



电子、语音版

·指南·共识·规范·

进行性假肥大性肌营养不良的糖皮质激素治疗循证指南(2025 版)

四川大学华西第二医院;四川大学华西医院

摘要: Duchenne 型肌营养不良(DMD)是儿童最常见的肌营养不良症,预后差,多数患者在 30 岁左右死于呼吸衰竭或心力衰竭。糖皮质激素(GC)常用于减缓 DMD 患者肌肉力量和功能下降,但长期使用 GC 不可避免会出现一些不良反应,且国内 GC 的使用仍欠规范。为指导儿科和神经科医师对 DMD 患者进行规范的 GC 治疗,该指南综合现有的循证医学证据,采用推荐意见评估、制订及评价(GRADE)分级体系,针对 GC 治疗 DMD 的时机、剂量方案、疗效评价、不良反应的监测及处理、疗程及过渡到成人时期的管理等临床问题形成了 30 条推荐意见,以期为广大医护人员在 DMD 患者的 GC 治疗及随访管理方面提供指导与决策依据。

关键词: 进行性假肥大性肌营养不良;糖皮质激素;儿童;循证指南

中图分类号:R746.2

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.02.002

Evidence - based guidelines for the use of glucocorticoids in Duchenne muscular dystrophy (2025)

Sichuan University West China Second University Hospital; West China Hospital of Sichuan University, Chengdu

Corresponding author: LUO Rong, Email: lrsu@scu.edu.cn; XIAO Bo, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy in children, with a poor prognosis, and most patients die from respiratory or heart failure around the age of 30. Glucocorticoids (GC) are often used to slow down the decline of muscle strength and function in DMD patients. However, the long-term use of GC inevitably leads to some side effects, and the use of GC is still not standardized in China. To guide pediatricians and neurologists in standardizing the use of GC in DMD patients, the guidelines are developed based on existing evidence-based medicine, with the application of Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. To address clinical issues such as the timing, dosage regimens, efficacy evaluation, monitoring and management of side effects, course, and transition to adult care of GC treatment in DMD, 30 recommendations are formulated to provide guidance and a decision-making basis for healthcare workers in GC treatment and follow-up management of DMD patients.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy; glucocorticoid; child; evidence-based guideline

进行性假肥大性肌营养不良(全国科学技术名词审定委员会:术语在线)也称为假肥大型进行性肌营养不良(人民卫生出版社:儿科疾病诊断标准解读),是由染色体 Xp21 上编码抗肌萎缩蛋白的 DMD 基因突变所致的 X-连锁隐性遗传病^[1-2]。临床上包括 Duchenne 型、Becker 型、中间型和 DCM 型(DMD 相关扩张型心肌病)。本指南关

注的糖皮质激素(glucocorticoid, GC)主要在 Duchenne 型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)中的应用。

DMD 在男性新生儿中发病率 1/5 000~1/3 500^[1-2],以进行性肌肉力量下降和肌肉萎缩为特征,通常在 5 岁前起病,8~12 岁丧失行走能力,并在 30 岁左右死于呼吸衰竭

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305);四川省科技厅区域创新合作项目(2020YFQ0021)。

收稿日期:2025-01-13;**修回日期:**2025-04-02

通信作者:罗蓉(1969—),女,四川大学华西第二医院/四川省儿童医院,主任医师,博士,主要从事小儿神经发育与疾病的研究。Email: lrsu@scu.edu.cn。

肖波(1962—),男,中南大学湘雅医院神经内科,主任医师,博士,主要从事癫痫和周围神经病等疾病的临床、基础与转化研究。Email: xiaobo_xy@126.com。

或心力衰竭^[3-5]。近年来,一些治疗 DMD 的新型治疗方案相继出现,包括外显子跳跃、终止密码子读取、基因替换、细胞治疗和基因编辑等^[6]。但 GC 仍然是目前国内唯一可获得的、可用于减缓 DMD 患者肌力和肌肉功能下降的药物。GC 治疗 DMD 的机制尚不完全明确。研究发现,抗肌萎缩蛋白充当肌纤维伸缩时的“减震器”保护肌肉免受机械损伤^[7]。DMD 患者由于缺乏抗肌萎缩蛋白,肌肉伸缩就会对肌纤维造成机械损伤。GC 可以在内环境中发挥抗炎作用^[8],通过抑制体液免疫而减少补体在非坏死肌组织中的沉积^[9]。同时,GC 还能调节细胞内受体复合物的基因转录,从而减少肌纤维变性坏死,减缓肌肉降解速率,起到维持肌力、改善肌肉功能的作用^[10-11]。

长期使用 GC 治疗也会带来一些显著的不良反应,包括肥胖、库欣貌、生长发育迟缓、免疫抑制、消化系统疾病、高血压、糖耐量异常、骨质疏松及白内障等,部分患者因无法耐受 GC 的不良反应而终止治疗。DMD 患者的意外骨折甚至常常导致活动能力的永久丧失^[12]。根据目前国内数据显示,我国儿科医师在 DMD 患者中的 GC 使用率为 39.1%,规范率为 23.0%^[13]。因此,规范 DMD 患者的 GC 治疗显得尤为重要。为指导临床医师对 DMD 患者进行诊治和管理,2005 年美国神经病学联合会儿童神经病学分会发布了 GC 治疗 DMD 的临床实践报告^[11]。2018 年国际 DMD 诊断管理指南针对 DMD 的多学科管理及药物治疗(包括 GC)提出了多项专家建议^[14-15]。在国内由中华医学会各学组发表的关于 DMD 的相关指南^[16-17]也提出了应该规范应用 GC 治疗 DMD,但仅形成了部分推荐性意见。鉴于 GC 治疗 DMD 的新证据不断涌现,但我国目前尚无基于循证医学的相关指南,国家区域医疗中心(西南)四川大学华西第二医院和四川省儿童医院通过借鉴国内外相关指南及经验,结合我国 DMD 患者的诊治现状,基于目前可获得的最佳证据,牵头制定了《进行性假肥大型肌营养不良的糖皮质激素治疗循证指南(2025 版)》(以下简称本指南)。

1 指南编写方法学

本指南严格按照美国国立医学研究院提出的可信的循证临床指南原则制定^[18]。采用国际公认的卫生系统中证据推荐分级的评估、制订与评价(Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)标准和流程制订,综合评价证据质量并对推荐意见的强度进行分级。本指南已经在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guideline-registry.cn/>)完成中英文注册(注册号:PREPARE-2023CN358)。

1.1 临床专家组的构成与利益冲突管理

本指南专家组成员由全国各地 18 名儿科、神经科等多学科专业医护人员组成,指南专家组主席由上述专家讨论一致推选,均声明不存在利益冲突(包含经济和学术

方面相关的利益冲突)。

1.2 证据整合方法

本指南通过网络及线下 2 轮征求全国 20 多位儿童及成人神经肌肉疾病及康复领域相关专家建议及意见,收集相关临床问题后,在 PubMed、Ovid - Embase、Cochrane Library、国际指南协作网(Guidelines International Network)等英文数据库,以及中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库、维普数据库等中文数据库进行系统检索。中文检索词包括:肌营养不良、进行性假肥大型肌营养不良、假肥大型进行性肌营养不良、假肥大型肌营养不良、Duchenne 肌营养不良、杜氏肌营养不良、杜氏进行性肌营养不良、糖皮质激素、肾上腺皮质激素等;英文检索词包括:Duchenne, Duchenne muscular dystrophy, muscular dystrophy, dystrophinopathy, glucocorticoids, prednisone, prednisolone, deflazacort/Emflaza, Vamorolone/Agamree 等。所有文献检索时限截至 2024 年 1 月 31 日。事先制定每一个临床问题的文献纳入和排除标准,并确定数据提取内容。由双人独立进行文献筛查及数据提取,若遇分歧则由第三人协助解决。最终纳入 66 篇文献,包括指南 9 篇,专家共识/标准 8 篇,Meta 分析/系统评价 5 篇,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)8 篇,观察性研究 36 篇。文献筛选流程见图 1。

1.3 证据质量评价

在方法学家指导下,秘书组采用系统评价评估量表(AMSTAR)^[19]、Cochrane 偏倚风险评估量表^[20]、纽卡斯尔-渥太华量表^[21]等工具分别对系统评价和 Meta 分析、RCT、病例对照研究和队列研究进行方法学质量评价。

本指南采用 GRADE 分级标准对各个临床问题的证据质量进行评价,证据质量分为高(A)、中(B)、低(C)、极低(D)4 个等级。在证据分级过程中,研究设计和实施的局限性、间接性、不精确性、不一致性和发表偏倚为降级因素,剂量反应关系、大效应量以及负偏倚为升级因素。使用在线指南开发工具(www.grade-pro.org)构建 GRADE 证据概要和“证据到决策”的框架^[22]。

1.4 推荐意见的形成

方法学家与核心临床专家组成员共同对每个临床问题及证据概要进行讨论,并结合以下方面综合考量:干预措施和对照措施的利弊平衡,证据的质量和可信度,相关人员的价值观和偏好,治疗费用,成本效果分析结果,实施干预措施对社会医疗资源平等性和公平性的影响,干预措施的可接受度和可行性。

