

神经系统罕见病的孤儿药治疗进展

张小钰¹, 李宛霖¹, 赵振博¹, 赵雅彤¹, 丁岩², 王华龙¹

(1.河北医科大学第一医院神经内科, 石家庄 050000; 2.首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053)

【摘要】罕见病是一类患病率低、病因不明、症状严重、治疗效果差的疾病。用于预防、治疗和诊断罕见病的药品常被称为孤儿药。因罕见病患者人数少和企业研发资金有限等问题, 导致其药品种类稀缺, 价格常年居高不下。但近年随着公众对罕见疾病的认识不断提高, 激励性政策的出台及研究投入的增加, 孤儿药的研发进展迅速, 其中肿瘤、儿科和神经系统疾病的孤儿药所占比例明显增加。很多的罕见病都会累及神经和肌肉系统。因此, 本文将围绕神经系统罕见疾病的治疗药物进行综述。

【关键词】罕见病; 孤儿药; 神经系统

【中图分类号】R741.05

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-29

Advances in orphan drugs for the treatment of rare nervous system diseases

Zhang Xiaoyu¹, Li Wanlin¹, Zhao Zhenbo¹, Zhao Yatong¹, Ding Yan², Wang Hualong¹

(1. Department of Neurology, The First Hospital of Hebei Medical University; 2. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University)

【Abstract】Rare diseases are characterized by a low prevalence rate, unknown etiology, severe symptoms, and poor treatment outcomes. Orphan drugs are developed for the prevention, treatment, and diagnosis of these rare diseases. Due to the limited number of patients with rare diseases and the limited research funds in enterprises, these drugs are often scarce and expensive. However, with the improvement in the public awareness of rare diseases, the introduction of incentive policies, and the increase in research investments in recent years, rapid progress has been made in the research and development of orphan drugs, with a significant increase in the proportion of orphan drugs for the treatment of tumors, pediatric diseases, and nervous system diseases. Many rare diseases affect the nervous and muscular systems, and therefore, this article reviews the drugs for the treatment of rare nervous system diseases.

【Key words】rare disease; orphan drugs; nervous system

罕见病是指患病率低、累及人群比例很小的疾病^[1], 因此罕见病又被称为孤儿病。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将罕见病定义为患病人群占总人口 0.65%~1.00% 的疾病^[2], 我国中华医学会遗传学分会将患病率低于 1/50 万或新生儿的发病率低于 1/1 万的疾病定义为罕见病^[3]。目前, 全球已发现 7 000 余种罕见病, 2023 年 9 月我国《第二批罕见病目录》纳入 86 个罕见病种, 叠加第一批目录下的 121 种罕见病, 共收录 207 种罕见病。虽然每种罕见病的患病率极低, 但鉴于中国庞大的人口基数, 罕见病患者的绝对数量很大。据统计, 目前中国有 2 000 余万罕见病患者, 且每年新增患者超过 20 万^[2]。在世界范围内罕见病患者总数更是多达 3.5 亿^[4]。用于预防、治疗和诊断罕见疾病的药品常被称为孤儿药。但由于单一罕见病患者数量相对

较少, 病情复杂、诊断困难以及孤儿药研发过程中面临患者入组困难和终点指标复杂等挑战^[2], 导致孤儿药的开发过程复杂、成本高昂, 并且成功率极低^[5], 因此, 企业研发和生产孤儿药的意愿不足, 导致药品种类稀缺, 价格常年居高不下。

近年来我国医疗政策制定者越来越关注罕见病的防治, 政府陆续出台了一系列支持政策, 加快罕见病药物的进口和上市。《中华人民共和国药品管理法实施条例》指出鼓励罕见病药品的研制和创新, 加快罕见病药品审评审批, 促进罕见病药品上市, 满足罕见病患者临床用药需求。随着各国激励性政策的出台和研究投入的增加, 孤儿药的研发进展迅速, 其中肿瘤、儿科和神经系统疾病的孤儿药所占比例明显增加。很多罕见病都会累及神经和肌肉系统, 神经科医师在罕见病诊治时面临巨大挑战, 本文对神经系统罕见病的常见类型进行简要介绍(表 1)。

