

脊髓性肌萎缩症相关生存质量评估工具的研究进展

马樱^{1,2} 姚妹¹ 毛珊珊¹

¹浙江大学医学院附属儿童医院神经内科、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; ²东阳市妇幼保健院儿童保健康复中心, 东阳 322100

通信作者: 毛珊珊, Email: 6307003@zju.edu.cn

【摘要】 脊髓性肌萎缩症(SMA)是一种以进行性肌无力和肌萎缩为主要特征的常染色体隐性遗传病,常伴有多器官功能损害,患者生存质量低下。生存质量评估可客观全面反映个体健康状况,并有助于临床病情评估及指导治疗。本文通过综述国内外 SMA 生存质量评估量表相关文献,同时结合中国 SMA 诊疗现状,探求适合中国 SMA 患者生存质量的测评工具,以期对综合评估 SMA 患者生存质量和指导临床干预提供参考。

【关键词】 SMA; 生存质量; 评估

基金项目: 国家自然科学基金(81801490); 国家中心自主设计项目--拔尖青年人才培养项目(Q21C0002); 浙江省基础研究公益计划(LGC21H090001); 浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY764)

Funding: National Natural Science Foundation of China (81801490); The Top-Notch Youth Talent Cultivation Project of Independent Design Project of National Clinical Research Center for Child Health (Q21C0002); Zhejiang Province Public Welfare Technology Application Research Project (LGC21H090001); Zhejiang Medical and Health Science and Technology Project (2021KY764)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.02.019

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是一种由于运动神经元存活基因 1(survival motor neuron 1, SMN1)缺失或突变导致运动神经元存活(survival motor neuron, SMN)蛋白缺乏所引起的常染色体隐性遗传病,发病率约 1/10000 ~ 1/6000,我国人群携带率约 1/42^[1],是婴幼儿常见的致死性神经遗传病之一^[2]。根据起病年龄和可达到的最大运动功能, SMA 可分为 0 型(常于出生 1 月内死亡)、I 型、II 型、III 型和 IV 型,除 IV 型外, I ~ III 型均起病于儿童期,临床表现为近端肢体及躯干的进行性肌无力与肌萎缩,常伴有呼吸、消化、骨骼等多器官损害,严重影响患者躯体、心理和社会功能,给家庭和社会带来沉重负担^[3]。

自 2016 年全球首个 SMA 靶向治疗药物诺西那生钠获批上市以来, SMA 的治疗已取得极大进展,患者预期寿命延长,运动功能得到显著改善^[4-5],但患者及家庭的生存质量(quality of life, QoL)仍较低^[6]。QoL 是一种包括内在知足感、生活满意度、自我价值及社会价值实现体验感在内的新型健康评估指标,可从生理功能、情感功能、社会功能及角色功能等多维度反映个体健康状况,与治愈率或好转率等传统疾病测量指标相比, QoL 能更全面客观反映患者的真实健康状况^[7]。研究表明, QoL 除用于评估 SMA 患者医疗需求与看护者负担外,还能在一定程度上反映药物治疗的有效性,为 SMA 的标准化提供临床借鉴^[8-9]。目前用于评估 SMA 患者 QoL 的测量工具共 4 个大类,分别为健康生存质量(health-related quality of life, HRQoL)相关量表、疲劳相关量表、日常生活相关量表及看护者评估量表^[8]。本文将综述近年来 SMA 患者 QoL 量表的应用情况。

常用 SMA 生存质量评估量表

一、HRQoL 相关量表

HRQoL 是一个多维度概念,通过个体对生理功能、情感功能、社会功能、认知功能等与健康相关的主观感受^[10],明确疾病本身或治疗方案是否影响 QoL。HRQoL 相关量表包括普适性量表(通用量表)和特异性量表(目标量表)两类^[10],其中普适性量表既适用于健康普通人群,也适用于患病人群,疾病特异性量表则专用于特定疾病,可反映疾病特性及相关影响因素,信效度优于普适性量表^[11-12]。SMA 常用普适性量表包括 36 项简明健康状况调查表(medical outcome survey 36-item short form health survey, SF-36)和儿童生存质量测定量表 4.0 通用核心量表(pediatric quality of life inventory 4.0 generic core scales, PedsQL 4.0)。特异性量表以 PedsQL 3.0 神经肌肉疾病模块量表(pediatric quality of life inventory neuromuscular, PedsQL 3.0 NMM)最为常用。