经核心临床专家组投票表决后通过从证据到决策框架形成初步推荐意见。推荐强度分为强(1)、弱(2)两个等级:强推荐代表该意见适用于绝大多数甚至全部目标群体的医学决策,弱推荐(或者有条件推荐)则代表该意见应该有条件地适用于目标群体,并参考医生与患儿家

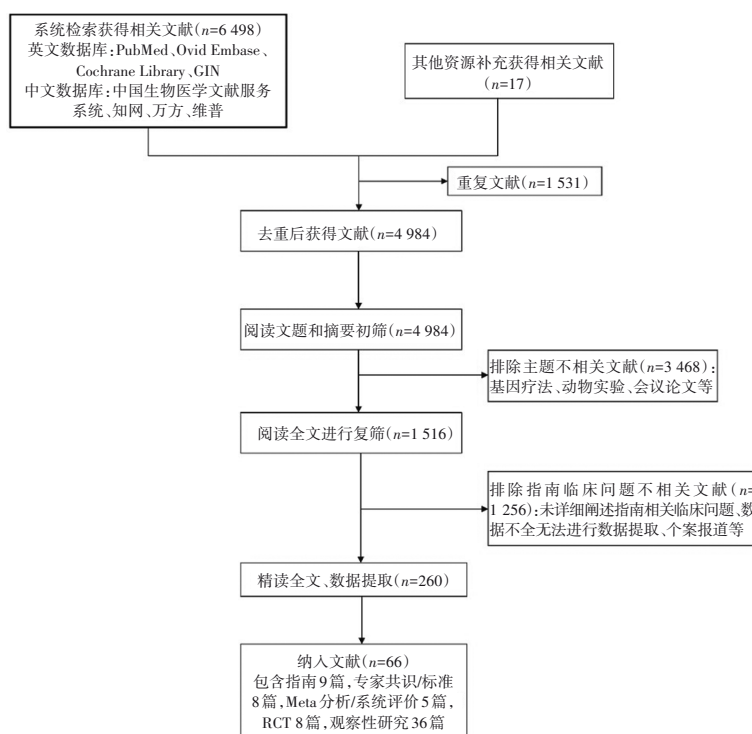


图1 文献筛选流程图

庭的共同决策。

临床专家组成员以讨论及投票的方式,就推荐意见的方向和强度以及相关使用注意事项达成共识。

1.5 指南的审阅

本指南文稿经过了全国范围内包括成人和儿童神经肌肉疾病、循证医学等领域36名专家的内部及外部评审。

1.6 指南的传播

本指南的制订主要参考指南研究与评价标准,并遵循卫生保健实践指南报告规范^[23-25],将在《国际神经病学神经外科学杂志》进行发布、传播,并在儿科、神经科相关学术会议及其他社交媒体中进行传播,以促进指南的规范使用。

1.7 指南的更新计划

本指南计划在2027年对临床问题的相关证据以及卫生体系的各项相关指标进行评估,在有新的研究证据的情况下予以更新。

2 临床问题及推荐意见

2.1 临床问题1:DMD患者开始GC治疗的时机?

推荐意见1:DMD患儿经评估已经进入平台期或倒退期,建议开始使用GC治疗[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率100%(18/18)]。

【说明】医生结合病史和定时功能测试,判断运动功能不再进步,考虑患儿进入平台期,平台期通常在4~5岁之间出现,常常只持续几个月^[17,26-27]。平台期过后,若出现同一定时功能测试成绩下降、活动耐力下降、运动倒退

或走路更易摔倒,则考虑患儿进入倒退期^[26]。具体推荐意见如下。

2.1.1 小于2岁的患者

运动功能正常或运动功能在发育者不推荐GC治疗;运动功能下降者,充分考虑GC治疗的利弊,并详细告知监护人后,可考虑GC治疗[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率94.4%(17/18)]。

【说明】DMD患者的平台期一般在2岁后(通常4岁以后)出现^[17,28-30],2岁以前出现运动功能倒退者应积极核实诊断及并发症^[26]。同时,由于存在免疫系统发育不成熟和骨骺过早闭合的风险,既往的指南及专家共识对2岁以内运动功能正常或运动功能在发育者不推荐GC治疗^[26,31-33]。经文献检索,小于2岁的DMD患者使用GC的证据有限。本指南纳入了一项前瞻性、多中心、为期12个月的非盲历史对照研究^[34]。该研究对25例年龄3~30个月的DMD患者进行了每周口服2次泼尼松龙的治疗(周六、周日各口服泼尼松龙每日5 mg/kg),并与自然史研究中的12例儿童(年龄3~30个月)相匹配。23例患者完成了研究,年龄0.4~2.4岁,平均(1.4±0.7)岁。与历史对照队列相比,接受泼尼松龙治疗1年后DMD患者的Bayley-III大运动量表评分得到改善。不良反应仅限于56%的患者出现体重增加,4例患者出现易怒。所有患者的身高保持线性生长,未出现库欣貌;心率及血压较基线时无显著差异,未发现实验室指标异常(包括肌酸激酶、血细胞计数、血红蛋白、血钠、血钾、二氧化碳、空腹血糖、血尿素

氮)。此研究为婴儿期及 30 个月以内 DMD 患者开始 GC 治疗提供了有益证据。但在 2 岁前使用 GC 应充分考虑药物的利弊,并详细告知监护人。

2.1.2 2~5 岁的患者

运动功能在发育者不推荐使用 GC 治疗,处于平台期或倒退期的患者,推荐 GC 治疗[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】DMD 患者一般在 5 岁前发病,多数从 3~4 岁开始出现肢体无力的症状与体征。2018 年国际 DMD 诊断管理指南^[14]建议在身体机能显著下降前开始使用 GC,但对开始 GC 治疗的年龄无确切描述。本指南共纳入 3 项队列研究。其中一项为英国 17 个神经肌肉病中心进行的前瞻性纵向观察研究^[35],对 360 例年龄在 3~15 岁的 DMD 患者进行了每日或间歇(服用 10 d 停用 10 d)泼尼松治疗,平均治疗时间为 4 年。开始 GC 治疗的平均年龄为 6.4 岁(3.4~9.8 岁)。5 岁以上和 5 岁以下开始 GC 治疗的患者北极星移动评价量表(North Star Ambulatory Assessment, NSAA)总分比较显示,5 岁以下开始 GC 治疗的患者在 NSAA 评分上显示出更慢的下降趋势,但差异没有统计学意义。另一项队列研究^[36]结果显示,早期(<5 岁,67 例)与晚期(>5 岁,316 例)开始 GC 治疗的 DMD 患者相比,丧失行走能力和出现脊柱侧凸的年龄无差异,但发生心脏病、骨折和肺功能下降的风险增加。一项前瞻性队列研究^[37]探讨了早期低剂量隔日泼尼松治疗(初始剂量为每日 0.75 mg/kg,两周后改为隔日 1.25 mg/kg)对 2~4 岁 DMD 患者的影响。泼尼松治疗组 5 例,对照组 3 例(不使用 GC)。经过 55 个月的治疗,泼尼松组的 5 例患者(平均年龄 8.3 岁)均能独立完成从卧位到站立位转换,而对照组中 2 例患者已丧失了这种能力。由于 GC 对延长活动能力有效,但早期(<5 岁)使用 GC 不良反应风险增加,故 2~5 岁运动功能在发育的 DMD 患者不推荐使用 GC 治疗,但处于平台期或倒退期的患者,推荐 GC 治疗。

2.1.3 大于 6 岁的患者

运动功能即使仍在发育也可考虑开始 GC 治疗[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】DMD 患者一般在 7 岁后病情进展加速,逐渐丧失跑步、上楼梯等运动功能,进入晚期独走期^[17,26,38]。既往指南及专家共识推荐,一旦平台期被确定(通常在 4~8 岁),建议开始使用 GC 治疗^[16,26]。纳入一项横断面研究^[39],该研究由 3 名研究人员独立分析 56 份肌肉活检结果,其中 40 份来自 1~10 岁未接受 GC 治疗的 DMD 患者,16 份来自 7~10 岁接受 GC 治疗的 DMD 患者。研究结果显示,在未接受 GC 治疗的 DMD 患者中,1~6 岁(24 例)和 7~10 岁(16 例)DMD 患者肌肉的结缔组织平均比例分别为 16.98% 和 30%。在 6~7 岁时,结缔组织比例迅

速增长至 29.85%;这是肌肉组织失去自我再生能力,转向肌细胞纤维化变性的关键时刻^[39,40]。本指南建议将 6 岁作为一个时间节点,在骨骼肌失去自我再生能力并转向纤维化变性之前开始 GC 治疗。

2.1.4 丧失独立行走能力的 DMD 患者

对丧失独立行走能力的 DMD 患者,仍建议使用 GC 治疗,以延缓脊柱侧凸及心肺功能减退[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】纳入的两项队列研究及一项非 RCT 均表明,在丧失独立行走能力的 DMD 患者中继续使用 GC 能延缓脊柱侧凸的发生。Biggar 等^[41]的队列研究对 74 例 DMD 患者(40 例接受地夫可特治疗,34 例未接受 GC 治疗)进行了分析。到 12 岁时,治疗组有 25 例(25/40)仍可独立行走 10 m,而未治疗组(34/34)已全部丧失独立行走能力[平均年龄(9.8±1.8)岁]。到 18 岁时,治疗组仅有 4 例(4/40)患者脊柱侧凸>20°,而对照组有 30 例(30/34)患者脊柱侧凸>20°。Lebel 等^[42]的非 RCT 纳入了 54 例 DMD 患者,分为 GC 治疗组(接受地夫可特治疗,30 例)和对照组(未接受 GC 治疗,24 例)。在 15 年的随访后,治疗组中 6 例(6/30, 20%)患者和非治疗组中 22 例(22/24, 92%)的患者出现了脊柱侧凸,并接受了脊柱手术。Yilmaz 等^[43]的队列研究随访了 88 例 DMD 患者,治疗组(接受泼尼松龙每日 0.75 mg/kg,66 例)和对照组(未接受 GC 治疗,22 例)的所有患者均在 14 岁前丧失了独立行走能力,但治疗组在随访期间无 1 例脊柱侧凸≥24°,而对照组有 7 例脊柱侧凸≥45°[平均年龄(11.7±0.8)岁]。