自 1983 年以来, 50 余种治疗神经系统罕见疾病的孤儿药物获得批准上市^[6]。因此, 本文选取了神经系统遗传、免疫和退行性疾病中的几种代表性的罕见病, 对其治疗药物的进展进行阐述, 以期能提高神经科医师对神经系统罕见病及其相关孤儿药的认识。

作者简介:张小钰, Email: zhangxiaoyu2000723@163.com,

研究方向: 神经系统退行性疾病。

通信作者:王华龙, Email: wanghlsjz@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号: 82371416); 河北省自然科学基金资助项目(编号: H2023206297)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1045.014>

(2024-05-17)

表 1 神经系统常见罕见病

| 分类 | 疾病名称 | 患病率 |
|---------|-----------|-----------------|
| 神经退行性疾病 | 肌萎缩侧索硬化症 | (4.1~8.4)/10 万 |
| | 脊髓小脑性共济失调 | (1.5~4.0)/10 万 |
| | 多系统萎缩 | (1.9~4.9)/10 万 |
| 遗传性疾病 | 脊髓性肌萎缩症 | (4~10)/10 万 |
| | 亨廷顿舞蹈病 | 2.7/10 万 |
| | 肝豆状核变性 | (3.3~10.0)/10 万 |
| | 肌强直性营养不良 | 12.5/10 万 |
| 自身免疫性疾病 | 发作性睡病 | 50/10 万 |
| | 视神经脊髓炎 | (1~5)/10 万 |

1 脊髓性肌萎缩症

脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 是最常见的常染色体隐性疾病之一,每 10 000 名婴儿中就有 1 人患病,携带者概率约为 1/50^[7]。SMA 是一种累及运动神经元的疾病,可导致患者行走或吞咽困难,甚至影响呼吸功能,其相关致病基因为 SMN1 和 SMN2。95% 的 SMA 患者是由于 SMN1 第 7~8 号外显子缺失致病的^[8]。

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 已经批准了 3 种 SMA 治疗药物:诺西那生钠 (Nusinesen)、索伐瑞韦 (Zolgensma) 和利司扑兰 (Evrysdi)^[9]。Nusinesen 是一种反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 药物,能够特异性识别 SMN2 基因外显子 7 的剪接沉默子,调节 SMN2 基因 pre-mRNA 的剪接过程,增强外显子 7 的翻译,从而增加 SMN 蛋白的表达^[10],它是第 1 个获得 FDA 批准的 SMA 治疗药物,也是 SMA 治疗的 1 个重要里程碑。2021 年在我国政府的努力下, Nusinesen 的价格大幅下降,并进入了医保目录,原本超过 7 000 万 1 针的 Nusinesen 价格下降至 3.3 万元。Zolgensma 是 FDA 批准的第 1 个,也是唯一仅需一次性治疗 SMA 的基因疗法,同时它也适用于那些临床已诊断但还未出现症状的 SMA 患者。其作用机制是将正确的 SMN1 基因导入神经元,从而生成正常的 SMN 蛋白,保障神经元的活性和功能^[10]。该药物在国内递交的临床试验申请已获得审批,今后也将进入国内市场。Evrysdi 是一种口服的小分子药物,属于 SMN2 剪接修饰剂,可提高全长 SMN 的表达水平,最初被批准用于治疗 2 个月以上的 SMA 患者,现在在美国批准其可用于所有年龄段的 SMA 患者^[10]。Evrysdi 也于 2021 年在中国上市,2023 年被纳入国家医保目录,给患者带来了更多的希望。

2 发作性睡病

发作性睡病 (又称嗜睡症) 是目前最常见的原发性中枢性睡眠增多疾病,其特征是日间过度嗜睡 (excessive daytime sleepiness, EDS), 突然出现短暂的肌肉无力 (猝倒) 和幻觉, 多于儿童和青少年起病。我国发作性睡病发病率约为 1/2 000, 大约有 70 万名患者。发作性睡病主要有 2 种类型: 发作性睡

