·孤儿药专栏·

地夫可特治疗杜氏肌营养不良有效性及安全性研究进展

许婷婷，左　玮，刘　鑫，王少红，孙　卓，尚俊美，乔露瑶，张　波

中国医学科学院北京协和医院药剂科，北京 100730

通信作者：张　波，E-mail：zhangbopumch@163.com

【摘要】地夫可特作为一种糖皮质激素类药物，有利于改善杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy，DMD）患者运动功能和肌力、延迟患者丧失自主活动时间，改善肺功能，降低脊柱侧凸风险，延缓心肌病进展及提高生存率。2017 年 2 月，美国食品药品监督管理局批准地夫可特用于治疗 DMD。2024 年 5 月，地夫可特以“临时进口”途径进入北京协和医院定点使用。本文从作用机制、药动学、临床疗效及不良反应等方面对其进行介绍，以期为地夫可特在临床中合理、安全使用提供参考。

【关键词】杜氏肌营养不良；地夫可特；临床疗效；不良反应

【中图分类号】R961；R971　　【文献标志码】A　　【文章编号】2097-0501(2025)02-0248-10

DOI：10.12376/j.issn.2097-0501.2025.02.013

Research Progress on the Efficacy and Safety of Deflazacort in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy

XU Tingting, ZUO Wei, LIU Xin, WANG Shaohong, SUN Zhuo, SHANG Junmei, QIAO Luyao, ZHANG Bo

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Bo, E-mail: zhangbopumch@163.com

【**Abstract**】Deflazacort, as a glucocorticoid medication, is conductive to improving motor function and muscle strength, delaying the loss of ambulation, enhancing pulmonary function, reducing the risk of scoliosis, slowing the progression of cardiomyopathy, and increasing survival rates in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). In February 2017, the U. S. Food and Drug Administration (FDA) approved deflazacort for the treatment of DMD. In May 2024, deflazacort entered Peking Union Medical College Hospital for designated use through the " temporary import" pathway. This article provides an overview of deflazacort from the perspectives of its mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy, and adverse effects, aiming to offer a reference for its rational and safe application in clinical practice.

【**Key words**】Duchenne muscular dystrophy; deflazacort; clinical efficacy; adverse reactions

Funding: Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-059)

J Rare Dis, 2025,4(2):248-257

基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2021-I2M-1-003）；中央高水平医院临床科研业务费（2022-PUMCH-B-059）

引用本文：许婷婷，左玮，刘鑫，等. 地夫可特治疗杜氏肌营养不良有效性及安全性研究进展［J］. 罕见病研究，2025，4（2）：248-257. doi：10.12376/j.issn.2097-0501.2025.02.013.

杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy，DMD）是一种罕见的遗传性神经肌肉病，作为进行性肌营养不良的一种亚型，收录于中国《第一批罕见病目录》[1]。DMD 是由肌营养不良蛋白基因突变引起，为 X 染色体连锁隐性遗传[2]，流行病学数据显示，每 5000～6000 名活产男性中就有 1 人患有 DMD[3]。DMD 主要病理过程为肌纤维变性，主要症状为进行肌肉无力和萎缩，不经治疗，多数患者将在青春期晚期或 20 岁左右因呼吸或心力衰竭而死亡[4]。目前 DMD 尚无治愈方法，糖皮质激素是其主要治疗药物，有利于改善 DMD 患者的运动功能、降低脊柱侧凸风险、稳定肺功能、延迟心肌病进展和提高生存率等[5-6]，主要包括泼尼松/泼尼松龙、地夫可特（deflazacort）和瓦莫洛龙（vamorolone）[6-7]。

地夫可特为甲泼尼龙的衍生物，属于第 3 代糖皮质激素类药物。与泼尼松相比，因其体重增加的不良反应小、延迟患者丧失自主运动（loss of ambulation，LoA）时间和改善脊柱侧凸等优势，国际上，地夫可特多年来以超适应证使用治疗 DMD[5,8]，直至 2017 年 2 月，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准地夫可特用于治疗 5 岁及以上的 DMD 患者。随后 2019 年，又将患者年龄扩展至 2 岁及以上的 DMD 患者，推荐剂量为 0.9 mg/(kg·d)，每日一次，口服[9]。由于地夫可特在中国内地尚未上市，为满足患者的用药需求，2024 年 5 月 13 日，地夫可特以“临时进口”途径进入北京协和医院定点使用，使得中国内地 DMD 患者“有药可选”，为提高罕见病药品的可及性又迈出了关键一步。本文将对地夫可特的药理作用、药代动力学特征、临床疗效及安全性进行概述，为该药在临床中的安全应用提供理论基础。

1 药理作用

糖皮质激素延迟 DMD 疾病进展的确切机制尚未明确[4]，但其可影响多种基因表达途径，有研究认为糖皮质激素对肌肉的潜在益处包括抑制肌肉蛋白水解、刺激成肌细胞增殖、稳定肌肉纤维膜、增加肌源性修复、抗炎或免疫抑制作用，降低胞浆钙浓度，上调 utrophin 蛋白，以及肌纤维中基因的差异调节等。一项纳入 9 例 DMD 男孩的研究评估了治疗前、治疗 3 个月后的肌肉活检 mRNA 转录物[10]，结果显示，与健康男孩相比，地夫可特治疗后，与肌肉发生、肌肉再生和肌肉成熟有关的重要基因表达向正常范围增加，而与炎症有关的基因表达向正常范围减少。在营养不良的小鼠模型中，发现地夫可特对肌肉的有益作用与钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子途径的激活有关，其通过上调钙调磷酸酶的活性来减轻营养不良肌纤维完整性的丧失[11]。有研究者在比较地夫可特和泼尼松治疗个体的基因表达时，发现在二者治疗个体中的总体基因表达变化较少[12]。

