

DMD 研究進展概述

——2015 年 8 月更新

翻譯：丁燦醫生

審校：華中科技大學同濟醫學院附屬同濟醫院 王偉醫生、潘鄧記醫生

天津醫科大學 尹海芳醫生

香港大學 陳凱珊醫生

本概述旨在為患者及其家人提供杜興氏肌營養不良症（以下縮寫為 **DMD**）治療方法的研究進展，描述每種治療方法的優缺點，並列出這些新治療方法從實驗室進入有患者參與的臨床實驗過程中需要克服的各種障礙。

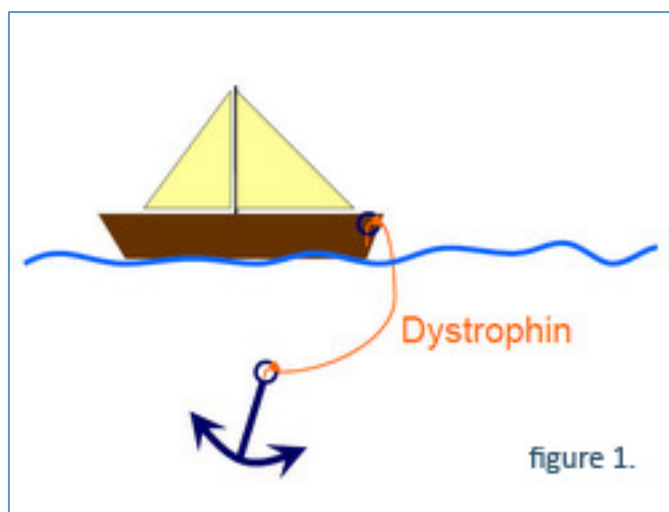
備註：研發 **DMD** 治療是一個飛速發展，包含廣泛內容的大領域。在一篇簡要概述中不可能囊括每一方面的內容。因此，本概述提供主要的治療方法全面的發展。

一份由 **Günter Scheuerbrandt** 博士翻譯成幾種語言杜氏療法的補充概述，也可以在 **DMD** 本節找到。鏈接線可以在這個頁面的左側底部找到。

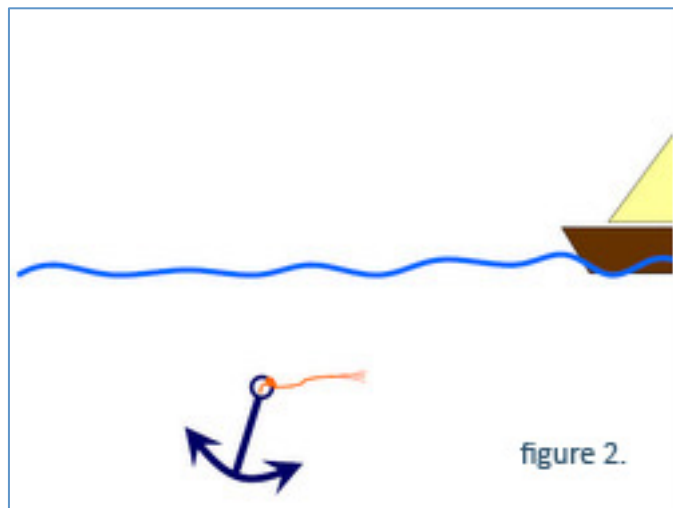
問題

杜興氏肌營養不良症以首次報導該病的法國醫師杜興（**Duchenne**）命名，縮寫為 **DMD**（人類孟德爾遺傳病庫 **OMIM** 編號 310200），發病率為每 3600-6000 個男孩中就有一人患此病。本病是由 **dystrophin** 基因突變導致，該基因位於 X 染色體短臂 **Xp21.2** 基因座。

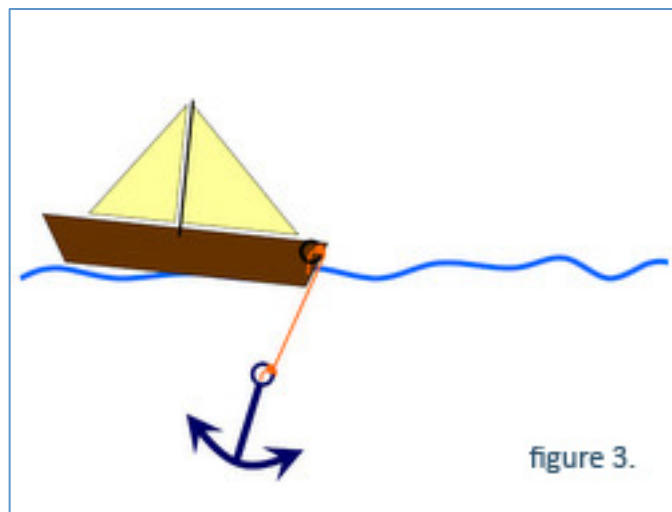
在肌肉細胞中，**dystrophin** 基因被翻譯成 **dystrophin** 蛋白。該蛋白的主要功能是将肌纖維骨架與肌纖維外的保護層連接起來，在肌肉收縮時（運動）這連線有穩定肌纖維的作用。如圖 1 所示，我們可以把肌纖維骨架比作船錨，肌纖維外保護層可以比作船，那麼 **Dystrophin** 蛋白就是連接兩者的繩子。



在 DMD 患者中，由於基因突變，Dystrophin 蛋白僅僅只能表達出起始部分。如圖 2 所示，該蛋白的連結功能喪失，船失去了船錨。因此，DMD 患者的肌纖維非常容易受損，肌肉在一般運動過程中都有可能受損傷。



某些基因突變會導致 dystrophin 基因翻譯出只具有部分功能的蛋白（如圖 3，船與船錨仍然可以相連，但是明顯短一些）。這樣的一類基因突變會導致臨床症狀較輕的貝克型肌營養不良。



正在發展的治療方法

目前有許多種治療方法正在研究中，其中的大多數均需要遵循相同的過程，由臨床前期研究開始而發展到後臨床研究。首先會在取自患者的細胞中測試該治療方法，之後在疾病[動物模型](#)中測試（通常為 [mdx 小鼠模型](#)）—若在細胞和動物實驗中均得出信服的結果—可繼續執行有患者參與的試驗（臨床試驗）。在開發新治療方法的臨床試驗階段中經常會出現不可預料的困難，這些困難都需要一一克服，因此，本階段可能耗費一段非常長的時間。臨床試驗可以分為兩個階段：早期階段的試驗首要任務是證實該方法的安全性，而後期階段的任務是證實治療方法安全並且有效。必須指出的是，臨床試驗的每一步都是非常重要的，而下一步總是更具挑戰性。在初期研究中（例如細胞測試）發現一個化合物有效，並不能保證在接下來的動物試驗和人類臨床試驗中此化合物能夠成功。

可能的治療方法

- [基因治療](#)
- [幹細胞治療](#)
- [藥物治療](#)
- [提高肌肉質量](#)
- [針對基因突變的方法](#)

