

doi:10.12372/jcp.2023.23e1006

· 标准 · 方案 · 指南 ·

## 《脊髓性肌萎缩症新生儿筛查专家共识 (2023 版)》解读

季 星<sup>1</sup> 吴士文<sup>2</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院发育行为儿童保健科 (上海 200092);

2. 解放军总医院第一医学中心神经内科医学部 (北京 100853)

2023 年 7 月, 由中国研究型医院学会神经科学专业委员会、中国出生缺陷干预救助基金会神经与肌肉疾病防控专项基金牵头, 组织国内专家制定并发表了《脊髓性肌萎缩症新生儿筛查专家共识 (2023 版)》<sup>[1]</sup> (以下简称共识)。共识围绕脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 新生儿筛查流程与相关问题、SMA 筛查后确诊流程与相关问题、筛查确诊 SMA 新生儿的疾病管理等提出了相应建议。本文就共识中的部分问题加以进一步解读, 以期更好地理解共识出台的背景、意义、目的, 并在临床实践中更好地开展 SMA 筛查。

### 1 SMA 新生儿筛查的里程碑意义

随着治疗手段的突破, 作为一种遗传罕见病的 SMA 近年来逐渐成为学术热点并引起公众关注。由于 SMA 在筛查、诊断与治疗方面具有标杆和引领效应, 这让针对这一罕见病制订病种新生儿筛查共识显得尤为必要与重要。95% 的 SMA 是由运动神经元存活基因 1 (survival motor neuron 1, *SMN1*) 基因 7 号外显子纯合缺失所致, 在二代测序技术 (next generation sequencing, NGS) 临床广泛应用之前, SMA 就已经是一种可以常规开展分子遗传学诊断的疾病, 同时也是最早被纳入携带者筛查的疾病之一<sup>[2]</sup>。

但是, 新生儿筛查并不能单纯考虑技术问题, 还需要考虑筛查的后续效应, 尤其要关注疾病诊断和治疗的可行性与有效性。1968 年, 在世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 支持下, Wilson 和 Jungner 所构建的新生儿筛查准则至今依

然被广泛引用, 其中最关键的原则可概括为严重、易于筛查、可诊断与可治疗<sup>[3]</sup>。与产前诊断往往以终止妊娠为主要结局不同, 新生儿筛查的目的是提供早期干预手段、改善疾病预后, 其中涉及重要的伦理问题。

关于 SMA 的新生儿筛查研究可以追溯到 10 余年以前, 但是直到 2016 年第一种 SMA 疾病修正治疗 (disease-modifying therapy, DMT) 药物诺西那生钠注射液在美国获批上市之后, SMA 新生儿筛查才真正具备临床开展的可能, 并迅速在美国、德国、英国、日本、中国台湾等国家/地区普及。DMT 引导 SMA 的防治重点从产前预防逐渐过渡到防治并重, 而 SMA 也成为了一种能够实现孕前、产前、新生儿全链条防控的标杆疾病, 其背后正是反义核苷酸技术、RNA 剪接修饰技术和靶向基因替代技术等新技术所带来遗传病治疗的前沿发展<sup>[4]</sup>。这些因素结合, 使 SMA 成为当今遗传性疾病防治的经典范式。SMA 新生儿筛查的规范开展, 将为未来遗传性疾病新生儿筛查提供可借鉴的路径, 尤其是注重筛查获益, 注重后续干预手段的跟进。这在 NGS 技术应用于新生儿筛查这一势不可挡的趋势下, 显得尤为重要。

### 2 理解 SMA 症状前治疗的重要性

诺西那生、利司扑兰和索伐瑞韦三种药物上市前的临床研究均证实了 DMT 的有效性, 但是大多数临床研究入组患者都是临床诊断 SMA 的患者, 并未包括症状前患者。随着新生儿筛查的开展, 逐渐发现症状前接受治疗的婴幼儿预后显著好于症状后再接受治疗的 SMA 患儿。此后, 针对诺西那

基金项目: 上海市自然科学基金资助项目 (No. 19ZR1476800)

