

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 019

综 述

脊髓性肌萎缩的昨天、今天与明天

王倩云综述 赵华锋审校

作者单位: 261041 潍坊医学院临床医学学院(王倩云); 潍坊市人民医院儿内科(赵华锋)

通信作者: 赵华锋, E-mail: beihaiwangjinxiang@163.com

【摘要】 脊髓性肌萎缩是一种常染色体隐性遗传的罕见神经肌肉系统疾病,其特征表现是进行性肌无力和肌萎缩。随着神经科学的发展,许多研究不断丰富对其诊治的认知,对未来攻克此类罕见疾病提供了科学技术基础。现就脊髓性肌萎缩临床认识、治疗进展进行综述。

【关键词】 脊髓性肌萎缩; 医保政策; 罕见病; 治疗

【中图分类号】 R746.4 **【文献标识码】** A

Spinal muscular atrophy yesterday, today and tomorrow Wang Qianyun^{*}, Zhao Huafeng.^{*} Department of Pediatrics, School of Clinical Medicine, Weifang Medical College, Shandong Province, Weifang 261041, China

Corresponding author: Zhao Huafeng, E-mail: beihaiwangjinxiang@163.com

【Abstract】 Spinal muscular atrophy is a rare neuromuscular system disease with autosomal recessive inheritance, characterized by progressive myasthenia and muscular atrophy. With the development of neuroscience, many researches have enriched the cognition of its diagnosis and treatment, providing a scientific and technological basis for tackling such rare diseases in the future. This article reviews the clinical understanding and treatment progress of spinal muscular atrophy.

【Key words】 Spinal muscular atrophy; Health insurance policy; Rare diseases; Treatment

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是一种罕见的神经系统肌肉疾病,是脊髓前角细胞变性引起的进行性肌无力和肌萎缩。脊髓性肌萎缩在致死性常染色体隐性遗传疾病中排名第二,发病率为1/10 000~1/6 000,人群携带率为1/60~1/40^[1]。近年来,随着其分子遗传学发病机制的逐渐明确,相应治疗药物的研发已提上日程。诺西那生是首个用于治疗SMA的基因治疗药物,于2019年在我国获批上市并纳入国家医保,该医保政策提高了罕见病患者治疗的可负担性,给罕见病家庭带来希望。随着神经学的发展及医保政策的支持,脊髓性肌萎缩的未来定会“豁然开朗”。

1 脊髓性肌萎缩的昨天——对分子遗传学及临床诊治的“初步认识”

脊髓性肌萎缩的研究历史最早可追溯到1891年Werdnig和Hoffmann的报道^[2]。1995年法国学者Lefebvre成功克隆出其致病基因——SMN基因^[3]。脊髓性肌萎缩的致病基因是位于5q11.2~q13.3的运动神经元生存基因1(SMN1),SMN1能够编码维持运动神经元活性的SMN蛋白,SMN蛋白可参与核糖核蛋白的形成、泛素稳态、细胞骨架动力学和内吞作用,它的缺乏会导致进行性肌无力及肌萎缩^[4,5]。人类拥有与SMN1高度同源的SMN2,SMN1和SMN2有5个碱基的区别,这使SMN1和SMN2在转录时出现2种不同结果,即SMN1可转录、编码全长蛋白(SMN蛋白),而SMN2编码截短蛋白和少许SMN蛋白^[6-7]。SMN2产生的少量SMN蛋白可部分代偿SMN1表达不

足而导致的运动神经元变性死亡,因此SMN2拷贝数与SMA患者病情严重程度密切相关^[8,9]。

根据患者起病年龄和所获得最大运动里程碑,可将SMA由重到轻分为5型^[10]:0型,出生前或出生时发病,仅存活数月。I型(Werdnig-Hoffmann病)约占全部新诊断病例的60%~70%,出生后6个月内起病,多不能独自站立,易合并并发症,通常在2岁前死亡,大多数I型患者有1~2个拷贝SMN2基因。II型(Dubowitz病)于出生后7~18个月起病,多不能独自站立,能生存2年以上,大多数II型患者有3个拷贝SMN2基因。III型(Kugelberg-Welander病)多在出生18个月起病,可独立行走,可生存至成年,100%的III型患者有3~4个拷贝SMN2基因。IV型发病年龄在15~60岁,35岁左右为高发年龄,患者可出现行走困难,生存时间与常人无异,IV型患者通常可有5~6个拷贝SMN2基因。可见SMN2拷贝数越多患者症状越轻,因此激活SMN2基因使其发挥补偿作用成为治疗SMA的一个重要靶点。