纳入的 3 项队列研究及 1 项横断面研究显示,在不能活动的 DMD 患者中使用 GC,可改善其心肺功能。McDonald 等^[44]的队列研究纳入 86 例丧失行走能力的 DMD 患者(平均年龄 13.4 岁;40 例使用地夫可特,29 例使用泼尼松,17 例未使用 GC)。与未使用 GC 的患者相比,使用 GC 的患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)<60% 预测值的年龄延迟(泼尼松组+0.9 岁,地夫可特组+2.3 岁),出现左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<55% 的年龄也延迟,但不显著(泼尼松组+2.7 岁,地夫可特组+0.8 岁)。Butterfield 等^[45]的队列研究对 398 例丧失行走能力的 DMD 患者左心室功能及预测用力肺活量百分比(percent predicted forced vital capacity, ppFVC)进行了分析,在丧失行走能力后继续使用 GC 超过 1 年的患者,与在丧失行走能力后 1 年内停止使用 GC 或从未使用 GC 的患者相比,左室功能异常的发病年龄无显著差异,但出现异常 ppFVC 的年龄显著延迟。Koeks 等^[46]对 836 例年龄 20 岁及以上 DMD 患者的回顾性分析显示,继续使用 GC 的 DMD 患者的心肌病发生率显著低于停用 GC 或从未使用 GC 的患者。Barber 等^[47]的队列研究纳入 462 例 DMD 患者,研究显示接受 GC 治疗的患

者心脏病发病年龄显著延迟。

2.2 临床问题2:首选哪种GC及剂量方案治疗?

推荐意见2:目前用于治疗DMD的GC主要包括醋酸泼尼松、地夫可特和伐莫洛龙。基于现有证据,对激素方案的选择做如下推荐。

2.2.1 首选哪种GC治疗?

醋酸泼尼松、地夫可特和伐莫洛龙均可用于改善肌肉力量及肌肉功能。从体型、饮食习惯及家族史判断容易发生肥胖的DMD患者,优选地夫可特而非泼尼松,但需警惕白内障的发生[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率100%(18/18)]。对骨骼及身高影响最小的GC,优先推荐伐莫洛龙[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率100%(18/18)]。

【说明】纳入的3项RCT研究^[48-50]显示,使用泼尼松(每日0.75 mg/kg)与地夫可特(每日0.9 mg/kg)治疗的患者,肌力、运动功能和肺功能无显著差异。整合3项RCT研究^[49-51]数据后发现,地夫可特(每日0.9 mg/kg)与泼尼松(每日0.75 mg/kg)治疗的患者1年以后的体重增长百分比差异有统计学意义,提示地夫可特体重增长风险低于泼尼松。但地夫可特更易导致白内障的发生,应定期进行眼科检查(详见后文推荐意见14)。对3项RCT研究^[48-50]合并结果显示,地夫可特(每日0.9 mg/kg)相较于泼尼松(每日0.75 mg/kg)而言,对以下不良反应发生(库欣貌、食欲增加、行为改变、多毛症、便秘、腹痛)的影响无差异。另一项Meta分析^[52]的合并数据显示,与泼尼松组相比,伐莫洛龙组10 m行走速度的增加和年龄别身高百分位数的增加差异具有统计学意义。另一项随机、双盲的多中心临床试验^[53]显示,治疗24周,泼尼松治疗组的身高百分位数下降。泼尼松组有线性生长延迟,而伐莫洛龙组没有。泼尼松组骨转换指标(骨钙素、I型前胶原N末端前肽、I型胶原羧基端肽交联)显著降低,而伐莫洛龙组没有。另一项低偏倚风险的RCT研究^[48]显示,与泼尼松组(每日0.75 mg/kg)相比,地夫可特组(每日0.9 mg/kg)的生长延缓更多;治疗3年,两种方案的DMD患者身高差异为2.3 cm。

选择GC时也需注意不同GC适用的最小年龄存在差别。泼尼松在DMD患者中早至5月龄的周末给药方案可以显著改善运动功能且耐受性良好^[34]。地夫可特适用于5岁及以上的DMD患者^[54]。伐莫洛龙适用于2岁及以上的DMD患者^[55]。

2.2.2 GC治疗的首选剂量方案

泼尼松:泼尼松首选每日0.75 mg/kg方案,最大剂量可达每日30 mg[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率100%(18/18)]。不良反应无法耐受的情况下,可选择周末给药方案(每周六及周日给药每日5 mg/kg)或间歇给药方案(泼尼松每日0.75 mg/kg交替给药10 d后停药10 d

或泼尼松每日0.75 mg/kg每月前10 d服药随后20 d停药)[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率100%(18/18)]。

【说明】一项系统评价^[2]显示,服用泼尼松(每日0.75 mg/kg)治疗6个月后,肌肉力量和功能优于服用泼尼松(每日0.3 mg/kg)的患者(平均肌肉力量评分的差异为0.52),但没有证据表明,每日1.5 mg/kg的泼尼松剂量有进一步的益处。一项低偏倚风险的双盲RCT^[56]比较了每日使用泼尼松(每日0.75 mg/kg)和每周末使用泼尼松(每日5 mg/kg)的患者,治疗12个月,每日给药和周末给药的患者上肢和下肢肌肉的定量肌肉测试评分无差异,身高、体重、骨密度、白内障、血压和行为方面的不良反应也没有差异。另一项RCT研究^[48]表明,与泼尼松(每日0.75 mg/kg,服用10 d停10 d)的间歇疗法相比,每日泼尼松0.75 mg/kg患者的综合效果(包括运动功能和肺功能)显著改善。一项非盲RCT^[57]显示,与泼尼松每日0.75 mg/kg每个月前10 d服药随后20 d停药相比,每日服用泼尼松0.75 mg/kg可更好地改善DMD患者的徒手肌力评分、右下肢伸展平均功率、Gowers时间和9 m行走时间。另一项RCT研究^[58]表明,与安慰剂对照相比,间歇给药方案(泼尼松0.75 mg/kg每月前10 d服药随后20 d停药)仍然可以改善9 m跑所需时间和爬4级楼梯所需时间。既往指南与专家共识^[14, 16-17]建议首选每日疗法,而间歇疗法及周末疗法不作为常规推荐。但泼尼松的不良反应可以通过周末给药或间歇给药方案来控制。

地夫可特:地夫可特首选每日0.9 mg/kg的标准推荐剂量,最大剂量可达每日36 mg。不良反应无法耐受的情况下,可选用每日0.45 mg/kg的剂量或间歇方案(每日0.6 mg/kg,每个月前20 d服用随后10 d停药)[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率100%(18/18)]。

【说明】泼尼松及地夫可特的效价比为1:1.3^[59]。临床中地夫可特推荐剂量为每日0.9 mg/kg。在一项双盲、非劣效性、随机试验^[60]中,服用地夫可特每日0.45 mg/kg(40例)和每日0.9 mg/kg(45例)的DMD患者,从基线到第24周6 min步行距离的均数和标准差分别为:9.7(41.5) m和34.7(43.5) m,2组之间6 min步行距离变化的平均差异为24.8 m。每日0.9 mg/kg的标准推荐剂量比每日0.45 mg/kg的推荐剂量更有效。另一项Ⅲ期、随机对照、多中心研究^[49]显示,与安慰剂组(49例)相比,治疗12周,地夫可特(每日0.9 mg/kg,46例)和每日1.2 mg/kg(51例)方案均可有效改善DMD患者的平均肌肉力量,但地夫可特每日1.2 mg/kg组库欣貌、多毛、红斑等的不良反应发生率更高。因此,地夫可特(每日0.9 mg/kg)可推荐作为安全有效的用药剂量。一项长达4年的队列研究^[61]显示,地夫可特每日0.9 mg/kg组(62例)的患者在9岁、12岁和15岁时保持行走能力的比例均高于间歇方案(地夫可特每日0.6 mg/kg,每月前20 d服用随后10 d停药;56例),

每日地夫可特组出现脊柱侧凸的比例也低于间歇方案组。但每日地夫可特组出现无症状白内障的比例为 30%, 间歇方案组均未出现白内障。

伐莫洛龙: 伐莫洛龙推荐剂量为每日 6 mg/kg, 最大剂量可达每日 300 mg。对于轻度或中度肝损伤患者, 伐莫洛龙的推荐剂量为每日 2 mg/kg, 最大剂量每日 100 mg [证据等级低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100% (18/18)]。

