doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2503105

综述

杜氏肌营养不良的发病机制与治疗决策的研究进展

叶亦致[1] 综述　　吴丽文[2] 审校

（1.南华大学儿科学院/湖南省儿童医院，湖南长沙　410007；
2.湖南省儿童医院神经内科，湖南长沙　410007）

［摘要］杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy, DMD）是一组以支配运动的肌肉变性、坏死为主要病理特征的X连锁隐性遗传性神经肌肉疾病，主要由*Dystrophin*基因变异导致，患者通常在儿童期出现进行性肌肉无力和肌萎缩。目前，针对DMD的治疗手段有限且疗效不佳。该文旨在对DMD的最新治疗进展进行系统综述，分析不同治疗方法的机制、临床试验结果及其潜在的临床应用价值，为临床决策提供指导。

［中国当代儿科杂志，2025，27（9）：1143-1148］

［关键词］杜氏肌营养不良；发病机制；基因治疗；药物治疗

Research progress on the pathogenesis and treatment strategies of Duchenne muscular dystrophy

YE Yi-Zhi, WU Li-Wen. Department of Neurology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Wu L-W, Email: 271417152@qq.com)

Abstract: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive neuromuscular disorder characterized primarily by progressive degeneration and necrosis of skeletal muscle, resulting from mutations in the *Dystrophin* gene. Patients with DMD typically present with progressive muscle weakness and atrophy during childhood. Currently, available treatment options for DMD remain limited and their efficacy is suboptimal. This review aims to provide a systematic overview of recent advances in therapeutic strategies for DMD, including an analysis of the mechanisms underlying various treatment approaches, outcomes from clinical trials, and their potential clinical applications, in order to inform and guide clinical decision-making. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(9): 1143-1148]**

Key words: Duchenne muscular dystrophy; Pathogenesis; Gene therapy; Pharmacological treatment

杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy, DMD）是一种罕见的X连锁隐性遗传性肌肉疾病，多从儿童时期起病，发病率约1/3 500活产男婴[1]，以逐渐加重的肌无力和功能障碍为主要临床特征。*Dystrophin*基因位于X染色体短臂，是DMD的致病基因，故男性发病率远大于女性，大部分*Dystrophin*基因半合子突变的女性为携带者[2]，少数女性患者因X染色体非随机失活偏移，导致部分体细胞内正常X染色体失活，偶尔出现轻微症状[3]。DMD的发病机制复杂，涉及基因变异、细胞损伤和炎症反应等多个方面。尽管目前DMD的诊治已取得突破性进展，但现有诊断方法仍无法完全阐明基因型-表型关系，治疗方法存在疗效有限、成本高等问题，亟需进一步的研究和创新。本文旨在系统综述DMD的最新治疗进展，分析不同治疗方法的机制、临床试验结果及其潜在的临床应用价值，为临床决策提供指导。

1　DMD的发病机制

1.1　遗传学机制

*Dystrophin*基因全长约2.2 Mb，包含79个外显子，是目前已知的人类最大基因[4]。DMD的基因变异类型多样，包括外显子缺失、重复、点突变

［收稿日期］2025-03-17；［接受日期］2025-07-15
［作者简介］叶亦致，男，硕士研究生，住院医师。
［通信作者］吴丽文，女，主任医师。Email：271417152@qq.com。

等，其中大片段变异占总变异谱系的75%~80%。大片段变异以外显子缺失（65%~75%）最常见，其次是外显子重复（10%~20%）[5-6]。生殖细胞形成过程中出现的新发变异占总变异谱系的1/3[7]。此外，2024年的研究发现，DMD患者基因组中还存在较高的拷贝数变异，多层次的叠加加剧了*Dystrophin*基因的遗传损伤[8]，进一步增加DMD患者临床表型的异质性，为精准基因诊断和预后评估带来严峻挑战。