通信作者: 季星, 吴士文 电子信箱: jxkshch@126.com, wu\_shiwen@outlook.com



生、利司扑兰和索伐瑞韦,分别开展了NURTURE、RAINBOW FISH和SPRINT三项开放标签研究,观察症状前入组治疗患者的疾病发展。三项研究均进行了较长时间的随访,并且以运动里程碑、运动功能评分、无事件生存率等为主要评价终点。目前,RAINBOW FISH研究已公布了12个月的随访结果<sup>[5]</sup>,SPRINT研究公布了18个月随访结果<sup>[6-7]</sup>,而NURTURE研究的中位随访时间在最后公开数据时已经达到4.9年<sup>[8]</sup>。所有研究入组的患者在最终随访时均存活,且均不需要气管插管等侵入性呼吸支持。上述研究证实了症状前治疗对疾病自然史的显著改变。

最近的一项meta分析综合了包括上述三项研究在内的共18篇研究报道<sup>[9]</sup>。在35例出生后42天内接受治疗、运动神经元存活基因2(survival motor neuron 2, SMN2)拷贝数为3的症状前SMA患者中,34例在18月龄随访时能够独立行走。所有41例SMN2拷贝数为2且在症状出现前即开始治疗的患者在18月龄随访时都能独坐,其中有31例可以独立行走。尽管在症状出现后启动DMT依然有效,但是在16例症状出现后才开始治疗、SMN2拷贝数为2的患者中,虽然在18月龄时只有1例无法独坐,但是同时也仅有3例获得了独立行走的运动里程碑。由此可见,尽管SMA的疾病自然史受到SMN2基因拷贝数等的修饰,患者的临床表现虽经治疗依然存在差异,但是症状前启动治疗能够最大程度改善病情,并使得DMT的效果最大化。由于大多数SMN2拷贝数为2或3的患者在1岁以内都会表现出症状,尽早开展新生儿筛查、及早发现症状前SMA患儿并启动治疗,是SMA干预中至关重要的一环,这也就凸显了新生儿筛查的价值。

### 3 仅针对SMN1基因7号外显子纯合缺失开展筛查的原因

根据共识推荐,目前SMA筛查仅针对SMN1基因7号外显子纯合缺失造成的SMA。这一推荐与美国新生儿统一筛查推荐疾病列表(recommended uniform screening panel, RUSP)一致,但是有必要对此进行进一步说明。

近年来,随着对SMA这一疾病的广泛关注,SMN1基因变异形式也受到了前所未有的重视。传统认为“SMN1基因纯合缺失”导致SMA的发生,这一描述中其实包含了SMN1基因缺失与SMN1基因向SMN2基因转换形成SMN1与SMN2融合基因这两种有所差异的基因重组形式。鉴于SMN2拷贝数是SMA的重要修饰因素,SMN1基因向SMN2基因转换这一分子遗传学特征最近几年被反复提及。但是,临床筛查与诊断SMA主要依赖SMN1基因关键外显子,也就是7号外显子的拷贝数来确定。SMN1基因7号外显子拷贝数纯合缺失并不能直接外推为SMN1基因的缺失,因此,“SMN1基因7号外显子纯合缺失所致SMA”虽然较为繁琐,却是相对科学的表述。

除了7号外显子缺失以外,SMN1基因还存在其他形式的变异,主要为基因内部碱基替换、缺失、插入等所造成。由于SMN1基因与SMN2基因高度同源,常用的测序方法往往难以确定变异位于SMN1基因还是SMN2基因。因此,针对这些特殊类型的变异,需要采用等位基因特异性(allele specific)检测方法<sup>[10]</sup>。目前,可以采用包括长片段PCR、克隆测序以及三代测序等方法开展等位基因特异性检测以区分变异位于SMN1基因还是SMN2基因<sup>[11-12]</sup>。但是,由于其技术的特殊性,这些检测方法尚难在临床广泛开展。由于药物使用的需要,一些中心已经具备了采用相应的方法对疑难病例进行诊断的能力,然而这类特殊的SMA并不适合在现阶段开展筛查。因此,在现阶段针对SMA的筛查仅纳入7号外显子纯合缺失的类型。这意味着新生儿筛查将不会包括非SMN1基因7号外显子纯合缺失类型的SMA,这类残余风险在知情同意时进行充分告知尤为重要。