1. SF-36: SF-36 适用于 14 岁以上人群的健康状况评估、疾病监测、治疗方法和疗效评估,现广泛用于成人及儿童的 QoL 综合评估。该量表包括总体健康、身体疼痛、生理功能、生理职能、活力、情感职能、社会功能、精神健康 8 个维度,前 4 个维度反映个体生理健康,后 4 个维度反映个体心理健康,得分越高,表明 QoL 越好^[13]。SF-36 亦可用于神经肌肉疾病的 QoL 评估, Reenen 等^[14]应用 SF-36 评估了 62 例成年 SMA 患者的 QoL,结果显示 SMA III b/IV 型患者的运动功能得分虽相对较高,但情感职能和心理健康评分均显著低于运动能力较弱的 SMA I - III a 型患者,考虑与 III b/IV 型患者起病晚、心理适应差相关,提示患者 QoL 受情绪心理问题影响较大,而与运动功能并无直接关

联。此外,该研究进一步分析了运动量表与焦虑量表的相关性,结果表明患者运动能力减退可导致疲劳感与抑郁焦虑情绪加重,社会参与度降低,QoL 明显下降^[15],提示除运动功能外,SMA 患者的心理问题也需得到关注。

2. PedsQL 4.0:PedsQL 4.0 量表作为儿童 QoL 的系统性测量工具,是国内外最为广泛使用的普适性儿童量表^[16-17]。该量表包括生理功能(8 个条目)、情感功能(5 个条目)、社会功能(5 个条目)和角色功能(5 个条目)4 个维度,并以 5 分制李克特量表(Likert scale)表示评估结果,分数设置 100 分(从不出问题)至 0 分(总是出问题),得分越高提示功能越佳。Iannaccone 等^[18]应用 PedsQL 4.0 量表测评 176 例 SMA 儿童和 1134 例健康儿童的 QoL,并通过克隆巴哈(Cronbach α)系数和相关系数等方法,证实了 PedsQL 4.0 量表在 SMA 疾病应用中良好的内部一致性、区分度和结构效度,为同时评价 SMA 患儿及健康儿童的 QoL 提供了理论依据。此外,PedsQL 4.0 内容简洁,在多项 SMA 临床试验应用并得到了良好验证^[18-19]。

3. PedsQL 3.0 NMM:PedsQL 3.0 NMM 是 PedsQL 量表系列中用于神经肌肉疾病 QoL 的评估量表,可与 PedsQL 4.0 量表联合使用。该量表以 2~18 岁儿童及其家长为测定人群,包括儿童自我报告和家長报告两部分,由神经肌肉疾病病情(17 个条目)、医疗服务提供者沟通(3 个条目)及家庭可用资源(5 个条目)3 个维度组成,目前中文版量表可行性、信度和效度均已得到验证^[20]。Weaver 等^[21]应用 PedsQL 3.0 NMM 对 58 例 SMA 儿童的 QoL 进行了测量,结果表明不同分型 SMA 儿童的 QoL 存在显著差异;胃造瘘手术、呼吸机辅助通气及诺西那生钠药物治疗等干预手段可改善患者 QoL,提示 PedsQL 3.0 NMM 可用于评估自然病史 SMA 患者的 QoL,还可评价不同治疗手段对 QoL 的影响。Yao 等^[22]首次在国内应用 PedsQL 3.0 NMM 对 SMA 患者进行 QoL 评估,结果表明不同临床类型的 SMA 患者 QoL 存在显著差异,运动能力低下、消化系统功能障碍、骨骼畸形等疾病相关特征可降低患者 QoL,而康复训练,多学科综合管理等干预措施可有效改善患者 QoL,该研究首次证实了 PedsQL 3.0 NMM 应用于国内 SMA 人群的有效性。

