

· 综述 ·

假肥大型肌营养不良治疗进展

蔡潇艺¹, 娄丹², 杨兴鸽²

1. 河南科技大学临床医学院, 河南 洛阳 471003; 2. 河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471003

摘要: 假肥大型肌营养不良是一组严重性进行性遗传性肌病, 有假肥大型肌营养不良 (duchenne muscular dystrophy, DMD) 和良性 Duchenne 肌营养不良 (BMD) 两种类型。由于 DMD/BMD 是 X 连锁隐性遗传性疾病, 男性多发, 且 DMD 最常见, 全世界每 3 500~5 000 个新生儿中就会有一名患者, 女性携带者大多表型正常, 少数可出现部分症状, 是罕见病中的常见病。患儿的护理和疾病管理改善减缓了疾病的进展, 但目前的治疗方法无法阻止肌肉组织和功能的无情丧失, 导致过早死亡。本文通过查阅国内外文献对 DMD/BMD 型肌营养不良的治疗进展作一综述。

关键词: 假肥大型肌营养不良; 遗传; 肌酸激酶; 肌电图; 治疗; 激素; 基因治疗

中图分类号: R746.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)02-0267-05

Advances in the treatment of Duchenne muscular dystrophy

CAI Xiao-yi*, LOU Dan, YANG Xing-ge

* Clinical School of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China

Corresponding author: LOU Dan, E-mail: loudan69@163.com

Abstract: Duchenne muscular dystrophy is a group of serious progressive hereditary myopathy, including Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD). Because DMD/BMD is an X-linked recessive hereditary disease, it is common in male, and DMD is the most. There is one patient in every 3 500-5 000 newborns in the world, most female carriers have a normal phenotype, and a few may have some symptoms. They are common diseases among rare diseases. It is a common disease among rare diseases. Improvements in child care and disease management have slowed the progression of the disease, but current treatment methods cannot prevent the relentless loss of muscle tissue and function, leading to premature death. This article reviews the progress of the treatment of DMD/BMD muscular dystrophy by consulting domestic and foreign literature.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; Inheritance; Creatine kinase; Electromyography; Treatment; Hormone; Gene therapy

Fund program: Joint Co-construction Program of Henan Medical Science and Technology Research Plan (LHGJ20200527)

1 概述

1861年,法国医生 Duchenne 描述了假肥大型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 这一疾病并在 1868 年发表了相关论文, DMD 特征为儿童时期起病, 最初影响下肢和腰部肌肉无力。1879年,英国医生 Gowers 发现患者从地上站起的特殊方式, 即 Gowers 征, 于 1884 年提出“进行性肌营养不良”这一专业名词。1955年,德国医生 Becker 等发现症状较轻的患者, 认为存在一种良性 Duchenne 肌营养不良 (Becker muscular dystrophy, BMD)。1983年, Davies 等发现 DMD 和 BMD 基因定位在同一区域, 均为相同病因所引起。DMD/BMD 是由于位于 Xp21 染色体上编码抗肌萎缩蛋白 (dystrophin, Dys) 的缺失突变所致。抗肌萎缩蛋白是一种非常大的结构蛋白, 它分别通过氨基末端和羧基末端将肌肉纤维的细胞骨架与细胞外基质连接起来, 从而在运动过程中起到

重要的肌肉纤维稳定剂的作用。根据“阅读框架学说”^[1], 其突变形式可大致分为两类, 移码突变和整码突变; 整码突变阅读框不发生改变而移码突变导致阅读框发生根本变化, 则表型不同, 移码突变导致的 DMD 比整码突变导致的 BMD 临床症状严重。DMD 基因突变类型复杂, 我国的发病率约为 1/3 853, 估算全国患者约 7 万人。病变基因来自母亲约占 2/3, 另外 1/3 为新发突变^[2]。DMD 患者的肌营养不良蛋白水平通常不到正常水平的 3%^[3]。DMD 和 BMD 患者中, Dys 水平已被证明与临床严重程度部分相关。较温和的 BMD 临床表型与 Dys 水平低至 3% 有关^[4-5]。Dys 在多个组织和器官中表达, 所以疾病可累及多个系统, 出现多种多样的临床表现。肌肉症状、循环功能衰竭、睡眠呼吸障碍、中枢神经系统症状以及一些非典型症状, 如神经系统症状, 泌尿系统症状, 胃肠道功能障碍, 骨密度降低等。典型的临床表现为 Gowers 征阳性, 小腿腓肠肌假性肥大、坚实, 患儿首发症状在 2~3 岁时开