2 药物代谢动力学特征

地夫可特是一种前体药物，口服给药后，地夫可特通过酯酶在体内快速转化为活性代谢产物 21-去乙酰基地夫可特（21-desacetyl deflazacort，21- des 地夫可特）。在空腹状态下，口服给药后约 1 h 达峰。与空腹相比，高脂饮食可使地夫可特的峰值浓度（maximum concentration，Cmax）降低约 30%，并使达峰时间（time to maximum concentration，Tmax）延迟 1 h，但对整体药时曲线下面积（area under the curve，AUC）未见影响。与食物一起服用或在苹果酱中碾碎服用不会影响地夫可特的吸收和生物利用度[9]。地夫可特呈线性的药代动力学特点，绝对口服生物利用度为 68%，健康志愿者给药后与血浆蛋白结合的比例不到 40%，单次给药 30 mg 后，21-des 地夫可特的最大血药浓度为 121 μg/L（口服）和652 μg/L（静脉注射）[13]。2014 年一项国内研究发现[14]，在中国健康人群中（$n=12$），口服地夫可特片 6～24 mg 剂量内，21-des 地夫可特在健康受试者中也呈线性，且无性别差异，多次给药后在体内无蓄积。并且，与美国人群相比[15]，二者的 Cmax 和 $AUC_{0-\infty}$ 基本无差异，表明地夫可特的药动学性质基本无种族差异。

21-des 地夫可特在体内主要经细胞色素 P450 还原酶 3A4（cytochrome P450 3A4，CYP3A4）代谢为无活性物质[9]。体内研究发现[9]，CYP3A4 强效诱导剂或强效抑制剂可影响 21-des 地夫可特的几何平均暴露量（Cmax、AUClast 和 AUCinf）。地夫可特与克拉霉素（一种强效 CYP3A4 抑制剂）联合给药使 21-des地夫可特的总暴露量增加约 3 倍。因此，当地夫可特与中效或强效 CYP3A4 抑制剂（如克拉霉素、氟康唑、地尔硫䓬、维拉帕米、葡萄柚汁）合用时，建议将地夫可特剂量降为推荐剂量的 1/3；而在给予多剂量强效 CYP3A4 诱导剂（利福平）后，可导致

21-des 地夫可特的几何平均暴露量降低约 95%，建议地夫可特避免与强效（如依非韦伦）或中效（如卡马西平、苯妥英钠）CYP3A4 诱导剂同时使用。地夫可特与神经肌肉阻断药物（如潘库溴铵）联合使用，可能会增加急性肌病的风险[9]，因此，也建议避免联用。

尿液是地夫可特消除的主要途径（约为剂量的 68%），并且在给药后 24 h 内几乎消除完全，其中 21-des 地夫可特占尿液中排泄药物的 18%。对于轻、中度肝、肾功能损伤或重度肾损伤患者无需调整剂量，但在严重肝损伤患者无相关数据[9]。

3 临床疗效

3.1 地夫可特最佳给药方案

2004 年的一项研究，在 8~15 岁 DMD 男孩中比较了间隔给药方案［$n=56$，1 个月中前 20 d 给予 0.6 mg/(kg·d)，后 10 d 不服用地夫可特］和每日给药方案［$n=62$，每日给予 0.9 mg/(kg·d)］的长期益处和不良反应[16]。在两种给药方案中，患者接受地夫可特的治疗时间≥4 年，结果显示，在接受间歇给药方案的男孩中，9 岁时有 97%的患者可以行走（对照组，22%），12 岁时下降到 35%（对照组，0%），而在 15 岁时只有 25%（对照组，0%）；但在接受每日给药方案的男孩中，9 岁时所有患者都可以行走（对照组，48%），12 岁时为 83%（对照组，0%），15 岁时为 77%（对照组，0%）。在脊柱侧凸≥20°的发生率方面，间歇给药方案的发生率为 30%，每日给药方案的发生率为 16%，对照组为 90%。虽然白内障的不良反应在每日给药方案中的发生率高于间歇给药组（30% *vs.* 0），但均不需要进行治疗。骨折在两种治疗方案中发生率类似（16% *vs.* 19%），并且在每日给药方案中，治疗组骨折发生率低于对照组（16% *vs.* 20%）。综上，结合临床疗效和不良反应，该研究结果说明每日给药方案优于间歇给药方案。