病 1 型 (narcolepsy type 1, NT1) 和 2 型 (narcolepsy type 2, NT2), 其中 NT1 是经典的发作性睡病, 约占总体患病率的 75%~80%^[11]。

发作性睡病的治疗目前多采用行为和药物相结合的综合疗法。药物治疗主要是针对 EDS 和猝倒这两大主要症状, 药物包括: 莫达非尼 (Modafinil)、替洛利生 (Pitolisant)、羟丁酸钠 (Xyrem) 和索利氨酯 (Solriamfetol)。Modafinil 是一种中枢神经兴奋药物, 作为治疗发作性睡病的一线药物, 可阻断多巴胺转运体的活性, 增加脑内多巴胺的含量, 进而促进患者保持清醒, 其不良反应主要包括头痛、恶心和血压升高等^[12]。Pitolisant 是一种选择性组胺 3 受体 (histamine H3 receptor, H3R) 反向激动剂, 可增强组胺能神经元活性, 并增加大脑中促进觉醒的神经递质组胺的合成和释放, 从而提高患者的清醒度和警觉性^[13]。Pitolisant 于 2019 年被批准用于治疗成人发作性睡病患者的 EDS, 于 2020 年批准扩大用于治疗成人发作性睡病的猝倒发作^[14]。Pitolisant 今年 6 月被中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 正式批准治疗发作性睡病成人患者的 EDS 和猝倒发作。在中国发作性睡病诊断与治疗指南 (2022 版) 中 Pitolisant 被列为首选药物。临床前和临床研究显示, Pitolisant 滥用风险低, 是美国唯一没有被列为受管控的治疗嗜睡症药物^[15]。Xyrem 是一种中枢神经系统抑制剂, 适用于 7 岁以上儿童和成人发作性睡病的猝倒发作和 EDS。Xyrem 可引起睡眠呼吸暂停及其他呼吸问题, 其他常见不良反应包括恶心、眩晕、头痛、意识错乱、呕吐和遗尿等^[16]。Solriamfetol 为新型的唤醒促进剂, 是一种具有双重作用的多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 导致多巴胺和去甲肾上腺素水平上升, 使患者保持清醒。Solriamfetol 在 2019 年被批准用于治疗成人发作性睡病的 EDS^[17]。其最常见的不良反应为焦虑、食欲降低、头痛和恶心等^[18]。

3 神经纤维瘤病

神经纤维瘤病 (neurofibromatosis, NF) 是一种罕见的、进行性的遗传性疾病, 其特征是中枢或外周神经系统肿瘤生长, 可累及大脑、脊髓、皮肤和骨骼等器官。NF 有 3 种类型: NF1 占有病例的 96%, 全球发病率约为 1/3 000, 其特征表现是皮肤牛奶咖啡斑、皮肤和周围神经多发神经纤维瘤, 在中枢神经系统主要侵犯星形胶质细胞和神经元, 表现为视神经胶质瘤、错构瘤、灰质异位和巨脑回等^[19]。NF2 占比约为 3%, 通常会导致听力和前庭功能障碍。神经鞘瘤病 (schwannomatosis, SWN) 占比 <1%, 常引起剧烈疼痛^[20]。

目前 NF 主要是对症治疗及对并发症的监测。对于有症状的 NF, 可通过手术、激光或电灼切除, 对于恶性肿瘤, 一般采取化疗, 但上述治疗效果均欠佳。司美替尼 (Selumetinib) 在治疗 NF1 的基础实验和临床研究中取得较好疗效^[21]。Selumetinib 是一种小分子丝裂原活化蛋白激酶 1 和 2 (MEK1/2) 抑制剂, 通过阻断 MEK 活性, 抑制其上游基因突变引起的异常激活, 而发挥抗肿瘤作用。2020 年 4 月, 美国 FDA 批准司美替尼上市, 用于治疗 2 岁及以上的有症状但无法手术的 NF1 患儿。司美替尼成为全球首款应用于 NF1 的