### 4 SMN2拷贝数对SMA新生儿筛查的意义

共识指出,SMA新生儿筛查可以不包括定量检测SMN2基因拷贝数,但筛查阳性新生儿的确证试验应包含SMN2基因拷贝数信息。SMN2基因拷贝数近年来受到重视是因为其作为重要的疾病修饰因素,在治疗决策中扮演了至关重要的角色。理论上来说,在筛查中包含SMN2拷贝数信息是理想的,但是,从



成本和现有可选择试剂的层面考察可及性问题,现阶段在筛查中如强制要求纳入 *SMN2* 拷贝数并不利于 SMA 新生儿筛查的普及与开展。整个筛查流程强调了从筛查到诊断这一两段式过程,因此将 *SMN2* 拷贝数检测纳入诊断的必要程序是务实的选择。

## 5 SMA 新生儿筛查的效率

*SMN1* 基因 7 号外显子定量检测是一种总体成熟而可靠的方法。共识推荐筛查机构选择的筛查方法对于 *SMN1* 基因 7 号外显子纯合缺失的检测灵敏度应  $\geq 95\%$ , 阳性预测值应  $\geq 90\%$ 。根据我国药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 的公开信息,我国 NMPA 所批准的 *SMN1* 基因 7 号外显子检测试剂盒在灵敏度和特异度上都达到了较高的水平。但是,一种筛查方法的效率不仅取决于筛查本身,还取决于其所应用的人群。人群患病率会显著影响筛查方法的筛查效率。此外,筛查过程中的管理也会增加假阳性和假阴性的风险。

澳大利亚一项筛查研究在 103 903 名新生儿中筛出 10 例 SMA 阳性患儿,其中 9 例确诊为 SMA,阳性预测值为  $90\%$ ,新生儿发病率为  $1/11544$ <sup>[13]</sup>。加拿大亚伯达省报道了对 47 005 名新生儿筛查的结果,该研究采用的定量检测方法建模时的灵敏度和特异度均为  $100\%$ ,将其应用于筛查后,共筛出 6 例阳性患者,其中 5 例确诊,其阳性预测值为  $80\%$ ,实际灵敏度和特异度分别为  $100\%$  和  $99.99\%$ <sup>[14]</sup>。该研究的讨论中指出,研究中的假阳性案例是由于在转运过程中搞错样本位置而发生的。同为加拿大的研究,安大略省针对 139 900 名新生儿的筛查检出 5 例确诊患者<sup>[15]</sup>,其 SMA 发病率显著低于亚伯达省。日本学者在于 2021 年 2 月至 9 月期间对 22 951 名大阪出生的新生儿筛查结果没有发现任何阳性患者<sup>[16]</sup>。

综合现有研究可以得出两个比较清晰的结论。首先, SMA 发病率在不同地区和人群中差异很大,这究竟是人群本身的差异还是选择性偏倚目前尚不明确。其次,所有已经发表的 SMA 新生儿筛查文献几乎均未报道 *SMN1* 基因 7 号外显子纯合缺失的

假阴性案例。由此可以进一步推测, SMA 筛查是一种高效的新生儿筛查方法,拥有极高的灵敏度和特异度。

然而,我国目前缺乏大样本人群数据,对于 SMA 在中国人群以及中国不同地域人群中的分布、大规模新生儿筛查的实际灵敏度和特异度均缺乏足够的真实世界数据。因此,检测灵敏度应  $\geq 95\%$ 、阳性预测值应  $\geq 90\%$  是保守而易于达成的目标。随着筛查的开展,应在日后使用来自真实世界研究的数据对这一目标进行相应的修订。需要特别指出的是,此处所指的灵敏度和特异度针对的是 *SMN1* 基因 7 号外显子纯合缺失这一目标疾病,并未考虑其他类型 *SMN1* 基因变异所导致的 SMA。将  $5\%$  理解为非 *SMN1* 基因 7 号外显子纯合缺失的病例是错误的。