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.02.028

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20200527)

通信作者: 娄丹, E-mail: loudan69@163.com

始显现。肌肉组织和功能的逐渐丧失导致大约12岁时对轮椅的依赖,大约20岁时需要辅助通气,以及过早死亡(通常是在生命的第三或第四个十年)^[6]。部分患者存在非进行性认知障碍:智力障碍(19%,可能与45号外显子后尤其是63号外显子后的基因突变有关);学习困难(44%),注意力缺陷多动(32%),孤独症谱系障碍(15%),焦虑(27%)^[7]。

2 辅助检查

2.1 实验室检查 实验室检查指标包括血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶、羟丁酸脱氢酶、谷氨酰转肽酶(GGT)、肌红蛋白,以及一些炎症指标。另外心肌和肝脏中也含有这些酶,因此,临床症状不明显的遗传性肌病常被误诊为肝炎或心肌炎^[8]。有研究指出尿蛋白与肌酸激酶密切相关,尿中的肌红蛋白N端片段将来有可能作为DMD的诊断和临床生物标志物^[9-11]。

2.2 电生理检查 肌电图通过描述神经肌肉单位活动的生物电流,来判断神经肌肉所处的功能状态,以结合临床对疾病作出诊断,利用肌电图检查可帮助区别病变系肌源性或是神经源性以及神经肌肉病变定位、损伤程度和预后判断中具有重要价值,对于肌营养不良的诊断也具有价值^[12]。肌电图需通过针极配合神经传导速度检查,有一定的疼痛感,所以儿童可能不易配合,导致结果假阴性。但与肌肉活检相比属创伤性小,据报道,肌电图检查与肌肉活检符合率达90%^[13]。

2.3 肌肉MRI检查 肌肉MRI检查的优点是其他检查无法替代的,无辐射、无创、可反复检查,结果直观、清晰,对检查软组织病变有明显优势。利用dixon序列进行脂肪定量测定以及血流速度的测量,可发现肌肉组织中的炎性水肿或脂肪替代。骨骼肌MRI有较高的特异性及敏感性,能帮助明确受累肌群分布特点、范围和病变程度。可用于辅助诊断和病情进展^[14-15]。

2.4 肌肉活检 肌肉活检是肌营养不良诊断和鉴别诊断的重要手段^[16]。DMD患者肌肉组织呈肌营养不良形态学改变,除了严重的神经肌肉系统症状,还有表现为相关系统非特异性症状^[17]。其主要影响肌膜或支持蛋白,在肌肉活检中表现为非特异性肌营养不良的特征^[18],通过肌肉活检,可以与一些炎性肌病以及代谢性肌病相鉴别^[17]。但是肌肉活检是有创性检查,并不能被普遍接受。随着基因检测技术的不断发展,一般不选择肌肉活检这种创伤性检查,但基因检测未检测出致病基因时可选择肌肉活检^[19]。其通过免疫组化或荧光染色可以发现抗肌萎缩蛋白是否表达或缺失来鉴别DMD和BMD两种类型^[20],也许在不久的将来基因检测可能会取代肌肉活检,但目前肌肉活检还不能被替代。

2.5 基因检测 基因检测是DMD/BMD检出的重要手段,具有无创性、灵敏度高、操作简单、检查周期短等特点。DMD基因检测首选MLPA技术,全基因组新一代测序技术(NGS)测序、Sanger测序;MLPA技术可检测一个或多个外显子大片段的缺失或重复,可以解释70%左右的病例且可以筛查是否为携带者,为遗传咨询提供帮助^[21],但是仍有一些微小突变需