二、疲劳相关量表

疲劳是机体对压力或体力消耗的正常反应,也是神经肌肉疾病的一项重要病理生理学指标。疲劳可诱发机体产生抑郁、焦虑情绪,加剧身体功能不适,因此评估疲乏状况对患者健康和 QoL 意义重大^[23-25]。研究表明,SMA 患者的疲劳发生率达 60%,肌无力、活动受限、呼吸抑制、慢性疼痛和营养不良等均可增加疲劳发生率;疲劳可降低运动能力,减少社会参与度,进而降低 QoL^[26-27]。疲劳分为感知疲劳(即主观疲劳)和身体疲劳(即客观疲劳),两者各自独立却又互有关联^[28],感知疲劳易受焦虑、抑郁等心理因素及睡眠障碍等原因影响,常用量表包括 PedsQL 多维度疲乏量表(PedsQLTM multidimensional fatigue scale, PedsQLTM MFS)与疲劳严重程度量表(fatigue severity scale, FSS)。身体疲劳则仅与生理功能相关,临床最常用工具为 6 分钟步行测试(6 minute walking test, 6MWT)。

1. PedsQLTM MFS:PedsQLTM MFS 主要用于测量 2 岁以上患者近 1 个月的疲劳指数,量表分为儿童自我报告和代理人报告,包含总体疲劳(6 项),睡眠/休息疲劳(6 项)和认知疲劳(6 项)共 18 个项目,得分越高,疲劳相关症状越少,HRQoL 也越

高^[29-30]。自 2014 年该量表的中文版被编译后^[31],现已广泛应用于多种神经肌肉疾病,并具有良好的信度与效度^[32]。Dunaway 等^[33]应用 PedsQLTM MFS 评估了 32 例 SMA 患者的疲劳指数,结果显示所有患者均存在不同程度的感知疲劳,并与认知、心理因素显著相关,与年龄、疾病分型及是否卧床等关系不大,提示加强情绪管理,如放松心情、改善不良情绪等,有助于减轻感知疲劳。

2. FSS:FSS 量表主要用于评估身体感知疲劳水平,由 9 个项目组成,评估从“强烈不同意”至“强烈同意”,分数越高,疲劳程度越高^[34-35]。2007 年该量表被我国学者吴春薇等^[36]应用于评估脑卒中后疲劳患者,获得了较好的内部一致性,目前在 SMA 中广为应用^[37]。国外学者比较了 28 例 SMA 成年患者经诺西那生钠治疗前后的 FSS 评估结果,发现经 6 个月治疗后,患者的运动功能显著提升,身体疲劳感随之减轻,验证了该量表对疲劳识别的敏感性^[38]。

3. 6MWT:6MWT 改编自美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)指南,受试者沿长 25 m 的直线行走 6 min,测量其最远可达到的距离及每分钟步行距离,其中步行第 1 分钟和最后 1 分钟距离的差值被定义为疲劳度,以变化率表示,正值代表存在疲劳^[39]。国外学者在该量表的应用过程中,提出了最小临床重要差异值这一指标,为评估具有独立行走能力 SMA 患者的运动能力变化提供了可靠评价依据^[40]。6MWT 属身体疲劳测定量表,简便易行、安全性和重复性好,是目前综合评估 SMA 患者疲劳、耐力和运动能力的有效测试工具^[40-42]。

三、日常活动相关量表

日常生活活动(activities of daily living, ADL)是指人们为了照料自己的衣、食、住、行,保持个人卫生整洁和进行独立的社区活动所必需的一系列的基本活动^[43]。因肌力进行性下降与运动能力减退,神经肌肉疾病患者常出现 ADL 能力受限,QoL 也随之受影响^[44]。

1. 活动限制评估量表(activity limitations scale, ACTIVLIM):ACTIVLIM 是一项用于评估神经肌肉疾病儿童(6~15 岁)和成人(超过 16 岁)日常活动受限情况的问卷,含 22 个条目,其中儿童特定评估条目 4 个,成人特定评估条目 4 个,共有条目 14 个。根据患者能否不依靠工具或他人帮助完成的日常活动,分为不可能完成(0)、完成困难(1)、容易完成(2)3 个级别。该量表的信度及效度已在一项涉及 245 例成人和 124 例神经肌肉疾病患者(含 SMA 成人 13 人与儿童 14 人)的研究中得到验证^[45]。在最新一项研究中,De 等^[46]应用 ACTIVLIM 量表评估了 48 例 II~IV 型的 SMA 成人患者,发现接受诺西那生钠治疗后患者的手握强度、手运动功能及肌力均得到明显提高,补充了诺西那生钠在成人 SMA 治疗中的有效性数据。