靶向药物^[22]。该药于 2023 年 5 月在我国正式获批,用于治疗 3 岁及以上伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤 (plexiform neurofibroma, PN) 的 NF1 儿童患者。司美替尼有助于控制肿瘤体积,延缓疾病进展,为患者提供了新的治疗选择。

4 肝豆状核变性

肝豆状核变性是一种罕见的常染色体隐性遗传病,是由于铜转运 ATP 酶 β (ATPase copper transporting beta, ATP-7B) 基因突变而导致铜代谢障碍,大量铜病理性蓄积于肝、脑、角膜等组织和器官,导致患者出现肝脏损害、神经精神表现及角膜色素环等一系列表现^[23]。肝豆状核变性常于儿童期和青年期发病,以肝病症状起病者平均年龄为 11 岁,以神经症状起病者平均年龄为 19 岁^[24]。如果不及进行治疗,可能会产生致命的危害,但幸运的是,从发现该病不到 50 年的时间里,肝豆状核变性成为第一个有特定治疗方法的慢性遗传性疾病,早期诊断和早期治疗,使得大多数肝豆状核变性患者预后良好^[25]。

目前肝豆状核变性的治疗药物主要分为两大类,一是促进尿铜排泄的药物,为铜络合剂,首选药物为 D-青霉胺;二是减少铜吸收的药物,首选药物为锌制剂。经 FDA 批准的孤儿药物有四盐酸盐曲恩汀 (Cuprior) 和 VTX-801。Cuprior 是一种铜螯合剂,主要作用是促进肾脏铜的排泄,于 2022 年被 FDA 批准用于一些对 D-青霉胺不耐受的患者,对于伴有脾肿大的严重血小板减少或中性粒细胞减少的 WD 患者可能更适合使用。相比于 D-青霉胺, Cuprior 具有更少的副作用,并且现有数据表明, Cuprior 对儿童患者也是安全有效的,因此 Cuprior 正逐渐成为肝豆状核变性的首选一线治疗药物^[26]。VTX-801 是一种新型的、携带功能性 ATP-7B 基因的重组腺相关病毒 (rAAV) 的研究性基因治疗载体。目的是通过外源性导入铜转运体基因,增加体内 ATP7B 的含量,从而恢复人体铜稳态、逆转肝脏病理并减少铜的病理性蓄积。VTX-801 已被 FDA 和 EC 授予“孤儿药”称号,用于治疗肝豆状核变性,并于 2021 年授予快速通道资格。目前该药还处于临床试验阶段,期待这一药物能取得良好的治疗效果,早日上市,为患有肝豆状核变性的患者提供新的治疗选择^[27]。

5 杜氏肌营养不良症

杜氏肌营养不良症 (duchenne muscular dystrophy, DMD) 也称假性肥大型肌肉萎缩症,是一种由抗肌萎缩蛋白基因突变导致的 X-连锁隐性遗传病^[28]。该病起病隐匿,好发于 3~5 岁男性儿童,女性患者极少,大多数为致病基因携带者。DMD 早期多表现为行走不稳,易跌倒,逐渐出现爬楼费力 and 坐、起困难,最终累及呼吸肌及心肌导致死亡。目前 DMD 的治疗方案主要是多学科综合治疗,旨在缓解症状和改善生活质量。随着科研技术的发展,新的治疗方法也在不断取得突破,如:终止密码子通读、基因替代、外显子跳跃等^[29]。

目前在全球范围内,已有 7 款药物获得了 FDA 和 EMA 批准治疗 DMD。Ataluren 可以阻止终止密码子的信号识别,从而继续翻译,表达出具有功能的抗肌萎缩蛋白^[30],因此