## 6 SMA 新生儿筛查如何与现有新生儿筛查整合

共识推荐 SMA 新生儿筛查样本与我国目前现行的新生儿筛查同时采集或尽早采集。强调尽早采集是因为 I 型 SMA 的平均发病年龄是 2~3 月龄,少数患者可能在 1 月龄内发病。只有在尽早采集的情况下才可能最大限度做到症状前治疗。这也是为什么共识同时强调了自出生进行新生儿筛查再到确诊实验的完成周期应为 15~30 天。强调与现行新生儿筛查同时采集,是考虑到操作的便利性。由于 SMA 新生儿筛查也采用滤纸干血片,因此在有条件的情况下应整合到现有新生儿筛查体系中,纳入同一筛查、高危诊断和临床干预、随访体系,以降低 SMA 新生儿筛查的边际成本,并提高管理效率。

## 7 SMA 新生儿筛查阳性案例的后续诊治关键

首先,筛查阳性的儿童必须重新采血经诊断检测确认后才可诊断(症状前) SMA。其次, *SMN2* 基因拷贝数是启动治疗的关键标志物。共识推荐 *SMN2* 拷贝数为 1 且已出现临床症状的 SMA 患儿,依据家长意愿酌情考虑是否启动治疗; *SMN2* 拷贝数为 1 的无症状 SMA 患儿及 *SMN2* 拷贝数为 2 或 3 的无症状 SMA 患儿均建议立即启动治疗; *SMN2* 拷贝数为 4 的无症状 SMA 患儿,建议尽早启动疾病修正治疗; *SMN2* 拷贝数为 5 的无症状 SMA 患儿建



议严密观察随访,暂不立即启动治疗。

对于 *SMN2* 拷贝数为 1 且已出现症状的 SMA 患者,即使早期治疗预后依然可能不佳,这是推荐酌情考虑的主要原因。对于 *SMN2* 基因 4 拷贝患者启动治疗的时机现阶段存在争议,其原因在于 *SMN2* 可能并非 SMA 表型的唯一修饰因素,同为 4 拷贝的患者其临床表现也可能存在差异。已有研究发现,部分 4 拷贝 SMA 患者在密切随访过程中,即使在症状发生后及时启动治疗,其临床表现也可能无法得到缓解<sup>[17]</sup>。因此,目前倾向于对 *SMN2* 基因 4 拷贝患者及早启动治疗,这也是共识所推荐的意见。

## 8 SMA 确诊患者应该采用的药物治疗

针对 SMA 的 DMT 药物目前上市的有诺西那生、利司扑兰和索伐瑞韦三种。其中,诺西那生和利司扑兰已经在我国上市并且先后被纳入医保。对于症状前 SMA 患者治疗的效果,目前并没有不同药物间头对头的比较研究。有学者采用匹配调整间接比较(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)方法对不同药物的疗效进行过比较,不同的研究得出的结果有所差异<sup>[18-20]</sup>。因此,现阶段难以评价药物在症状前 SMA 患者治疗中疗效方面的优劣。建议根据共识推荐,在充分考虑适应证、可及性、便利性、经济性问题等的基础上,在知情同意下选择现阶段已在国内上市的治疗药物。

SMA 新生儿筛查在全球大规模开展虽然时日尚短,但是以美国纽约州的真实世界研究为代表<sup>[21]</sup>,全世界已有不少国家积累了系统的筛查数据,并对新生儿筛查阳性患者开展了长期的治疗与随访研究。相信以共识的发表为契机,依托我国现有新生儿筛查系统的良好运作,SMA 新生儿筛查也将能在我国快速发展,日后以真实世界研究数据为参照,再对共识进行相应的修订。