要高通量测序技术进一步分析。

3 治疗

至今,DMD尚无有效的治愈方法。需要多学科综合管理治疗;应首先进行多器官系统的评估,明确患儿目前的病情阶段及其他器官的损害程度,制定相应的个体化治疗方案。

3.1 多学科管理治疗原则 肺功能管理,疫苗接种,物理治疗和骨科护理,营养管理,骨骼健康等,终身康复治疗为DMD患者延长生存期、维持独立运动功能进而改善整体的生活质量。可进行适度的有氧运动或活动,推荐游泳训练和固定式自行车训练;避免肌肉离心收缩训练和高强度运动训练,避免过度活动,锻炼时需间断休息^[22]。

3.2 激素治疗 目前糖皮质激素仍然是临床认可有效的治疗方法,虽然DMD是一种单基因隐性遗传病,但越来越多证据表明炎症反应与DMD的发生发展有关,如激素治疗可改善肌无力症状以及延缓疾病的进展;目前常用的是强的松、泼尼松龙和地夫考特,地夫考特属于甲泼尼龙的甲基恶唑啉衍生物;0.9 mg/(kg·d)地夫考特,可达到0.75 mg/(kg·d)泼尼松类似的治疗效果,地夫考特的疗效和安全性显著优于强的松^[23]。地夫考特不易引起患者体重增加,但在改善患者心脏功能方面效果较差。糖皮质激素应用广泛,但应用的同时也带来大量的副作用,如库兴面容、股骨头坏死等^[24-25]。

3.3 基因治疗

3.3.1 外显子跳跃治疗 通过反义寡核苷酸靶向跳过发生移码突变的特定外显子,调节前信使RNA剪接过程并恢复mRNA阅读框,进而产生缩短但仍有部分功能的Dys蛋白,有望将DMD(移码突变)转变为BMD(整码突变,不引起阅读框改变)。针对DMD基因外显子51的Eteplirsen于2016年9月经美国食品与药品管理局(FDA)批准,用于治疗DMD,大约对14% DMD基因突变患儿适用^[26]。针对DMD基因外显子53的Golodirsen (Vyondys 53[®])于2019年12月经FDA批准用于DMD的治疗;2020年3月25日^[27],Viltolarsen (Viltepso[®])在日本获得了首个批准用于DMD的治疗,此患者已确诊了肌营养不良蛋白基因的缺失,该基因可被外显子53跳过^[28],同年8月12日经美国FDA批准用于治疗Duchenne型肌营养不良,Viltolarsen与抗肌萎缩蛋白mRNA前体的外显子53结合,并通过跳过外显子53来恢复氨基酸的开放阅读框,从而导致产生缩短的抗肌萎缩蛋白,该蛋白含有必需的功能部分^[29]。Viltolarsen诱导人类横纹肌肉瘤细胞和来自DMD患者成纤维细胞的肌管中有剂量依赖性的外显子53跳跃^[30]。它还能诱导患者来源于肌管中肌营养不良蛋白的表达。据估计该药可改善约有8%~10%的DMD基因突变的患者,Viltolarsen是第2种针对外显子53的靶向药物,其推荐剂量为80 mg/kg,每周静脉注射1次,每次1 h。有研究表明,Viltolarsen有一定的肾毒性,服用期间应监测肾功能^[31]。

3.3.2 无义突变通读治疗 无义突变可致mRNA提前出现终止密码子,使肽链合成中断,形成截短Dys蛋白甚至蛋白质合成障碍。占有DMD基因突变类型的10%^[32]。无义

突变通读治疗是通过诱导对提前出现的终止密码子的通读,从而抑制无义突变引起的翻译异常终止,恢复全长 Dys 蛋白的表达。最为人知的一种药物抗生素庆大霉素,然而,由于肾毒性和耳毒性的风险,长期使用庆大霉素是被禁止的。药物 Ataluren(PTC124),欧洲药物管理局(EMA)已批准用于治疗 DMD。