Ataluren 只适用于具有无义突变的个体。Eteplirsen、Vilto-larsen、Golodirsen 和 Casimersen 都是通过靶向致病基因的外显子,诱导基因转录时跳过发生突变的外显子,使患者体内抗肌萎缩蛋白得以生成,从而改善症状,延缓病程进展^[31-34]。Eteplirsen 适合用于第 51 号外显子突变的 DMD 患者^[31], Vilto-larsen 和 Golodirsen 适合用于第 53 号外显子突变的 DMD 患者^[32-33]。Casimersen 在 2021 年被美国 FDA 批准用于第 45 号外显子突变的 DMD 患者^[34]。此外,外显子跳跃疗法也具有一定的局限性,如转导不足,转导效率低下,组织摄入不稳定等一系列问题^[35]。Elevidys 于 2023 年被批准用于治疗所有类型的 DMD 儿童患者,是基于腺病毒的重组基因替代疗法,外源性的插入功能性 DMD 基因,从而弥补患者表达抗肌萎缩蛋白的功能^[36],是首个治疗 DMD 儿童患者的一次性基因疗法。Vamorolone 是一种新型的解离性类固醇药物,能够选择性地激活类固醇相关信号通路,减少类固醇药物的不良反应,如生长发育迟缓、骨代谢的降低等。临床研究结果显示, Vamorolone 可以保护患者肌肉功能,延长行走时间。Vamorolone 于 2023 年 10 月被 FDA 批准用于治疗 2 岁及以上的 DMD 患者^[37],是 DMD 治疗领域重要的里程碑。

6 总结与展望

神经系统的孤儿药还有很多,例如:治疗偏头痛的 3 种降钙素基因相关肽拮抗剂,治疗亨廷顿舞蹈症的丁苯那嗪片,治疗复发型多发性硬化的醋酸格拉替雷注射液,治疗抗乙酰胆碱受体抗体阳性的全身型重症肌无力的 Zilucoplan,以及治疗肌萎缩型脊髓侧索硬化症的苯丁酸钠-熊去氧胆酸牛磺酸。由于篇幅有限,在此就不进行详细的阐述。

在过去的几十年中,各国鼓励孤儿药的研发,立法提供监管和经济激励措施,促使孤儿药的数量显著增加。传统上,制药行业一直专注于小分子药物,随着科研技术的发展,靶向治疗药物也逐渐成为可能,包括基于蛋白质的治疗方法 (蛋白质、肽和抗体)、反义寡核苷酸、小干扰 RNA,以及基因和细胞疗法^[38]。新药的研发难度巨大,但随着公众对罕见病认识的不断提高,激励性政策的出台和研究投入的增加,孤儿药的研发也在迅速发展^[14],这给罕见病患者提供更好的药物保障带来了希望。

参 考 文 献

- [1] Gong SW, Wang YX, Pan XY, et al. The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11: 20.
- [2] Wu XF, Xu W, Yu MY, et al. Clinical trials of orphan drugs in China over the decade 2012–2022: opportunities and challenges[J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106349.
- [3] 胡善联. 国内外罕见病的保障政策研究[J]. 卫生经济研究, 2018 (5): 3–5.
- [4] Hu SL. Research on the health security policy of rare diseases at home and abroad[J]. Health Econ Res, 2018(5): 3–5.
- [5] Attwood MM, Rask-Andersen M, Schiöth HB. Orphan drugs and their impact on pharmaceutical development[J]. Trends Pharmacol Sci,

2018,39(6):525-535.

[5] Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(1): 187-195.

[6] Boziki M, Sintila SA, Ioannidis P, et al. Biomarkers in rare demyelinating disease of the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8409.

[7] Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA)[J]. *Hum Genet*, 2002, 111(6): 477-500.

[8] Glascock J, Lenz M, Hobby K, et al. Cure SMA and our patient community celebrate the first approved drug for SMA[J]. *Gene Ther*, 2017, 24(9): 498-500.

[9] Reilly A, Chehade L, Kothary R. Curing SMA: are we there yet?[J]. *Gene Ther*, 2023, 30(1-2): 8-17.

[10] Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal muscular atrophy: the past, present, and future of diagnosis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11939.

[11] 王蒙蒙, 赵忠新, 吴惠涓. 发作性睡病临床表现与治疗研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(5): 491-496.

Wang MM, Zhao ZX, Wu HJ. Progresses in clinical manifestations and treatments of narcolepsy[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 26(5): 491-496.

[12] 刘萍, 卢光照, 鲁莹, 等. 莫达非尼的临床应用、作用机制和不良反应的研究进展[J]. *中南药学*, 2020, 18(11): 1869-1874.