1.2 病理生理机制

DMD的发生涉及一系列病理生理的协同作用。*Dystrophin*基因编码的抗肌萎缩蛋白（dystrophin, Dys）位于肌细胞的细胞膜内侧[9-10]，Dys蛋白通过连接肌纤维内部的肌动蛋白和外部的细胞外基质，形成Dys蛋白–糖蛋白复合物[11]，发挥分子桥作用，起到稳定细胞膜的功能，从而保护肌膜在肌肉收缩和舒张过程中免受损伤[12-13]。*Dystrophin*基因变异导致Dys蛋白缺失，进而破坏肌肉收缩机制与肌纤维机械力传导系统，持续的机械损伤和再生潜能耗竭可引发肌束纤维化，并导致肌膜稳定性丧失和肌无力[14]。除此之外，Dys蛋白缺失导致的离子通道失调进一步加重DMD的病理改变[15]。Dys蛋白缺乏可降低心肌细胞机械稳定性，导致收缩期纵向应力分布不均，进而引起肌膜破裂，使钙离子内流增加[16]。钙超载进一步驱动心肌细胞的损伤[17]，最终导致心肌细胞丢失和纤维化，促使心脏重塑，发展为扩张型心肌病[18]。

Dys蛋白的缺陷不仅直接导致肌细胞的病理改变，还间接引起复杂的免疫炎症反应和线粒体代谢紊乱。炎症反应不仅是肌肉损伤的结果，也可能是加剧肌肉损伤的关键因素。DMD患者肌肉中可见大量巨噬细胞、T细胞等免疫细胞浸润[19]，同时白介素-6、白介素-10和肿瘤坏死因子-α等促炎因子显著上调。在炎症急性期，适度的炎症可刺激肌肉再生；但在慢性期，持续的炎症细胞浸润和细胞因子激活会加剧肌肉损伤[20]。线粒体功能障碍可产生大量活性氧，增加氧化应激，进而加剧肌肉损伤[21]。

2 DMD的治疗进展

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素作为DMD的标准治疗药物，虽无法治愈DMD，但可降低患者在整个生命周期内丧失关键运动能力及死亡的风险[22]，并促进与Dys蛋白结构相似的Utrophin蛋白的表达[23]，从而弥补Dys蛋白的部分功能。糖皮质激素分为短效、中效和长效，分别以氢化可的松、泼尼松和地塞米松为代表。

2.1.1 泼尼松

在DMD的长病程管理中，药物的不良反应对治疗决策具有重要影响。一方面，氢化可的松等短效制剂因药效持续时间短，导致患儿依从性不佳；另一方面，地塞米松等长效制剂在抑制患儿炎症反应的同时，其对生长发育及内分泌系统的不良影响不容忽视，尤其是在儿童和青少年中。基于DMD的发病年龄及临床特点，泼尼松表现出良好的平衡性，既有效延缓病程，又能最大限度地降低对患儿生长发育的负面影响。临床上有3种用药方法[24]：（1）口服泼尼松0.75 mg/（kg·d），最大剂量不超过30 mg/d。（2）间歇疗法，即泼尼松0.75 mg/（kg·d），用10 d停10 d。（3）周末疗法，即泼尼松5 mg/（kg·d），每周仅在周末2 d口服。间歇疗法和周末疗法目前未被普遍作为DMD的常规治疗方法，仅用于激素不耐受患者的逐步停药，或作为控制不佳时的替代方案[25]。

2.1.2 Deflazacort

Deflazacort能够显著增强DMD模型小鼠的肌肉力量与耐力，它通过抑制炎症细胞的活跃性及胶原纤维的积聚，减轻肌肉的炎症反应及纤维化损伤，从而缓解肌肉病变并提升运动能力[26]。Deflazacort是美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）于2017年批准用于治疗DMD的唯一一种新型糖皮质激素，它在减缓功能衰退方面表现出与泼尼松相似或更优的效果[27]，在维持肺功能和延迟轮椅使用方面也显示出良好效果[28-29]。Deflazacort在5岁及以上DMD患者中展现出相似疗效，且对体重和行为的负面影响较小[30]，但对5岁以下儿童仍缺乏有效性和安全性的临床证据。值得注意的是，尽管deflazacort在临床应用中效果显著，长期使用仍需监测潜在不良反应，尤其是较高的白内障发生率和骨骼健康问题[27]。因此，必须维持药物疗效与安全性的平衡，实现个体化治疗策略。此外，deflazacort在中国内地暂未上市，只有中国澳门特别行政区在2021年引进了该药物，这也从客观上增加了用药的不便。