2. Barthel 指数:Barthel 指数是目前最常用的 ADL 能力评估量表。此量表用于评估患者进食、起床与轮椅转移、个人卫生、如厕、洗澡、步行、上下楼梯、穿衣、大便控制、小便控制等 10 项内容的独立完成能力^[47]。Barthel 指数不仅具有评定简单、可信度和灵敏度高等优点,还可预测治疗效果、住院时间和预后,被多项研究证实可应用于 SMA 患者的 ADL 能力评估^[48-49]。

3. 脊髓性肌萎缩症独立量表(the SMA independence scale, SMAIS):SMAIS 旨在评估和记录 SMA 患者的日常生活功能变化,主要适用于 2 岁以上不能独走的患者。量表包括沐浴/卫

生、穿衣、饮食和饮水、移动物体、身体移动、家务和其它任务等 7 个方面,共 29 个项目,通过衡量执行每项活动所需援助的程度来评分。SMAIS 是目前评估 SMA 专病 QoL 的主要量表,对于 SMA 队列研究具有良好的应用前景,目前其信度和效度尚在研究中^[50],临床应用性也有待考证。

四、看护者评估量表

神经肌肉疾病是儿童期最常见的慢性致残性疾病,患儿需父母长期照顾,看护者评估可为自我评估受限的患者提供必要补充,使 QoL 得到全面综合评价。

1. 神经肌肉疾病照顾者经验评估量表 (assessment of caregiver experience with neuromuscular disease, ACEND): ACEND 是一种用于了解神经肌肉疾病患者看护者体验的特定工具,由 7 个部分、共 41 个问题组成,其中前 4 部分为生理功能层面,包括喂养/化妆/装扮(6 个项目)、坐着/玩耍(5 个项目)、接送(5 个项目)和移动性(7 个项目);后 3 部分为看护者的一般情况,包括时间(4 个项目)、情感(9 个项目)和财务(5 个项目),可应用于 4~18 岁不同运动功能的神经肌肉疾病患者的评估。Matsumoto 等^[51]对 61 例包括 SMA 在内的神经肌肉疾病患者及父母开展了 ACEND 评估,并验证了该量表的有效性,但 ACEND 在大样本研究中的有效性还有待进一步考证。

2. 计算机自适应-儿童残疾评定表 (pediatric evaluation of disability inventory computerized adaptive test, PEDI-CAT): PEDI-CAT 是在 1992 年出版的儿童残疾评定表 (pediatric evaluation of disability inventory, PEDI) 基础上修订而来,适用于 20 岁以下儿童和年轻成人生活能力评估,包括运动能力、日常活动、社会/认知、责任 4 个方面,按照难易程度分为无法完成、很难、有点难、容易、我不知道共 5 个等级。有研究表明,PEDI-CAT 可用于 II/III 型 SMA 患者的活动能力和日常活动技能评估,但因部分能力较强的 III 型患者存在天花板效应,其上肢功能的细微功能变化可能无法体现,因此该量表的敏感性与特异性仍有待进一步研究^[52]。

3. 脊髓性肌萎缩症功能评定量表 (SMA functional rating scale, SMAFRS): SMAFRS 是在肌萎缩侧索硬化症功能评定量表、儿童功能独立性评定量表基础上修订而成的功能评定量表,可用于评估日常生活、活动能力和肺部健康等多方面^[53-54]。SMAFRS 共包括 10 个问题,每个问题以 5 分制(0~4 分)评定,其中 4 分表示完全独立/没有依赖的状态,0 分则提示完全依赖或无法解决的状态。Elsheikh 等^[55]应用 SMAFRS 评估 32 例保留行走功能的 SMA 患者,发现 SMAFRS 评分与肌力的最大自主等长收缩测试、6 MWT 以及尺骨复合肌肉动作电位幅度呈正相关,提示 SMAFRS 在保留行走功能的 SMA 成人患者评估中具有重要价值,或可作为临床评价诺西那生钠药物治疗疗效的另一补充。

