

脊髓性肌萎缩的康复评估及治疗研究进展

孙一帆¹ 朱敏¹ 张跃¹ 汤健¹ 赵晓科¹ 李杨² 丁东¹

¹南京医科大学附属儿童医院康复医学科,南京 210008; ²南京医科大学附属儿童医院神经内科,南京 210008

通信作者:朱敏,Email: 1553526445@qq.com

【摘要】 脊髓性肌萎缩(SMA)是一种常染色体隐性遗传的神经肌肉罕见病,其主要特征是脊髓前角运动神经元缺失导致对称性、进行性肌无力。本病目前尚无有效治愈方法,积极进行康复干预有助于延缓患儿病情发展、提高生活质量。此外近年来针对 SMA 的药物治疗也取得一定进展。本文拟对近年来关于 SMA 的康复评估、治疗研究进展以及并发症防治情况作一简要综述。

【关键词】 脊髓性肌萎缩; 康复评估; 治疗; 并发症

基金项目:国家自然科学基金(81401864);江苏省科教强卫青年人才(QNRC2016089);江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX201907);南京市卫健委一般性课题(YKK19108)

Funding: National Natural Science Foundation of China (81401864); Young Talents for Strengthening Health through Science and Education in Jiangsu Province(QNRC2016089); Scientific Research Project of Jiangsu Maternal and Child Health Association(FYX201907); General Project of Nanjing Municipal Health Commission(YKK19108)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.01.017

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是导致婴幼儿死亡的头号遗传性疾病,患病率为 1/6000~1/10000。SMA 患者主要表现为近端、对称性、进行性肌无力和肌萎缩,且下肢无力程度较上肢显著^[1]。最常见的 SMA 为 5q SMA,是由运动神经元存活基因(survival motor neuron, SMN)1 纯合缺失/突变引起的^[2]。SMN1 基因突变导致无法产生足够的功能性 SMN 蛋白,缺乏 SMN 蛋白的患者会发生脊髓前角运动神经元退化,进而出现肌无力与肌萎缩^[2]。SMN2 基因也能产生少量的 SMN 蛋白,但约 90%的 SMN2 基因转录的 mRNA 缺少外显子 7,缺少外显子 7 的 mRNA 翻译生成的 SMN 蛋白基本无功能并会迅速降解^[3]。目前临床对于 SMA 尚无治愈方法,但积极进行康复评估、制订合理的治疗计划能在一定程度上延缓疾病进展、防治并发症及提高患儿生活质量。本文将从 SMA 的临床分型、康复评估、治疗及并发症防治等方面作一简要综述。

SMA 临床分型

目前临床根据 SMA 患者的发病年龄及能达到的运动里程碑,通常将 SMA 分为 4 种类型^[4]。

一、I 型 SMA

患儿在出生后 6 个月内发病,通常无法独坐,部分患儿能头控、抓握。I 型 SMA 患儿寿命通常不超过 2 年。

二、II 型 SMA

患儿在出生后 6~18 个月期间发病,通常可以独坐;随着疾病进展,患儿运动功能逐渐下降,部分患儿甚至丧失独坐能力。多数 II 型 SMA 患儿可存活至成年。

三、III 型 SMA

患儿在 18 月龄后发病,通常能独走,但随着疾病进展,部分患儿最终失去行走能力。III 型 SMA 患者其寿命一般不受影响。

四、IV 型 SMA

患者在成年后发病(成人型),通常仅有轻度运动功能障碍,其他功能不受影响。

针对 SMA 的康复评估

目前临床针对 SMA 的康复评估主要包括患儿肌力、关节活动度、脊柱形态、运动功能等方面。通过康复评估,可了解患儿当前的功能状态,从而更好地预测患儿功能变化及指导治疗,也可用于评估药物及康复治疗效果。