## 参考文献:

- [1] 中国研究型医院学会神经科学专业委员会,中国出生缺陷干预救助基金会神经与肌肉疾病防控专项基金组织专家组. 脊髓性肌萎缩症新生儿筛查专家共识(2023版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27): 2075-2081.
- [2] No authors listed. Committee opinion no. 691: carrier screening for genetic conditions [J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3): e41-e55.
- [3] Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, et al. Global Alliance for Genomics and Health Regulatory and Ethics Working Group Paediatric Task Team. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations [J]. BMC Med Genomics, 2017, 10(1): 9.
- [4] 毛姗姗. 精准医学时代中国脊髓性肌萎缩症诊治发展之路 [J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(3): 165-169.
- [5] Finkel R, Farrar M, Servais L, et al. P212 RAINBOWFISH: Primary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA) [J]. Neuromuscular Diss, 2023, 33(Suppl 1): S87-S88.
- [6] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial [J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1381-1389.
- [7] Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial [J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1390-1397.
- [8] Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study [J]. Muscle Nerve, 2023, 68(2): 157-170.
- [9] Aragon-Gawinska K, Mouraux C, Dangouloff T. Spinal muscular atrophy treatment in patients identified by newborn screening-a systematic review [J]. Genes (Basel), 2023, 14(7): 1377.
- [10] 北京医学会医学遗传学分会,北京罕见病诊疗与保障学会. 脊髓性肌萎缩症遗传学诊断专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(40): 3130-3140.
- [11] Xu Y, Xiao B, Liu Y, et al. Identification of novel *SMN1* subtle mutations using an allelic-specific RT-PCR [J]. Neuromuscul Disord, 2020, 30(3): 219-226.
- [12] Dai M, Xu Y, Sun Y, et al. Revealing diverse alternative splicing variants of the highly homologous *SMN1* and *SMN2* genes by targeted long-read sequencing [J]. Mol Genet Genomics, 2022, 297(4): 1039-1048.
- [13] Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, et al. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience [J]. Genet Med, 2020, 22(3): 557-565.
- [14] Niri F, Nicholls J, Baptista Wyatt K, et al. Alberta spinal muscular atrophy newborn screening-results from year 1 pilot project [J]. Int J Neonatal Screen, 2023, 9(3): 42.

(下转至第 960 页)



- omalizumab on seasonal exacerbation in adolescents and adults with moderate-to-severe allergic asthma [J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2018, doi:10.1016/j.anai.2018.09.017.
- [39] Teach S J, Gill M A, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1476-1485.
- [40] Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JC. COVID in a patient with severe asthma treated with Omalizumab [J]. *Allergy*, 2020, 75(10): 2705-2708.
- (收稿日期: 2022-05-25)  
(本文编辑: 魏梦丹)

(上接第 945 页)

- [15] Kernohan KD, McMillan HJ, Yeh E, et al. Ontario newborn screening for spinal muscular atrophy: the first year [J]. *Can J Neurol Sci*, 2022, 49(6): 821-823.
- [16] Kimizu T, Ida S, Oki K, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study [J]. *Brain Dev*, 2023, 45(7): 363-371.
- [17] Blaschek A, Kölbl H, Schwartz O, et al. Newborn screening for SMA-can a wait-and-see strategy be responsibly justified in patients with four SMN2 copies? [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2022, 9(5): 597-605.
- [18] Bischof M, Lorenzi M, Lee J, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1 [J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(10): 1719-1730.
- [19] Ribero VA, Daigl M, Martí Y, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison [J]. *J Comp Eff Res*, 2022, 11(5): 347-370.
- [20] Liao S, Bohn J, de Moor C, et al. A cautionary tale for indirect treatment comparisons: an example from infantile-onset spinal muscular atrophy [J]. *Value Health*, 2020: S709.
- [21] Lee BH, Deng S, Chiriboga CA, Kay DM, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in new york state: clinical outcomes from the first 3 years [J]. *Neurology*, 2022, 99(14): e1527-e1537.
- (收稿日期: 2023-10-18)  
(本文编辑: 邹强)