Liu P, Lu GZ, Lu Y, et al. Clinical application, mechanism and adverse reactions of modafinil[J]. *Cent South Pharm*, 2020, 18(11): 1869-1874.

[13] Syed YY. Pitolisant: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(13): 1313-1318.

[14] Zhao ZY, Pei ZY, Hu AX, et al. Analysis of incentive policies and initiatives on orphan drug development in China: challenges, reforms and implications[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 220.

[15] Lamb YN. Pitolisant: a review in narcolepsy with or without cataplexy[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(2): 207-218.

[16] 羟丁酸钠口服溶液获 FDA 许可用于猝倒症[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(12): 946.

Sodium hydroxybutyrate oral solution is approved by FDA for cataplexy[J]. *Chin N Drugs J*, 2002, 11(12): 946.

[17] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(9): 519-539.

[18] 刘昶聪, 张海英. 治疗白天过度嗜睡药物 solriamfetol 的药理作用与临床评价[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(9): 6-9.

Liu YC, Zhang HY. Pharmacology and clinical evaluation of solriamfetol—a treatment for excessive daytime sleepiness[J]. *Clin Med J*, 2020, 18(9): 6-9.

[19] 王亚明, 于新, 田增民, 等. 神经纤维瘤病在中枢神经系统的临床表现和治疗(附 14 例报告及文献复习)[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7(4): 315-321.

Wang YM, Yu X, Tian ZM, et al. The clinical manifestation and treatment of neurofibromatosis in central nervous system: 14 cases report and literature review[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2007, 7(4): 315-321.

[20] Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(6): 1035-1054.

[21] 郭雅欣, 王鹤晓, 齐瑞群, 等. I 型神经纤维瘤病治疗新时代: 司美替尼应用现状[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2022, 36(12): 1344-1349.

Guo YX, Wang HX, Qi RQ, et al. A new era: treatment of neurofibromatosis type 1—progress in the application of selumetinib[J]. *Chin J Dermatovenereology*, 2022, 36(12): 1344-1349.

[22] Markham A, Keam SJ. Selumetinib: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(9): 931-937.

[23] Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 21.

[24] Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, et al. Wilson disease in children and adolescents[J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(5): 499-505.

[25] Sánchez-Monteagudo A, Ripollés E, Berenguer M, et al. Wilson's disease: facing the challenge of diagnosing a rare disease[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(9): 1100.

[26] Mayr T, Ferenci P, Weiler M, et al. Optimized trientine-dihydrochloride therapy in pediatric patients with Wilson disease: is weight-based dosing justified?[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 72(1): 115-122.

[27] Murillo O, Collantes M, Gazquez C, et al. High value of ^{64}Cu as a tool to evaluate the restoration of physiological copper excretion after gene therapy in Wilson's disease[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 26: 98-106.

[28] Sheikh O, Yokota T. Developing DMD therapeutics: a review of the effectiveness of small molecules, stop-codon readthrough, dystrophin gene replacement, and exon-skipping therapies[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(2): 167-176.

[29] Patterson G, Conner H, Groneman M, et al. Duchenne muscular dystrophy: current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 947: 175675.

[30] Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study[J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(5): 341-360.

[31] Syed YY. Eteplirsen: first global approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(17): 1699-1704.

[32] Dhillon S. Viltolarsen: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(10): 1027-1031.

[33] Heo YA. Golodirsen: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 329-333.

[34] Shirley M. Casimersen: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(7): 875-879.

[35] 纪伟, 田国力, 王燕敏. 杜氏肌营养不良症基因治疗新进展[J]. *药学与临床研究*, 2021, 29(3): 207-210.

Ji W, Tian GL, Wang YM. New advances in gene therapy for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Pharm Clin Res*, 2021, 29(3): 207-210.

[36] Hoy SM. Delandistrogene moxeparvovec: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(14): 1323-1329.

[37] Keam SJ. Vamorolone: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(1): 111-117.

[38] Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(2): 93-111.

(责任编辑: 曾玲)