【说明】一项 Meta 分析^[52]纳入 4 篇 RCT 研究, 共计 125 例服用伐莫洛龙的 DMD 患者, 安慰剂组 46 例 (不使用 GC)。与安慰剂组相比, 剂量范围在每日 2~6 mg/kg 的伐莫洛龙组在站立时间、10 m 跑 / 走时间和爬楼梯时间方面均有显著改善。其中一项非盲、剂量递增的研究^[62]将伐莫洛龙口服混悬液剂量分为每日 0.25、0.75、2.00 和 6.00 mg/kg。治疗 24 周, 每日 0.25 和 0.75 mg/kg 剂量的伐莫洛龙无显著疗效, 但每日 2.0 和 6.0 mg/kg 剂量组显著, 且使用剂量为每日 2.0 和 6.0 mg/kg 的伐莫洛龙治疗均显示出明显疗效。临床使用中, 对于轻度至中度肝功能损害患者, 推荐剂量为 2 mg/kg, 每日口服 1 次, 最好随餐服用^[63]。

失去独立行走能力的患者: 对于失去独立行走能力的患者, 泼尼松剂量建议降至每日 0.3~0.6 mg/kg [证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100% (18/18)]。

【说明】在不能活动的 DMD 患者中使用 GC 可延缓脊柱侧凸和改善心肺功能, 但按体重计算的标准剂量可能导致明显的肥胖和进一步的呼吸损伤^[14, 16]。一项队列研究^[64]显示, 丧失行走能力的 DMD 患者中, 继续使用 GC 治疗 ≥6 个月者 (216 例) 体重明显高于未使用 GC 治疗者 (176 例)。既往指南与专家共识^[14, 16-17, 40]建议, 丧失行走能力的患儿合并严重肺部疾病或心力衰竭时, 使用 GC 可能会带来更多不良反应, 需充分进行个体化评估, 泼尼松剂量可降至每日 0.3~0.6 mg/kg。

GC 不良反应不耐受者: GC 不良反应不耐受者, 应逐渐减量甚至停用 GC [证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100% (18/18)]。

【说明】既往的指南及专家共识建议^[14, 16-17], 对出现不耐受和严重不良反应的患者, GC 用量减少 25%~33%, 并于 1 个月后重新评估, 如仍无法耐受, 用量再减 25% (醋酸泼尼松最小有效剂量为每日 0.3 mg/kg)。如仍无法耐受甚至准备停用 GC, 可考虑改为间歇疗法, 即醋酸泼尼松每日 0.75 mg/kg, 使用 10 d 停 10 d 或 20 d。GC 减停应遵循 PJ Nicholoff 激素减停协议^[65], 主要步骤如下: ①每 2 周将 GC 减量 20%~25%; ②一旦达到生理剂量 (泼尼松或地夫可特每日 3 mg/m²), 换为氢化可的松每日 12 mg/m²), 分 3 次等量给药; ③继续每周将 GC 减量 20%~25%, 直至剂量达到氢化可的松 2.5 mg, 隔日 1 次; ④隔日给药持续 2 周后, 停用氢化可的松; ⑤定期检测清晨的促肾上腺皮

质激素刺激后的皮质醇浓度, 直至下丘脑-垂体-肾上腺轴正常, 此过程可能需要 12 个月或以上。应避免突然停用或迅速停用 GC 引起肾上腺皮质功能减退不全, 此时应立即肌注氢化可的松 (<2 岁剂量为 50 mg, ≥2 岁剂量为 100 mg)^[14]。对于严重创伤或手术等情况, 每日泼尼松或地夫可特剂量 >12 mg/m² 体表面积的患者大多需要应激剂量的 GC (氢化可的松每日 50~100 mg/m²), 以预防急性肾上腺皮质功能减退症^[14]。

2.3 临床问题 3: 如何评估 DMD 患者的脊柱侧凸?

推荐意见 3: ①可独走阶段, 每 12 个月进行 1 次骨科脊柱查体; 不能独走阶段, 每 6 个月进行 1 次; 观察到脊柱侧凸时需进行脊柱正侧位 X 线检查 [证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100% (18/18)]。②进入不能独走阶段, 需进行基线水平的脊柱正侧位 X 线检查; Cobb 角 15°~20° 时, 每年进行 1 次脊柱 X 线片检查; Cobb 角 ≥20° 时, 每 6 个月进行 1 次脊柱 X 线片检查 [证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100% (18/18)]。③对于 Cobb 角 ≥20° 的患者, 应考虑进行骨科会诊 [证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100% (18/18)]。

【说明】脊柱侧凸又称脊柱侧弯, 通常定义为脊柱正位 X 片 Cobb 角 >10°^[66-68]。在 DMD 患者中, 活动能力和肌肉力量的减退, 最终导致脊柱侧凸^[26, 69-70]。GC 通过减缓 DMD 患者肌肉力量和功能的下降, 降低脊柱侧凸的风险^[26, 71-72], 减少脊柱侧凸手术治疗的必要^[42]。既往指南与专家共识^[17, 73]建议, 独立行走期需要每 12 个月进行 1 次脊柱评价; 不能独走期, 每 6 个月进行 1 次相关评价。美国神经病学学会建议^[74], Cobb 角 15°~20° 时, 每年进行 1 次脊柱 X 线片检查; Cobb 角 ≥20° 时, 每 6 个月进行 1 次脊柱 X 线片检查。

2.4 临床问题 4: 如何评价 GC 治疗后 DMD 患者的运动功能?

推荐意见 4: 运动功能的评价包括运动功能量表和定时功能测试, 建议每 4~6 个月进行 1 次评估, 各诊所持续使用相同的功能指标来跟踪运动功能的变化, 并酌情增加评估频率或纳入新的评估条目 [证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 94.4% (17/18)]。

【说明】既往指南与专家共识^[14, 17, 32]建议, 结合功能量表和定时功能测试评价 DMD 患儿的运动功能。标准的定时功能测试包括, 独立行走期: 10 m 步行 / 跑步测试、6 min 步行测试、从卧位到站立位的时间、爬 4 级楼梯时间、从椅子上站起来的时间、穿衬衫时间。非独立行走期: 早期非独走期可使用穿衬衫的时间, 晚期非独走阶段不适合使用定时测试^[17, 26]。运动功能量表包括, 独立行走期: Vignos 下肢量表和 NSAA。非独立行走期: Brooke 上肢量表、上肢运动功能量表、Vignos 量表、Egen 分类功能评估、Hammersmith 运动量表和运动功能评估量

表^[17,75]。1~42月龄的婴幼儿可采用 Bayley III 婴儿发育量表评估是否有早期发育迟缓^[26]。

2.5 临床问题 5: 如何评估 GC 治疗后 DMD 患者的肌力?

推荐意见 5: 建议每 6 个月进行 1 次肌力检查, 可选择徒手肌力检查(改良 11 级肌力法)或定量肌力测试(握力器)进行评定[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。

【说明】英国医学研究理事会经典 5 级分级法中 3~5 级之间的 4 级评估, 因其“中等阻力”或“次最大阻力”的主观描述, 在临床评估中存在较大的误差性。本指南建议使用改良 11 级肌力法对 DMD 患者进行徒手肌力检查^[76-78]。检查范围包括平卧位屈颈、肩关节内收和外展、肘关节屈和伸、腕关节屈和伸、髋关节屈和伸、髋关节内收和外展、膝关节屈和伸、踝关节屈和伸^[17,78]。握力是一种敏感和连续的结果, 测量易于标准化, 适用于 DMD 的所有阶段^[79]。使用握力器进行定量肌力测试, 可作为肌力评估的次要结果^[80]。有条件者可结合握力器行定量肌力测试。

2.6 临床问题 6: 如何评估 GC 治疗后 DMD 患者的肺功能?

推荐意见 6: ①可独走阶段, 每 12 个月进行 1 次 FVC 检查; 不能独走阶段, 每 6 个月进行 1 次呼吸功能的评估, 包括 FVC、最大吸气压/最大呼气压、咳嗽峰值流速、呼气末 CO₂ 分压或经皮 CO₂ 分压、血氧饱和度[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。②GC 治疗致体重明显增加、有睡眠呼吸障碍症状和不能配合肺功能测试的患者, 需进行二氧化碳图睡眠监测[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 94.4%(17/18)]。

【说明】从 5~6 岁时开始进行连续的肺功能监测对 DMD 患者的呼吸管理至关重要。一方面, 在没有呼吸困难的情况下, 也可能发生 FVC 的恶化, 除非定期测量肺功能, 否则无法识别。另一方面, FVC 随时间的变化率存在较大的个体差异, 因此有必要对 FVC 进行连续测量, 以表征每个患者的呼吸功能特征及变化轨迹^[15]。睡眠呼吸紊乱和夜间通气不足是呼吸系统受累的早期表现。只要患者有体重过度增加或出现睡眠呼吸暂停的症状和体征时, 有条件的医院均需进行二氧化碳图睡眠监测^[15,17,81-82]。

2.7 临床问题 7: 如何评估 GC 治疗后 DMD 患者的心功能?