基因治療

目標: 向 DMD 的病變肌肉輸入正常的 dystrophin 基因，讓正常的 dystrophin 蛋白得以表達。

背景: 基因由一段 DNA 組成，一般位於細胞核內的染色體上。Dystrophin 基因含有 dystrophin 蛋白的編碼資訊，這些資訊可以被肌肉細胞翻譯為 dystrophin 蛋白。

挑戰 1: 肌肉中有過數十億肌肉細胞，其中每一個肌肉細胞均含有肌肉細胞核。正常的 dystrophin 基因需要被輸送至數量眾多的細胞核方能發揮功能。

解決方案: 幸運的是，科學家們已經發現，使用病毒可以向細胞輸入外源基因。在基因治療領域，病毒載體的基因被部分移除以便插入外源基因和去除致病性。

挑戰 2: 大多數病毒傾向感染分裂細胞。肌肉組織不分裂細胞，因此較難被感染。除此之外，肌肉細胞被結締組織所包裹；這些結締組織也阻礙了病毒顆粒，使得病毒無法感染肌肉纖維。

解決方案: 有一種叫做腺相關病毒（AAV）的病毒可以較好地感染肌肉細胞。這些 AAV 可以感染人體細胞，同時也是非致病性的（不導致疾病）。

挑戰 3: AAV 病毒非常小，而 dystrophin 的基因很大（全部基因是 AAV 基因組的 500 倍，編碼區也比 AAV 基因組大 4 倍）。

解決方案: 科學家們試圖創做最小的、含有全部必需區域的 dystrophin 基因（微型 dystrophin）。這種微型 dystrophin 的 DNA 足夠小，從而可以被 AAV 載體容納。

用攜帶微型 dystrophin 的 AAV 治療 DMD 動物模型（mdx 小鼠）的實驗顯示，肌肉品質和功能均有改善。

挑戰 4: DMD 狗模型（黃金獵犬肌營養不良症）在接受攜帶微型 dystrophin 的 AAV 治療後產生了免疫反應。使成功被含有微型 dystrophin 的 AAV 感染的肌肉細胞，被免疫系統所摧毀。從其他人類的基因臨床試驗中（如血友病的治療），我們發現 AAV 在人體內也誘發免疫反應。人體的免疫反應對所有的入侵者（病毒，細菌，寄生蟲）均作出攻擊，即便這次病毒攜帶的是改善症狀的好基因也不能倖免。

解決方案: 目前正在研製抑制免疫反應的方法。可能的方法包括：藥物抑制免疫反應，或使用免疫原性較弱的 AAV 病毒（AAV 有很多不同型）。

臨床試驗: 美國進行了向患者臂部肌肉注射攜帶微型 dystrophin AAV 的[首個臨床試驗](#)（參考文獻：Mendell, Xiao Xiao and Samulski). 此研究的結果已經[發表](#)。作者報告微型 dystrophin 僅有非常少量的表達，並且也出現了排斥 AAV 的免疫反應。

挑戰: 肌肉構成了我們身體的 30-40% 體重。為達到效果，需要同時治療所有肌肉或肌肉群，而不是一次只治療單個肌肉的小區域。然而，這樣的治療需要大量的病毒（一個男孩比一隻老鼠重 4000

倍)。

解決方法: 優化製造過程後，病毒顆粒可以大量生產作臨床使用，從而保證在臨床試驗中，可以治療肌肉群（例如上臂或者腿部）而不是小塊的肌肉。

挑戰: 如果病毒顆粒直接注射到血液中，這些顆粒會分佈到整個身體，因此沒有足夠的病毒顆粒感染每塊肌肉。

解決方法: 在動物模型中已經發展了限制病毒只送到特定分佈的肌肉的方法（例如疏水性肢體灌注，局部肢體灌注）。現在已經可以做到向特定的肌肉輸入足夠的病毒顆粒。

臨床試驗: 為了驗證上述輸入方法是否被人體接受，需要在肌營養不良的成人患者中進行臨床試驗。試驗中，與病毒同等容量的生理鹽水被輸入到患者腿或上臂中。這個試驗揭示了輸入肢體容量 20% 以內的容積均是安全的（10kg 的腿可以輸入多至 2 升的溶液）。

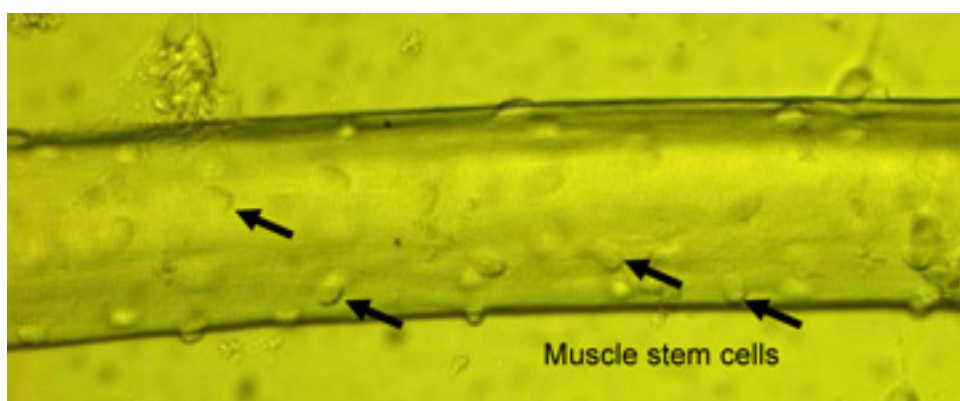
未來: 目前在美國 (由 Solid Ventures 協調) 和歐洲 (英國倫敦 George Dickson 及法國 Genethon 之間的合作) 正準備一項較大型臨床試驗向腿部或臂部一個或多個肌肉注入攜帶微型 dystrophin 的 AAV。一項針對足部肌肉進行局部注射的 [臨床試驗](#) 正在美國哥倫布市俄亥俄州開展。

[幹細胞治療](#)>

幹細胞治療

目標： 向 DMD 患者的肌肉中輸入正常的肌肉細胞 (含有正常基因)，以補償受損的肌肉組織及容許正常的 dystrophin 蛋白在輸入的肌肉細胞中產生。

背景： 肌肉由不會分裂的肌纖維所組成。肌肉幹細胞就位於這些肌纖維的表層 (如圖 4)。在肌纖維受損傷的情況下，這些肌肉幹細胞 (也被稱為衛星細胞或成肌細胞) 開始分裂，並遷移到損傷部位以修復損傷的肌纖維。理論上來說，這些肌肉幹細胞可以從肌肉活檢樣本中提取，在實驗室中進行體外培養，最終移植到 DMD 的肌肉中。



挑戰 1: 肌肉幹細胞不可能從血流中進入肌肉組織。

解決方案 肌肉局部注射

挑戰 2: 即使肌肉幹細胞被直接注射入肌肉中，它們也無法遷移超過進針處 1-2mm 的距離。

解決方案: 進行重複注射 (例如每平方釐米注射 100 次). 本方法曾經在 DMD 患者中測試過 ([參見本文](#))，實驗證實在注射部位觀察到 dystrophin 陽性的細胞。