2.1.3 Vamorolone

Vamorolone是一种新型解离性类固醇药物，通过与皮质类固醇激素受体结合，

选择性激活/修饰下游抗炎信号通路，发挥炎症抑制作用，而不激活皮质类固醇相关的不良反应信号通路[31]。Vamorolone 的推荐剂量为每日 6 mg/kg，口服一次，最大剂量不超过 300 mg/d。6 mg/（kg·d）的使用剂量可显著改善卧位到立位时间、6 min 步行、爬楼时间、北极星评分等各项运动功能指标[32]。与传统糖皮质激素相比，vamorolone 治疗的患者没有出现生长迟缓的问题，且不良事件（库欣综合征样外观、多毛症、体重增加、行为改变、肾上腺皮质功能不全）发生率低[32-33]。一项为期 48 周长期治疗研究显示，vamorolone 通常耐受性良好[34]，与 18 个月研究结果[32]一致，进一步支持了该药物的长期疗效和安全性。Vamorolone 在国内暂未上市且价格昂贵，仅少数家庭有能力长期使用。

2.2 基因治疗

基因治疗是目前 DMD 靶向治疗的研究焦点，它通过修复或替换有缺陷的 *Dystrophin* 基因以实现治愈疾病的目标，包括外显子跳跃技术、基因替代、基因编辑等多种策略。

2.2.1 外显子跳跃

外显子跳跃技术通过反义寡核苷酸特异性结合不均一核 RNA 的特定外显子区域，调控外显子剪切，促使变异的相邻外显子移码补偿，从而重建 mRNA 的阅读框并启动截短型 Dys 蛋白合成[35]。这样形成的 Dys 蛋白虽然是截短的，但仍保留部分功能，可减轻 DMD 患者的临床表型并延缓病程进展[36]。

Golodirsen 和 viltolarsen 的结构是磷酰二胺吗啉代寡核苷酸，分别在 2019 年 12 月和 2020 年 8 月获 FDA 批准，适用于外显子 53 缺失的患者。接受 golodirsen 治疗的患者肌肉中 Dys 蛋白的表达量相对基线平均增加约 10 倍，运动能力均有所改善[37-38]，且发生的不良事件大多为轻微，无严重不良反应[39]。Viltolarsen 的安全性及疗效已得到广泛评估，多数治疗相关不良事件为轻中度，患者接受治疗后运动能力和肺功能方面均显著改善，尤其是在维持运动能力和减缓病程进展方面效果显著[40]。在接受 viltolarsen 治疗 20~24 周后，所有患者的肌肉组织活检结果均显示 Dys 蛋白含量显著增加，平均从基线的 0.6% 增加到正常水平的 5.9%[41]。但是 viltolarsen 在疗效的持久性和患者预后改善的程度上仍存在争议，还需进一步研究探讨。

此外，适用于外显子 45 缺失的 casimersen 及适用于外显子 51 缺失的 eteplirsen 均已获 FDA 批准[42]。Eteplirsen 相关研究显示，7~16 岁的可行走患者在接受每周 30 mg/kg 持续静脉用药 96 周后，Dys 蛋白表达较基线水平增加了 5.6 倍，显著减缓运动能力的下降及预测的强制肺活量年下降率[43]。Casimersen 相关研究显示，接受 casimersen 治疗的患者肌肉中 Dys 蛋白的水平显著提高[44]，但其长期疗效和安全性的评估仍处于Ⅲ期临床试验阶段。还有外显子 44 跳跃（NS-089/NCNP-02）、外显子 51 跳跃（BMN351 和 SRP-5051）、外显子 53 跳跃（WVE-N531）都在进行不同阶段的临床试验，未来可能会成为新的治疗选择。

2.2.2 终止密码子阅读

终止密码子阅读疗法是依赖一些小分子药物促进核糖体识别提早出现的终止密码子，合成完整且功能正常的蛋白质。庆大霉素是一种早期的终止密码子阅读剂，在接受 14 d 的庆大霉素治疗后，患者的血清肌酸激酶水平显著下降，且部分患者的肌力无进一步恶化[45]。但庆大霉素在促进核糖体通读终止密码子的效率低，且在大剂量使用时存在耳毒性和肾毒性的不良反应[46]，故临床应用受到限制。Ataluren 作为潜在的庆大霉素替代品，在多个国家获得了市场认证。患者早期使用 ataluren 在一定程度上能够改善其运动能力和肌肉功能[47]，但仍有部分患者无明显临床改善[48]。目前仍需更多临床数据和长期观察来验证 ataluren 的疗效和安全性。