一、费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试

费城儿童医院婴儿神经肌肉疾病测试(the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND)是费城儿童医院于 2009 年专为非常虚弱的神经肌肉疾病患儿设计的量表。该量表共有 16 个评估项目,涉及头部、颈部、躯干以及四肢力量。I 型 SMA 患儿的运动功能非常有限,因此这部分患儿的运动功能很难被量化。CHOP-INTEND 对运动功能的微小变化较敏感,所以常用来评估 I 型 SMA 患儿^[5]。Mendell 等^[6]在研究单剂量基因替代疗法治疗 I 型 SMA 患儿时,使用 CHOP-INTEND 量表评估治疗效果,发现高剂量组患儿得分从基线水平迅速增加,在 1 个月时平均增加 9.8 分,在 3 个月时平均增加 15.4 分;另外该量表测试时间较短,I 型 SMA 患儿在评估过程中耐受性良好。

二、Hammersmith 婴儿神经检查第二部分

Hammersmith 婴儿神经检查第二部分(Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2, HINE-2)是一项侧重于评估运动发育里程碑的量表,包括头部控制、坐位、自主抓握、仰卧位踢腿、翻身、爬、站立、走共 8 个运动里程碑。为了追踪 SMA 患儿婴儿期运动发育里程碑的变化,Sanctis 等^[7]从 HINE 中选取了第二部分对婴儿整体神经功能及运动发育里程碑进行评估,确

认了 I 型 SMA 婴儿在诊断后很少能实现运动发育里程碑的突破。HINE-2 评估简单、重复性好,因此具有较强的实用性。HINE-2 的天花板效应好于 CHOP-INTEND;与 WHO 运动里程碑比较,HINE-2 的评价标准更加细致,因此常用于治疗前、后疗效对比。

三、WHO 运动发育里程碑

WHO 运动发育里程碑共包括独坐、手膝爬、扶站、扶走、独站、独走共 6 个里程碑。这些里程碑是独立活动的基础,且易于测试和评价,因此被广泛应用于评估婴幼儿运动能力及发育水平。世界卫生组织纵向收集了多个国家 4~24 月龄儿童的大运动发育情况,发现约 90% 的儿童遵循 5 个运动里程碑的发育顺序(除手膝爬),有 4.3% 的儿童没有出现手膝爬行^[8]。由于 SMA 患儿很难实现运动里程碑的突破,因此 WHO 运动里程碑仅用于对患儿当前运动功能进行评估。

四、Hammersmith 运动功能量表-扩展版

Hammersmith 运动功能量表-扩展版(Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE)是在原始 20 项 Hammersmith 运动功能量表(Hammersmith Functional Motor Scale, HFMS)基础上增加了 13 个粗大运动功能测试(gross motor function measure, GMFM)项目,使得量表不仅适用于无法行走的 SMA 患儿,还能用于评估能行走的 SMA 患儿。有学者对 38 例 II、III 型 SMA 患者进行追踪,发现 HFMSE 评估 II、III 型 SMA 患者功能的结果可靠,还能捕捉到评分达到 HFMS 天花板的 III 型 SMA 患者间的功能差异^[9],故对于 CHOP-INTEND 评分达到天花板的 SMA 患儿,均需考虑 HFMSE 评估。

五、修订上肢模块

修订上肢模块(revised upper limb module, RULM)主要用来评估 SMA 患者的上肢功能,该量表从上肢模块(upper limb module, ULM)演变而来,解决了原始 ULM 量表在评估上肢能力较强患者时遇到的天花板效应问题。RULM 共有 20 个评估项目,每个项目都与患者重要的日常活动相关,是评估 SMA 患者上肢功能的可靠量表。Wolfe 等^[10]对一组丧失行走能力的 III 型 SMA 患儿上肢功能进行纵向对比,发现其中 16 例患者明显恶化,在 24 个月内 RULM 评分下降了 3 分。

六、6 分钟步行实验

6 分钟步行实验(6-minute walking test, 6MWT)是测量患者 6 分钟步行距离的实验。相关研究表明,SMA 患者在 6MWT 测试过程中其行走速度并不一致,如第 6 分钟时行走速度较第 1 分钟时行走速度下降了 17%,因此 6MWT 可作为量化 SMA 患者疲劳程度的工具^[11]。当采用 6MWT 对能独走的 SMA 患者进行疲劳程度测试时,应记录患者每分钟行走距离以及每行走 25 m 所需时间,从而计算患者的疲劳率。