随后，2016 年一项Ⅲ期随机对照的多中心临床研究[8]，在 5~15 岁 DMD 男孩中比较了每日给予不同剂量地夫可特［0.9 mg/(kg·d)，$n=51$；1.2 mg/(kg·d)，$n=49$］的临床疗效和不良反应，结果显示两组在改善肌肉力量（包括从仰卧到站立、爬 4 层楼梯、跑步或步行 9 m 的时间）上无统计学差异。并且常见的不良反应如库欣样面容、红斑和多毛症在 0.9 mg/(kg·d) 组中发生率低于 1.2 mg/(kg·d) 组，此外，在第 52 周时，与基线相比，1.2 mg/(kg·d) 组中患者身高生长受限程度更大。虽然 0.9 mg/(kg·d) 组中白内障发生率高于 1.2 mg/(kg·d) 组（4.4% *vs.* 1.5%），但均不需要治疗。因此，该研究结果表明地夫可特 0.9 mg/(kg·d) 的给药剂量为最佳治疗方案。基于该研究结果，2017 年美国 FDA 批准地夫可特用于 5 岁及以上 DMD 患者的治疗，推荐剂量为 0.9 mg/(kg·d)，每日一次，口服[9]。

3.2 地夫可特 *vs.* 未治疗

与未治疗组相比，地夫可特治疗可改善 DMD 患者的运动功能[16-22]，包括肌肉力量、运动功能评分和延长患者 LoA 的时间。此外，地夫可特还可显著改善 DMD 患者的心[21-22]、肺功能[18-19, 21]，包括改善左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、改善左室短轴缩短率、降低扩张型心肌病的发生和改善用力肺活量百分比预测值（percent predicted values of forced vital capacity，FVC-PP）等。DMD 患儿都会因进行性肌肉无力而出现脊柱侧凸，而且病情会持续恶化，研究结果显示地夫可特还可以延缓脊柱侧凸的发展，并减少 18 岁前行脊柱侧凸手术的需求[18-23]。更重要的是，地夫可特还可延长 DMD 患者的生存率[21,23]（表 1）。

3.3 地夫可特 *vs.* 泼尼松

地夫可特和泼尼松都是前体药物[24]，在体内需要代谢为活性代谢产物发挥作用。地夫可特与泼尼松的剂量换算比接近 85%，因此，0.9 mg 地夫可特≈0.75 mg 泼尼松。与泼尼松［0.75 mg/(kg·d)］相比，地夫可特［0.9 mg/(kg·d)］在改善 DMD 患者的肌肉力量和运动功能上是等效的[3,8,10,25]，包括从仰卧到站立、爬楼梯和步行测试等。但在延长患者 LoA 的时间上，地夫可特更具优势。在 CINRG-DNHS 研究中[26]，结果显示在治疗时间少于 1 年（包括未治疗）的 DMD 患者中，LoA 的年龄中位数为 10 岁，泼尼松组为 11.2 岁，而地夫可特组患者可显著延长至 13.9 岁（$P<0.0001$）。在另一个大型前瞻性队列研究中[27]，对 440 例 2~28 岁的 DMD 患者随访长达 10 年，结果表明，与治疗<1 个月相比，使用糖皮质激素治疗≥1 年可使患者 LoA 的年龄增加 2.1~4.4 年，其中与泼尼松组相比，地夫可特可使患者的 LoA 时间推迟 2.1~2.7 年（$P<0.012$）。

在改善心[28-29]、肺功能上[3,20]，泼尼松［0.75 mg/(kg·d)］和地夫可特［0.9 mg/(kg·d)］也是等效的，包括改善 DMD 患者的收缩压和舒张压、

表 1 与未治疗组相比，地夫可特在杜氏肌营养不良（DMD）患者中的临床疗效

Tab. 1 Clinical efficacy of deflazacort in Duchenne muscular dystrophy（DMD）patients compared to the untreated group