臨床試驗: 一項在加拿大完成的臨床試驗在很小面積的肌肉(0.25-1 cm²)中重複注射肌肉幹細胞 100 次 ([Tremblay and Skuk](#))。這治療方法是安全的，在注射的肌肉進行活檢也發現有 dystrophin 陽性肌纖維。近期在加拿大正將開展為 16 歲及以上患者局部輸入成肌細胞的[新一項臨床試驗](#)。

挑戰 3: 無論如何，對所有肌肉局部多次重複注射幹細胞來達到治療目的都不是一個具有可行性的方案。

解決方案: 在血液，血管壁，脂肪組織中還存在其他類型的幹細胞，這些幹細胞也可以參與肌肉形成。在實驗室條件下，這些幹細胞可以被提取並擴增其數目。這些細胞具有一個明顯的優勢，是它們可以從血液遷移到肌肉中，因此可提供全身性治療。

- 挑戰 4:** 其他類幹細胞雖然可以參與肌肉形成，但是現階段它們的效率仍然比較低（僅有<1% 的移植細胞成功抵達肌肉組織）。
- 正在進行:** 義大利的 Ivan Torrente 研究組剛剛完成一項[臨床試驗](#)。該實驗從 DMD 患者的血液中提 CD133+ 細胞，在實驗室中體外擴增之後，移植到患者的手部肌肉中。
- 未來:** 提高這方法的效率目前尚在研究中。在老鼠和狗的動物模型中，間充質幹細胞（Giulio Cossu 研究組）和 CD133+ 幹細胞（Ivan Torrente 研究組）已取得有前景的實驗結果。
- 臨床試驗:** 義大利（Cossu 研究組）正在進行一項評估間充質幹細胞(從未有患病的兄弟取得)移植安全性的臨床試驗。第一批三位患者接受了多次動脈注射間充質幹細胞。此項臨床試驗在 2013 年納入更多意大利患者。
- 挑戰 5:** 移植捐贈者肌肉會引起免疫反應（如移植任何組織到另一個人身上）。
- 解決方法 a:** 使用抑制免疫系統的藥物。這對於曾接受捐贈者器官移植的人是標準治療。不幸的是，長期使用這些藥物有副作用（例如，更容易受感染）。
- 解決方法 b:** 在實驗室中從患者肌肉中分離肌肉幹細胞，並對他們進行治療（例如基因治療），然後移植回病人身上（自體移植）。基因治療在細胞層面（在實驗室中）比在組織層面（在病人身上）更有效。另外，由於移植的是病人自身的細胞，不一定需要進行免疫抑制。
- 挑戰 6:** 如何有效地向肌肉內輸入肌肉幹細胞或其他幹細胞的方法仍有待優化（見上述挑戰 1-4）。此外，免疫系統仍然有可能攻擊這些移植的細胞，即使他們是源自病人本身的細胞：這些細胞經過了實驗室的操作，他們有可能發生了改變，而免疫系統可能會發現這種變化。
- 解決方法:** 目前在實驗室中，已經可以不用添加外源基因來對細胞的 DNA 做出細微的變化（開發出了不同類型的 DNA “剪刀”：ZNF, TALEN 和 RGN）。這些 DNA “剪刀” 效率較低，現在只用於培養中的細胞：那些被成功剪切的細胞（通常 1000 個中大約 1 個細胞成功）被確認後擴增其數目，隨後移植到小鼠模型中。
- 一般來說，DMD 基因的錯誤是相當大的，DNA 剪刀無法修復這麼大的錯誤。然而，小錯誤可能得到糾正（大約~25%的患者），或引入一個錯誤來隱藏某個外顯子（參見外顯子跳躍部分）。這項工作仍處於早期階段，仍需要進行大量的工作以評估這種方法是否安全，以及它是否適用於人類。

[藥物治療 >](#)

藥物治療

目標: 使用藥物治療疾病病理的各個方面。

背景: 由於 **dystrophin** 蛋白丟失，患者的肌纖維在運動過程中不斷的受損。失去的肌肉組織被癥痕組織所替代（“纖維化”）。這過程是不可逆轉的，並會因肌肉損傷引發的免疫反應所加劇。藥物能有助於增加肌肉的生長，彌補失去的肌肉組織。另外，它們可以抑制免疫系統或抑制癥痕組織形成。

缺點: 藥物僅僅對症治療，不是解決病因。絕大多數作用是暫時減緩疾病進展。

優點: 一般來說，藥物可以口服，輸送到身體的所有肌肉發揮作用（沒有基因治療和細胞治療類似的輸送困難問題）。某些用於治療其他疾病的藥物有時也可用於治療 **DMD** 患者，這樣可以加快轉至臨床使用的過程，因為該藥物的很多資訊均已得知（如毒性，劑量等）。

有多種藥物被認為對 **DMD** 患者和/或肌營養不良小鼠模型有益。在本節中我們列出了（經臨床試驗）證實的藥物，和在小鼠模型實驗中有前景的藥物。

藥物可分為以下類別：

[抗炎症反應藥物](#)

[減輕纖維化的化合物](#)

[促進血管舒張的藥物](#)

[促進肌肉生長的藥物](#)

抗炎症反應藥

糖皮質激素 (強的松，地夫可特等等) (Corticosteroids (prednisolone, deflazacort, etc))

目標: 抑制免疫系統，抑制癭痕組織（纖維化）形成。

背景: 糖皮質激素是一組能夠抑制免疫系統的藥物。肌肉組織受損會引起免疫反應（身體並不知道是什麼原因造成傷害，可能是病毒，細菌等）。雖然免疫系統的動機良好（意在保護身體免受感染），在這種情況下，免疫系統會加重疾病的嚴重程度。免疫細胞分泌毒性物質（旨在殺死細菌等），肌肉損傷和癭痕組織形成進一步加劇。

利用糖皮質激素抑制免疫系統後，肌肉損傷程度減輕，癭痕組織的形成得到減緩。

臨床試驗: [有臨牀試驗](#)比較使用糖皮質激素和沒有接受激素治療的患者，或比較一種激素與另一種糖皮質激素（如強的松與地夫可特）的使用並沒有。目前普遍的共識是糖皮質激素延緩病情的進展，因此激素治療被確認為 [DMD 治療指南](#)的一部分。激素可以推遲患者需要使用輪椅（無法步行）1 至 3 年，可暫時提高肌肉力量和功能，延緩呼吸功能的喪失。目前應用類固醇的時間還不夠長，因此未能知道是否能提高生存率。

很有可能糖皮質激素除免疫抑制外，也通過其他機制發揮作用（或許可能增加 **utrophin** 表達，和/或穩定肌纖維，使得肌纖維不易被損傷）上述機制仍在研究之中。不過，臨床發現僅有免疫抑制功能的藥物不像糖皮質激素那麼有效，這個發現支持了其他機制的存在。