推荐意见 7: 每年进行 1 次心脏评估, 包括心脏体格检查、心电图、超声心动图检查(适用年龄<6~7岁)、心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI; 适用年龄≥6~7岁, 在有条件的医院实施); 有心血管症状的患者, 在心脏科专家建议的基础上增加评估频率; 当常规心电图出现异常时, 应定期进行动态心电图监测[证据等级极

低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。

【说明】对于 DMD 患者, 需早期诊断并治疗心肌病, 以改善生存质量和尽量延长生命^[83]。首次就诊时建议进行心脏评估, 最好是心血管专科医生进行^[32]。心脏评估, 包括体格检查、心电图、超声心动图和心脏 MRI^[84]。既往的指南及专家共识建议^[15,17], 每年进行 1 次心脏评估, 有心血管症状时, 结合心脏科专家的建议增加评估频率。超声心动图可有效检测 LVEF, 无需镇静, 且费用远低于心脏 MRI。但目前共识指南认为心脏 MRI 在敏感度上高于心脏超声, 将心脏 MRI 视为首选的无创影像学检查^[15]。由于需要镇静可能会限制其在年幼儿童中的应用。本指南推荐患儿 6~7 岁前使用超声心动图, 此后可能不太需要镇静, 改为心脏 MRI^[15,17]。

2.8 临床问题 8: 如何监测和预防患者的肥胖症和库欣貌的出现? 如何干预? 何时需减药或停药、更换治疗方案?

推荐意见 8: ①GC 治疗前应强调存在体重增加的风险, 积极引导饮食控制[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。②至少每 6 个月(建议每次就诊时)测量 1 次身高和体重。体重指数建议控制在第 10 和第 85 百分位数之间[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。③如果体重过度增加(12 个月内超过正常身高体重的 20%), 建议将 GC 减量(减量方式见 2.2.2), 也可考虑从泼尼松改为地夫可特[证据等级低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。

【说明】肥胖是 DMD 患者停药的主要原因, 预防肥胖对 DMD 患者的长期治疗至关重要^[51]。因为运动在 DMD 患者中的实用价值有限, 预防和治疗 DMD 患者肥胖的主要措施是调整 GC 剂量和种类以及饮食控制。因肥胖有高度遗传性, 有肥胖家族史的 DMD 患者优选地夫可特而非泼尼松^[49,51]。DMD 的早期活动阶段是能量摄入最高的阶段, 也是实施肥胖预防策略、改善饮食行为和食物选择的关键时期^[85]。至少每 6 个月(建议每次就诊时)测量患者的身高和体重, 如果 12 个月内体重增长超过正常身高体重的 20%, 建议将 GC 进行减量(减量方式见 2.2.2)或更换为地夫可特^[14,17,86]。

2.9 临床问题 9: 如何监测患者的生长发育情况? 如何干预?

推荐意见 9: ①至少每 6 个月测量 1 次身高, 身高增长速度每年<4 cm 或身高低于同年龄、同性别健康儿童第 3 百分位数时, 建议进行内分泌评估, 并由多学科专家评估使用生长激素潜在的利弊后, 再决定是否使用生长激素[证据等级低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。②9 岁开始每 6 个月进行 1 次 Tanner 分期, 以评估患者的青春期状态。明确性腺功能减退后, >14 岁(未服用 GC)或>12 岁(服用 GC)的患者可考虑睾酮替代治疗[证据等

级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】GC 治疗的 DMD 患者比未经 GC 治疗的 DMD 男性患者矮,并且随着 GC 治疗时间延长,生长停滞更加明显^[87]。研究发现,较晚丧失行走能力的患者比较早丧失行走能力的患者明显更矮。在下肢无力的情况下,身材矮小可能赋予生物力学优势,这可能是 GC 延迟 DMD 患者丧失行走能力年龄的机制之一^[88-89]。一项 39 例 DMD 患者的队列研究^[90]显示,使用生长激素后身高增长速度从每年(1.3±0.2)cm 增加到每年(5.2±0.4)cm,生长激素可改善 DMD 患者中 GC 诱导的生长障碍,且没有观察到对神经肌肉和心肺功能的有害影响。既往指南和专家共识^[17,91]建议,DMD 患者中身材矮小和生长障碍的管理应个体化,以满足每个患者的需求。另一项队列研究^[92]分析了 14 例接受睾酮治疗(平均年龄 14.5 岁)的 DMD 患者数据,8 例在平均 3.1 年后完成了治疗。治疗前与治疗后,平均睾丸体积分别为 2.4 mL 和 3.9 mL,平均睾酮浓度分别为<1.0 nmol/L 和 5.4 nmol/L,中位身高增长速度分别为每年 0.45 cm 和每年 3.6 cm,平均身高增加了 14.2 cm。明确性腺功能减退症的 DMD 患者,应考虑使用睾酮替代疗法,这不仅是为了诱导男性第二性征^[14],也是为了改善青春期骨骼成熟发育和骨矿化^[93]。

2.10 临床问题 10:如何监测患者的精神行为状态?如何干预?何时需减药或停药、更换治疗方案?

推荐意见 10:①在 GC 治疗的最初 6 周需密切关注认知及精神行为的变化,出现影响家庭或学校生活的行为变化时可减少 GC 剂量,严重者可能需要停用 GC[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。②根据患者情况定期进行认知功能评估,必要时可进行注意缺陷多动障碍与孤独症谱系障碍的筛查、评估,或转介至心理专科医师行专业心理咨询[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】在 GC 治疗前应评估基线的认知功能、精神行为和注意缺陷多动障碍的情况,并确定是否应该进行治疗。行为异常大多出现在 GC 治疗的前 6 周,随着时间的推移会减轻,通常不需要药物调整^[75,94]。如果出现行为变化,但不会破坏家庭或学校生活时,可考虑提供儿童心理支持;当行为改变对家庭或学校生活造成破坏时,则将进行 GC 剂量调整^[48](减量方式见 2.2.2),严重者甚至停用 GC^[95]。既往指南推荐神经心理学评估包括认知功能、智力、语言功能等,必要时还应进行注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障碍的筛查,或由心理专科医师进行心理咨询^[17]。

2.11 临床问题 11:如何监测和预防出现免疫抑制?出现感染时的干预措施(包含疫苗接种)?何时需减药或停药、更换治疗方案?

推荐意见 11:GC 治疗之前,需要完成儿童计划免疫接种,尤其是水痘疫苗、麻疹疫苗等,同时应排除潜在结

核感染。GC 治疗期间,每年推荐使用灭活流感和肺炎球菌疫苗[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】DMD 患者在开始 GC 治疗前,需告知父母有严重感染的风险,需要及时识别并处理轻症感染。就医时家长需告知医务人员,患儿正在服用 GC,确保 GC 不会突然停用^[75]。GC 治疗会增加感染风险,在 GC 治疗之前,需要完成儿童计划免疫接种,尤其是水痘疫苗、麻疹疫苗等,同时应排除潜在结核感染^[16,94,96]。接受低至中等剂量 GC(即儿童泼尼松剂量每日<1 mg/kg 或成人每日<40 mg)治疗的慢性疾病患者,对肺炎球菌疫苗和流感疫苗的应答大多是充分的。既往指南推荐使用 GC 的 DMD 患者每年接种灭活流感和肺炎球菌疫苗^[15,17]。

2.12 临床问题 12:如何监测和预防高血压?如何干预?

推荐意见 12:①每次就诊时监测血压,如果血压高于同性别同身高正常儿童血压第 99 百分位,则可减少盐的摄入、减轻体重,若无效可考虑服用血管紧张素转换酶抑制剂或 β 受体阻滞剂[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。②GC 减量的指标为舒张压增长比正常年龄组上限值超出 10 mmHg,或低盐饮食 1 个月后,收缩压增长比最后一次超出 15 mmHg;停用 GC 的指标为收缩压超过第 97 百分位 15~30 mmHg,或舒张压超过第 97 百分位 10~30 mmHg[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】高血压中有 20% 见于医源性库欣综合征患者,这是一种剂量相关的不良反应^[97]。DMD 患者在接受 GC 治疗前应评估基础血压水平,开始 GC 治疗后,每次就诊时应监测血压,如果血压高于同性别同身高正常儿童血压第 99 百分位,应先控制饮食和体重,若无效可考虑服用血管紧张素转换酶抑制剂或 β 受体阻滞剂^[26,75,86,94]。舒张压比正常年龄组上限值超出 10 mmHg;低盐饮食 1 个月后,收缩压增长比最后 1 次超出 15 mmHg 时,建议减少 GC 剂量^[86]。部分学者建议,当收缩压超过第 97 百分位 15~30 mmHg,或舒张压超过第 97 百分位 10~30 mmHg 时,可能需要停用 GC^[95]。

2.13 临床问题 13:如何监测糖耐量情况?如何干预?

推荐意见 13:①每次门诊时应询问有无多饮、多尿的情况,如有则需进行尿液常规检查;如果尿糖阳性,则需测定空腹或餐后血糖;如果血糖异常,则需至内分泌专科就诊[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。②若饮食控制后,空腹血糖仍>100 g/dL 则需考虑减少 GC 剂量[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】长期使用 GC 会增加超重、胰岛素抵抗和患 2 型糖尿病的风险。门诊时应询问有无多尿、多饮的情况,必要时进行尿糖、空腹或餐后血糖测定;如果血糖异

常,则需内分泌专科就诊^[26]。若饮食控制后,空腹血糖仍 >100 g/dL,需考虑将 GC 分阶段减量(泼尼松至少每日 ≥ 0.3 mg/kg 的最小有效剂量),也可以尝试隔日给药、周末给药、间歇给药方式^[86]。

2.14 临床问题 14: 如何监测和预防白内障? 如何干预? 何时需减药或停药、更换治疗方案?