年份（年）	研究类型	患者数量和年龄	分组和初始治疗剂量	治疗时间	临床疗效					文献
					改善肌肉力量和运动功能	延缓脊柱侧凸和手术时间	改善肺功能	改善心脏功能	延长患者生存率	
1991	双盲对照临床试验	$n=28$，5~11 岁	未治疗组（$n=14$）；地夫可特组［1.0 mg/（kg·d），$n=14$］	1 年以内	与未治疗组相比，地夫可特组下肢肌肉力量、Scott 功能评分和定时功能测试均明显改善	-	-	-	-	［17］
2001	回顾性研究	$n=54$，7~15 岁	未治疗组（$n=24$）；地夫可特组［0.9 mg/（kg·d），$n=30$］	平均治疗时间为（3.2±1.3）年	与未治疗组相比，地夫可特可以延迟患儿丧失行走、爬楼梯和从地面上站起来等运动功能的时间	在未治疗组中有 13 例患儿行脊柱侧凸手术，平均年龄为（13.7±0.9）岁，而地夫可特组中没有患儿需要手术治疗	接受地夫可特治疗的 FVC-PP 显著高于未接受治疗组（88±18% *vs*. 39±20%，$P<0.001$）	-	-	［18］
2004	前瞻性研究	$n=54$，7~10 岁	未治疗组（$n=24$）；地夫可特组［0.9 mg/（kg·d），$n=30$］	平均治疗时间为 7.2 年	与未治疗组相比，地夫可特可延缓 DMD 患儿不能行走［（9.8±1.4）岁 *vs*.（12.3±2.7）岁］和不能爬楼［（9.8±1.4）岁 *vs*.（12.3±2.7）岁］的时间	在随访至少 5 年的时间里，与未治疗组相比，地夫可特组中发生≥20°的脊柱侧凸率（67% *vs*. 17%）和脊柱手术率（62.5% *vs*. 16.7%）显著降低，并且延长了患者脊柱手术年龄（13 岁 *vs*. 15 岁）	起始时，两组的 FVC-PP 基本一致，末次随访时，未治疗组中 FVC-PP 为（35±10），治疗组为（75±11）	-	-	［19］
2005	回顾性研究	$n=49$，12~15 岁	未治疗组（$n=19$）；地夫可特组［0.9 mg/（kg·d），$n=12$］；泼尼松组［0.75 mg/（kg·d），$n=18$］	2 年以上	与未治疗组相比，地夫可特可以改善患儿的运动功能，包括行走、起床、爬楼梯、站立和举重	未治疗组中有10 例患儿需要进行手术（52.6%），而地夫可特治疗组中没有	-	-	-	［20］
2006	回顾性研究	$n=74$，10~18 岁	未治疗组（$n=34$）；地夫可特组［0.9 mg/（kg·d），$n=40$］	2 年以上	与未治疗组相比，接受地夫可特治疗的男孩，在行走、爬楼梯和从地面上站起来等功能均有改善	18 岁时，地夫可特组中发生脊柱侧凸>20°的患者数量（4/40）显著低于对照组（30/34）	在 15 岁以上的患者中，未治疗组中有 47%患者需要夜间通气，64.7%患者需要辅助喂养，而地夫可特治疗组均不需要辅助治疗	18 岁时，地夫可特治疗组中发生中或重度左室收缩功能障碍（LVEF<45%）的可能性（10%）低于未治疗组（59%），且平均左心室短轴缩短率也显著优于未治疗组（33%±7% *vs*. 21%±8%，$P<0.05$）	未接受治疗组中有 12 例男孩（35%）在第 2 个 10 年（17.6±1.7）年死于心肺并发症，而在地夫可特组中2 例（5%）死于左心室衰竭	［21］
2008	回顾性研究	$n=79$，治疗组平均年龄为（13.1±3.2）岁，未治疗组为（9.5±2.9）岁	未治疗组（$n=42$）；地夫可特组［0.9 mg/（kg·d），$n=37$］	平均治疗时间为 5.5 年	与未治疗组相比［（9.6±1.4）岁］，地夫可特可使 DMD 患儿 LoA 的年龄推迟至 1.9 年左右［（11.5±1.9）岁］，$P<0.05$	治疗组的脊柱侧凸程度（14°±2.5°）远低于未治疗组（46°±24°）；接受治疗的男孩均不需要进行脊柱手术	-	与未治疗组相比，地夫可特可以改善平均左心室短轴缩短率（30.8%±4.5% *vs*. 26.6%±5.7%，$P<0.05$），改善射血分数（52.9%±6.3% *vs*. 46%±10%）及降低扩张型心肌病发生率（32% *vs*. 58%）	-	［22］
2013	前瞻性研究	$n=54$，治疗组平均年龄（8.5±3.8）岁，非治疗组为（8.9±3.9）岁	未治疗组（$n=24$）；地夫可特组［0.9 mg/（kg·d），$n=30$］	平均治疗时间为 15.2 年	-	随访 15 年后，地夫可特治疗组不发生脊柱侧凸或不需要手术的生存率为 78%（95% CI：57%~89%），而非治疗组为 8.3%（95% CI：0.8%~28%）	-	-	随访 15 年后，地夫可特治疗组中有 1 例患者死亡（3%），而在未治疗组中有 5 例患者死亡（21%）	［23］

DMD：杜氏肌营养不良；FCV-PP：改善用力肺活量百分比预测值；LVEF：左室射血分数；LoA：丧失自主运动；“-”表示文中未提及

LVEF、左室短轴缩短率以及 FVC 等。但在改善脊柱侧凸方面，2020 年一项单中心的真实世界研究结果显示[29]地夫可特是优于泼尼松的，该研究共随访了 412 例患者，共有 42 例患者发展为脊柱侧凸，其中地夫可特组发生率为 7.9%（25/317），泼尼松组发生率为 17.9%（17/95），且在地夫可特组中脊柱侧凸的发生年龄也是晚于泼尼松组。根据 Kaplan-Meier 曲线估计，15 岁时，泼尼松组和地夫可特组患有脊柱侧凸的概率分别为 13.7% 和 8.9%。在减少脊柱侧凸手术的需求上，Balaban 等[20]发现，地夫可特组和泼尼松组中接受手术的患者数量显著少于非治疗组（$P<0.05$），但两组间没有显著差异。在延长患者生存率上，目前尚无泼尼松和地夫可特的比较研究，仅有研究发现接受二者的治疗，均可降低患者的死亡率[27,30]（表 2）。

4 不良反应

地夫可特作为糖皮质激素，与泼尼松相比，二者在不良反应上的主要差异包括引起体重增加的幅度、发生白内障的风险率和生长受限的程度等。此外，地夫可特还可引起库欣样面容、多毛症、食欲增加、胃肠道症状、感染、行为异常和骨折等不良反应。