挑戰 1: 糖皮質激素需要長期口服。在大多數患者中導致了副作用。最常見的副作用包括：體重增加，抑鬱，行為問題，生長遲緩，青春期推遲以及骨量損失。多種其他副作用也有報導。

解決方案 1a: 一些患者的副作用可以由“開-關”治療制度來減輕：每隔一周口服激素（服用一周，停藥一周），或週一至週五服藥週末停藥，或者只在週末服用大劑量。對某些患者，換用地夫可特也可以減輕副作用。

解決方案 1b: 某些患者不能耐受長期糖皮質激素治療。如果副作用大到超過了益處（例如體重過大，消弱而不是增強肌肉的功能）則應該停止治療。停用激素必須和主治醫師討論後在醫生指導下停藥，突然停止激素治療會導致嚴重的副作用。

挑戰 2: 現在有許多不同的糖皮質激素治療方案在不同的患者使用。目前還不知道那一種方案是最優化的方案。此外，如果一個更規範的方案能夠被用於所有的臨床試驗（旨在測試某治療方案）受試患者，這將是首選。

解決方案 2: [FOR-DMD](#) 試驗比較了最常用的強的松龍方案（每日治療與連服 10 天，停藥 10 天）與地夫可特每日治療方案。這項研究在美國，加拿大，英國，德國和義大利的 40 多個神經肌肉疾病中心展開。

環孢菌素

Cyclosporine

目標： 抑制免疫系統以減少癥痕組織（纖維化）形成。

背景： 環孢菌素是一種抑制免疫系統的藥物。肌肉組織受損會引起免疫反應（身體並不知道什麼原因造成的傷害，它可能是病毒，細菌等）。雖然免疫系統的動機良好（意在保護身體免受感染），在這種情況下，免疫系統會加重疾病的嚴重程度。免疫細胞分泌毒性物質（旨在殺死細菌等），肌肉損傷和癥痕組織形成進一步加劇。

利用環孢菌素抑制免疫系統後，肌肉損傷程度減輕，癥痕組織的形成得到減緩。一般認為環孢菌素的副作用少於糖皮質激素。

臨床試驗： 德國（弗萊堡的 Rudolf Korinthenberg）進行過一項評估環孢菌素是否使患者受益的臨床試驗。不幸的是，實驗結果發現沒有任何分別。

其他抗炎症反應化合物

其他能抑制免疫系統的化合物目前正在開發中，例如 Catabasis 公司的 CAT1004，ReveraGen Biopharma 公司的 VBP15，以及 isofen3。

CAT1004 已經在健康成人中測試過，2015 年即將進行 DMD 患者中的安全性試驗。目前一項 VBP15 在健康志願者中的一期臨床試驗[正在進行](#)，而二期臨床試驗正在計畫中。

isofen3 已經在健康志願者以及 DMD 患者中通過了安全性測試。後續研究正在計畫中。

[減輕纖維化的化合物 >](#)

減輕纖維化的化合物

艾地苯醌 (Catena) Idebenone (Catena)

目標: 減緩癆痕組織形成

背景: 由於 dystrophin 蛋白的丟失，DMD 患者的身體肌肉和心臟肌肉受持續的壓力（氧化壓力），這會刺激癆痕組織形成。在肌肉組織中（癆痕組織形成）會導致肌肉功能丟失。在心臟中，它會引起心泵血功能下降（心臟變“硬”）。艾地苯醌，商品名為 Catena，為抗氧化劑，旨在降低身體肌肉和心臟肌肉中氧化壓力的情況，預防癆痕組織形成。因此，在許多青少年患者中將會出現的心肌病變，能夠被推遲，身體肌肉功能亦可以維持更長時間。

臨床試驗: Santhera 公司 (瑞士) 在 DMD 患者中 [測試](#) 了艾地苯醌並證實了其安全性。[檢測安全性和有效性的二期臨床試驗](#) 目前正在進行中。一項 [二期臨床研究](#) 評估了艾地苯醌在未使用糖皮質激素的患者中，對肺功能，運動功能，肌肉強度和生活品質的影響。[研究結果](#) 顯示艾地苯醌的耐受性較好，與安慰劑組相比，服藥組的呼吸功能下降得到了減緩。Santhera 公司計畫 2015/2016 將其投入市場。

綠茶提取物和茶多酚 EGCG Green tea extract and its major polyphenol, EGCG

目標: 減緩肌肉退變。

背景: 由於 dystrophin 蛋白的缺失，DMD 患者的身體肌肉和心臟肌肉受較高及持續的機械和氧化壓力。這些變化引發了肌肉退變以及其後癆痕組織形成，最終導致肌肉功能喪失。綠茶含有多酚，茶多酚是一種抗氧化劑，可以降低氧化壓力和其他導致肌肉退變的過程。瑞士 Urs Ruegg 公司實驗表明，接受茶多酚治療的 mdx 小鼠能提高肌肉品質和肌肉功能。

問題: 每天需要喝大約 15-25 升綠茶（才能攝入足量的茶多酚），如此大量的咖啡因會帶來一些不必要的影響。

解決方案: 脫咖啡因的綠茶提取物（GTE）片劑早已在遠東市場，尤其日本銷售。GTE 的主要成分是表兒茶素沒食子酸酯（EGCG）。此化合物在 mdx 小鼠實驗中顯示了有前景的治療結果 (瑞士日內瓦 Urs Ruegg 公司)。

臨床實驗: 一項在 DMD 患者中應用 EGCG 的臨床試驗目前正在柏林 Charité 醫院開展 (Drs. U. Grieben and F. Paul, Charité Berlin; Dr. A. v. Moers, DRK-Kliniken-Berlin)。聯繫資料 [請點擊](#)。

常山酮 (Holofuginone)

目標: 減輕炎症反應和纖維化，促進修復。

背景: 常山酮是一種幫助肌肉修復，減輕炎症，減輕纖維化的化合物。

挑戰: 常山酮的耐受性較差（嚴重的胃腸道反應）

解決方案: Akashi Therapeutics 公司生產了名為 HT-100 的合成物，該合成物具有較好的耐受性。

臨床試驗: 第一項測試 HT-100 安全性的臨床試驗在美國的 DMD 患者中展開，已順利結束。此項試驗曾被暫時叫停，因為在狗模型大劑量使用後顯示出毒性。不過，經過更多檢測和再次評估，FDA 批准臨床試驗繼續進行。初步結果顯示 HT-100 的耐受性很好。在治療組中肌肉強度比基線明顯升高。Akashi 公司正在計畫下一步的試驗。

其他減緩纖維化的化合物

一項臨床試驗測試了己酮可哥城 (Pentoxifylline)，發現此藥不能延緩疾病進展，患者的耐受性亦很差。另一種抗氧化劑 Flavocoxid 正在 [DMD 患者中進行一期臨床試驗](#) 以評估安全性。

[促進血管舒張的藥物 >](#)