五、其它

脊髓性肌萎缩症健康指数 (SMA health index, SMA-HI) 由 118 个问题组成,涉及总体疾病负担、身体功能、情绪健康、疼痛、呼吸功能、社会满意度等 16 个方面,分数范围 0~100 分,100 分代表最严重的疾病负担,0 分表示无疾病负担,该量表的内容效度、结构效度和表面效度在 12 岁及以上 SMA 患者中已得到验证^[56],量表在 8~12 岁儿童中的应用正在逐步展开^[50]。

SMA 患者的生存质量研究现状和展望

QoL 是顺应医学模式转变而产生的健康指标,既强调客观指标的检验,又注重主观指标的测评,可更为全面地反映患者的健康状况。目前,SMA 的 QoL 研究多集中于患者现状分析、影响因素分析及社会经济学应用^[18-22]。多项研究表明,患者运动功能随疾病进展呈进行性减退,日常活动功能与社交能力受限,支持护理需求以及家庭经济支出增加,看护者负担加剧,患者及看护者的生理和心理健康均可能受损,进而影响 QoL^[57-59]。另有最新研究证实,开展药物治疗前后的 QoL 测评并进行长期随访,有助于全面评价 SMA 对患者的影响,补充指导临床诊疗^[37-38,53]。

现有报道显示,PedsQL 是最常使用的评估量表,40% 的 SMA 患者通过 PedsQL 4.0 和 PedsQL3.0 NMM 进行 QoL 测评^[57]。国内学者将评价患者 QoL 的 PedsQL 3.0 NMM 与评价看护者 QoL 的 PedsQL 结合,分析 SMA 对患者及看护者 QoL 的影响,初步证实了这两个量表在中国人群的适用性^[22]。但是更多测评机构仍在沿用国外的 QoL 问卷,量表在国内人群中的评估准确性尚需进一步考证。此外,如何在 SMA 临床评价中规范使用 QoL 量表尚未达成共识,探索和开发适合中国 SMA 人群 QoL 的测评工具,有望为全面综合了解和改善中国 SMA 患者 QoL 提供理论依据及临床指导。

参 考 文 献

- [1] Sheng-Yuan Z, Xiong F, Chen YJ, et al. Molecular characterization of SMN copy number derived from carrier screening and from core families with SMA in a Chinese population[J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18 (9): 978-984. DOI: 10.1038/ejhg.2010.54.
- [2] Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy[J]. Lancet, 2008, 371(9630): 2120-2133. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
- [3] Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(5): 443-452. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70061-3.
- [4] Pane M, Palermo C, Messina S, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function[J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(7): 582-585. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.010.
- [5] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
- [6] Kocova H, Dvorackova O, Vondracek P, et al. Health-related quality of life in children and adolescents with spinal muscular atrophy in the Czech Republic[J]. Pediatr Neurol, 2014, 50(6): 591-594. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.01.037.
- [7] The Whoqol Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties[J]. Soc Sci Med, 1998, 46(12): 1569-1585. DOI: 10.1016/s0277-9536(98)00009-4.
- [8] Messina S, Frongia AL, Antonaci L, et al. A critical review of patient and parent caregiver oriented tools to assess health-related quality of life, activity of daily living and caregiver burden in spinal muscular atrophy[J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29(12): 940-950. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.10.001.