推荐意见 14: ①建议服用泼尼松和伐莫洛龙者每年进行眼科检查,服用地夫可特者每半年进行眼科检查,包括视力、眼压、角膜、晶状体、眼底等[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。②如果白内障发展到影响视力,可考虑将地夫可特换为泼尼松[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。③视力严重受损者,可采用晶状体替代治疗[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】长期使用 GC 可引起眼压升高和晶体混浊^[11,98-99]。在 514 例接受 GC 治疗的 DMD 患者的研究中^[100],白内障患病率为 22.4%,白内障形成的平均年龄为 (12.9 ± 4.1) 岁。开始 GC 治疗到首次发现白内障的平均时间为 (6.5 ± 3.6) 年。地夫可特组白内障发生率是泼尼松组的 2.4 倍。7 例接受白内障手术和 1 例高眼压的患者均使用的是地夫可特。国内对 103 例使用 GC 的 DMD 患者的回顾性队列研究^[99]显示,服用地夫可特(11 例)与服用泼尼松(92 例)的患者白内障的发生率分别为 27.3%(3/11)和 10.9%(10/92)。高眼压的发生率分别为 27.3%(3/11)和 22.8%(21/92),差异无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析提示,GC 种类与 GC 使用时间是引起白内障的独立危险因素,并且服用地夫可特更易诱发白内障。地夫可特在眼内房水中分布更多可能是其较泼尼松更易导致白内障的原因^[87]。

2.15 临床问题 15: 如何监测和预防 GC 相关性消化道症状? 如何干预?

推荐意见 15: ①GC 治疗前需询问有无胃炎病史,告知父母发生消化道溃疡和穿孔的风险;GC 治疗期间,监护人应注意患儿有无反酸、腹痛、大便颜色异常等症状,如有上述症状需及时就医[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。②发生胃炎或胃食管反流症状,可使用 H2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂和抗酸剂,治疗无效时可考虑减少 GC 剂量甚至停用 GC[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】目前的研究认为,长期使用 GC 会增加胃食管反流、消化性溃疡、胃肠道出血和胃肠道穿孔的风险,并且溃疡的发生率与类固醇的剂量直接相关^[14,101-103]。GC 还可能掩盖严重胃肠道疾病的症状,从而增加 GC 相关的乙状结肠憩室脓肿穿孔的风险^[104]。长期使用 GC 也有潜在的肝脂肪变性风险,但通常程度轻微^[105]。联用 GC 和非甾体抗炎药的胃肠道不良反应风险是单用非甾体抗炎

药的近 2 倍^[106-107],因此使用 GC 治疗期间,应避免使用非甾体抗炎药。发生胃炎或胃食管反流症状时,可使用 H2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂,胃黏膜保护剂或抗酸剂;若上述治疗无效,考虑减少 GC 剂量^[14,17,75],若胃肠道症状仍无法控制,可考虑停用 GC^[95]。饮食方法包括少吃、多餐和减少脂肪摄入^[14]。

2.16 临床问题 16: 如何监测和预防骨质疏松、脊柱骨折? 如何干预? 何时需减药或停药、更换治疗方案?

推荐意见 16: ①每次就诊应询问是否有腰痛或发生过骨折,并需进行血清钙、磷、镁、碱性磷酸酶及甲状旁腺功能的基线测定,每年对骨密度、血清钙、维生素 D 水平进行 1 次评估[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。②使用 GC 的患者,每 1~2 年进行 1 次脊柱正侧位 X 线检查;未使用 GC 者每 2~3 年进行 1 次。如果出现背痛或 12 个月内连续测量脊柱骨密度 Z 评分下降 ≥ 0.5 个标准差,则需进行胸腰段脊柱正侧位片检查。一旦出现椎体压缩性骨折和或长骨骨折,则应由骨科专家处理[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。③推荐静脉注射(而非口服)双膦酸盐作为治疗 DMD 患者骨质疏松症的一线疗法[证据等级中,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。④静脉注射双膦酸盐治疗的适应证:存在低创伤性椎体骨折或长骨骨折[证据等级低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】DMD 患者骨质疏松的治疗目标是识别和治疗骨脆性的早期迹象,以更好地保持椎体的高度。Landfeldt 等^[108]的系统评价纳入 19 篇文献,共计 12 个国家 1 010 例儿童和成人。结果表明,在进行 GC 治疗的 DMD 患者中,双膦酸盐可显著增加腰椎骨密度的 Z 评分。但由于缺乏对照以及样本量较小,双膦酸盐可降低骨折风险的证据尚无定论或质量较低。GC 治疗的 DMD 患者需每年评估血清 25-羟-维生素 D 水平及每日摄入的钙总量,若患者 25-羟-维生素 D <30 ng/mL,需要补充维生素 D,如果饮食中的钙含量不足需要额外补充^[73]。对于无法行走的患者,建议适当站立,从而使骨骼对钙的吸收更有效,防止骨折^[109]。若患儿的骨质疏松症难以控制,可减少 GC 剂量(减量方式见 2.2.2)。

2.17 临床问题 17: 如何监测和预防 GC 相关股骨头无菌性坏死?

推荐意见 17: ①患者出现髋部、臀部、膝关节或腹股沟区疼痛时,需警惕股骨头无菌性坏死,应进行双髋关节 MRI 检查[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。②应避免撞击性和对抗性运动[证据等级极低,推荐强度为弱推荐,共识率 100%(18/18)]。

【说明】GC 相关股骨头无菌性坏死与 GC 的剂量和用药时间呈正相关,GC 平均日剂量每增加 10 mg,骨坏死发生风险增加 4.6 倍。GC 日剂量超过 20 mg、持续 30 d 或更

长、总剂量超过 2000 mg 的患者应列为骨坏死的高危人群。绝大多数骨坏死发生在应用 GC 后的 1 年之内, 2 年内是高风险期^[110]。激素性股骨头无菌性坏死早期无任何症状, 一旦出现症状即已无法逆转^[111]。MRI 诊断骨坏死的敏感性高达 100%^[112]。MRI 可检出病程早期改变, 此时 X 线或其他检查常无异常^[113]。GC 治疗的患者应避免撞击性和对抗性运动, 当出现髋部、臀部或腹股沟区疼痛时, 需警惕股骨头无菌性坏死, 应进行双髋关节 MRI 检查^[114]。

2.18 临床问题 18: 应用不同种类 GC 治疗时是否需要预防低血钾? 如何监测血钾?

推荐意见 18: GC 治疗期间应注意补钾, 定期监测血钾, 特别是存在感染和创伤的情况下应积极监测血钾[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。

【说明】长期使用 GC 可导致低钾血症, 这可能与骨骼肌细胞 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性增加, 更多 K^+ 由细胞外进入细胞内有关^[115]。同时, GC 能作用于肾远曲小管, 使得钾随尿的排泄增加^[116]。既往共识指南建议^[16, 40], GC 治疗期间应定期监测血钾, 特别是存在感染和创伤的情况下应积极监测血钾。补钾方式通常选择口服氯化钾或枸橼酸钾。

2.19 临床问题 19: 如何监测和预防血尿? 如何干预?

推荐意见 19: ①DMD 患者应避免过多肌肉伸缩动作(如下楼梯、蹲起、蹦跳)和对抗高阻力动作。应询问运动后有无尿色改变, 尿色异常时应进行尿液常规检查[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。②血尿较轻的患者, 应增加液体摄入量和监测肾功能; 病情严重者, 可参照严重横纹肌溶解的治疗指南[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。

【说明】DMD 患者运动时肌肉承受更大的机械应力, 导致进一步的肌纤维损伤和随之而来的肌红蛋白尿。大多数的肌红蛋白尿发作与体育锻炼有关, 应及时与尿路感染相鉴别。DMD 患者有深色、茶色或可乐色尿史, 尿联苯胺试纸阳性, 但显微镜下无红细胞、白细胞或细菌时, 应考虑为肌红蛋白尿^[117]。轻者应增加液体摄入量和监测肾功能; 病情严重者, 可参照严重横纹肌溶解的治疗指南^[117-118]。使用双膦酸盐治疗骨质疏松时有发生横纹肌溶解症伴肌红蛋白尿的风险, 且存在剂量依赖性, 使用双膦酸盐的 DMD 患者需警惕^[108]。

2.20 临床问题 20: GC 治疗 DMD 患者的疗程

推荐意见 20: 只要不良反应可以耐受, 应终生使用 GC 治疗[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 100%(18/18)]。

【说明】目前的研究显示, 在不能行走的 DMD 患者中使用 GC 可预防脊柱侧凸和改善心肺功能^[41-45]。既往指南与专家共识^[14, 16]建议, 使用 GC 应长期坚持, 不能随意

减停; GC 减停应遵循 PJ Nicholoff 激素减停协议^[65]。

2.21 临床问题 21: 过渡到成人期的 DMD 患者如何进行 GC 管理?