促進血管舒張的藥物

目標： 提高心臟和/或肌肉功能

背景： 肌肉收縮時，血液被擠壓出血管，但是收縮的肌肉恰恰需要更多的血液（氧和營養物質）。正常的血管在肌肉收縮後會相應擴張以補償。這個過程在一定程度上受到了由 nNOS 合成酶(nNOS synthase enzyme) 所產生的一氧化氮(Nitric Oxide, NO)的調節。通過 dystrophin 蛋白，血管壁上的 nNOS 合成酶被固定在肌肉表面。當 dystrophin 蛋白缺失時，nNOS 合成酶不能被固定在合適的地方，因此心臟肌肉和身體肌肉中血管的舒張功能受到限制。這可能導致身體肌肉和心臟細胞的氧氣供應不足，從而導致心肌和身體肌肉細胞受損。目前有許多已被批准的藥物可改善血管舒張。以下列出的是目前正在 DMD 患者中進行臨床試驗的藥物。

賴諾普利 Lisinopril

賴諾普利(Lisinopril)屬於血管緊張素轉化酶抑制劑(ACEI Inhibitor) (ACE 是血管緊張素轉化酶 Angiotensin Converting Enzyme 的簡稱)。分子血管緊張素 2(angiotensin 2)導致血管收縮。它的產生是由 ACE 酶將血管緊張素 1(angiotensin 1) 轉化成血管緊張素 2(angiotensin 2)，導致血管收縮。因此，通過抑制這種轉化，減少血管緊張素 2 的產生，可減少血管收縮。目前一項在 DMD 患者中觀察賴諾普利 (Lisinopril)對心臟功能影響的臨床試驗正在美國，日本和加拿大進行。本試驗同時研究聯合使用輔酶 Q10 (Co-enzyme Q10) (一種抗氧化劑) 是否對心臟功能有進一步的好處。

Revatio (西地那非)和他達那非 Revatio (Sildenafil) and Tadalafil

Revatio® (也稱為西地那非 Sildenafil 或萬艾可 Viagra，俗稱“偉哥”) 和他達那非(Tadalafil)是 PDE5 抑制劑。一氧化氮(NO)被生產後，引發一系列的連所反應，使得血管壁擴張。PDE 酶(PDE emzymes) 以針對連所反應中所產生的化合物，抑制血管擴張。抑制 PDE 酶(PDE emzymes) 可延長擴張效果。

臨床試驗： 一項在美國巴蒂摩爾進行的臨床測試檢驗了西地那非(Sildenafil)在 DMD 和 BMD 患者中的效果。然而，這項試驗被暫停了。因為結果顯示西地那非(Sildenafil)不能改善 DMD 成人患者心臟和肌肉功能，反而對心臟有潛在的風險。

Ron Victor 領導的一項小的臨床測試在 DMD 患者中試點研究他達那非(Tadalafil)，取得令人鼓舞的結果。Eli Lilly 公司開始了一項包含 306 個 DMD 患者的雙盲安慰劑對照臨床試驗。該試驗已完成患者招募，預計 2016 年公佈結果。

其他血管擴張化合物

在小鼠模型中，螺內酯(Spironolactone)得到了令人鼓舞的結果，但目前沒有計劃應用該化合物作臨床試驗。依普利酮(Eplerenone)治療已被證明可以防止 mdx 小鼠心臟衰竭，目前正在 DMD 患者中進行臨床試驗。

提高 utrophin 蛋白水平的方案目前處於臨床前期階段。PTC Therapeutics 公司正在研製一種能提高 utrophin 蛋白表達水平的化合物（從基因轉錄到翻譯）。Tivorsan 公司的 Biglycan 旨在同時增加 utrophin 和 nNOS。Prothelia 公司的 Laminin-111 旨在增加 utrophin 和整合素 (integrin)（另一種蛋白質，連結肌纖維與結締組織，從而提供穩定性）。

[提高肌肉品質的藥物 >](#)

增加肌肉重量和品質

肌肉生長抑素 (Myostatin) 抑制劑

目標： 通過抑制 Myostatin 及相關因數增加肌肉重量。

背景： 體內有一些因數可以促進肌肉形成，另一些因數就抑制肌肉形成（不是所有的組織都應當成為肌肉組織，肌組織消耗大量的能量，它們只應該維持在必要的水平）。肌肉生長抑素 Myostatin 是抑制肌肉形成的主要因數之一（它降低眾多肌肉相關基因的轉錄水平），但也有類似功能的蛋白質。Myostatin 及相關蛋白與肌肉細胞表面的受體 (receptor) 結合。這種結合就是使肌纖維停止生長的信號（意味著肌肉相關基因轉錄水準降低，因而肌肉相關蛋白質的生產量減少）。若 Myostatin 基因變異，不能製造肌肉生長抑素蛋白，可導致動物（在比利時藍牛，Texel 羊，灰獵狗，小鼠）及人類肌肉形成增加。這些觀察結果使得人們提出應用肌肉生長抑素促進 DMD 患者肌肉生長的治療方案或許具有可行性，即是：如果可以解除 Myostatin 的抑制作用，DMD 患者的肌肉生長應當能夠增強，患者的肌肉組織損失可以得到補償。應用 Myostatin 特異性抗體 (antibodies) 可以抑制 Myostatin 發揮作用。這種抗體可與 Myostatin 蛋白結合，從而阻止其後所引發的作用。使用可溶性的 Myostatin 受體 (receptors) 也可以達到同樣的效果。這些游離受體可與 Myostatin 相結合，但由於它們是可溶的，結合後不會觸發後續反應。與此同時，可溶性受體 (receptors) 亦可阻止 Myostatin 與肌肉表面受體 (receptors) 的結合。

臨床試驗： 健康受試者 [測試](#) 顯示 Myostatin 抗體 (antibodies) 是安全的。隨後也在成年肌肉疾病患者中進行了 [試驗](#)。雖然這治療方案是安全的，但並沒有帶來患者肌肉重量的增加。需要指出的是，試驗中僅僅對患者進行了 28 天的治療，也許這個治療時間過短而未能顯示出明顯效果。

一項在健康志願者中的臨床試驗 [測試了](#) Myostatin 抗體 (Pfizer 公司的 PF06252616)。一項旨在測試 3 種不同劑量的 [二期臨床試驗](#) 剛剛啟動。DMD 患者將接受 96 周治療，前 48 周或後 48 周，或全部 96 周抗體治療。

Bristol-Meyers-Squibb 公司開發了 Myostatin 抗體藥 BMS-986089。Adnectin 已經在健康志願者中得到測試，並顯示耐受性良好。在 DMD 患者中的臨床試驗正在計畫中。