七、修订的 Hammersmith 量表

修订的 Hammersmith 量表(revised Hammersmith scale, RHS)是以 HFMSE 为基础修订的改良版量表,其评定内容包括从坐、摸头到跳远等共 36 项,能观察到 HFMSE 量表无法体现的、小的不连续性变化。Ramsey 等^[12]研究表明,联合采用 RHS 及 WHO 运动里程碑可精确描述 SMA 患者的表型及自然史。

八、神经肌肉病的运动功能测试

神经肌肉病的运动功能测试(motor function measure, MFM)是为 6~60 岁神经肌肉病患者设计的评估量表。该量表评估

内容包括从仰卧位转头到无支持站立共 32 项。Vuillerot 等^[13]使用 MFM 量表监测 I、II、III 型 SMA 患者的运动功能,发现 MFM 是监测 SMA 疾病进展的有效工具。

九、SMA 自理能力量表

SMA 自理能力量表(SMA independence scale, SMAIS)包括自述和照顾者访谈两个部分,旨在评估 II 型和非步行 III 型 SMA 患者进行日常生活活动所需要的协助程度^[14]。该量表评估内容包括个人卫生、穿衣、饮食、移动物件、其他共 5 个部分,涵盖了日常基本生活的各个方面,是衡量 SMA 患者自理能力的重要工具。

针对 SMA 的治疗

一、药物治疗

根据体内 SMN 蛋白水平是否提高,将治疗药物分为 SMN 依赖型和非 SMN 依赖型;其中 SMN 依赖型药物又分为基因替代药物与疾病修正药物。

(一) SMN 依赖型药物

1. 基因替代药物:AVXS 101 是一种基于腺病毒相关载体的基因替代药物,旨在通过单次静脉注射将 SMN1 基因的功能拷贝传递到运动神经元上^[15]。该疗法于 2019 年 5 月获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,是目前首个对神经肌肉疾病有效的基因替代药物。Barkats 等^[16]研究表明,在 I 型 SMA 患者中应用 AVXS 101 能显著延长患者寿命,并提高运动功能。该药目前尚未在国内获批,且仅适用于 I 型 SMA 患儿。

2. 疾病修正药物:Nusinersen 是一种反义寡核苷酸,通过与 SMN2 基因前 mRNA 中的特定位点结合,能增加 SMN2 基因 mRNA 转录本中第 7 外显子的比例,使得 SMN2 基因 mRNA 翻译出有功能的全长 SMN 蛋白。相关研究表明 Nusinersen 的安全性及耐受性良好,有助于改善所有类型 SMA 患者的运动功能,并延缓疾病进展^[17]。该药目前已在国内获批。

Evrysdi 是一种小分子剪接修饰剂,主要通过剪接 SMN2 基因 mRNA 来增加 SMN 蛋白的生成。有研究发现,服用该药的 SMA 患者在运动功能测试中的表现明显优于未服用者^[18]。该药是 FDA 批准的首个治疗 SMA 的口服药物,口服给药方式显著提高了患者治疗依从性。目前该药已在国内上市。

(二) 非 SMN 依赖型药物

CK-2127107 是骨骼肌快肌中的一种选择性小分子肌钙蛋白激活剂,该分子能增加肌钙蛋白 C 对钙离子的亲和力,从而增强肌肉收缩能力^[19]。SRK-015 是一种单克隆抗体,可选择性抑制肌肉生长抑制素,促进肌肉细胞生长、分化,对改善肌力具有重要作用^[20]。

