

# 疾病修饰治疗用于多发性硬化患者的效果及其早期预测因素分析<sup>△</sup>

陈琳\*, 陈敏, 邢槐杰, 周经霞, 曾超胜(海南医科大学第二附属医院神经内科, 海口 570311)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)03-0297-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.009



**摘要** 目的:探讨多发性硬化(MS)患者使用疾病修饰治疗(DMT)的效果,分析早期预测DMT应答不佳的相关因素。方法:纳入2019年1月至2023年3月于该院接受DMT的MS患者81例。随访1年,根据患者治疗效果分为应答良好组和应答不佳组。对比两组患者的临床资料,采用Logistic回归分析MS患者DMT应答不佳的相关因素。使用R语言软件建立列线图模型,绘制校准曲线、ROC曲线评估模型在早期预测DMT应答不佳的内部效能。结果:随访1年,出现DMT应答不佳的患者有29例,应答良好52例。应答不佳组患者扩展残疾功能量表(EDSS)评分、有磁共振成像(MRI)脑部疾病活动占比和原发进展型占比明显高于应答良好组,病程明显长于应答良好组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示,EDSS评分高( $OR=4.484$ )、有MRI脑部疾病活动( $OR=5.285$ )、原发进展型( $OR=4.440$ )与MS患者DMT应答不佳独立相关( $P<0.05$ )。以独立相关因素构建评估DMT效果的早期预测列线图模型,得出C-指数为0.912(95%CI=0.874~0.979),校准曲线与理想曲线走形接近;列线图模型在早期预测DMT应答不佳的AUC为0.926,敏感性为96.55%,特异性为84.62%。结论:MS患者采用DMT过程中有较大可能出现应答不佳,通过构建预测模型可早期评估MS患者使用DMT的效果,为每例患者制定更精确的治疗方案。

**关键词** 多发性硬化; 疾病修饰治疗; 效果; 预测因素

## Effects of Disease-Modifying Therapy for Patients with Multiple Sclerosis and Analysis on Its Early Predictive Factors<sup>△</sup>

CHEN Lin, CHEN Min, XING Huaijie, ZHOU Jingxia, ZENG Chaosheng (Dept. of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of disease-modifying therapy (DMT) for patients with multiple sclerosis (MS) and to analyze the early predictive factors for poor response to DMT. **METHODS:** A total of 81 MS patients received DMT in our hospital from Jan. 2019 to Mar. 2023 were enrolled. The patients were followed up for 1 year and were divided into good response group and poor response group according to the treatment effects. Clinical data of two groups were compared, and Logistic regression was used to analyze the factors associated with poor response to DMT in MS patients. R language software was used to establish the nomogram model, the calibration curve and ROC curve were drawn to evaluate the internal efficacy of the model in early predicting poor response to DMT. **RESULTS:** After 1 year of follow-up, 29 patients presented with poor DMT response and 52 with good response. Patients in the poor response group had significantly higher Expanded Disability Function Scale (EDSS) score, percentage of MRI brain disease activity and percentage of primary progression than those in the good response group, and the duration of disease was significantly longer than that in the good response group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the high EDSS score ( $OR=4.484$ ), MRI brain disease activity ( $OR=5.285$ ) and primary progression ( $OR=4.440$ ) were independently associated with poor DMT response in MS patients ( $P<0.05$ ). The early prediction nomogram model established with independent factors for early assessment of DMT treatment effects yielded a C-index of 0.912 (95%CI=0.874-0.979), and the calibration curve was closely following the ideal curve. The AUC of the nomogram model in early prediction of poor response to DMT was 0.926, with a sensitivity of 96.55% and a specificity of 84.62%. **CONCLUSIONS:** There is a considerable possibility of poor response during the application of DMT in MS patients, and the construction of prediction model can early evaluate the effects of DMT in MS patients, a more precise treatment regimen could be formulated for each patient.

**KEYWORDS** Multiple sclerosis; Disease-modifying therapy; Effect; Predictive factor

<sup>△</sup> 基金项目:海南省重点研发项目(No. ZDYF2022SHFZ291)

\* 副主任医师,硕士。研究方向:神经免疫性疾病。E-mail:celvi2022@163.com

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)为慢性炎症性神经退行性疾病,其特点是免疫系统错误地攻击并破坏中枢神经系统的保护性髓鞘。一项基于住院患者的流行病学调查显示,我国MS患病率约为0.235/10万,成年患病人群中男女比例约为1:2.02,北方多于南方,年龄集中在20~40岁<sup>[1]</sup>。MS的病理生理机制复杂,涉及遗传、环境和免疫因素的相互作用,目前确切的病因尚不明确。疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)是MS管理的关键组成部分,旨在减缓疾病进展、减少复发次数和改善患者的生活质量<sup>[2]</sup>。在DMT药物出现之前,临床上多采用免疫抑制治疗,效果欠佳。DMT药物问世后,在改善患者预后、延缓疾病进展方面展现出了极大的优势。然而,DMT的效果在不同MS患者中存在显著差异,呈现高度异质性<sup>[3]</sup>。研究发现,DMT的效果受到多种因素的影响,包括患者的年龄、性别、疾病亚型[如复发型MS或原发进展型MS(PPMS)]、疾病持续时间以及疾病活动性等<sup>[4]</sup>。此外,个体的遗传背景和生活方式也可能影响DMT的疗效<sup>[5]</sup>。DMT是MS管理的重要组成部分,但其效果存在个体差异,需要深入探讨影响治疗效果的因素。识别早期预测因素,可以更好地预测DMT的疗效,为MS患者提供更精准的治疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