Acceleron 公司 (現被 Shire 收購) 研發的可溶性 Myostatin 受體 (receptor) (ACE-031) 在 DMD 小鼠模型中效果較 Myostatin 抗體優勝，原因可能在於可溶性 Myostatin 受體可以同時阻斷其他減小肌肉的蛋白質因數。該受體已在 [健康志願者中得到測試](#)。該受體的耐受性良好，有促進與劑量相關增加肌肉重量的作用，在使用最大劑量後，肌肉在兩周內增加了 1 千克。一項曾在 DMD 患者中進行的 ACE-031 的劑量探索 [試驗](#) 已被迫 [終止](#)，因為部分患者出現了無法解釋的鼻腔和胃腸道出血。最可能性的解釋是除與 Myostatin 結合外，這些可溶性受體也可以與其他肽 (peptides) 結合。不幸的是，在動物模型中進行的實驗結果亦未能提供證據來支持這些可溶性受體值得再進一步研發。

卵泡抑素 (Follistatin) 基因治療

目標： 通過對抗 Myostatin 來增加肌肉重量。

背景： 卵泡抑素(Follistatin) 有抑制肌肉生長抑素(Myostatin)作用。如上文所述，肌肉生長抑素(Myostatin)抑制肌肉生長。因此，升高卵泡抑素(Follistatin)的水平可以抑制肌肉生長抑素(Myostatin)對肌肉生長的抑制作用從而使肌肉重量增加。使用腺相關病毒載體(AAV viral vector)(參見基因治療部分)，將卵泡抑素(Follistatin)基因輸入小鼠和猴模型中，注射後發現能夠促進肌肉重量和增加肌力。

臨床試驗： 一項向貝克型(Becker)肌營養不良患者股四頭肌(quadriceps)注射攜帶卵泡抑素(Follistatin)的病毒載體(AAV viral vector)的臨床試驗正在美國哥倫布俄亥俄州一家兒童醫院(National Children's Hospital)進行。試驗目的是評估基因療法的安全性和有效性。一項在 DMD 患者中應用此方案的跟進研究也正在進行中。

其他增加肌肉重量的方法

胰島素樣生長因數-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF1) 也具有增加肌肉重量的作用。最近在美國俄亥俄州辛辛那提市結束了一項評估 IGF1(Increlex)的臨床試驗，目前正在分析實驗結果。與此類似，GALGT2 也是一個增加肌肉重量的因數。在美國俄亥俄州哥倫布市正計劃一項臨床試驗研究在 DMD 患者注入攜帶 GALGT2 基因的病毒載體(AAV viral vector) 到腳部肌肉進行治療。

增加肌肉強度的方法

睪丸酮(Testosterone) 透過與肌肉表面的雄激素受體(androren receptors)結合，增加肌肉力度。不過，雄激素受體在其他組織中也存在(結合後引發不同的反應)。因此睪丸酮(Testosterone)治療會引發很多副作用。DT-200 僅僅與肌肉細胞表面的受體(receptors)結合，因此預期的副作用將減少。

在 *mdx* 小鼠模型中，DT-200 增強了肌肉強度。在健康志願者中的實驗證明單次劑量的 DT-200 是安全的。在健康志願者中重複使用 DT-200 的臨床試驗目前正在設計中。如果實驗結果是安全及可被接受，則下一步將開展在 DMD 患者中的臨床試驗。

其他提高肌肉品質的方法：HDAC 抑制劑

我們的身體中含有多種蛋白質。大多數的蛋白質由我們自身的細胞根據遺傳密碼編譯製造。每一個細胞均含有全套遺傳密碼，理論上來說可以生產所有的蛋白質。然而，肌肉細胞僅僅生產那些肌肉需要的蛋白質，肝細胞僅僅生產那些肝臟需要的蛋白質。人類有 2 萬多基因，但每一種組織都只使用著這全套基因中的一部分。為了讓這個過程更加易操作，一個細胞會把它經常使用的基因打上高光（就像在書本中做記號），不用的基因也會做上記號。

因為肌肉生產的蛋白質與癆痕組織中生產的蛋白質明顯不同，被左上“使用”和“不用”記號的基因在不同的組織中也非常不同。這就意味著，當肌肉組織開始纖維化，相關基因被做標記的方式也會發生變化，從而導致肌肉更加趨於纖維化（因為肌肉細胞更難找到肌肉組織相關基因，而纖維化基因被打上了高光）。

HDAC 抑制劑是能夠“重置”此系統、移除纖維化基因高光的化合物。接受 HDAC 抑制劑治療的 mdx 小鼠，肌肉再生及肌肉質量得到提高，肌肉纖維化亦降低。

臨床試驗: Givinostat 是一種 HDAC 抑制劑，臨床測試(經義大利 Italpharmaco 公司) 證明在兒童和 DMD 患者中使用是安全的。第一個小的臨床試驗顯示一年期治療的耐受性很好。治療前和治療後肌肉活檢的對比顯示，肌纖維化程度、肌肉壞死程度和脂肪組織含量都下降。一項開放標籤伸延試驗(open label extension trial)目前正在進行，同時也正為更大規模臨床試驗做著準備工作。

Rycalls

基本原理: 由於 dystrophin 蛋白缺失，肌纖維的鈣離子通道(Calcium Channel) 會洩漏，從而導致肌纖維中鈣濃度不正常，引致肌肉損傷、氧化應激和纖維化。化合物 Rycalls 可修復通道洩漏，使鈣離子濃度回復正常。ARM210 公司目前正計畫在患者中進行 Rycal ARM210 的臨床試驗。

[上調 utrophin 蛋白表達的藥物 >](#)

上調 utrophin 蛋白表達的藥物

上調 utrophin 蛋白表達

目的： 提高 dystrophin 同源蛋白 utrophin 在肌肉中的含量。

背景： Utrophin 蛋白與 dystrophin 蛋白非常相似，同樣構成細胞骨架與結締組織直接的連結。不同的是，utrophin 主要存在於非肌肉組織中。在肌肉組織中，utrophin 的含量非常低，並且主要存在於神經肌肉接頭處(neuromuscular junction)。然而，在 DMD 患者和動物模型中，utrophin 也在肌肉中表達。在患者中，升高了的水平不足以使患者受益。在老鼠體內提高的 utrophin 可以補償失去的 dystrophin，延緩疾病進展。

基因是有一个容量控制開關，由特定的蛋白質可以將基因關閉，或調整該基因在不同的組織中的低或高之表達 (相應地導致蛋白質的低或高的水平)。所述的 utrophin 基因開關，在肌肉中被設置在非常低的表達水平。已經篩選上千種藥物，期望從中能找到可提高 utrophin 基因水平的藥。

臨床試驗： 英國 Summit PLC 公司(英國的 John Tinsley 及 Kay Davies)和 BioMarin 製藥公司鑒定了可增強在培養細胞和動物模型中 utrophin 蛋白表達的藥物。BioMarin 公司完成了一項在健康志願者中測試 BMN-165 化合物的一期臨床試驗 ([參見 新聞報導](#))。不幸的是，即使使用最大劑量或者多次給藥，志願者血液中 BMN-15 的含量仍然過低以至於無法上調 utrophin 蛋白的表達。因此 BioMarin 公司停止了對此藥的開發。同時，Summit 公司優化了 BMN-195 化合物結構 (現稱為 SMT C1100)，提高藥物攝取。

