脊髓处有大量 SMN 蛋白表达,此外鼠的骨骼肌也变得更强健,神经肌肉接头结构也变得更加完善,同时病鼠的生存期延长至 50 d,比对照组 15 d 明显提高。Foust 等<sup>[23]</sup>在 2010 年应用腺病毒载有 SMN 载体(scAAV9-SMN)对模型鼠早期进行静脉

注射治疗得到相同的结果。基因治疗在培养细胞和动物模型上已取得成功,并已尝试治疗性临床试验,但目前尚无取得满意疗效的方法可供推荐。

**4.2.2 不依赖提高 SMN 蛋白的治疗** 一些以 SMA 鼠模型为基础的研究表明,SMA 患者运动神经元退行性病变进行性加重有可能与神经肌肉接头的功能缺陷有关<sup>[24]</sup>。Bowerman 等<sup>[25]</sup>通过卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)的抑制剂 Y-27632 用于 SMA 鼠模型,发现可以延长 SMA 鼠的生存期,然而通过检测 fl-SMN 与缺乏外显子 7 编码的 SMN mRNAs 的比率发现,ROCK 抑制剂是延长 SMA 鼠生存期的直接原因,Y-27632 通过抑制 ROCK 改善了神经肌肉接头的成熟,对肌肉纤维的生长也有促进作用。在不提高 fl-SMN 蛋白的同时改善肌肉纤维生长,是一种延长 SMA 鼠生存期的有效方法,是值得临床上大多数神经元已经发生退行性病变、却来不及用提高 fl-SMN 蛋白方法治疗的患者借鉴的一种新疗法<sup>[11]</sup>。

## 5 展 望

虽然目前 SMA 尚无满意的治疗手段,但是充分认识 I ~ IV 型 SMA 患者的临床特征及相关实验室特点,对早期诊断、早期干预、使患者获得尽可能长的生存期仍具有重要意义。相信随着基因治疗和药物临床试验研究的不断深入,SMA 的治疗必将有新的前景。

## 参考文献:

- [1] Meldrum C, Scott C, Swoboda KJ. Spinal muscular atrophy genetic counseling access and genetic knowledge: parents' perspectives[J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(8): 1019-1026.
- [2] Acsadi G, Li X, Murphy KJ, et al. Alpha-synuclein loss in spinal muscular atrophy[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 43(3): 275-283.
- [3] Alias L, Bernal S, Fuentes-Prior P, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene[J]. *Hum Genet*, 2009, 125(1): 29-39.
- [4] Zhang Y, Huang JJ, Wang ZQ, et al. Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(3/4): 520-524.
- [5] 汤晓芙. 神经系统临床电生理学(下)[M]. 北京:人民军医出版社, 2002: 264-265.
- [6] 宋昉, 瞿宇晋, 邹丽萍, 等. 疑似脊髓性肌萎缩症患者 338 例的运动神经元存活基因分析[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(12): 919-923.
- [7] Brahe C, Servidei S, Zappata S, et al. Genetic homogeneity between childhood-onset and adult-onset autosomal recessive spinal muscular atrophy[J]. *Lancet*, 1995, 346(8977): 741-742.
- [8] Zerres K, Rudnik SS, Forket R, et al. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy[J]. *Lancet*, 1995, 346(8983): 1162.
- [9] Martin Y, Valero A, del Castillo E, et al. Genetic study of SMA patients without homozygous SMN1 deletions; identification of compound heterozygotes and characterization of novel intragenic SMN1 mutation [J]. *Hum Genet*, 2002, 110(3): 257-263.
- [10] Oskoui M, Kaufmann P. Spinal muscular atrophy[J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(4): 499-506.
- [11] 周凤敏, 邹丽萍, 宋昉, 等. 脊髓性肌萎缩症诊治进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(3): 320-322.
- [12] Mereuri E, Bertini E, Messina S, et al. Pilot trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(2): 130-135.
- [13] Kathryn JS, Charles BS, Sandra PR, et al. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(5): e5268.
- [14] Mitchell RL, Ching HW. Spinal muscular atrophy[J]. *The Lancet*, 2008, 71(9630): 2121-2133.
- [15] You CY, Lin HH, Chung YS, et al. 5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride enhances SMN2 exon 7 inclusion and protein expression in spinal muscular atrophy cells[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(1): 26-34.
- [16] Russman BS, Lannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(11): 1601-1603.
- [17] 王倩, 乐卫东. 肌萎缩侧索硬化的药物治疗进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27(1): 54-59.
- [18] Riessland M, Ackermann B, Forster A, et al. SAHA ameliorates the SMA phenotype in two mouse models for spinal muscular atrophy[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(8): 1492-1506.
- [19] 刘宇, 李洪. 脊肌萎缩症治疗研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(15): 1926-1928.
- [20] Corti S, Nizzardo M, Nardini M, et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3316-3330.
- [21] Mattis VB, Bowerman M, Kothary R, et al. A SMN-Delta7 read-through product confers functionality to the SMN-Delta7 protein[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 442(1): 54-58.
- [22] Passini MA, Bu J, Roskelley EM, et al. CNS-targeted gene therapy improves survival and motor function in a mouse model of spinal muscular atrophy[J]. *J Clin invest*, 2010, 120(4): 1253-1264.
- [23] Foust KD, Wang X, McGovern VL, et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(3): 271-274.
- [24] Kong L, Wang X, Choe DW, et al. Impaired synaptic vesicle release and immaturity of neuromuscular junctions in spinal muscular atrophy mice[J]. *Neurosci*, 2009, 29(3): 842-851.
- [25] Bowerman M, Beauvais A, Anderson CL, et al. Rho-kinase inactivation prolongs survival of an intermediate SMA mouse mode [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(8): 1468-1478.