推荐意见 21: 建议从 16 岁开始进行医疗保健规划, 神经科医生与患者和家属共同决定成年后是否继续使用 GC 以及剂量方案, GC 通常需要减量, 同时应注意药物不良反应的持续监测[证据等级极低, 推荐强度为弱推荐, 共识率 94.4%(17/18)]。

【说明】16~18 岁是 DMD 患者从儿童过渡到成人的关键时期。一些过渡过程的医疗保健规划甚至应该从 14 岁就开始^[119]。成年后是否继续使用 GC, 以及剂量是多少, 由神经科医生与患者和家属共同商议决定。约翰霍普金斯医学院神经内科团队随访了 23 例年龄 19~38 岁的 DMD 患者^[120], 其中 6 例继续使用低至中等剂量的泼尼松, 但没有人能够耐受和维持最初在可独立行走时使用的每日 0.75 mg/kg 的剂量。6 例患者服用泼尼松平均剂量为每日 0.33 mg/kg, 并且有 4 例患者采用隔日治疗方案。停止泼尼松治疗最常见的原因是体重过度增加。

3 总结与展望

本指南制订也存在一定的局限性, GC 不良反应相关的临床问题缺少大规模、多中心高质量的 RCT 研究, 因此证据质量较低, 不能作出强推荐意见。这些也是未来研究值得关注的方向。此外, 本指南纳入国内的研究证据有限, 证据质量整体偏低, 供临床医师和护理人员参考, 并审慎使用各条推荐意见。本指南发表后, 将通过推广应用实践和研究, 不断完善指南建议, 更好地促进我国 DMD 患者的治疗与管理。

利益冲突声明: 参与本指南制订的所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔人: 方雨(四川大学华西第二医院)、王安琪(四川大学华西第二医院)、李旭(四川大学华西医院)、黄利波(四川大学华西医院)、易秋莎(四川大学华西第二医院)

指南指导委员会成员(按姓名汉语拼音排序): 罗蓉(四川大学华西第二医院/四川省儿童医院)、秦炯(北京大学人民医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、唐久来(安徽医科大学第一附属医院)、王艺(复旦大学附属儿科医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、张伶俐(四川大学华西第二医院)

指南专家组成员(按姓名汉语拼音排序): 蔡浅云(四川大学华西第二医院/四川省儿童医院)、洪思琦(重庆医科大学附属儿童医院)、胡君(福建医科大学附属协和医院)

院)、黄亮(四川大学华西第二医院)、李文辉(复旦大学附属儿科医院)、刘艳(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、毛姗姗(浙江大学医学院附属儿童医院)、邱文娟(上海交通大学医学院附属新华医院)、孙丹(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院)、汤春辉(云南省第一人民医院)、王华(中国医科大学盛京医院)、王纪文(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、王家勤(新乡医学院第三附属医院)、杨欣伟(空军军医大学第一附属医院)、杨志仙(北京大学人民医院)、张玉琴(天津市儿童医院)、朱登纳(郑州大学附属第三附属医院)、朱雯华(复旦大学附属华山医院)

指南秘书组成员(按姓名汉语拼音排序):陈小璐(四川大学华西第二医院/四川省儿童医院)、方雨(四川大学华西第二医院)、黄利骏(四川大学华西医院)、李旭(四川大学华西医院)、王安琪(四川大学华西第二医院)、易秋莎(四川大学华西第二医院)

指南外审组成员(按姓名汉语拼音排序):戴毅(中国医学科学院北京协和医院)、马艳艳(青海大学附属医院)、熊晖(北京大学第一医院)、张成(中山大学附属第一医院)、邹燕(国家卫健委科学技术研究所)

参 考 文 献

- [1] EMERY AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: a world survey[J]. *Neuromuscul Disord*, 1991, 1(1): 19-29.
- [2] 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.
- [3] POYSKY J, Behavior in DMD Study Group. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA[J]. *Neuromuscul Disord*, 2007, 17(11/12): 986-994.
- [4] CHIANG DY, ALLEN HD, KIM JJ, et al. Relation of cardiac dysfunction to rhythm abnormalities in patients with Duchenne or Becker muscular dystrophies[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(8): 1349-1354.
- [5] ISHIKAWA Y, MIURA T, ISHIKAWA Y, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio - respiratory interventions[J]. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(1): 47-51.
- [6] ROBERTS TC, WOOD MJA, DAVIES KE. Therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(11): 917-934.
- [7] PETROF BJ, SHRAGER JB, STEDMAN HH, et al. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(8): 3710-3714.
- [8] ADCOCK IM. Glucocorticoids: new mechanisms and future agents[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2003, 3(3): 249-257.
- [9] SAMARASINGHE RA, WITCHELL SF, DEFRANCO DB. Cooperativity and complementarity: synergies in non - classical and classical glucocorticoid signaling[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(15): 2819-2827.
- [10] MUNTONI F, FISHER I, MORGAN JE, et al. Steroids in Duchenne muscular dystrophy: from clinical trials to genomic research[J]. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12(Suppl 1): S162-165..
- [11] MOXLEY RT 3rd, ASHWAL S, PANDYA S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society[J]. *Neurology*, 2005, 64(1): 13-20.
- [12] VESTERGAARD P, GLERUP H, STEFFENSEN BF, et al. Fracture risk in patients with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy[J]. *J Rehabil Med*, 2001, 33(4): 150-155.
- [13] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 中华医学会儿科学分会神经学组, 中华医学会儿科学分会儿童药物专业委员会. 糖皮质激素在八种儿童神经系统疾病中的应用分析[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(10): 847-852.
- [14] BIRNKRAANT 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.
- [15] BIRNKRAANT DJ, BUSHBY K, BANN CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(4): 347-361.
- [16] 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.
- [17] 北京医学会罕见病分会, 北京医学会神经内科学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.
- [18] Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust[M]//Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al. Washington: National Academies Press, 2011.
- [19] SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10.
- [20] HIGGINS JPT, ALTMAN DG, GØTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [21] WELLS GA, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle -

- Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. [2020-01-19]. <https://www.ohri.ca/programs/clinical-epidemiology/oxford.asp>.
- [22] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [23] BROUWERS MC, KERKVLIT K, SPITHOFF K, et al. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. *BMJ*, 2016, 352: i1152.
- [24] CHEN YL, YANG KH, MARUŠIC A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.
- [25] YAO XM, MA JH, WANG Q, et al. A comparison of AGREE and RIGHT: which clinical practice guideline reporting checklist should be followed by guideline developers?[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 35(3): 894-898.
- [26] BUSHBY K, FINKEL R, BIRNKRANT DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 77-93.
- [27] 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.
- [28] WEIN N, ALFANO L, FLANIGAN KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(3): 723-742.
- [29] MDLABEYTIÁ, VRY J, KIRSCHNER J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives[J]. *Acta Myol*, 2012, 31(1): 4-8.
- [30] 张成, 李欢. Duchenne 型肌营养不良症治疗研究进展及应用前景[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(7): 480-493.
- [31] ARAUJO APQC, CARVALHO AASD, CAVALCANTI EBU, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75(8): 104-113.
- [32] ARAUJO APQC, SAUTE JAM, FORTES CPDD, et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2023, 81(1): 81-94.
- [33] MARY P, SERVAIS L, VIALLE R. Neuromuscular diseases: diagnosis and management[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2018, 104(1S): S89-S95.
- [34] CONNOLLY AM, ZAIDMAN CM, GOLUMBEK PT, et al. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59(6): 650-657.
- [35] RICOTTI V, RIDOUT DA, SCOTT E, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(6): 698-705.
- [36] KIM S, ZHU Y, ROMITTI PA, et al. Associations between timing of corticosteroid treatment initiation and clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(8): 730-737.
- [37] MERLINI L, CICOGNANI A, MALASPINA E, et al. Early prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2003, 27(2): 222-227.
- [38] BROOKE MH, FENICHEL GM, GRIGGS RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history[J]. *Muscle Nerve*, 1983, 6(2): 91-103.
- [39] PEVERELLI L, TESTOLIN S, VILLA L, et al. Histologic muscular history in steroid-treated and untreated patients with Duchenne dystrophy[J]. *Neurology*, 2015, 85(21): 1886-1893.
- [40] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经生理学组. 中国假肥大型肌营养不良症诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1): 17-20.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] YILMAZ Ö, KARADUMAN A, TOPALOĞLU H. Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis[J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11(8): 541-544.
- [44] MCDONALD CM, MAYER OH, HOR KN, et al. Functional and clinical outcomes associated with steroid treatment among non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy1[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2023, 10(1): 67-79.
- [45] BUTTERFIELD RJ, KIRKOV S, CONWAY KM, et al. Evaluation of effects of continued corticosteroid treatment on cardiac and pulmonary function in non-ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy from MD STARnet[J]. *Muscle Nerve*, 2022, 66(1): 15-23.
- [46] KOEKS Z, BLADEN CL, SALGADO D, et al. Clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy: a study of 5345 patients from the TREAT-NMD DMD global database[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2017, 4(4): 293-306.
- [47] BARBER BJ, ANDREWS JG, LU ZQ, et al. Oral corticosteroids and onset of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(4): 1080-1084.e1.
- [48] 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.
- [49] 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.