臨床試驗 2： Summit 公司在健康志願者中測試了 SMT C1100，發現如果在就餐時服藥，藥物量能夠上調 utrophin 的表達。在 DMD 患者中測試了 3 種不同的劑量，發現此化合物在 12 名患者中 2 位的血液中含量達標。一項與高脂飲食共同攝入本化合物的[跟進試驗](#)目前正在進行，以期望可以提高藥物攝入量。

其他提高 utrophin 蛋白水平的方式

其他提高 utrophin 蛋白表達的方法尚在臨床前之研究階段。PTC 公司目前正在開發可以提基因翻譯效率的化合物從而使 utrophin 蛋白含量升高。Tivorsan 公司的 Biglycan 旨在同時提高 utrophin 和 nNOS 含量。Prothelia 公司的 Laminin-111 旨在同時提高 utrophin 和 integrin 含量 (integrin 是另一種蛋白連接肌纖維與結締組織從而發揮穩定功能)。

[突變特異性治療 >](#)

針對基因突變的治療

外顯子跳躍和跨越終止密碼是針對基因突變的治療方法。這意味著他們將只針對特定基因突變的患者（參見以下頁面以瞭解更多資訊）。要知道一個 DMD 患者是否適於外顯子跳躍或跨越終止密碼治療，該患者必須經過了完備的基因診斷（也就是說，致病的 dystrophin 基因突變需要被確認）。

外顯子跳躍

目標： 修正遺傳密碼，生產具有部分功能的 dystrophin 蛋白。

背景： 基因的遺傳密碼分散在外顯子(exons)中。當需要生產蛋白質時，基因首先轉錄出一個暫時性的拷貝，稱為信使 RNA。這種 RNA 首先會經過“剪切”處理：不包含遺傳信息的內含子(introns)部分被切除，數個外顯子首尾相連起來。經處理的 RNA 才會用於翻譯蛋白質。

在 DMD 患者中，dystrophin 基因的遺傳密碼被擾亂而無法正常讀取，因此，基因翻譯致蛋白的過程過早截斷。在貝克型肌營養不良患者中，突變不造成遺傳編碼翻譯致蛋白提前終止，因此翻譯所產生的蛋白質有部分功能。

外顯子跳躍旨在使 DMD 患者能夠翻譯出具有部分功能的、貝克型 dystrophin 蛋白。反義低聚核苷酸 AONs (antisense oligonucleotides) 可以用於本方案。AONs 是經過修飾的 RNA 小塊，它們可以識別目標外顯子，與其結合，使得外顯子不被剪切複合體(splicing machinery)識別。因此，目的外顯子被跳過，遺傳信息得以保存。

[本短片中 Annemieke Aartsma-Rus 博士解釋了外顯子跳躍治療的原理（英文）](#)

另一個解釋外顯子跳躍的短片 '[Dance your PhD](#)' 。

在 DMD 患者培養細胞和 mdx 小鼠模型中，AON 治療均可誘導貝克型 dystrophin 蛋白。在小鼠模型中，肌肉功能亦有所提升。

AONs 可分為不同的類型（化學上）。

應用： [不同的基因突變類型需要使用不同的外顯子跳躍策略](#)。大多數患者的突變是刪除型，這些刪除點集中在我們稱之為“熱點”的位置，因此，跳躍[某些特定外顯子](#)可以比跳躍其他外顯子惠及更多患者。在[本圖](#)中您可以看到 dystrophin 基因的所有外顯子。更全面的關於外顯子跳躍的介紹參見[此處](#)。

雖然外顯子跳躍適用於大多數基因突變的情況，但也有些[例外](#)

挑戰 1： 外顯子跳躍無法在健康志願者中進行測試，因為在健康人中跳躍某外顯子有可能有將他們轉化為 DMD 患者的風險（在患者中跳躍有治療作用，但健康人的基因本來就是完好的，跳躍則相應帶來風險）。

臨床試驗: [首個臨床試驗](#) 向 4 位 DMD 患者大腿肌肉注射了跳躍 51 號外顯子的 AONs (Prosensa 公司和 LUMC 共同完成)。每一位患者均能夠在注射處恢復製造 dystrophin 蛋白。

[第二項臨床試驗](#) 使用了不同化學結構 (的 AONs)，目前該試驗正在倫敦進行 (Muntoni/AVI Biopharma ((現在的 Sarepta 公司))。

挑戰 2: 肌肉構成了人體 30% 以上的體重。向每一塊肌肉分別注射是不可能完成的任務。

解決方案 2: DMD 患者以及小鼠模型的肌肉受損及有洩漏。正常肌肉不會從血液中攝取 AONs，但受損有洩漏的肌肉則可以攝取 AONs。也就是說，疾病有助於攝取藥物並治療。小鼠模型中靜脈注射和皮下注射均可作用于全身性外顯子跳躍治療以恢復製造 dystrophin 蛋白。

臨床試驗: 臨床試驗使用不同劑量的 2OMePS (Prosensa/GSK 公司)及 [PMO](#) (Sarepta 公司)經皮下注射或靜脈內注射給藥已完成。這兩種藥物 ([2OMePS](#) 和 [PMO](#)) 均能使 dystrophin 重新製造，耐受性、安全性均可。

針對 51 號外顯子的 PMO AON 叫做 Eteplirsen。系統治療過程中，所有病人對治療的反應都不是相同同的。因此，一項後續試驗在 12 位患者中[測試](#)了 2 種更高的劑量。經過 24 周的 Eteplirsen 治療，dystrophin 蛋白在所有患者中均被製造出來。目前患者已接受了 168 周的治療。在 10 位仍能行走的患者中，一項指標 (6 分鐘行走距離) 比預期的下降程度幅度小。該試驗的樣本量非常小，在分析結果時應當注意。

Sarepta 公司 2014 年初開始招募病人進行更大規模的開放標籤歷史對照臨床試驗 (open label historically controlled trial)。

除此之外，該公司也在準備數項針對 7 歲以下兒童，以及針對不能行走的患者的臨床試驗。

一項在具備行走能力的患者中每週靜脈注射 30 mg/kg Eteplirsen，持續 48 周的 [3 期臨床試驗](#) 目前正在進行。除此之外，開放標籤的臨床試驗開始在 [小患者](#) (六歲以下)，以及 [行走能力受限](#) 或 [不能行走的患者](#) 中執行。Sarepta 公司正在為申請 FDA 的快速審核程式做準備。

針對 51 號外顯子的 2OMePS AON 被稱作 Drisapersen。所有早期參與過開放標籤試驗的病人現在正參與一項延伸試驗，每週接受 Deisapersen 治療。所有患者的治療時間長達近四年。10 位患者中有 8 位在延伸試驗開始時尚能行走，在四年的治療期間，他們的一項行走指標 (6 分鐘步行距離) 保持了穩定，沒有疾病自然史所預期的下降。需要注意的是，本試驗並沒有設置對照組，在分析結果的時候需要關注。