3.3.3 腺病毒相关的基因替代治疗 将外源性功能基因转染至靶组织以替代突变基因是目前颇具前景的治疗方法,理论上适用于各种突变类型的 DMD,由于 DMD 基因长度过长,完整基因的转染的安全性遭到质疑,治疗策略逐渐转向优化微小基因,即微小抗肌萎缩蛋白(micro-Dys)基因,目前动物实验(犬模型)取得了较好的效果,经 FDA 批准,目前有 4 项临床试验正在美国进行。

3.3.4 细胞治疗 DMD 患者最常用于细胞治疗的细胞是成肌细胞、肌源性前体细胞或具有分化为肌细胞能力的干细胞。但经血管移植的干细胞的迁移能力并不令人满意,骨骼肌是人体最大的组织,故而需要大量的干细胞,异体移植最大的问题免疫反应也限制了干细胞系统移植在 DMD 治疗中的应用。研究者使用“高密度注射”方案将来自相关健康供者的肌肉前体细胞进行肌肉内注射,用于 DMD 患者的治疗,在他们的研究者发现正常 MPC 肌肉内同种异体移植可以诱导 DMD 患者骨骼肌中供体源性抗肌营养不良蛋白的表达,但这种表达仅限于 MPC 注射部位,他们经过 18 个月的长期随访发现供体来源的抗肌营养不良蛋白可以在患者体内长期表达,从而证明“高密度注射”方案用于 DMD 患者肌肉细胞移植是可行的^[33-34]。

3.3.5 基因编辑与干细胞联合治疗 旨在恢复有功能的 Dys 蛋白的表达水平,增强肌力,以期提高运动功能、呼吸功能和心功能等。目前干细胞移植已有专家学者在尝试,相信在不久的将来给患者带来新的希望。

3.4 其他治疗方法 Dys 的缺失与基因有关,同时与炎症机制有关,所以会引起多种病理途径,对于 DMD 的治疗通常只针对与致病机制相关的一条或几条。虽然这些疗法有望减缓疾病的进展,但单独使用时,都不太可能阻止或逆转病情进展。

3.4.1 艾地苯醌(Idebenone) 作为一种自由基清除剂,对线粒体有保护作用,类似辅酶 Q10,可将能量当量从胞质传递到电子传递链易化代谢途径,可能对 DMD 有潜在的治疗作用。可改善焦虑、抑郁、记忆下降、智能减退等^[35]。在一项 II a 期试验中,艾地苯醌治疗 1 年是安全的,并且观察到对呼吸功能的积极影响。在随后的 III 期试验中,在接受艾地苯醌治疗的患者中,主要结果指标(呼气峰流量)下降更慢,从而改善患者呼吸功能^[36]。

3.4.2 血管舒张药 由于 Dys 参与 NOS1 在肌膜上的定位,DMD 患者的 cGMP 形成减少,从而导致功能性缺血。因此,DMD 的一个潜在治疗策略是放大 NO-cGMP 信号以改善血管舒张^[37]。磷酸二酯酶 5(PDE5)抑制剂如西地那非和他达拉非具有血管舒张特性,用于治疗勃起功能障碍和心力衰竭。

西地那非可改善心肌病和呼吸功能;然而,它并没有逆转线粒体缺陷,一项中期分析显示西地那非治疗组的心肌病恶化,因此西地那非研究提前终止;与西地那非相比,他达拉非对 cGMP 具有更高的特异性、更长的半衰期和更好的安全性,但是其对 6MWT 距离没有影响,所以该项研究的发展也停滞不前^[6]。

3.4.3 组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂 可激活基因表达,givinostat 是一种 HDAC 抑制剂,可促进抗炎、抗纤维化和再生基因的表达^[38]。一项 I/II 期试验中指出,givinostat 增加肌肉纤维大小,减少纤维化和脂肪组织。目前,一项为期 18 个月的 givinostat III 期研究正在进行中,该研究将以 4 级爬楼梯试验作为主要终点^[39],希望能有一个好的结果。