二、康复治疗

康复干预是治疗 SMA 患者的重要手段之一。大多数 SMA 患者肌力明显减弱,如有研究表明,SMA 患者膝关节伸肌强度仅为预测年龄/性别参考值的 5% 左右,而膝关节、肘关节和手指屈肌强度仅为预测值的 20% 左右^[21]。有学者对 50 例 SMA 患者进行为期 2 年的康复训练,发现 II 型、III 型 SMA 患者肌力及运动能力均获得不同程度改善^[22]。虽然康复训练不能逆转疾病进程,但有针对性的训练可以预防及减轻关节挛缩、脊柱畸形、行动障碍等继发症状,从而提高患儿生活质量^[23]。需要

注意的是,康复治疗一定要在专业人士指导下进行,一旦确诊,不论患儿功能状态如何,均需及时介入康复干预。此外 SMA 患儿容易疲劳,因此不推荐高强度训练,应尽可能保证康复训练频次稳定。

(一) I 型 SMA 的康复治疗

部分 I 型 SMA 患儿病情严重,应首先考虑患儿的呼吸管理,尽可能延长患儿寿命,而功能恢复不做首要考虑。因此对于这部分患儿,康复治疗仅限于使其实现半坐位。症状较轻的 I 型 SMA 患儿通常能控制头部、抓握,具备进行康复训练的基本条件^[24]。

在 I 型 SMA 患儿中,矫形器的佩戴及关节牵伸、活动是康复治疗的关键。I 型 SMA 患儿的头部控制通常不稳定,因此建议使用颈部支撑工具稳定患儿头部(使颈部保持直立位),保证气道、食道通畅,从而最大程度减少窒息风险。胸部支撑工具可用来稳定坐姿、保持身体平衡。佩戴上肢及下肢矫形器可用于改善患者运动功能和活动范围。踝足矫形器和膝踝足矫形器可用于下肢牵伸及体位摆放。另外关节的主动活动也非常重要,应鼓励患儿每天主动活动关节。由于 I 型 SMA 患儿运动功能严重受限,因此需重视其姿势保持,尽量使患儿四肢、关节处于功能位,以最大程度延缓畸形;可以使用特制的滚轮、塑性枕头等维持患儿坐姿、睡姿,推荐使用可调整倾斜角度的定制轮椅。

(二) II 型 SMA 患儿的康复治疗

针对 II 型 SMA 患儿的主要康复目标是预防关节挛缩和脊柱侧凸,保持、恢复并提高运动功能及活动能力^[23]。矫形器的使用原则与 I 型 SMA 患儿类似,但关节牵伸幅度及活动频次可适当增加。除此之外,胸腰骶椎矫形器可有效防止脊柱侧凸。但需要注意的是,脊柱侧凸的演变及恶化是由躯干低张力、麻痹及脊柱-骨盆结构畸形引起,佩戴支具只能帮助患儿维持躯干立线、稳定坐姿,无法逆转脊柱侧凸演变。在青春期或青春前期失去行走能力的 SMA 患儿脊柱侧凸进展速度较快,提示保持站立及行走活动有助于延缓脊柱侧凸进展^[24],因此辅助站立在 II 型 SMA 患儿康复中尤为重要。辅助站立有利于下肢伸展、促进骨骼健康及维持脊柱、躯干姿态,从而延缓脊柱侧凸进展,推荐 16~18 月龄 SMA 患儿开始使用站立架,1~2 h/天,每天使用。对于 II 型 SMA 患儿,还应该鼓励其进行以肌肉活动为主的锻炼,这有助于改善肌力、增加耐力,促进日常生活活动、学校社会活动及职业活动能力提高。所有能独坐的 SMA 患儿均应配备一部电动轮椅或轻便的手动轮椅,轮椅应配备定制的坐姿保持系统,尽可能使患儿脊柱处于中立位,通过指导患儿主动使用轮椅,可增强患儿的自我驱动能力。