葛蘭素史克 (GSK) 公司從 Prosensa 公司獲取了 Drisapersen 的許可，並協調了數項臨床試驗。在所有試驗中，皮下注射處局部反應和蛋白尿在注射藥物組較對照組更常見。一項在早期患者中比較不同 [劑量治療](#) 效果的試驗已經結束。本試驗中 54 名患者在 48 周接受了安慰劑、或每週皮下注射 Drisapersen 或間斷治療。在 6 分鐘步行距離表現中，兩組藥物組步行距離比安慰劑組提高了約 35 米。

一項臨床試驗在早期患者（能夠在 15 秒內從地上爬起來）中比較了不同的劑量效果。患者接受 24 周的安慰劑，或 3 或 6 毫克每公斤體重的 Drisapersen。24 周治療後，高劑量組患者步行距離比低劑量組及安慰劑組提高了 27 米。

一項始於 2011 年的，在 186 位具有步行能力患者中進行的 [3 期臨床安慰劑對照試驗](#) 評估了 Drisapersen 的安全性和有效性。治療 48 周後，安慰劑組和對照組之間未觀察到顯著性差異。與此同時，GSK 向 Prosensa 公司返還了 Drisapersen 的執照。Prosensa 公司後來被 BioMarin 公司收購。

Prosensa/BioMarin 公司對所有試驗的結果進行了系統性分析。結果顯示藥物治療 24 個月對年輕患者和較大年齡患者均可以減緩 DMD 疾病進程。根據這些結果，他們 2015 年向 FDA 申請了 [快速審核程式](#)，向歐洲藥監局申請了 [市場准入許可](#)。另外，他們也重新開始了一項開放標籤臨床試驗（該實驗此前被暫停）。

目前為止，所有 Drisapersen 相關試驗均在 5 歲及以上、能夠行走的患者中進行。針對無法行走的患者和 5 歲以下患者的試驗目前正在 BioMarin 的計畫中。

- 挑戰 3: 跳躍不同外顯子的 AONs 被藥物管理部門視為不同的藥物。這就意味著，針對不同外顯子開發不同的 AONs 將會非常昂貴和費時，因為每一個 AON 都需要通過所有的前期臨床(preclinical)和臨床(clinical)試驗步驟。
- 解決方案: 可喜的是，在首批 2 期 3 期臨床試驗之後，AON 的研發工作加快了。TREAT-NMD 組織正在代表研究外顯子跳躍的科學家、臨床醫生、工業界和患者組織與藥物管理部門進行協調。[最近的一次會議召開於 2015 年 4 月 29 日。](#)
- 臨床試驗: Prosensa/BioMarin 完成了一項針對 44 號外顯子的第 [1/2 期試驗](#)。該實驗研究了靜脈注射及皮下注射 2OMePS AONs 的不同劑量。一項延伸試驗 [正在開展](#)。Prosensa/BioMarin 已經開始了一項使用 2OMePS AONs 跳躍 [45 號外顯子](#) 和 [53 號外顯子](#) 的試驗。日本 Shinyaku 公司正在進行一項使用 PMOs 跳躍 53 號外顯子的 [臨床試驗](#)。Sarepta 公司也開始了一項使用 PMOs [跳躍 53 號外顯子](#) 的試驗(與倫敦 Francesco Muntoni 合作)，及計劃另一項針對 [45 號外顯子](#)和 [53 號外顯子](#)的試驗。

[跨越終止密碼的藥物](#)>

跨越終止密碼的藥物

PTC124 和慶大黴素(gentamicin)

應用: 這些藥物僅適用於有‘停止訊號’基因突變的患者。這種突變不影響遺傳密碼，但是在基因部份引入了一個終止密碼(停止訊號)。基因原本只有一個位於尾部的終止密碼，給出蛋白質翻譯結束的信號。大約 15%的 DMD 患者有此情況。本類藥物也可以用於由終止密碼(停止訊號)基因突變的其他疾病（例如囊性纖維化(cystic fibrosis)患者）。

目標: 強行使得細胞跨越突變的終止密碼，製造全部長度的 dystrophin 基因。

背景: 所有的基因都有一個翻譯起始信號和翻譯終止信號，這樣把 RNA 翻譯為蛋白質的複合體就知道從哪裡開始，到何處結束。某些時候，一個小突變可以在基因中部引入一個終止信號（正常的終止信號仍然位於基因尾部）。正常的終止信號與突變的終止信號有微小的差異（正常的終止信號可想像成繁忙的十字路口的信號，突變的終止信號如同高速公路上的信號）。不論如何，細胞會按照終止信號，提前終止蛋白的翻譯過程。某些藥物可以抑制這些突變的終止信號，而不影響正常的突變信號。在培養細胞和 mdx 小鼠模型中，被鑒定的第一個此類藥物是慶大黴素(gentamicin)（氨基糖甙類抗生素）。

臨床試驗: 在 DMD 患者中的多項試驗 [1 2](#)中，慶大黴素未能顯示令人信服的 dystrophin 恢復治療效果。

挑戰 1: 除很低的有效性外，長期使用慶大黴素亦有毒性（損害聽力，損傷腎功能）。

解決方案 1: 大規模藥物篩選鑒定了一個沒有明顯毒性副作用的有效藥物。美國 PTC 公司開發的此藥稱為 [PTC124](#) 或 [ataluren](#)，商品名 Translarna™。此藥可以口服，在培養細胞和 mdx 小鼠模型中均能恢復 dystrophin 蛋白的表達。

臨床試驗: 在健康志願者中 Ataluren 是安全的。[首個臨床試驗](#) 中，口服 4 周、不同劑量的 Ataluren 的耐受性較好，試驗結果顯示治療組 dystrophin 蛋白的表達水準高於對照組。確認本藥能夠帶來肌肉功能改善的 [試驗](#) 在美國和歐洲的多個臨床中心展開。

不幸的是，與安慰劑相比，治療並沒有帶來 6 分鐘步行距離的提高。因此，該臨床試驗被[暫停](#)。該臨床試驗中的 [美國](#) 和歐洲病人可以參加 [二項開放標籤型臨床試驗](#)。

在對試驗資料進行 [詳細分析](#) 和劑量優化後，一項新的 3 期臨床試驗目前正在北美、南美、亞洲、澳大利亞和歐洲[開展](#)，將招募 220 位患者。試驗結果定於 2016 年公佈。

市場准入： PTC 公司的藥物 Translarna（ataluren，也叫 PTC124）已經在 2014 年 8 月被歐洲藥監局（EMA）批准進入市場。Translarna 被【批准用於治療仍能行走的、五歲及以上的，由 dystrophin 基因終止突變導致的 DMD 患者。在歐盟境內，目前在德國、奧地利和挪威有售，在法國、西班牙義大利和希臘也容易購買到。在歐盟以外，Translarna 剛剛在以色列得到批准，在土耳其，巴西和哥倫比亞也有銷售。銷售國家名單將繼續增加。這份名單可以在 PTC 網站上查詢到（medinfo@ptcbio.com）