

走进婴幼儿头号致死性遗传病——SMA

医学遗传科/产前诊断中心 赵彤 张海霞

脊髓性肌萎缩症（SMA）位居 2 岁以内婴幼儿致死性遗传病的首位。且 SMA 患者大都很年幼，疾病不但对患儿家庭造成了高昂的经济负担，更产生了沉重的精神压力。

接下来小编就带大家去了解一下这个神秘的疾病。

一、什么是 SMA？

SMA（Spinal Muscular Atrophy），中文叫做脊髓性肌萎缩症，是由于脊髓运动神经元的退化死亡，导致肌无力和肌萎缩的神经肌肉遗传性疾病（图 1）。SMA 的临床表现差异较大，根据患者起病年龄和病情进展情况，将 SMA 由重到轻可分为 0-4 型（表 1），其中占比最高（约 45%）的 SMA I 型患者往往出生后 6 个月内发病，病情进展迅速，往往因呼吸肌功能丧失而导致呼吸衰竭，在两岁以内死亡，因此 SMA 也被称作“婴幼儿的头号遗传病杀手”。

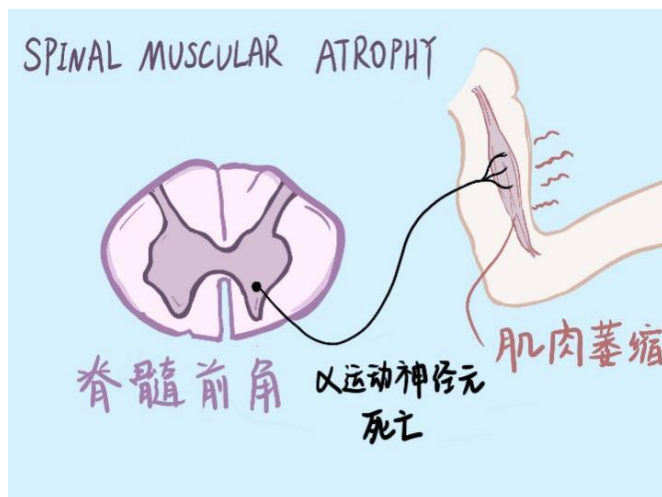


图 1：SMA 致病示意图（原创图片）

表 1：SMA 临床分型

分型	发病年龄	寿命	临床表现
SMA 0	产前	数周，<6 个月	孕期胎动减少 出生时虚弱、张力低、呼吸窘迫等
SMA I	<6 个月	通常<2 岁，少数患者 寿命可超过 2 岁	翻身、抬头、爬行困难 无法独坐 吸吮、吞咽困难，常因呼吸衰竭死亡
SMA II	6-18 个月	约 70% 的患者寿命超 过 25 岁	无法独自站立 幼儿期可独坐，青春期逐渐丧失独坐能力
SMA III	>18 个月	正常	可独立行走，但易摔倒、上下楼梯困难， 青壮年期病情进展迅速，多于 20-40 岁丧 失行走能力
SMA IV	成年	正常	运动障碍较轻，青年期出现行走易疲劳， 部分患者 40 岁以后丧失行走能力

二、SMA 的发病原因？

人体里有一种被称为“运动神经元存活（SMN）”的蛋白，该蛋白数量及功能处于正常水平是人体肌肉自如活动的前提条件。SMN 蛋白由运动神经元存活基因 1（SMN1）产生。SMA 的发生就是由于 SMN1 基因异常造成功能性的 SMN 蛋白减少或缺乏，从而引起脊髓前角运动神经元细胞死亡，最终导致肌肉萎缩。

其中绝大部分（95% -98%）SMA 患者由 SMN1 基因的纯合缺失所致。SMN2 是 SMA 的修饰基因，但只能产生少量具有完整功能的 SMN 蛋白质；因此，SMN2 基因的数量会直接影响 SMA 发病的时间早晚以及病情的严重程度。

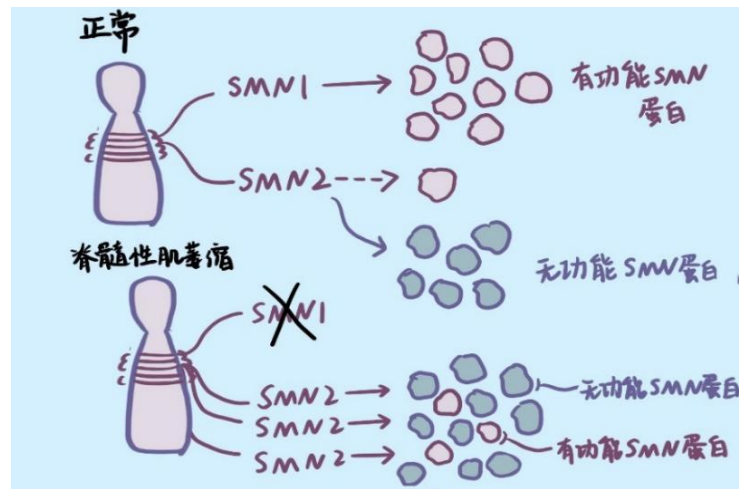


图 2：SMA 致病机制（图片来源于网络）

三、如何诊断 SMA？

对于临床表现典型，高度怀疑 SMA 的患者，建议直接行基因检测。对于怀疑神经肌肉病，诊断指向不明者，可同时行血清 CK、肌电图、神经传导速度检查或肌活检病理检查，但此类检查均不能确诊 SMA，但有助于鉴别诊断。