2.2.3 基因替代

基因替代是通过将正常的或功能性的 *Dystrophin* 基因导入患者的肌肉细胞，取代有缺陷的基因，帮助患者持续产生具有 Dys 蛋白功能的重组蛋白。Elevidys 于 2023 年 6 月获 FDA 批准，是首个用于 DMD 的基因替代药物，其利用腺相关病毒载体递送编码微型 Dys 蛋白的基因。微型 Dys 蛋白是 Dys 蛋白的缩短版本，分子量仅为 138 kDa，可以恢复肌肉细胞的结构与功能，减缓 DMD 的病程进展，有望改善预后和生活质量[49]。目前 elevidys 的临床试验正在多个国家和地区进行，但有动物研究显示，腺相关病毒载体的基因治疗能够有效提高 DMD 小鼠模型的肌肉功能并延长其生存期[50]。

2.2.4 基因编辑

基因编辑是通过跳过变异的外显子来恢复 *Dystrophin* 基因的阅读框，从而修复变异的基因。CRISPR/Cas9 系统能在体外和体内模型中实现对 DMD 相关变异的有效校正。一项研究利用 CRISPR/Cas9 技术成功地在小鼠模型中恢复了

Dys蛋白的表达，显著改善了小鼠的肌肉功能和组织结构[51]。尽管CRISPR/Cas9技术在动物模型中取得了一定的成绩，但其向临床转化过程中面临诸多挑战，包括基因编辑效率、靶向递送及潜在的免疫反应等[52]。为探索更加精确的编辑技术和改进的递送方法，以提高治疗效果并降低不良反应，有研究者开发了一种名为“肌肉扩散器”的工具，能够增强CRISPR/Cas9技术在骨骼肌中的传播能力，从而提升基因编辑的效率并扩大治疗的适用范围[53]。未来CRISPR/Cas9技术有望成为DMD的有效治疗手段之一。

2.3 康复治疗

我国康复医学与临床医学的深度融合已成为发展趋势，其在提升患者运动能力、改善患者生活质量及神经系统疾病康复中均展现出积极效果[54]。长期康复治疗可以显著改善运动症状，同时也能减少患者对药物的依赖[55]。尽管康复治疗的效果已获得广泛认可，但在患者的依从性和个性化治疗需求的满足方面还存在不足[56]。

3 总结与展望

近年来，DMD在基因治疗、药物干预和物理治疗等领域取得了巨大成果，不仅为DMD患者提供了更多的治疗选择，也为改善其生活质量与延长生存期带来了新的希望。然而，在不同研究之间仍然存在观点的分歧，在临床应用中存在许多问题。因此，如何平衡这些研究结果并制订个性化治疗方案，成为临床实践中的一大挑战。展望未来，探索DMD的潜在生物标志物及个体化治疗策略将是提升DMD治疗效果的重要途径。DMD治疗领域的进展彰显了多样化治疗策略结合的重要性，同时为未来研究指明了方向。期待在不久的将来，能够见证更有效的治疗手段出现，为DMD患者带来更大的福音。

作者贡献声明：叶亦致负责文献检索、论文撰写及修改；吴丽文负责论文选题与审校。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] 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. PMID: 32128741. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.006.

[2] 《中国杜氏肌营养不良携带者筛查的临床实践指南》制订组, 杨飞. 中国杜氏肌营养不良携带者筛查的临床实践指南[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 1-6. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.001.

[3] Velayutham R, Anitha RM, Vellingiri S. Electrocardiogram in Duchenne muscular dystrophy[J]. QJM, 2024, 117(11): 791-792. PMID: 38889296. DOI: 10.1093/qjmed/hcae120.

[4] Wu J, Ren L, Huang X, et al. Identification of two novel variants of the *DMD* gene in Chinese families with Duchenne muscular dystrophy[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2023, 16: 759-766. PMID: 37609034. PMCID: PMC10441636. DOI: 10.2147/PGPM.S416294.