3.4.4 长期服用糖皮质激素 长期服用糖皮质激素会导致一些不良反应,患者的目标围绕着预防肥胖、营养不良以及促进含有蛋白质、液体和微量营养素(包括钙和维生素 D)的健康饮食,如果血清维生素 D 浓度低于 30 ng/ml,建议补充维生素 D、维生素 E、果糖二磷酸钠营养心肌治疗等。

4 预防及遗传咨询

由于是 X 连锁隐性遗传,因此家系谱中一般为男性患病;女性携带者大部分无任何临床表现,70%CK 增高,8%轻微症状;女性很少患病;母系生殖腺嵌合;母亲没有携带突变基因,患者遗传位点上发生了新的突变,约 15%是由于母系生殖腺嵌合导致,再生育 DMD 患者概率升高,再次生育需要进行产前基因诊断。患者母亲通常为致病基因携带者,其生育子女中,男孩 50%患病;女孩 50%是致病基因携带者。并不是所有的患儿都是由母亲遗传而得病,2/3 的 DMD 有明确家族史(遗传因素),约 1/3 为散发病例(基因突变)^[40]。

根据家系中患者或携带者已经检测到的致病变异,可做到以下措施预防。(1)产前超声对胎儿性别进行检查。(2)基因诊断:绒毛穿刺(妊娠 11~14 周)、羊膜腔穿刺(妊娠 17~28 周)、脐带血穿刺(18 周以后);男性患病胎儿:建议终止妊娠,对于不愿终止妊娠者告知风险。女性患病胎儿:原则上不建议终止妊娠,但应向家属说明女性携带者可能症状、预后、生育后代患病率高以及目前治疗方法等情况。(3)明确有致病变异的 DMD 患者及其家系成员,可进行胚胎种植前遗传学诊断来生育健康后代。(4)在胚胎着床前确定其遗传物质是否正常,从而决定该胚胎能否移植,是 DMD 家族生育健康后代、避免终止妊娠的一种选择。

综上所述,DMD/BMD 基因非常庞大,突变种类多样且复杂,临床、遗传、病理均存在异质性,明确诊断要通过详细采集病史及家族史,仔细查体完善相关辅助检查,采用特异性和灵敏度高的辅助检查,做到综合多学科联合治疗以及个体化管理。DMD/BMD 治疗领域目前进展非常迅速,还有数十种药物正在进行临床试验,也取得一定的成绩,相信在不久的将来各种新兴治疗方法为患儿带来希望。