截止到2017年,SMA处于无药可治的境地,世界范围内对此疾病的治疗措施仅局限于呼吸支持、营养支持、骨科矫形等对症治疗,SMA患者的结局仍是死亡。

2 脊髓性肌萎缩的今天——从“医保谈判”说开去

近年来,随着分子遗传学发病机制的逐渐明确,研发者开始研发相应治疗药物,现阶段该病的主要药物研究方向是以增加SMN蛋白的表达及保护神经提高肌肉质量为目的^[10]。在经

历大量动物模型及临床试验后,用于治疗 SMA 的药物——诺西那生、利司扑兰及索伐瑞韦获批上市。2019 年首个用于治疗 SMA 的药物——诺西那生在国内获批上市,该药上市之初,每单位定价为 69.97 万元,“天价药”让患者及其家庭望而却步^[11]。2021 年 12 月我国医保谈判局将 69.97 万每单位的“天价药”降为 3.3 万元,并纳入国家医保。同年利司扑兰在我国获批上市,且纳入国家医保,这给患者及其家庭带来希望。谈判代表们的倾力表现,体现了国家推动解决百姓用药难题的力和决心,生动诠释“人民至上,生命至上”的理念。

全球已知罕见病约有 6 000 余种,其中 72% 是基因缺陷病,大多在儿童时期发病,且病情重、易危及生命、需长期治疗,患者及其家庭负担重^[12]。虽然罕见病发病率低,但我国人口基数庞大,罕见病患者总数不低于 1 680 万,可见罕见病问题是不可忽视的社会问题^[13]。然而罕见病患者面临无药可用、用不起药的困境。近年来,我国政府高度重视罕见病患者的保障工作,在罕见病政策上取得多项成就,诺西那生及利司扑兰就是很好的例子。每一个小群体都不应该被放弃,因此在面临罕见病药品问题,应探索建立政府主导、多方共同承担的多层次保障体系,切实减轻药费负担,提高罕见病患者治疗的可持续性^[14]。

目前 SMA 的治疗越来越受到关注。虽然现在已有新兴疗法,但尚处于起步阶段,大多数病例仍无法根治,罕见疾病的治疗具有极大的挑战性。

3 脊髓性肌萎缩的明天——聚焦治疗的“攻坚战”

近年来 SMA 的治疗前景发生了巨大的变化,增加 SMN 蛋白表达的靶向治疗方法加速了 SMA 的治疗进展。增加 SMN 蛋白表达可以通过修饰 SMN2 的剪切和替换有缺陷的 SMN1 基因来实现。其中反义寡核苷酸疗法、小分子疗法及基因替换疗法已开始应用于 SMA 的治疗^[15-17]。还有一些其他的潜在治疗方法,如增加 SMN 转录水平、稳定 SMN 蛋白、保护神经、肌肉激活等,均在体外和 SMA 转基因小鼠模型中产生良好的反应,部分药物正处于临床试验中^[15]。

3.1 反义寡核苷酸 反义寡核苷酸可以调节 SMN2 mRNA 剪切,促使 7 号外显子编入 mRNA 中,从而上调 SMN 蛋白的表达水平^[18]。目前已研究的反义寡核苷酸有 3 种,包括已上市的诺西那生。诺西那生是首个可用于 SMA 治疗的药物,适用于所有类型的 SMA 患者^[19]。诺西那生分子量大,不能通过血脑屏障,需反复鞘内给药,注射剂量为 12 mg/次。根据诺西那生临床药理试验的脑脊液药代动力学结果,前 4 个负荷剂量初始治疗给药时间分别为第 1、15、30 和 60 天,此后每 4 个月维持 1 次,需终身用药^[20]。该药常见的不良反应包括呼吸道感染、便秘,以及背痛、头痛等穿刺综合征表现,部分患者可有血小板减少、凝血功能异常、肝肾功能的轻度异常^[21]。因此在用药期间,应完善血常规、凝血功能、肾功能等相关检查。