- [9] Wan HWY, Carey KA, D'Silva A, et al. "Getting ready for the adult world": how adults with spinal muscular atrophy perceive and experience healthcare, transition and well-being[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):74. DOI: 10.1186/s13023-019-1052-2.
- [10] Aaronson NK, Meyerowitz BE, Bard M, et al. Quality of life research in oncology. Past achievements and future priorities[J]. *Cancer*, 1991, 67(3 Suppl):839-843. DOI: 10.1002/1097-0142(19910201)67.
- [11] Davis E, Waters E, Mackinnon A, et al. Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(4):311-318. DOI: 10.1017/S0012162206000673.
- [12] Mercuri E, Mazzone E. Choosing the right clinical outcome measure: from the patient to the statistician and back[J]. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(1):16-19. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.09.003.
- [13] Salim S, Yamin M, Alwi I, et al. Validity and reliability of the Indonesian version of SF-36 quality of life questionnaire on patients with permanent pacemakers[J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49(1):10-16.
- [14] Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, et al. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(5):850-855. DOI: 10.1002/mus.25148.
- [15] Reenen ET, van der Pol L, Schröder C, et al. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: frequency, restrictions, satisfaction, and correlates[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58(6):805-811. DOI: 10.1002/mus.26201.
- [16] Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory[J]. *Med Care*, 1999, 37(2):126-139. DOI: 10.1097/00005650-199902000-00003.
- [17] 卢奕云, 田琪, 郝元涛, 等. 儿童生存质量测定量表 PedsQL 4.0 中文版的信度和效度分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2008, 29(3):328-331. DOI: 10.1347/j.cnki.sun. yat-sen.univ(med. sci).2008.0103.
- [18] Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, et al. The PedsQL in pediatric patients with spinal muscular atrophy: feasibility, reliability, and validity of the pediatric quality of life inventory generic core scales and neuromuscular module[J]. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(12):805-812. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.09.009.
- [19] Dunaway S, Montes J, Montgomery M, et al. Reliability of telephone administration of the PedsQL generic quality of life inventory and neuromuscular module in spinal muscular atrophy (SMA)[J]. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(3):162-165. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.12.002.
- [20] 胡君, 蒋莉, 洪思琪, 等. 儿童生存质量量表 PedsQL~(TM) 3.0 神经肌肉疾病模块中文版的信度和效度分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2012, 37(9):806-810. DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.09.015.
- [21] Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, et al. A prospective, crossover survey study of child- and proxy-reported quality of life according to spinal muscular atrophy type and medical interventions[J]. *J Child Neurol*, 2020, 35(5):322-330. DOI: 10.1177/0883073819900463.
- [22] Yao M, Ma Y, Qian R, et al. Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1):7. DOI: 10.1186/s13023-020-01638-8.
- [23] Féasson L, Camdessanché JP, El Mandhi L, et al. Fatigue and neuromuscular diseases[J]. *Ann Readapt Med Phys*, 2006, 49(6):289-384. DOI: 10.1016/j.annrmp.2006.04.015.
- [24] Goemans N, van den Hauwe M, Wilson R, et al. Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids[J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(8):618-623. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.05.006.
- [25] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
- [26] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders[J]. *Lancet*, 2004, 363(9413):978-988. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2.
- [27] Lou JS, Weiss MD, Carter GT. Assessment and management of fatigue in neuromuscular disease[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2010, 27(2):145-157. DOI: 10.1177/1049909109358420.
- [28] Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy[J]. *Neurology*, 2013, 80(4):409-416. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be.
- [29] Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, et al. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory generic core scales, multidimensional fatigue scale, and cancer module[J]. *Cancer*, 2002, 94(7):2090-2106. DOI: 10.1002/cncr.10428.
- [30] Montes J, Gordon AM, Pandya S, et al. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy[J]. *J Child Neurol*, 2009, 24(8):968-978. DOI: 10.1177/0883073809332702.
- [31] 卜秀青, 叶启蒙, 刘可, 等. 中文版 PedsQL~(TM) MFS 儿童多维疲乏量表的译制[J]. *现代临床护理*, 2014, 13(11):72-75. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2014.11.17.
- [32] Alemdaroglu-Gurbuz I, Bulut N, Bozgeyik S, et al. Reliability and validity of the Turkish translation of PedsQLTM multidimensional fatigue scale in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2019, 24(4):302-310. DOI: 10.17712/nsj.2019.4.20190035.
- [33] Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, et al. Perceived fatigue in spinal muscular atrophy: a pilot study[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2019, 6(1):109-117. DOI: 10.3233/JND-180342.
- [34] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus[J]. *Arch Neurol*, 1989, 46(10):1121-1123. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
- [35] Werlauff U, Højberg A, Firla-Holme R, et al. Fatigue in patients with spinal muscular atrophy type II and congenital myopathies: evaluation of the fatigue severity scale[J]. *Qual Life Res*, 2014, 23(5):1479-1488. DOI: 10.1007/s11136-013-0565-8.
- [36] 吴春薇, 王得新. 疲劳严重度量表中译本应用于脑梗死患者的临床与评价[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 29(9):608-611.
- [37] Binz C, Schreiber-Katz O, Kumpke 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]. *J Neurol*, 2021, 268(3):950-962. DOI: 10.1007/s00415-020-10227-5.
- [38] Kizina K, Stolte B, Totzeck A, et al. Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):11069. DOI: 10.1038/s41598-020-68051-w.
- [39] Young SD, Montes J, Kramer SS, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54