参考文献

- [1] Confalonieri P, Oliva L, Andreetta F, et al. Muscle inflammation and MHC class I up-regulation in muscular dystrophy with lack of dysferlin: an immunopathological study [J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 142(1/2): 130-136.
- [2] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. 杜氏进行性肌营养不良的临床实践指南 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3): 258-262.
Writing group of clinical practice guide for genetic diseases, medical genetics branch, Chinese Medical Association. Clinical practice guidelines for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Chin J Med Genetics*, 2020, 37(3): 258-262.
- [3] Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with duchenne's or becker's muscular dystrophy [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(21): 1363-1368.
- [4] van den Bergen JC, Wokke BH, Janson AA, et al. Dystrophin levels and clinical severity in Becker muscular dystrophy patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(7): 747-753.
- [5] Bello L, Campadello P, Barp A, et al. Functional changes in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials in dystrophinopathies [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32439.
- [6] Salmaninejad A, Abarghan YJ, Qomi SB, et al. Common therapeutic advances for Duchenne muscular dystrophy (DMD) [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(4): 370-389.
- [7] Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations [J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(4): 395-402.
- [8] 韩春锡, 路新国, 吴维青, 等. 婴幼儿贝克尔型肌营养不良 17 例临床遗传及骨骼肌病理特征分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(6): 419-423.
Han CX, Lu XG, Wu WQ, et al. Clinical, pathologic and genetic features of 17 infants with Becker muscular dystrophy [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2013, 28(6): 419-423.
- [9] D'Amico A, Catteruccia M, Baranello G, et al. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Italy in the last decade: critical issues and areas for improvements [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(5): 447-451.
- [10] Huard J, Mu X, Lu A. Evolving paradigms in clinical pharmacology and therapeutics for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 100(2): 142-146.
- [11] Awano H, Matsumoto M, Nagai M, et al. Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 476: 111-116.
- [12] 曹玉红, 张光运, 张国成, 等. Duchenne 型进行性肌营养不良 40 例临床分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(2): 96-98.
Cao YH, Zhang GY, Zhang GC, et al. Clinical analysis of 40 children with Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Clin Pediatr*, 2008, 26(2): 96-98.
- [13] 杨莹, 侯凌, 刘艳. 30 例杜氏肌营养不良家系临床表型及基因型分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(4): 241-244.
Yang Y, Hou L, Liu Y. Analysis of clinical phenotypes and genotypes of Duchenne muscular dystrophy stemma in 30 cases [J]. *J Clin Pediatr*, 2018, 36(4): 241-244.
- [14] North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. [J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(2): 97-116.
- [15] Wattjes MP, Kley RA, Fischer D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(10): 2447-2460.
- [16] 柯青, 张利. Duchenne 型肌营养不良症自然病程演变规律 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(5): 355-359.
Ke Q, Zhang L. Natural history of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2015, 15(5): 355-359.
- [17] Mathis S, Tazir M, Magy L, et al. History and current difficulties in classifying inherited myopathies and muscular dystrophies [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 384: 50-54.
- [18] Cardamone M, Darras BT, Ryan MM. Inherited myopathies and muscular dystrophies [J]. *Semin Neurol*, 2008, 28(2): 250-259.
- [19] 袁云. 骨骼肌疾病的临床病理诊断 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(8): 505-507.
Yuan Y. Clinical and pathological diagnosis in skeletal muscle disorders [J]. *Chin J Neurol*, 2006, 39(8): 505-507.
- [20] Hafner P, Phadke R, Manzur A, et al. Electromyography and muscle biopsy in paediatric neuromuscular disorders-Evaluation of current practice and literature review [J]. *Neuromuscul Disord*, 2019, 29(1): 14-20.
- [21] Fu LJ, Qiu WJ, Yu YG, et al. Clinical and molecular genetic study of infantile-onset Pompe disease in Chinese patients: identification of 6 novel mutations [J]. *Gene*, 2014, 535(1): 53-59.
- [22] 北京医学会罕见病分会, 北京医学会神经内科分会神经肌肉病学组, 中国肌营养不良协作组. Duchenne 型肌营养不良多学科管理专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(35): 2803-2814.
Rare Disease Branch of Beijing Medical Association, Neuromuscular Disease Group of Neurology Branch of Beijing Medical Association, Chinese Muscular Dystrophy Collaborative Group. Expert consensus on multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(35): 2803-2814.
- [23] Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2016, 87(20): 2123-2131.
- [24] Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2011, 77(5): 444-452.
- [25] Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2000, 23(9): 1344-1347.
- [26] Lim KRQ, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 533-545.
- [27] Dhillon S. Viltolarsen: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(10): 1027-1031.
- [28] Heo YA. Golodirsen: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(3):