表 2 与泼尼松相比，地夫可特在 DMD 患者中的临床疗效

Tab. 2 Clinical efficacy of deflazacort in DMD patients compared with prednisone

年份（年）	研究类型	患者数量和年龄	分组和初始治疗剂量	治疗时间	临床疗效					文献
					改善肌肉力量和运动功能	延缓脊柱侧凸和手术时间	改善肺功能	改善心脏功能	延长患者生存率	
2000	双盲随机临床试验	$n=25$，地夫可特组平均年龄为 8.6 岁，泼尼松组平均年龄为 7.5 岁，自然史对照组平均年龄为 6.9 岁	自然史对照组（$n=7$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=9$］；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=9$］	1 年以上	地夫可特和泼尼松组在肌肉力量评分和运动功能评分上没有差异，但优于自然史对照组	–	–	–	–	[25]
2005	回顾性研究	$n=49$，12~15 岁	未治疗组（$n=19$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=12$］；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=18$］	2 年以上	行走、起床、爬楼梯、站立和举重等功能在地夫可特和泼尼松两组间没有差异	地夫可特和泼尼松两组中接受手术的患者数量显著少于非治疗组（$P<0.05$），但两组间没有差异	7~10 岁，相比于基线，各组内的用力肺活量均显著改善，但各组间没有差异；10~15 岁间，地夫可特组内比较仍有轻度改善，而泼尼松组内几乎没有变化，两组间没有差异，但对照组的用力肺活量持续下降	–	–	[20]
2005	回顾性研究	$n=111$，3~21 岁	未治疗组（$n=63$），泼尼松组（$n=29$），地夫可特组（$n=19$），剂量不详	平均治疗时间为(3±2.5) 年	–	–	–	各组在收缩压、舒张压或左心室舒张末期内径和缩短分数均没有差异	–	[28]
2013	回顾性研究	$n=86$，年龄(9.1±3.5) 岁	未治疗组（$n=23$），糖皮质激素治疗组［$n=63$，泼尼松：0.5~0.75 mg/(kg·d)，地夫可特：0.9 mg/(kg·d)］	最长为 15 年	–	–	–	–	接受泼尼松或地夫可特治疗均可提高患者的生存率，且在 5 年、10 年和 15 年的随访时间里，治疗组的总生存率分别为 100%、98.0% 和 78.6%，而未治疗组的总生存率分别为 100%、72.1% 和 27.9%	[30]

（续表）　　**表 2**　与泼尼松相比，地夫可特在 DMD 患者中的临床疗效

年份（年）	研究类型	患者数量和年龄	分组和初始治疗剂量	治疗时间	临床疗效					文献
					改善肌肉力量和运动功能	延缓脊柱侧凸和手术时间	改善肺功能	改善心脏功能	延长患者生存率	
2015	回顾性研究	$n=340$，2~28 岁	对照组（$n=88$）；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=94$］；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=80$］	1 年以上	对照组、泼尼松组和地夫可特组：LoA 的年龄中位数分别为 10 岁、11.2 岁和 13.9 岁	–	–	–	–	［26］
2016	双盲随机安慰剂对照临床试验	$n=196$，5~15 岁	安慰剂组（$n=50$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=51$］；地夫可特组［1.2 mg/(kg·d)，$n=49$］；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=46$］	12 周以上	与安慰剂组相比，各治疗组的肌肉力量均显著改善，但治疗组间没有差异，包括从仰卧到站立、爬 4 层楼梯、跑步或步行 9 m 的时间	–	–	–	–	［8］
2018	回顾性研究	$n=440$，2~28 岁	对照组（$n=53$）；每日泼尼松（$n=40$）；每日地夫可特（$n=107$）；泼尼松间歇治疗方案（$n=63$）；研究期间换药（$n=50$）；其他（$n=84$）	1 年以上	与对照组相比，糖皮质激素治疗≥1 年可使 LoA 的年龄增加 2.1~4.4 年。地夫可特组与泼尼松组相比，可使患者的 LoA 时间推迟 2.1~2.7 年（$P<0.012$）	–	–	–	与对照组相比（19%），糖皮质激素治疗≥1 年可降低患者死亡率（9%）	［27］
2020	回顾性研究	$n=435$，泼尼松组平均年龄为 8.1 岁，地夫可特组平均年龄为 6.5 岁	泼尼松组（$n=105$；68% 每日一次给药），地夫可特组（$n=330$；95%每日一次给药）	2 年以上	–	在地夫可特组中脊柱侧凸发生率为 7.9%，泼尼松组中发生率为 17.9%；并且地夫可特组中发生脊柱侧凸的年龄晚于泼尼松组	–	泼尼松组和地夫可特组在左室射血分数的改善上没有差异	–	［29］
2022	双盲平行组随机临床试验	$n=196$，4~7 岁	地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=65$］；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=65$］；间歇性泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，用 10 d 停 10 d，$n=66$］	3 年	每日泼尼松和地夫可特组在改善骨骼肌运动功能结果相当，包括仰卧位站立起身速度、10 m 步行或跑步速度、北极星临床评估测试和 6 min 步行测试，但每日治疗方案优于间歇性泼尼松组	–	治疗 3 年后发现，每日泼尼松和每日地夫可特组在改善用力肺活量上没有明显差异（$P=0.71$）	–	–	［3］

4.1　体重增加

控制体重是 DMD 患儿管理中的重要一环，由于体重增加会导致 DMD 患儿的活动能力降低，进而会加速肌无力和肌肉萎缩的发展。目前研究结果显示，与对照组相比，地夫可特和泼尼松均可引起患者体重增加[8,20-21,23,25]，但地夫可特引起患者体重增加的幅度低于前者[3,8,20,25]。因此，对于需要控制体重的 DMD 患儿，地夫可特是具有显著优势的。