[5] Flanigan KM, Waldrop MA, Martin PT, et al. A genome-wide association analysis of loss of ambulation in dystrophinopathy patients suggests multiple candidate modifiers of disease severity [J]. Eur J Hum Genet, 2023, 31(6): 663-673. PMID: 36935420. PMCID: PMC10250491. DOI: 10.1038/s41431-023-01329-5.

[6] 化春晓, 刘莉娜, 杨少哲, 等. DMD基因变异特征分析[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(2): 153-158. PMID: 38264815. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230803-00072.

[7] 吴志英, 陈雪娇. 肌营养不良分子遗传学研究现状和对策[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(5): 313-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.05.001.

[8] Wang Y, Sun Y, Meng L, et al. A new strategy for prenatal genetic screening of copy number variations in the *DMD* gene: a large cohort study based on NIPT analysis[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(5): e1706. PMID: 38797938. PMCID: PMC11128712. DOI: 10.1002/ctm2.1706.

[9] 李慧, 张如意, 李长叶, 等. 一例*DMD*基因Alu元件插入突变导致杜氏肌营养不良及其白发症状分析[J]. 遗传, 2024, 46(7): 570-580. PMID: 39016090. DOI: 10.16288/j.yczz.24-020.

[10] 许金波, 娄丹. 基于Dystrophin治疗杜氏肌营养不良症的研究进展[J]. 药物生物技术, 2024, 31(2): 199-205. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20240217.

[11] Boyer O, Butler-Browne G, Chinoy H, et al. Myogenic cell transplantation in genetic and acquired diseases of skeletal muscle[J]. Front Genet, 2021, 12: 702547. PMID: 34408774. PMCID: PMC8365145. DOI: 10.3389/fgene.2021.702547.

[12] Zhou H, Fu M, Mao B, et al. Cardiac phenotype-genotype associations in DMD/BMD: a meta-analysis and systematic review[J]. Pediatr Cardiol, 2021, 42(1): 189-198. PMID: 33037470. DOI: 10.1007/s00246-020-02470-4.

[13] Fortunato F, Farnè M, Ferlini A. The *DMD* gene and therapeutic approaches to restore dystrophin[J]. Neuromuscul Disord, 2021, 31(10): 1013-1020. PMID: 34736624. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.08.004.

[14] Farini A. Special issue: pathophysiology and therapeutic perspectives in DMD: the well-defined role of the immune system[J]. Biomedicines, 2021, 9(12): 1911. PMID: 34944724. PMCID: PMC8699004. DOI: 10.3390/biomedicines9121911.

[15] 刘延波, 徐乃军, 贾飞勇. Duchenne肌营养不良（DMD）发病

机制及治疗研究进展[J]. 生命科学, 2012, 24(4): 354-361. DOI: 10.13376/j.cbls/2012.04.005.

[16] 郑奎, 武菲, 张英谦, 等. 抗肌萎缩蛋白基因突变导致心脏损害的诊疗进展[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27): 2128-2132. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230327-00482.

[17] Batista MV, Ulrich J, Costa L, et al. Multiple primary malignancies in head and neck cancer: a university hospital experience over a five-year period[J]. Cureus, 2021, 13(8): e17349. PMID: 34567890. PMCID: PMC8454462. DOI: 10.7759/cureus.17349.

[18] Valera IC, Wacker AL, Hwang HS, et al. Essential roles of the dystrophin-glycoprotein complex in different cardiac pathologies [J]. Adv Med Sci, 2021, 66(1): 52-71. PMID: 33387942. DOI: 10.1016/j.advms.2020.12.004.

[19] Kranig SA, Tschada R, Braun M, et al. Dystrophin deficiency promotes leukocyte recruitment in mdx mice[J]. Pediatr Res, 2019, 86(2): 188-194. PMID: 31091530. DOI: 10.1038/s41390-019-0427-3.

[20] Tulangekar A, Sztal TE. Inflammation in Duchenne muscular dystrophy: exploring the role of neutrophils in muscle damage and regeneration[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1366. PMID: 34680483. PMCID: PMC8533596. DOI: 10.3390/biomedicines9101366.