- 329-333.
- [29] FDA approves targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation [EB/OL]. (2020-08-12) [2021-06-15]. http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation?utm_campaign=FDA%20approves%20targeted%20treatment%20for%20rare%20duchenne%20muscular%20dystrophy%20mutation&utm_medium=email&utm_source=Eloqua.
- [30] Watanabe N, Nagata T, Satou YH, et al. NS-065/NCNP-01: an antisense oligonucleotide for potential treatment of exon 53 skipping in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13:442-449.
- [31] 夏训明. 美国 FDA 批准 Viltepso (viltolarsen) 用于治疗 MDM 基因突变型杜氏肌营养不良症 [J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(5):714.
Xia XM, U.S. FDA approves Viltepso (viltolarsen) for the treatment of MDM gene mutation Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2020, 36(5):714.
- [32] Sun CM, Shen LA, Zhang Z, et al. Therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: an update [J]. *Genes*, 2020, 11(8):837.
- [33] Skuk D, Goulet M, Roy B, et al. Dystrophin expression in muscles of Duchenne muscular dystrophy patients after high-density injections of normal myogenic cells [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(4):371-386.
- [34] Skuk D, Goulet M, Roy B, et al. First test of a “high-density injection” protocol for myogenic cell transplantation throughout large volumes of muscles in a Duchenne muscular dystrophy patient: eighteen months follow-up [J]. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(1):38-46.
- [35] Buyse GM, van der Mieren G, Erb M, et al. Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mouse: cardiac protection and improved exercise performance [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(1):116-124.
- [36] Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9979):1748-1757.
- [37] Ennen JP, Verma M, Asakura A. Vascular-targeted therapies for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Skelet Muscle*, 2013, 3(1):9.
- [38] Consalvi S, Mozzetta C, Bettica P, et al. Preclinical studies in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat [J]. *Mol Med*, 2013, 19(1):79-87.
- [39] ClinicalTrials.gov. Australasian COVID-19 trial (ASCOT) [M/OL]. Bethesda: National Library of Medicine, 2020 [2021-06-15]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483960>.
- [40] 杜文津, 万琪, 陈晋文, 等. 假肥大型肌营养不良症基因诊断及遗传分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(9):13-15.
Du WJ, Wan Q, Chen JW, et al. Gene diagnosis and hereditary analysis in families of Duchenne/Becker muscular dystrophy [J]. *Chin J Birth Heal Hered*, 2009, 17(9):13-15.
- 收稿日期:2021-06-15 修回日期:2021-08-18 编辑:叶小舟
-
- (上接第 266 页)
- [17] Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, de la Corte-Rodríguez H, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFit[®] in patients with severe haemophilia A without inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2017, 23(1):e50-e54.
- [18] Lavin M, Larkin N, Patel A, et al. The Irish personalized approach to the treatment of haemophilia (iPATH)-determinants of inter-individual variation in FVIII pharmacokinetics [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1):1190.
- [19] Blanchette VS, Tiseo L, Lillicrap D, et al. A practical, one clinic visit, population pharmacokinetic (PK) protocol for generation of PK profiles in subjects with severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1):2480.
- [20] Fernandez Bello I, Álvarez Román MT, Martín Salces M, et al. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters in children and adolescents with severe hemophilia: a single center experience [J]. *Blood*, 2015, 126(23):3534.
- [21] Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, et al. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFit[®] [J]. *Haemophilia*, 2018, 24(5):e338-e343.
- [22] Nagao A, Yeung CHT, Germini F, et al. Clinical outcomes in hemophilia A patients undergoing tailoring of prophylaxis based on population-based pharmacokinetic dosing [J]. *Thromb Res*, 2019, 173:79-84.
- [23] Nishimura S, Tomioka K, Shimomura M, et al. Pharmacokinetics Using myPKFit[®] for Personalized Prophylaxis in Children with Severe Hemophilia a [J]. *Blood*, 2017, 130(Supplement 1):2361.
- [24] Matsumura R, Tomioka K, Nishimura S, et al. Pharmacokinetics of extended half-life factor VIII products by myPKFit[®] is useful for personalized treatment in children with severe hemophilia A [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement 1):1127.
- [25] Megías-Vericat JE, Bonanad S, Haya S, et al. Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A [J]. *Thromb Res*, 2019, 174:151-162.
- [26] Iannazzo S, Cortesi PA, Crea R, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(6):425-430.
- [27] Pasca S, Zanon E. Savings without changing: how to use the MyPKfit[®] device to improve treatment strategies in a cohort of patients with haemophilia A [J]. *Thromb Res*, 2019, 183:1-3.
- 收稿日期:2021-07-12 编辑:李方