目前在临床 I 期和 II 期试验中,诺西那生被证实是治疗 SMA 的有效药物。随后启动 2 项 III 期试验,即 ENDEAR(临床试验编号: NCT02193074) 和 CHERISH(临床试验编号: NCT02292537),研究证实,诺西那生有助于改善所以类型的 SMA 患者的运动功能、预防疾病的进展,并且证实疾病早期治

疗疗效更佳^[22-23]。参与上述临床试验的研究对象继续参与下一项长期研究,即 SHINE(临床试验编号: NCT02594124),该研究目的是评估诺西那生在安全性和耐受性及临床变化方面的长期影响,目前该项研究仍在进行中,中期结果显示所有研究对象在近 6 年的随访中没有发现安全问题^[24]。

3.2 小分子药物 小分子药物也是 SMN2 剪切修饰剂,可以直接靶向 SMA 患者的分子缺陷,使 SMN2 转录包含外显子 7,产生全长 SMN2 mRNA,从而上调全长蛋白的表达,同时可减少对其他基因剪接的影响从而避免脱靶效应^[25-26]。利司扑兰(RG7916)于 2020 年 8 月成为 FDA 批准的第 1 种治疗 SMA 的口服药^[27]。临床研究表明,利司扑兰可以在体内到达中枢神经系统和外周组织器官,使血液、大脑和肌肉中 SMN 蛋白的表达显著增加,该药与诺西那生相比优点在于可以口服^[28]。利司扑兰适用于治疗 ≥ 2 个月 SMA 患者,口服剂量取决于年龄和体质量,2 个月 ~ 2 岁推荐每天 0.2 mg/kg; > 2 岁且体质量 < 20 kg 推荐每天 0.25 mg/kg; > 2 岁且 > 20 kg 推荐每天 5 mg/kg; 该药常见不良反应有发热、恶心、呕吐、腹泻、皮疹及上呼吸道感染^[28]。因此在用药期间应加强护理,关注患儿病情变化,及时处理。

目前有 4 项 II 期试验评估利司扑兰在不同 SMA 类型中的安全性和有效性。分别是 FIREFISH 试验(临床试验编号: NCT02913482)、SUNFISH 试验(临床试验编号: NCT02908685)、JEWELFISH 试验(临床试验编号: NCT03032172)及 RAINBOW-FISH 试验(临床试验编号: NCT03779334),上述 4 项研究共纳入 465 例 SMA 患者,目前仍在进行中,预计于 2024 年 12 月完成^[29-32]。中期研究结果表明,利司扑兰可提高 SMA 患者运动功能、改善预后,在近 4 年的观察研究期间,所有研究对象没有发生重大安全事件^[33-34]。

3.3 SMN1 基因替代疗法 研究者正努力通过基因疗法来恢复 SMN 蛋白水平。目前已上市的有索伐瑞韦,它利用腺相关病毒 9 型作为载体,将 1 个或多个正确的 SMN1 基因传递到目标运动神经元的细胞核,使基因持续表达,从而增加全长 SMN 蛋白水平^[35]。该药于 2019 年由 FDA 获批上市,售价 212.5 万美元,是最贵的西药,目前国内尚未批准使用。索伐瑞韦适用于治疗 ≤ 2 岁的 SMA 患儿。它可以透过血脑屏障,只需要单次静脉给药,就可以使 SMN 蛋白在全身表达。该药常见的不良反应为呕吐和急性肝损害,因此用药期间需严密监测患儿肝功能情况^[36]。