(三) III 型 SMA 患儿的康复治疗

III 型 SMA 患儿通常能独走,但随着疾病进展,部分患儿独走能力会逐渐减弱甚至丧失^[25],因此 III 型 SMA 患儿必须坚持康复训练,以维持及促进运动功能。III 型 SMA 患儿的主要康复目标除了维持、恢复及促进运动功能外,还包括提高平衡能力及耐力。在患儿运动、行走训练时,通常无需使用胸部支具,因为它可能会影响患儿步行能力,并限制机体代偿姿势;但必要时可应用胸部支具维持坐姿,也可适当选用下肢矫形器来维持膝关节及踝关节柔韧性和稳定性。对于功能较好的 III 型 SMA 患者,有氧运动是一种较为经济、方便的干预措施。有研究报

道,有氧运动可能对机体 SMN 蛋白水平具有调节作用^[26]。一项单盲随机对照临床试验发现,低强度日常有氧运动对 SMA 患者具有长期益处,且对肌肉力量、功能无负面影响,安全性较好^[27],故推荐 SMA 患者进行有氧运动及常规体能训练,可选择项目包括游泳、步行、骑自行车、瑜伽、马术、划船、椭圆机锻炼等。

SMA 并发症及其防治

一、关节挛缩

关节挛缩是 SMA 患者最常见的并发症。针对关节挛缩,最重要的治疗是牵伸、活动等非手术康复治疗,当关节挛缩引起明显疼痛及功能损伤时,应考虑手术治疗。

二、脊柱侧凸

早期发病的脊柱侧凸在 I 型和 II 型 SMA 患儿中非常普遍。对于侧弯较轻的 SMA 患儿,应尽可能采用非手术康复管理来延缓脊柱侧凸进展。当 Cobb 角超过 50° 且进展较快或患者无法正常坐在轮椅上、严重影响生活质量时建议进行手术治疗。脊柱手术的目的是防止脊柱侧凸加重,保持或恢复脊柱-骨盆的正常解剖生理,改善通气功能,最终提高生活质量^[28]。脊柱侧凸的术式有生长棒、节段融合、全长融合等,应根据患儿骨骼生长情况合理选择。

三、髋关节脱位

髋关节脱位矫形术是临床常用的手术治疗方式^[29];然而考虑到 SMA 患儿对手术的耐受性较差,加之髋关节脱位较少引起疼痛,故只有在患者出现明显疼痛时才考虑手术治疗。

四、肺部并发症

SMA 患儿常出现肺部感染等肺部并发症。SMA 对机体呼吸系统的影 响主要取决于肌肉功能丧失程度,因此 I 型 SMA 患儿呼吸系统并发症最严重^[30]。目前推荐 SMA 患儿预防性进行呼吸功能训练,主动咳嗽是呼吸功能训练最为简单、有效的方式,延缓及治疗脊柱畸形也是预防患儿呼吸功能下降的重要环节。对于有呼吸困难的 SMA 患儿,应及时使用无创正压通气。建议 SMA 患儿每年进行流感及肺炎球菌免疫接种,以降低肺部感染风险。

五、吞咽困难

吞咽困难是 SMA 患儿常见的临床症状,以 I 型 SMA 患儿病情尤为显著。对于出现吞咽困难的 SMA 患儿,应以软烂或半流质食物为主,以防出现气管阻塞或窒息。常用的吞咽训练方法有闭唇训练、吹气球、口腔按摩等。对于伴严重吞咽困难的 SMA 患儿,应及时采取鼻饲等干预,以保证患儿营养摄入。

结语

虽然 SMA 目前尚无治愈方法,但对 SMA 患儿康复评估后选用合适的康复手段进行干预,可有效延缓疾病进展、提高患儿生活质量。相关药物的研发进展也为 SMA 的治疗提供了新的选择及方向,另外积极防治干预并发症,可延长 SMA 患儿生命周期、提高生活质量。