- (5):836-842. DOI:10.1002/mus.25120.
- [40] Stolte B, Bois JM, Bolz S, et al. Minimal clinically important differences in functional motor scores in adults with spinal muscular atrophy [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(12):2586-2594. DOI: 10.1111/ene.1447.
- [41] King W, Kissel JT, Montes J, et al. Six-minute walk test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2010, 75(12):1121-1122. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f00304.
- [42] Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies [J]. *Neurology*, 2019, 92(21):2492-2506. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007527.
- [43] Mlinac ME, Feng MC. Assessment of activities of daily living, self-care, and independence [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2016, 31(6):506-516. DOI:10.1093/arclin/acw049.
- [44] Piccininni M, Falsini C, Pizzi A. Quality of life in hereditary neuromuscular diseases [J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 109(2):113-119. DOI:10.1046/j.1600-0404.2003.00185.x.
- [45] Vandervelde L, Van den Bergh PY, Goemans N, et al. ACTIVLIM: a rasch-built measure of activity limitations in children and adults with neuromuscular disorders [J]. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(6):459-469. DOI:10.1016/j.nmd.2007.02.013.
- [46] De Wel B, Goossens V, Sobota A, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4 [J]. *J Neurol*, 2021, 268(3):923-925. DOI: 10.1007/s00415-020-10223-9.
- [47] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index [J]. *Md State Med J*, 1965, 14: 61-65.
- [48] López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1):141. DOI:10.1186/s13023-017-0695-0.
- [49] Formiga F, Mascaró J, Pujol R. Inter-rater reliability of the Barthel index [J]. *Age Ageing*, 2005, 34(6):655-656. DOI: 10.1093/ageing/af209.
- [50] Mercuri E, Messina S, Montes J, et al. Patient and parent oriented tools to assess health-related quality of life, activity of daily living and caregiver burden in SMA [J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30(5):431-436. DOI:10.1016/j.nmd.2020.02.019.
- [51] Matsumoto H, Clayton-Krasinski DA, Klinge SA, et al. Development and initial validation of the assessment of caregiver experience with neuromuscular disease [J]. *J Pediatr Orthop*, 2011, 31(3):284-292. DOI:10.1097/BPO.0b013e31820fc522.
- [52] Pasternak A, Sideridis G, Fragala-Pinkham M, et al. Rasch analysis of the pediatric evaluation of disability inventory-computer adaptive test (PEDI-CAT) item bank for children and young adults with spinal muscular atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(6):1097-1107. DOI: 10.1002/mus.25164.
- [53] Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, et al. Prospective cohort study of nusinersen treatment in adults with spinal muscular atrophy [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2020, 7(3):257-268. DOI:10.3233/JND-190453.
- [54] Elsheikh B, Prior T, Zhang X, et al. An analysis of disease severity based on SMN2 copy number in adults with spinal muscular atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2009, 40(4):652-656. DOI: 10.1002/mus.21350.
- [55] Elsheikh B, King W, Arnold W, et al. Reliability of spinal muscular atrophy functional rating scale (SMAFRS) in ambulatory adults with spinal muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2018, 90(15):452.
- [56] Mongiovi P, Dilek N, Garland C, et al. Patient reported impact of symptoms in spinal muscular atrophy (PRISM-SMA) [J]. *Neurology*, 2018, 91(13):1206-1214. DOI:10.1212/WNL.0000000000006241.
- [57] Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, et al. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: a systematic review [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(3):347-356. DOI:10.1016/j.ejpn.2019.03.004.
- [58] Wan HW, Carey KA, D'Silva A, et al. Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: a scoping systematic review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):70. DOI:10.1186/s13023-020-1339-3.
- [59] Pousada T, Groba B, Nieto-Riveiro L, et al. Determining the burden of the family caregivers of people with neuromuscular diseases who use a wheelchair [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(24):11039. DOI: 10.1097/MD.00000000000011039.

(修回日期:2021-12-26)

(本文编辑:凌 琛)