I 期临床试验 START(临床试验编号: NCT02122952), III 期临床试验 STRIVE-US(临床试验编号: NCT03306277)、STRIVE-EU(临床试验编号: NCT03461289)及 SPRINT(临床试验编号: NCT03505099)结果均显示索伐瑞韦显著改善了 SMA 患儿的生存期和运动里程碑,且年龄在 3 个月以下或症状前患儿中疗效更佳,进一步突出了对 SMA 患者进行早期干预治疗以阻止疾病进展的重要性^[37-38]。START 长期随访(临床试验编号: NCT03421977)结果显示所有研究对象均不需要永久性通气,部分患儿后期可独自站立,且未发现安全问题^[39]。以上研究均表明索伐瑞韦是治疗 SMA 的有效药物,希望该药能尽快在

国内批准上市,造福国内 SMA 患儿。

3.4 神经保护及肌肉激活类药物 除了 SMN 靶向治疗,一些非 SMN 独立疗法正在飞速发展。这些疗法包括神经保护疗法及肌肉激活疗法。其中神经保护类药物有奥索来朐、丙戊酸、胰岛素样生长因子-1;肌肉激活类药物有瑞地生替、Apitegromab (SRK-015) 及吡啶斯的明,这些药物在 SMA 中的作用仍在研究中^[40-43]。

目前诺西那生、利司扑兰、索伐瑞韦虽已批准用于治疗 SMA,并已证实能够加强患儿运动功能、改善预后、安全性良好,但仍无法根治此病,因此需与患者及其家属澄清治疗此病所面临的巨大挑战。随着疾病的发展,SMA 患者会合并其他系统疾病,如呼吸系统、骨骼系统、消化系统等,因此需要多学科管理。目前无论是哪种治疗方法,均在症状前或疾病早期疗效更佳,这体现出产前筛查的重要性。可在人群中行 SMA 致病突变携带者筛查,通过对高危人群进行产前筛查和遗传咨询,减少 SMA 患儿的出生,或做到早期诊断和治疗,这也是干预 SMA 的有效方法。一些国家已开始在新生儿筛查期间引入 SMA 基因检测(NBS)。但由于成本高,SMA 基因筛查尚未普及。

4 小结

脊髓性肌萎缩的昨天和今天,是飞速发展的神经专科中最重要的部分:致病基因的发现、发病机制的深入研究、首个治疗药物的问世及惠民的医保政策无一不预示着脊髓性肌萎缩明天的“光明”。但也不得不认识到该疾病的复杂性。对待脊髓性肌萎缩,应主要以临床诊断为基础,应用基因筛查、产前诊断等方法,尽可能做到早期明确诊断,在经济条件允许的情况下予以新型药物治疗,配合积极的康复锻炼,控制临床症状、延缓疾病进展。相信在不久的将来,脊髓性肌萎缩的治疗将取得更大突破。