参 考 文 献

[1] Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for stan-

- dard of care in spinal muscular atrophy [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22 (8) : 1027-1049. DOI: 10.1177/0883073807305788.
- [2] Lunner MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9630) : 2120-2133. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
- [3] Burghes AHM, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(8) : 597-609. DOI: 10.1038/nrn2670.
- [4] 梁承玮, 田朝霞. 小儿脊髓性肌萎缩 [J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27 (4) : 386-391. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2009.04.026.
- [5] Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability [J]. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(3) : 155-161. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
- [6] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (18) : 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002.
- [8] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 450: 86-95. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.
- [9] 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. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.05.009.
- [10] Wolfe A, Scoto M, Milev E, et al. Longitudinal changes in respiratory and upper limb function in a pediatric type III spinal muscular atrophy cohort after loss of ambulation [J]. *Muscle Nerve*, 2021, 64(5) : 541-555. DOI: 10.1002/mus.27404.
- [11] Montes J, McDermott MP, Martens WB, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2010, 74(10) : 833-838. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e308.
- [12] Ramsey D, Scoto M, Mayhew A, et al. Revised Hammersmith scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool [J]. *PLOS ONE*, 2017, 12(2) : 1-19. DOI: 10.1371/journal.pone.0172346.
- [13] Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, et al. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(8) : 1555-1561. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.01.014.
- [14] Trundell D, Skalicky A, Staunton H, et al. Development of the SMA independence scale-upper limb module (SMAIS-ULM): A novel scale for individuals with Type 2 and non-ambulant Type 3 SMA [J]. *Neurol Sci*, 2022, 432: 1-14. DOI: 10.1016/j.jns.2021.120059.
- [15] Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 28: 38-43. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001.
- [16] Barkats M. SMA: from gene discovery to gene therapy [J]. *Med Sci*, 2020, 36(2) : 137-140. DOI: 10.1051/medsci/2020010.
- [17] Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy [J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(10) : 955-962. DOI: 10.1080/14737175.2017.1364159.
- [18] Singh RN, Ottesen EW, Singh NN. The first orally deliverable small molecule for the treatment of spinal muscular atrophy [J]. *Neurosci Insights*, 2020, 15: 1-11. DOI: 10.1177/2633105520973985.
- [19] Cheng AJ, Hwee DT, Kim LH, et al. Fast skeletal muscle troponin activator CK - 2066260 increases fatigue resistance by reducing the energetic cost of muscle contraction [J]. *J Physiol*, 2019, 597(17) : 4615-4625. DOI: 10.1113/JP278235.
- [20] Long K, O Shea KM, Khairallah RJ, et al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(7) : 1076-1089. DOI: 10.1093/hmg/ddy382.
- [21] Merlini L, Bertini E, Minetti C, et al. Motor function-muscle strength relationship in spinal muscular atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2004, 29(4) : 548-552. DOI: 10.1002/mus.20018.
- [22] Cunha MC, Oliveira AS, Labronici RH, et al. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander). Evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1996, 54(3) : 402-406. DOI: 10.1590/s0004-282x1996000300007.
- [23] 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]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(2) : 103-115. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- [24] Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(2) : 157-167. DOI: 10.1002/mus.24497.
- [25] Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4 [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(3) : 512-518. DOI: 10.1111/ene.13534.
- [26] Alves CRR. Exercise training: thinking ahead to counteract systemic manifestations of spinal muscular atrophy [J]. *J Physiol*, 2019, 597(24) : 5757-5758. DOI: 10.1113/JP279033.
- [27] Montes J, Garber CE, Kramer SS, et al. Single-blind, randomized, controlled clinical trial of exercise in ambulatory spinal muscular atrophy: why are the results negative? [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2015, 2(4) : 463-470. DOI: 10.3233/JND-150101.
- [28] Pesenti S, Jouve JL, Morin C, et al. Evolution of adolescent idiopathic scoliosis: Results of a multicenter study at 20 years' follow-up [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2015, 101(5) : 619-622. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.05.004.
- [29] 余京杭, 李连永, 张立军, 等. 股骨近端截骨在发育性髋关节发育不良手术治疗中的必要性研究 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(11) : 927-934. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.11.007.
- [30] Samaha FJ, Buncher CR, Russman BS, et al. Pulmonary function in spinal muscular atrophy [J]. *J Child Neurol*, 1994, 9(3) : 326-329. DOI: 10.1177/088307389400900321.

(修回日期: 2022-05-13)

(本文编辑: 易浩)