[21] Bez Batti Angulski A, Hosny N, Cohen H, et al. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies[J]. Front Physiol, 2023, 14: 1183101. PMID: 37435300. PMCID: PMC10330733. DOI: 10.3389/fphys.2023.1183101.

[22] 赵惠文, 邵立健, 匡渤海. 杜氏肌营养不良症的治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2420-2426. DOI: 10.12677/acm.2024.1441310.

[23] 尧正雄. 糖皮质激素治疗 Duchenne 型肌营养不良的疗效及其机制的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.

[24] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童神经系统疾病糖皮质激素治疗专家系列建议之六——进行性假肥大型肌营养不良的治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(5): 343-346. DOI: 10.19538/j.ek2022050607.

[25] Rivera SR, Jhamb SK, Abdel-Hamid HZ, et al. Medical management of muscle weakness in Duchenne muscular dystrophy[J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0240687. PMID: 33075081. PMCID: PMC7571693. DOI: 10.1371/journal.pone.0240687.

[26] 杨晓, 张欢, 张朝晖, 等. 地夫可特改善杜氏肌营养不良症小鼠运动能力及减轻肌肉炎症损伤[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(13): 1614-1619. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.13.004.

[27] Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy[J]. J Neuromuscul Dis, 2022, 9(4): 463-476. PMID: 35723111. PMCID: PMC9398085. DOI: 10.3233/JND-210776.

[28] McDonald CM, Mayer OH, Hor KN, et al. Functional and clinical outcomes associated with steroid treatment among non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. J Neuromuscul Dis, 2023, 10(1): 67-79. PMID: 36565131. PMCID: PMC9881035. DOI: 10.3233/JND-221575.

[29] Wong BL, Cook T, Miller H. Prednisone and deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a patient perspective and plain language summary publication of the Cincinnati study[J]. J Comp Eff Res, 2022, 11(11): 779-786. PMID: 35713895. DOI: 10.2217/cer-2022-0055.

[30] Marden JR, Santos C, Pfister B, et al. Steroid switching in dystrophinopathy treatment: a US chart review of patient characteristics and clinical outcomes[J]. J Comp Eff Res, 2021, 10(14): 1065-1078. PMID: 34275333. DOI: 10.2217/cer-2021-0110.

[31] Liu X, Wang Y, Gutierrez JS, et al. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(39): 24285-24293. PMID: 32917814. PMCID: PMC7533876.DOI: 10.1073/pnas.2006890117.

[32] Smith EC, Conklin LS, Hoffman EP, et al. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: an 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study [J]. PLoS Med, 2020, 17(9): e1003222. PMID: 32956407. PMCID: PMC7505441. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003222.

[33] Ahmet A, Tobin R, Dang UJ, et al. Adrenal suppression from vamorolone and prednisone in Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2b clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110(2): 334-344. PMID: 39097643. PMCID: PMC11747748. DOI: 10.1210/clinem/dgae521.

[34] Dang UJ, Damsker JM, Guglieri M, et al. Efficacy and safety of vamorolone over 48 weeks in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial[J]. Neurology, 2024, 102(5): e208112. PMID: 38335499. PMCID: PMC11067696. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208112.

[35] 周海燕. 反义寡核苷酸药物在精准治疗中的应用进展及其作用机制[J]. 精准医学杂志, 2020, 35(4): 283-286. DOI: 10.13362/j.jpmed.202004001.

[36] Sardone V, Zhou H, Muntoni F, et al. Antisense oligonucleotide-based therapy for neuromuscular disease[J]. Molecules, 2017, 22(4): 563. PMID: 28379182. PMCID: PMC6154734. DOI: 10.3390/molecules22040563.

[37] Frank DE, Schnell FJ, Akana C, et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. Neurology, 2020, 94(21): e2270-e2282. PMID: 32139505. PMCID: PMC7357297. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009233.

[38] Scaglioni D, Catapano F, Ellis M, et al. The administration of antisense oligonucleotide golodirsen reduces pathological regeneration in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 7. PMID: 33407808. PMCID: PMC7789286. DOI: 10.1186/s40478-020-01106-1.

[39] Anwar S, Yokota T. Golodirsen for Duchenne muscular dystrophy[J]. Drugs Today (Barc), 2020, 56(8): 491-504. PMID: 33025945. DOI: 10.1358/dot.2020.56.8.3159186.