四、如何治疗 SMA？

由于 SMA 涉及多系统损害和并发症，所以多学科综合管理对 SMA 患者至关重要。目前华西二院儿童神经科建设培训有专门的 SMA 治疗团队，可以对 SMA 患儿进行治疗和综合管理。

全世界对 SMA 治疗研究的脚步从未停止。2019 年 4 月 28 日，全球首个 SMA 精准靶向治疗药物诺西那生钠注射液(Nusinersen)在中国上市，成为中国首个能治疗 SMA 的药物；2019 年 5 月，索伐瑞韦（Zolgensma）静脉内制剂（一次性治疗）在美国获得批准，可用于 2 岁以下的儿童；今年 6 月 16 日，给药途径更方便的利司扑兰口服液（Risdiplam Powder for Oral Solution）也在我国获批。但治疗价格在数百万至上千万不等，远非普通家庭可以承受。

五、面对 SMA，我们可以做些什么？

早诊断，早治疗可有效延缓 SMA 的疾病进展。

然而目前能够治疗 SMA 的药物，其费用对普通家庭来说是“天文数字”。所以，“防”比“治”更有意义！

SMA 是一种常染色体隐性遗传病，患者的基因突变大多来自于其正常表型的父母双亲。SMA 也是人群携带率最高的单基因病之一，在普通人群中，每 40~50 个人中就有一个携带 SMA 致病基因。如果两个致病基因的携带者婚育，他们的后代则有 1/4 的可能患上 SMA，男女患病机会均等，且每一胎均是如此。国际权威指南建议对所有备孕夫妻 SMA 的携带状态进行常规筛查[1, 2]。

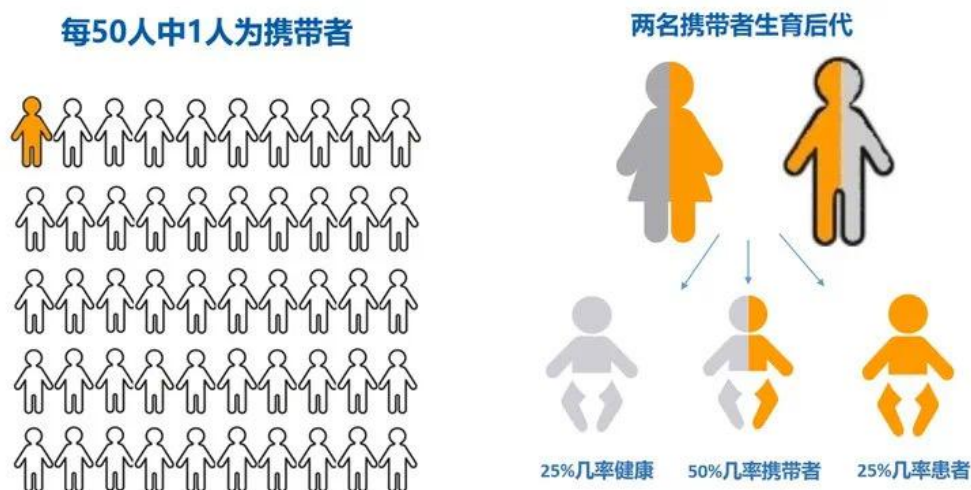


图 3：遗传方式（图片来源于网络）

夫妻双方明确为 SMA 致病基因携带者或曾生育过 SMA 患儿的家庭，即为 SMA 高风险家庭。高风险家庭应该在怀孕后及时到专科门诊就诊，并按照专科医生的指导尽早进行产前诊断，即采集胎儿标本（如绒毛、羊水等），对胎儿进行基因诊断，评估胎儿出生后患病的风险。

对于尚在准备怀孕阶段的高风险夫妻，也可以借助胚胎植入前遗传学诊断（即三代试管婴儿）选择正常的胚胎受孕，从而实现孕育健康宝宝的愿望。

对普通人群的 SMA 携带者筛查，对 SMA 高风险家庭进行胚胎植入前遗传学诊断和孕期产前诊断是预防 SMA 患儿出生的有效途径。

参考文献：

1. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol*, 2017 Mar;129(3):e41-e55.
2. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*, 2021 Jul 20. doi: 10.1038/s41436-021-01203-z. Online ahead of print.