4.2　白内障

与未治疗组或泼尼松相比，长期接受地夫可特治疗的患者白内障的发生风险更高[3,8,20-21,23,25]，但多数不需要干预，也不影响地夫可特的治疗。地夫可特所致的白内障可能与其低脂溶解度有关，与泼尼松相比，地夫可特具有更大的水性分布，由于晶状体与充满液体的结构相邻，因此，这在一定程度上可以解释在地夫可特治疗患者中白内障发生率更高[21]。

4.3　生长受限

与未治疗组或泼尼松组相比，地夫可特组中患者生长受限明显[3,8,21,23]。虽然地夫可特可导致患者身材矮小，但具有一定的生物力学优势，可能与延长患者行走时间有关[8]。在 2012 年的一项研究中发现[31]，身材矮小的 DMD 男孩失去独立行走的平均年龄晚于身高正常的男孩［（14.8±2.9）岁 *vs*.（11.2±2.4）岁］，存在显著差异（$P<0.001$）。

4.4 行为异常

有研究显示，行为异常在地夫可特组的发生率低于泼尼松组[8,20,32]，可能是因为地夫可特脂溶性低于泼尼松，故血脑屏障穿过率低于泼尼松，对下丘脑-垂体-肾上腺素轴的抑制作用较弱[33]，因此，对患者中枢神经系统的影响小于泼尼松。但也有研究发现，行为异常在二者中并无差异[3,25]。

4.5 骨折

糖皮质激素通过对钙调节（即减少吸收和增加排泄）和抑制成骨细胞功能的作用来减少骨形成并增加骨吸收，长期使用可能引起骨密度降低、骨质疏松和骨折风险增高[34]。有研究发现长期使用地夫可特会引起骨折的发生，尤其是椎骨骨折，风险率高于未治疗组[22,35]。

4.6 其余不良反应

地夫可特还可引起库欣样面容、红斑、多毛症、胃肠道症状、痤疮和感染等不良反应的发生，发生率与泼尼松几乎相当[3,8,20-21,25]，但地夫可特对糖代谢和钠潴留的副作用可能小于泼尼松[24]。

地夫可特在 DMD 患者中的不良反应见表 3。

5 结语

由于疾病修正治疗可及性的问题，临床上对 DMD 治疗的常规药物仍是糖皮质激素，其可以有效延缓运动功能丧失、降低脊柱侧凸风险、稳定肺功能、延迟心肌病进展和提高生存率。近 20 多年来，多项研究结果显示每日 0.9 mg/kg 为最佳的治疗方案，较高剂量的地夫可特会引起更多副作用。与泼尼松相比，地夫可特在延迟患者 LoA 时间、延缓脊柱侧凸和控制体重上更具优势，但长期使用地夫可特时更容易出现白内障和生长延迟。

2017 年 2 月，美国 FDA 批准地夫可特用于 DMD 的治疗。由于地夫可特尚未在中国内地上市，2024 年

表 3 地夫可特在 DMD 患者中的不良反应

Tab. 3 Adverse effects of deflazacort in DMD patients

年份（年）	研究类型		分组和初始治疗剂量	治疗时间	不良反应					文献
					体重增加	白内障	生长受限	骨折	其他不良反应	
2000	双盲随机临床试验	$n=25$，地夫可特组平均年龄为 8.6 岁，泼尼松组平均年龄为 7.5 岁，自然史对照组平均年龄为 6.9 岁	自然史对照组（$n=7$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=9$］；泼尼松组（0.75 mg/(kg·d)，$n=9$］	1 年以上	与初始体重相比，地夫可特组平均体重增加了 9%，泼尼松组增加了 21.3%，具有统计学差异（2.17 kg *vs.* 5.08 kg，$P<0.05$），其中两组体重增加 20% 以上的发生率分别为 11% 和 50%（$RR=4.5$，95% CI：0.63～32.38）	地夫可特组中的白内障发生率高于泼尼松组（22.2% *vs.* 12.5%）	–	–	行为改变、胃肠道症状、高血压、高血糖和多毛症等不良反应在两组间无显著差异	［25］
2005	回顾性研究	$n=49$，12～15 岁	未治疗组（$n=19$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=12$］；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=18$］	2 年以上	7 岁时，三组的平均体重相似；10 岁时，泼尼松组中患者体重增加幅度大于地夫可特组和未治疗组；12～15 岁间，泼尼松组体重保持不变，而地夫可特组在 12 岁时平均体重开始超过对照组，但小于泼尼松组，之后保持不变。在泼尼松组中，有 3 例男孩因体重过度增加而终止治疗，但在地夫可特组中没有	地夫可特组中有 2 例男孩患有双侧白内障（17%），但没有视力问题，而泼尼松组中没有男孩出现白内障（$RR=3.8$，95% CI：0.21～70.23）	–	泼尼松和地夫可特组中各有 1 例男孩因椎骨骨折而减量	泼尼松组：3 例男孩出现了行为变化，其中 1 例因此而停止治疗；地夫可特组：各有 1 例男孩因行为异常和高血压而减量；痤疮、多毛症和胃部并发症等不良反应在两个治疗组中是可耐受的	［20］

(续表)