- [50] 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.
- [51] KARIMZADEH P, GHAZAVI A. Comparison of deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Iran J Child Neurol*, 2012, 6(1): 5-12.
- [52] ELHALAG RH, MOTAWEA KR, TALAT NE, et al. Efficacy of vamorolone in treatment of Duchene muscle dystrophy. A meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1107474.
- [53] 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.
- [54] US FDA. FDA approves drug to treat Duchenne muscular dystrophy[EB/OL]. [2017 - 02 - 09]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-treat-duchenne-muscular-dystrophy>.
- [55] KEAM SJ. Vamorolone: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(1): 111-117.
- [56] 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.
- [57] KOCHAR GS, SONDI V, KABRA SK, et al. Intermittent versus daily regimen of prednisolone in ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized, open-label trial[J]. *Muscle Nerve*, 2022, 65(1): 60-66.
- [58] BEENAKKER EAC, FOCK JM, VAN TOL MJ, et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(1): 128-132.
- [59] PARENTE L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, 18(1): 1.
- [60] REDDY C, PATIL AN, SUTHAR R, et al. Deflazacort dose optimization and safety evaluation in Duchenne muscular dystrophy (DOSE): a randomized, double-blind non-inferiority trial[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2022, 38: 77-84.
- [61] 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.
- [62] HOFFMAN EP, SCHWARTZ BD, MENGLE-GAW LJ, et al. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function[J]. *Neurology*, 2019, 93(13): e1312-e1323.
- [63] AGAMREE (vamorolone) oral suspension[EB/OL]. [2024 - 10 - 25]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215239s000lbl.pdf.
- [64] LAMB MM, CAI B, ROYER J, et al. The effect of steroid treatment on weight in nonambulatory males with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176(11): 2350-2358.
- [65] KINNETT K, NORITZ G. The PJ Nicholoff steroid protocol for Duchenne and Becker muscular dystrophy and adrenal suppression[J]. *PLoS Curr*, 2017, 9: ecurrents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e.
- [66] MUNTONI F, BUSHBY K, MANZUR AY. Muscular dystrophy campaign funded workshop on management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy 24 January 2005, London, UK[J]. *Neuromuscul Disord*, 2006, 16(3): 210-219.
- [67] BERVEN S, BRADFORD DS. Neuromuscular scoliosis: causes of deformity and principles for evaluation and management[J]. *Semin Neurol*, 2002, 22(2): 167-178.
- [68] CASSAR - PULLICINO VN, EISENSTEIN SM. Imaging in scoliosis: what, why and how?[J]. *Clin Radiol*, 2002, 57(7): 543-562.
- [69] ARCHER JE, GARDNER AC, ROPER HP, et al. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis[J]. *J Spine Surg*, 2016, 2(3): 185-194.
- [70] HSU JD, QUINLIVAN R. Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy (DMD)[J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(8): 611-617.
- [71] CONNOLLY AM, KIM HJ, BRIDWELL KH. Corticosteroids can reduce the severity of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(12): e86.
- [72] KING WM, RUTTENCUTTER R, NAGARAJA HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neurology*, 2007, 68(19): 1607-1613.
- [73] 胡静. 抗肌萎缩蛋白病[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(6): 498-506.
- [74] NARAYANASWAMI P, DUBINSKY R, WANG D, et al. Quality improvement in neurology: muscular dystrophy quality measures[J]. *Neurology*, 2015, 85(10): 905-909.
- [75] MOXLEY RT 3rd, PANDYA S, CIAFALONI E, et al. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management[J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(9): 1116-1129.
- [76] HENRICSON EK, ABRESCH RT, CNAAN A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(1): 55-67.
- [77] 王盛, 姜文君. 徒手肌力检查发展史及分级进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(6): 666-669.
- [78] FLORENCE JM, PANDYA S, KING WM, et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures[J]. *Phys Ther*, 1984, 64(1): 41-45.
- [79] HOGREL JY, DECOSTRE V, LEDOUX I, et al. Normalized grip strength is a sensitive outcome measure through all stages of Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Neurol*, 2020, 267(7): 2022-

- 2028.
- [80] MERLINI L. Measuring muscle strength in clinical trials[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12): 1146.
- [81] 张淑, 吴士文. 杜氏型肌营养不良症治疗进展[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(9): 897-903.
- [82] LEE BH. The dystrophinopathies[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(6): 1678-1697.
- [83] MCNALLY EM, KALTMAN JR, BENSON DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy[J]. *Circulation*, 2015, 131(18): 1590-1598.
- [84] SHIH JA, FOLCH A, WONG BL. Duchenne muscular dystrophy: the heart of the matter[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(3): 57-66.
- [85] BILLICH N, EVANS M, TRUBY H, et al. The association between dietary factors and body weight and composition in boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2022, 35(5): 804-815.
- [86] 李婷婷, 邹丽萍. 糖皮质激素治疗 Duchenne 肌营养不良的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(11): 1182-1185.
- [87] BIGGAR WD, SKALSKY A, MCDONALD CM. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2022, 9(4): 463-476.
- [88] BIGGAR WD, GINGRAS M, FEHLINGS DL, et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Pediatr*, 2001, 138(1): 45-50.
- [89] BODOR M, MCDONALD CM. Why short stature is beneficial in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(3): 336-342.
- [90] RUTTER MM, COLLINS J, ROSE SR, et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure[J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22(12): 1046-1056.
- [91] BIANCHI ML, BIGGAR D, BUSHBY K, et al. Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(4): 298-303.
- [92] WOOD CL, CHEETHAM TD, GUGLIERI M, et al. Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(6): 371-376.
- [93] ANNEXSTAD EJ, BOLLERSLEV J, WESTVIK J, et al. The role of delayed bone age in the evaluation of stature and bone health in glucocorticoid treated patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2019, 2019: 4.
- [94] ZHANG TY, KONG XD. Recent advances of glucocorticoids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 447.
- [95] SEJERSON T, BUSHBY K, TREAT - NMD EU Network of Excellence. Standards of care for Duchenne muscular dystrophy: brief TREAT - NMD recommendations[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 652: 13-21.
- [96] 高洪杰, 付溪, 罗小平. 进行性肌营养不良的糖皮质激素治疗现状及进展[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(6): 476-479.
- [97] WHITWORTH JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension[J]. *Kidney Int*, 1987, 31(5): 1213-1224.
- [98] CAPLAN A, FETT N, ROSENBACH M, et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(2): 201-207.
- [99] 赵爽, 陈阿楠, 王少霞, 等. Duchenne 型肌营养不良患者长期服用激素对白内障和眼压的影响[J]. *武警医学*, 2021, 32(6): 480-485.
- [100] RICE ML, WONG B, HORN PS, et al. Cataract development associated with long-term glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy patients[J]. *J AAPOS*, 2018, 22(3): 192-196.
- [101] MESSER J, REITMAN D, SACKS HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease[J]. *N Engl J Med*, 1983, 309(1): 21-24.
- [102] GLENN F, GRAFE WR Jr. Surgical complications of adrenal steroid therapy[J]. *Ann Surg*, 1967, 165(6): 1023-1034.
- [103] STERIOFF S, ORRINGER MB, CAMERON JL. Colon perforations associated with steroid therapy[J]. *Surgery*, 1974, 75(1): 56-58.
- [104] MPOFU S, MPOFU CMA, HUTCHINSON D, et al. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and sigmoid diverticular abscess perforation in rheumatic conditions[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(5): 588-590.
- [105] DOURAKIS SP, SEVASTIANOS VA, KALIOPI P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(4): 1074-1075.
- [106] GABRIEL SE, JAAKKIMAINEN L, BOMBARDIER C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(10): 787-796.
- [107] STRANGFELD A, RICHTER A, SIEGMUND B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 504-510.
- [108] LANDFELDT E, PHUNG K, ZAMAN F, et al. Bisphosphonates in glucocorticoid-treated patients with Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and grading of the evidence[J]. *Neurology*, 2024, 102(2): e207948.
- [109] 杨茹莱. 杜氏肌营养不良临床特点及诊治进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(3): 233-235.
- [110] 赵德伟. 规范激素的临床应用, 预防及早期治疗激素性股骨头坏死[J]. *中华骨科杂志*, 2019, 39(23): 1421-1423.
- [111] ZHAO DW, YU M, HU K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(21): 2843-2850.

- [112] MARKISZ JA, KNOWLES RJ, ALTCHER DW, et al. Segmental patterns of avascular necrosis of the femoral heads: early detection with MR imaging[J]. Radiology, 1987, 162(3): 717-720.
- [113] FU WM, LIU BY, WANG BJ, et al. Early diagnosis and treatment of steroid - induced osteonecrosis of the femoral head[J]. Int Orthop, 2019, 43(5): 1083-1087.
- [114] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 股骨头坏死临床诊疗规范[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(1): 49-54.
- [115] 王焕. 大剂量使用糖皮质激素时预防补钾现状及建议[J]. 药品评价, 2023, 20(1): 55-57.
- [116] 兰秀英, 朱晓艳, 潘淑静. 甲泼尼龙联合氯化钾治疗小儿肾病综合征临床疗效观察[J]. 河北医学, 2013, 19(10): 1560-1561.
- [117] GARROOD P, EAGLE M, JARDINE PE, et al. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy[J]. Neuromuscul Disord, 2008, 18(1): 71-73.
- [118] KODADEK L, CARMICHAEL II SP, SESHADRI A, et al. Rhabdomyolysis: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee clinical consensus document[J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2022, 7(1): e000836.
- [119] WASILEWSKA E, MAŁGORZEWICZ S, SOBIERAJSKA-REK A, et al. Transition from childhood to adulthood in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(9): 426.
- [120] WAGNER KR, LECHTZIN N, JUDGE DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772(2): 229-237.

责任编辑: 龚学民