[40] Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy: results

from the phase 2, open-label, 4-year extension study[J]. J Neuromuscul Dis, 2023, 10(3): 439-447. PMID: 37005891. PMCID: PMC10200237. DOI: 10.3233/JND-221656.

[41] Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(8): 982-991. PMID: 32453377. PMCID: PMC7251505. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264.

[42] Saad FA, Siciliano G, Angelini C. Advances in dystrophinopathy diagnosis and therapy[J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1319. PMID: 37759719. PMCID: PMC10526396. DOI: 10.3390/biom13091319.

[43] McDonald CM, Shieh PB, Abdel-Hamid HZ, et al. Open-label evaluation of eteplirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping: PROMOVI trial[J]. J Neuromuscul Dis, 2021, 8(6): 989-1001. PMID: 34120909. PMCID: PMC8673535. DOI: 10.3233/JND-210643.

[44] Assefa M, Gepfert A, Zaheer M, et al. Casimersen (AMONDYS 45™): an antisense oligonucleotide for Duchenne muscular dystrophy[J]. Biomedicines, 2024, 12(4): 912. PMID: 38672266. PMCID: PMC11048227. DOI: 10.3390/biomedicines12040912.

[45] Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, et al. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy[J]. Ann Neurol, 2010, 67(6): 771-780. PMID: 20517938. DOI: 10.1002/ana.22024.

[46] 李统宇, 梁平. 杜氏肌营养不良疾病模型及基因治疗研究进展[J]. 浙江大学学报（医学版）, 2016, 45(6): 648-654. PMID: 28247611. PMCID: PMC10396854. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.11.15.

[47] Roberts TC, Wood MJA, Davies KE. Therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(11): 917-934. PMID: 37652974. DOI: 10.1038/s41573-023-00775-6.

[48] Michorowska S. Ataluren-promising therapeutic premature termination codon readthrough frontrunner[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(8): 785. PMID: 34451881. PMCID: PMC8398184. DOI: 10.3390/ph14080785.

[49] Hoy SM. Delandistrogene moxeparvovec: first approval[J]. Drugs, 2023, 83(14): 1323-1329. PMID: 37566211. DOI: 10.1007/s40265-023-01929-x.

[50] Lai Y, Duan D. Progress in gene therapy of dystrophic heart disease[J]. Gene Ther, 2012, 19(6): 678-685. PMID: 22318092. PMCID: PMC3628728. DOI: 10.1038/gt.2012.10.

[51] Himeda CL, Jones TI, Jones PL. Scalpel or straitjacket: CRISPR/Cas9 approaches for muscular dystrophies[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(4): 249-251. PMID: 26917062. PMCID: PMC5193161. DOI: 10.1016/j.tips.2016.02.001.

[52] Fatehi S, Marks RM, Rok MJ, et al. Advances in CRISPR/Cas9 genome editing for the treatment of muscular dystrophies[J]. Hum Gene Ther, 2023, 34(9/10): 388-403. PMID: 37119122. DOI: 10.1089/hum.2023.059.

[53] Poukalov KK, Valero MC, Muscato DR, et al. Myospreader improves gene editing in skeletal muscle by myonuclear propagation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(19): e2321438121. PMID: 38687782. PMCID: PMC11087771. DOI: 10.1073/pnas.2321438121.

[54] Mureed M, Fatima A, Sattar T, et al. The complementary roles of neurological and musculoskeletal physical therapy and regenerative medicine: a comprehensive review[J]. Medicina (Kaunas), 2024, 60(7): 1062. PMID: 39064491. PMCID: PMC11278673. DOI: 10.3390/medicina60071062.

[55] Ji X, Lu D, Yang Q, et al. Physical therapy for at least 6 months improves motor symptoms in Parkinson's patients: a meta-analysis[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022(1): 3393191. PMID: 35959355. PMCID: PMC9357765. DOI: 10.1155/2022/3393191.

[56] Sohn DG, Yoon J, Ro JS, et al. Geographic distribution of central nervous system rehabilitation treatment in Korea and its associated factors[J]. J Korean Med Sci, 2023, 38(20): e147. PMID: 37218350. PMCID: PMC10202616. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e147.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）