表 3　地夫可特在 DMD 患者中的不良反应

年份(年)	研究类型		分组和初始治疗剂量	治疗时间	不良反应					文献
					体重增加	白内障	生长受限	骨折	其他不良反应	
2006	回顾性研究	$n=74$，10~18 岁	未治疗组（$n=34$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=40$］	2 年以上	治疗组中患者体重没有过度增加，在 10~18 岁之间平均体重保持在第 25 和第 75 百分位数之间［10 岁：(34±4) kg；15 岁：(58±6) kg；18 岁：(71±8) kg］。未接受治疗的男孩在 10 岁时体重更重［(37±6) kg，第 75 百分位数)］，随年龄增加，患者体重逐渐降低，18 岁时有 20%患者体重减轻了约 25%	地夫可特组中有 22 例（55%）男孩患有双侧白内障，最早出现在治疗后的 4 个月，最晚是在治疗第 10 年，但均无症状，而在未治疗组中没有	与未治疗组相比，地夫可特组患者在 10 岁［(135±6) cm *vs.* (128±5) cm，$P<0.05$］、15 岁［(164±8) cm *vs.* (143±9) cm，$P<0.005$］和 18 岁［(166±7) cm *vs.* (156±7) cm，$P<0.05$］时身高均显著降低	在两组中，有 25%的男孩发生了长骨骨折	偶见痤疮和/或多毛症，其余的不良反应均不明显	［21］
2008	回顾性研究	$n=79$，治疗组平均年龄为 (13.1±3.2) 岁，未治疗组为 (9.5±2.9) 岁	未治疗组（$n=42$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=37$］	平均治疗时间为 5.5 年	–	–	–	四肢骨折在治疗组（24%）和未治疗组（26%）中的发生率相似，但椎骨骨折仅发生在治疗组(7/37)，而未治疗组为 0	–	［22］
2013	前瞻性研究	$n=54$，治疗组平均年龄为 (8.5±3.8) 岁，非治疗组为 (8.9±3.9) 岁	未治疗组（$n=24$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=30$］	平均治疗时间为 15.2 年	在随访 15 年的最后一次随访中发现，地夫可特组的平均体重（55 kg，95% CI：50~60 kg）高于非治疗组（51 kg，95% CI：42~60 kg）	地夫可特组中有 70% 患者患有白内障，其中 2 例患者接受了手术治疗，而非治疗组中没有	地夫可特组平均身高要比非治疗组矮 17 cm	–	–	［23］
2016	双盲随机安慰剂对照临床试验	$n=196$，5~15 岁	安慰剂组（$n=50$）；地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=51$］；地夫可特组［1.2 mg/(kg·d)，$n=49$］；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=46$］	12 周以上	12 周时，与安慰剂组相比，泼尼松组患者体重和 BMI 显著增加；治疗组间相比，地夫可特组发生率低于泼尼松组，但无统计学差异。但在第 52 周时，地夫可特组体重和 BMI 的增幅明显小于泼尼松组	地夫可特［0.9 mg/(kg·d)，4.4%］组中白内障发生率高于泼尼松组（1.6%）和地夫可特［1.2 mg/(kg·d)，1.5%］组	12 周时，治疗组与安慰剂相比，在身高百分位数的变化上没有差异，但到第 52 周时，地夫可特组［1.2 mg/(kg·d)］组与泼尼松组相比，身高百分位数的下降幅度明显增大	–	治疗 12 周后，治疗组中最常见的不良反应是库欣面容(69.4%)、红斑（41.8%）、多毛症(39.3%)，发生率均显著高于对照组；行为异常在泼尼松组的发生率更高	［8］
2018	回顾性研究	$n=49$，治疗平均年龄为（5.7±1.4）岁	地夫可特组（$n=49$），剂量不详	2 年以上	–	–	–	有 53% 患者发生椎骨骨折，均在治疗 2 年后发生；治疗时间越长，椎骨骨折发生的风险越高，在地夫可特治疗 5 年内发生椎骨骨折的患者从 50%增加到 7 年内的 69%，最后在 9 年内达到 100%	–	［35］

（续表）

表 3 地夫可特在 DMD 患者中的不良反应

年份（年）	研究类型	分组和初始治疗剂量	治疗时间	不良反应					文献
				体重增加	白内障	生长受限	骨折	其他不良反应	
2022	双盲平行 $n=196$，组随机临 4~7 岁床试验	地夫可特组［0.9 mg/(kg·d)，$n=65$］；泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，$n=65$］；间歇性泼尼松组［0.75 mg/(kg·d)，用 10 d 停 10 d，$n=66$］	3 年	在随访到 3 年时，每日泼尼松组与每日地夫可特组体重增加的组间差异为 2.6 kg（$P=0.01$），每日地夫可特组与间歇性泼尼松组体重增加的组间差异为 -3.1 kg（$P=0.002$）；但每日泼尼松组的 BMI 增加明显大于间歇性泼尼松组，而地夫可特组的 BMI 介于两种泼尼松治疗方案之间	每日泼尼松组的白内障发生率为 3%，每日地夫可特组为 10%	与间歇性泼尼松组相比，两种每日治疗方案均导致生长延缓，但在地夫可特组中更明显，第 3 年时，两种每日给药组间的身高差异为 2.3 cm（98.3% CI：0.7~3.9 cm）	每日泼尼松组的骨折发生率为 9%，每日地夫可特组为 11%	所有治疗组中最常见的不良反应为行为异常、感染和胃肠道相关事件，在各治疗组间分布均匀	［3］