参考文献

- [1] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377 (18): 1713-1722. DOI: 10. 1056/NEJ-Moa1706198.
- [2] 脊髓性肌萎缩症胎前遗传学检测专家共识编写组, 闫丽盈, 朱小辉, 等. 脊髓性肌萎缩症的胎前遗传学检测专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39 (2): 129-134. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20210118-00048. Expert Consensus Writing Group for Preimplantation Genetic Testing of Spinal Muscular Atrophy Embryos, Yan LY, Zhu XH, et al. Expert consensus for preimplantation genetic testing of spinal muscular atrophy [J]. *Chin J Med Genet*, 2022, 39 (2): 129-134. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20210118-00048.
- [3] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review [J]. *Archives of Neurology*, 2011, 68 (8): 979-984. DOI: 10. 1001/archneurol. 2011. 74.
- [4] Groen EJM, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14 (4): 214-224. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2018. 4.
- [5] 宋语桐, 张琴. 脊髓性肌萎缩症的药物治疗研究进展 [J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19 (5): 7-10. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-3327. 2022. 05. 002.
- [6] Song YT, Zhang Q. Progress in drug treatment of spinal muscular atrophy [J]. *Exploration of Rational Drug Use in China*, 2022, 19 (5): 7-10. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-3327. 2022. 05. 002.
- [7] Lauria F, Bernabò P, Tebaldi T, et al. SMN-primed ribosomes modulate the translation of transcripts related to spinal muscular atrophy [J]. *Nature Cell Biology*, 2020, 22 (10): 1239-1251. DOI: 10. 1038/s41556-020-00577-7.
- [8] Ramos DM, dYdewalle C, Gabbeta V, et al. Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment [J]. *The Journal of Clinical Investigation: The Official Journal of the American Society for Clinical Investigation*, 2019, 129 (11): 4817-4831. DOI: 10. 1172/JCI124120.
- [9] 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]. *Human Genetics*, 2009, 125 (1): 29-39. DOI: 10. 1007/s00439-008-0598-1.
- [10] Thomsen G, Burghes AHM, Hsieh C, et al. Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue [J]. *Nature Medicine*, 2021, 27 (10): 1701-1711. DOI: 10. 1038/s41591-021-01483-7.
- [11] Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy—New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care [J]. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2020, 7 (1): 1-13. DOI: 10. 3233/JND-190424.
- [12] 杨君义. 一种治疗脊髓性肌萎缩症的新药: nusinersen [J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37 (5): 259-261. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyylc. 2018. 05. 003. Yang JY. A new drug for the treatment of spinal muscular atrophy: nusinersen [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2018, 37 (5): 259-261. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyylc. 2018. 05. 003.
- [13] 徐陆欣怡, 王妮, 尹适成, 等. 我国罕见病药品的可及性及采购使用现状研究 [J]. *中国卫生政策研究*, 2022, 15 (2): 60-64. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2982. 2022. 02. 009. Xu LX, Wang N, Yin SC, et al. Accessibility and procurement and use status of drugs for rare diseases in China [J]. *China Health Policy Research*, 2022, 15 (2): 60-64. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2982. 2022. 02. 009.
- [14] 常精华, 宋海, 丁若溪, 等. 中国临床医生罕见病认知度及影响因素分析: 基于唐山调研数据 [J]. *中国公共卫生*, 2021, 37 (5): 883-886. DOI: 10. 11847/zgggws1128096. Chang JH, Song H, Ding RX, et al. Analysis of awareness of rare diseases and influencing factors among Chinese clinicians: based on Tangshan research data [J]. *Chinese Public Health*, 2021, 37 (5): 883-886. DOI: 10. 11847/zgggws1128096.
- [15] 吕有标, 黄春芝, 张保寅, 等. 中国罕见病研究现状及对策建议 [J]. *中国药物经济学*, 2021, 16 (2): 9-13. DOI: 10. 12010/j. issn. 1673-5846. 2021. 02. 002. Lyu YB, Huang CZ, Zhang BY, et al. Current status of rare disease research in China and countermeasures [J]. *China Pharmacoeconomics*, 2021, 16 (2): 9-13. DOI: 10. 12010/j. issn. 1673-5846. 2021. 02. 002.