BMI：体质指数

5 月，地夫可特以“临时进口”途径进入北京协和医院定点使用，用于 2 岁及以上 DMD 患者。进口的药品规格为 6 mg/片，20 片/盒。由于该药在中国人群的药动学特点与美国人群相似[14]，因此，在中国患者中地夫可特的用法用量同美国 FDA 推荐剂量[9]，0.9 mg/(kg·d)，每日一次，口服。地夫可特的“临时进口”，为中国 DMD 患者的治疗提供了新的选择，由于尚无该药在中国人群中的安全性数据，因此，中国患者使用时需要关注患者体重、眼睛改变、骨密度、行为改变、库欣样面容、红斑、多毛症、食欲增加、胃肠道症状和上呼吸道感染等不良反应。

作者贡献：许婷婷负责文献检索和论文撰写；王少红、孙卓、尚俊美和乔露瑶负责文献筛选；左玮、刘鑫和张波负责论文最终审校。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

［1］ 国家卫生健康委员会，科学技术部，工业和信息化部，国家药品监督管理局，国家中医药管理局. 关于公布第一批罕见病目录的通知［EB/OL］.（2018-05-11）［2024-10-06］. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.

［2］ Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy［J］. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7（1）: 13.

［3］ Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial［J］. JAMA, 2022, 327（15）: 1456-1468.

［4］ Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy［J］. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016（5）: CD003725.

［5］ Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, et al. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology［J］. Neurology, 2016, 86（5）: 465-472.

［6］ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management［J］. Lancet Neurol, 2018, 17（3）: 251-267.

［7］ Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, et al. Efficacy and safety of vamorolone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial［J］. JAMA Neurol, 2022, 79（10）: 1005-1014.

［8］ 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.

［9］ U. S. FDA. Emflaza［EB/OL］.（2017-02-09）［2024-10-31］. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208684s000208685s000lbl.pdf.

［10］ Jensen L, Petersson SJ, Illum NO, et al. Muscular response to the first three months of deflazacort treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy［J］. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2017, 17（2）: 8-18.

［11］ St-Pierre SJ, Chakkalakal JV, Kolodziejczyk SM, et al.

Glucocorticoid treatment alleviates dystrophic myofiber pathology by activation of the calcineurin/NF-AT pathway [J]. FASEB J, 2004, 18 (15): 1937-1939.

[12] Lit L, Sharp FR, Apperson M, et al. Corticosteroid effects on blood gene expression in Duchenne muscular dystrophy [J]. Pharmacogenomics J, 2009, 9 (6): 411-418.

[13] Markham A, Bryson HM. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy [J]. Drugs, 1995, 50 (2): 317-333.

[14] 丁雯, 丁黎, 李文博, 等. 地夫可特片在健康中国受试者体内药代动力学研究 [J]. 药学学报, 2014, 49 (6): 921-926.

[15] Rao N, Eller M, Arumugham T, et al. The effect of food on the relative bioavailability of deflazacort [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1996, 21 (3): 241-245.

[16] Biggar WD, Politano L, Harris VA, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols [J]. Neuromuscul Disord, 2004, 14 (8-9): 476-482.

[17] Mesa LE, Dubrovsky AL, Corderi J, et al. Steroids in Duchenne muscular dystrophy-deflazacort trial [J]. Neuromuscul Disord, 1991, 1 (4): 261-266.

[18] Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. J Pediatr, 2001, 138 (1): 45-50.

[19] Alman BA, Raza SN, Biggar WD. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy [J]. J Bone Joint Surg Am, 2004, 86 (3): 519-524.

[20] Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, et al. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2005, 84 (11): 843-850.

[21] Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade [J]. Neuromuscul Disord, 2006, 16 (4): 249-255.

[22] Houde S, Filiatrault M, Fournier A, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up [J]. Pediatr Neurol, 2008, 38 (3): 200-206.

[23] Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up [J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95 (12): 1057-1061.

[24] Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy [J]. J Neuromuscul Dis, 2022, 9 (4): 463-476.

[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] Bello L, Gordish-Dressman H, Morgenroth LP, et al. CINRG Investigators. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study [J]. Neurology, 2015, 85 (12): 1048-1055.

[27] McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. CINRG Investigators. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study [J]. Lancet, 2018, 391 (10119): 451-461.

[28] Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, et al. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy [J]. Pediatr Cardiol, 2005, 26 (6): 768-771.

[29] Marden JR, Freimark J, Yao Z, et al. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center [J]. J Comp Eff Res, 2020, 9 (3): 177-189.

[30] Schram G, Fournier A, Leduc H, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61 (9): 948-954.

[31] Mah J K, Hu F, McDonald C M. Short stature prolonged ambulation in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. Can J Neurol Sci, 2012, 39: S13.

[32] Sienko S, Buckon C, Fowler E, et al. Prednisone and deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: do they play a different role in child behavior and perceived quality of life? [J]. PLoS Curr, 2016, 8: ecurrents. md. 7628d9c014bfa29f821a5cd19723bbaa.

[33] Luzzani, F, Glässer A. Differential binding in vitro to glucocorticoid receptors of deflazacort and prednisolone [J]. Eur J Pharmacol, 1981, 76 (4): 4274-4330.

[34] Messina OD, Vidal LF, Wilman MV, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33 (4): 793-804.

[35] Singh A, Schaeffer EK, Reilly CW. Vertebral fractures in Duchenne muscular dystrophy patients managed with deflazacort [J]. J Pediatr Orthop, 2018, 38 (6): 320-324.

（收稿：2024-10-31 录用：2024-11-15）