- [15] Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center [J]. *Neurology*, 2020, 95(4): e413-e416. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009914.
- [16] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care [J]. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 2018, 28(2): 103-115. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- [17] Willis T. Therapeutic advances in spinal muscular atrophy [J]. *Paediatrics and Child Health*, 2019, 29(11): 463-467. DOI: 10.1038/s41582-020-00413-4.
- [18] Bennett CF, Kordasiewicz HB, Cleveland DW. Antisense oligonucleotide therapies for neurodegenerative diseases [J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2019, 42: 385-406. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070918-050501.
- [19] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(18): 1723-1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
- [20] Binz C, Schreiber-Katz O, Kumpe M, et al. An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment [J]. *Journal of Neurology*, 2021, 268(3): 950-962. DOI: 10.1007/s00415-020-10227-5.
- [21] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy [J]. *Neurology: Official Journal of the American Academy of Neurology*, 2016, 86(10): 890-897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002445.
- [22] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study [J]. *The Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(7): 491-500. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00100-0.
- [23] Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in later-onset spinal muscular atrophy [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(7): 625-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
- [24] Kirschner J, Darras B, Farrar M, et al. Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): results from the SHINE study [J]. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 2019, 29(Suppl. 1): S184. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.514.
- [25] Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study [J]. *Lancet Neurology*, 2020, 19(4): 317-325. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5.
- [26] Saraiva J, Nobre RJ, Pereira de Almeida L. Gene therapy for the CNS using AAVs: The impact of systemic delivery by AAV9 [J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2016, 24: 194-109. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.09.011.
- [27] 冯杰杰, 毛姗姗. 脊髓性肌萎缩症的药物治疗研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(10): 858-861. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200320-00280.
- [28] Feng YJ, Mao SS. Progress in drug therapy for spinal muscular atrophy [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2020, 58(10): 858-861. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200320-00280.
- [29] Hoy SM. Onasemnogene abeparvec: First Global Approval [J]. *Drugs: International Journal of Current Therapeutics and Applied Pharmacology Reviews, Featuring Evaluations on New Drugs, Review Articles on Drugs and Drug Therapy, and Drug Literature Abstracts*, 2019, 79(11): 1255-1262. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5.
- [30] Oechsl KF, Cartwright MS. Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1 [J]. *Muscle and Nerve*, 2021, 64(4): 487-490. DOI: 10.1002/mus.27375.
- [31] Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385(5): 427-435. DOI: 10.1056/NEJMoa2102047.
- [32] Baker M, Griggs R, Byrne B, et al. Maximizing the benefit of life-saving treatments for pompe disease, spinal muscular atrophy, and duchenne muscular dystrophy through newborn screening: Essential Steps [J]. *JAMA Neurology*, 2019, 76(8): 978-983. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1206.
- [33] Milella G, Introna A, D'Errico E, et al. Cerebrospinal fluid and clinical profiles in adult type 2 - 3 spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: An 18-Month Single-Centre Experience [J]. *Clinical Drug Investigation*, 2021, 41(9): 775-784. DOI: 10.1007/s40261-021-01071-0.
- [34] Sturm S, Günther A, Jaber B, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, R07034067), a SMN2 splicing modifier [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 85(1): 181-193. DOI: 10.1111/bcp.13786.
- [35] Grages SM, Bell M, Berlau DJ. New and emerging pharmacotherapy for duchenne muscular dystrophy: a focus on synthetic therapeutics [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020, 21(7): 841-851. DOI: 10.1080/14656566.2020.1732350.
- [36] Sheridan C. Gene therapy rescues newborns with spinal muscular atrophy [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(8): 669-670. DOI: 10.1038/nbt0818-669.
- [37] Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 284-293. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
- [38] Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, et al. Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs [J]. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2021, 29(2): 464-488. DOI: 10.1016/j.jymthe.2020.12.007.
- [39] Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-year extension results of the Phase 1 START trial of onasemnogene abeparvec in spinal muscular atrophy [J]. *JAMA Neurology*, 2021, 78(7): 834-841. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272. (下转 105 页)

- j. egrad. 2010. 01. 008.
- [23] Vaarala A, Casula V, Peuna A, et al. Predicting osteoarthritis onset and progression with 3D texture analysis of cartilage MRI DESS: 6-Year data from osteoarthritis initiative [J]. *J Orthop Res*, 2022, 40: 2597-2608. DOI: 10. 1002/jor. 25293.
- [24] Thomas KA, Krzeminski D, Kidzinski L, et al. Open source software for automatic subregional assessment of knee cartilage degradation using quantitative T2 relaxometry and deep learning [J]. *Cartilage*, 2021, 13 (1_suppl) : S747-756. DOI: 10. 1177/19476035211042406.
- [25] Schiratti JB, Dubois R, Herent P, et al. A deep learning method for predicting knee osteoarthritis radiographic progression from MRI [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23 (1) : 262. DOI: 10. 1186/s13075-021-02634-4.
- [26] Bien N, Rajpurkar P, Ball RL, et al. Deep-learning-assisted diagnosis for knee magnetic resonance imaging: Development and retrospective validation of MRNet [J]. *PLoS Med*, 2018, 15 (11) : e1002699. DOI: 10. 1371/journal. pmed. 1002699.
- [27] Tack A, Shestakov A, Ludke D, et al. A multi-task deep learning method for detection of meniscal tears in MRI data from the osteoarthritis initiative database [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 747217. DOI: 10. 3389/fbioe. 2021. 747217.
- [28] Hung TNK, Vy VPT, Tri NM, et al. Automatic detection of meniscus tears using backbone convolutional neural networks on knee MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022. DOI: 10. 1002/jmri. 28284.
- [29] Mansell JP, Collins C, Bailey AJ. Bone, not cartilage, should be the major focus in osteoarthritis [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007, 3 (6) : 306-307. DOI: 10. 1038/necrheum0505.
- [30] Weinans H, Siebelt M, Agricola R, et al. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis [J]. *Bone*, 2012, 51 (2) : 190-196. DOI: 10. 1016/j. bone. 2012. 02. 002.
- [31] Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, et al. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010, 24 (1) : 51-70. DOI: 10. 1016/j. berh. 2009. 08. 004.
- [32] Chang GH, Park LK, Le NA, et al. Subchondral bone length in knee osteoarthritis: A deep learning-derived imaging measure and its association with radiographic and clinical outcomes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (12) : 2240-2248. DOI: 10. 1002/art. 41808.
- [33] Hirvasniemi J, Klein S, Bierma-Zeinstra S, et al. A machine learning approach to distinguish between knees without and with osteoarthritis using MRI-based radiomic features from tibial bone [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31 (11) : 8513-8521. DOI: 10. 1007/s00330-021-07951-5.
- [34] Awan MJ, Rahim MSM, Salim N, et al. Improved deep convolutional neural network to classify osteoarthritis from anterior cruciate ligament tear using magnetic resonance imaging [J]. *J Pers Med*, 2021, 11 (11) : 1163. DOI: 10. 3390/jpm11111163.
- [35] Li Z, Ren S, Zhou R, et al. Deep learning-based magnetic resonance imaging image features for diagnosis of anterior cruciate ligament injury [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 4076175. DOI: 10. 1155/2021/4076175.
- [36] Zhang L, Li M, Zhou Y, et al. Deep learning approach for anterior cruciate ligament lesion detection: Evaluation of diagnostic performance using arthroscopy as the reference standard [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52 (6) : 1745-1752. DOI: 10. 1002/jmri. 27266.
- [37] Minamoto Y, Akagi R, Maki S, et al. Automated detection of anterior cruciate ligament tears using a deep convolutional neural network [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23 (1) : 577. DOI: 10. 1186/s12891-022-05524-1.

(收稿日期: 2022 - 08 - 23)

(上接 101 页)

- [39] Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020, 21 (1/5) : 307-315. DOI: 10. 1080/14656566. 2019. 1704732.
- [40] Weber JJ, Clemensson LE, Schiöth HB, et al. Olesoxime in neurodegenerative diseases: Scrutinising a promising drug candidate [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2019, 168: 305-318. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2019. 07. 002.
- [41] Piepers S, Cobben JM, Soodar P, et al. Quantification of SMN protein in leucocytes from spinal muscular atrophy patients: effects of treatment with valproic acid [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2011, 82 (8) : 850-852. DOI: 10. 1136/jnnp. 2009. 200253.
- [42] Biondi O, Branchu J, Ben Salah A, et al. IGF-1R reduction triggers neuroprotective signaling pathways in spinal muscular atrophy mice [J]. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2015, 35 (34) : 12063-12079. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 0608-15. 2015.
- [43] Biondi O, Branchu J, Ben Salah A, et al. Reldesemtiv in patients with spinal muscular atrophy: a Phase 2 Hypothesis-Generating Study [J]. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 2021, 18 (2) : 1127-1136. DOI: 10. 1007/s13311-020-01004-3.

(收稿日期: 2022 - 08 - 12)