共纳入2019年1月至2023年3月于我院接受DMT方案的MS患者81例。男性31例,女性50例;年龄为20~53岁,平均(34.71±10.29)岁。(1)纳入标准:①MS的诊断符合《多发性硬化诊断和治疗中国指南(2023版)》<sup>[6]</sup>中的诊断标准;②年龄为18~55岁;③能够了解DMT方案并积极配合治疗;④能够坚持随访;⑤接受DMT方案前30 d内无疾病复发;⑥患者及家属知情同意。(2)排除标准:①临床资料不完整者;②其他脱髓鞘疾病或不典型的急性播散性脑脊髓炎者;③中途退出研究者;④合并严重心、肝、肺、肾功能障碍无法耐受治疗者;⑤对本研究药物存在过敏者;⑥合并恶性肿瘤者。本研究获得我院伦理委员会批准(伦理批号:20230223064)。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法:按照《多发性硬化诊断和治疗中国指南(2023版)》<sup>[6]</sup>中的治疗方案,首先对患者病情、身体状况进行充分评估,根据患者经济状况、药物耐受情况及个体偏好,在循证医学基础上确定治疗方案。(1)急性期以减轻恶化期症状、缩短恶化期病程、改善残疾程度、防治并发症为主要目标,主要药物为甲泼尼龙冲击治疗,成人1日1 g,连续治疗3~5 d。对激素治疗无效或效果欠佳者,可使用血浆置换治疗。(2)缓解期主要采用DMT,目前DMT在国内上市的药物有特立氟胺、盐酸芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德、富马酸二甲酯、奥法妥木单抗、醋酸格拉替雷及米托蒽醌;根据循证医学证据及患者临床症状等综合因素,选取合适的DMT方案。①复发缓解型MS(RRMS)和有复发的继发进展型MS(SPMS)患者应用特立氟胺片(规格:14 mg)14 mg,口服,1日1次;盐酸芬戈莫德胶囊(规格:0.5 mg)0.5 mg,口服,1日1次;富马酸二甲酯肠溶胶囊(规格:240 mg),起始剂量120 mg,口服,1日2次,7 d后增至240 mg,口服,1日2次,维持;连续应用12个月。

奥法妥木单抗注射液[规格:20 mg(0.4 mL)/支],20 mg,皮下注射,初始第0、1、2周,1周1次;后续1个月1次,连续应用12个月。②活动性SPMS患者应用西尼莫德片(规格:2 mg)1 mg/d,开始服药时进行4~5 d的剂量滴定,滴定完成后连续用药12个月。盐酸奥扎莫德胶囊(规格:0.23 mg),第1—4日,0.23 mg,口服,1日1次;第5—7日,0.46 mg,口服,1日1次;第8日及之后,0.92 mg,口服,1日1次,连续应用12个月。③PPMS患者应用注射用盐酸米托蒽醌(规格:5 mg),根据体表面积给药8~12 mg/m<sup>2</sup>,静脉注射,每3个月1次,连续应用12个月。

1.2.2 随访及分组:随访1年,随访时间段为3个月、6个月、9个月及12个月。根据《MSTCG:关于多发性硬化疾病修饰治疗的立场声明(白皮书)》中关于DMT应答不佳的定义,即1年内疾病相关复发次数≥1次<sup>[7]</sup>;或≥2~3个由专家确诊新发或扩大的颅脑磁共振成像(MRI)病灶;或扩展残疾功能量表(EDSS)评分较治疗前增加≥0.5~1分<sup>[8]</sup>。根据DMT应答情况,分为应答良好组和应答不佳组。

### 1.3 观察指标

收集所有患者的性别、年龄、体重指数(BMI)、发病年龄、病程、过去1年内复发次数、疾病表型(RRMS、SPMS、PPMS)、脑部MRI疾病活动(定义为过去12个月内存在新的或扩大的T2高信号病变或对比增强的病变)、DMT类型(无治疗、盐酸芬戈莫德、特立氟胺、西尼莫德、富马酸二甲酯、奥法妥木单抗)及EDSS评分。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;与DMT效果的独立相关因素分析采用Logistic回归方程;使用R语言建立列线图模型,计算C-指数,绘制校准曲线、ROC曲线评估模型的早期预测价值; $\alpha=0.05$ 为显著性差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访及分组结果

81例患者中,经过1年随访,共有29例患者出现应答不佳,据此分为应答良好组(52例)和应答不佳组(29例),无失访病例。

### 2.2 两组患者临床资料比较

应答不佳组患者的EDSS评分、有脑部MRI疾病活动占比、PPMS占比及病程明显高于应答良好组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.3 DMT应答不佳的多因素分析

将表1中存在差异的相关因素赋值后带入Logistic回归分析,结果显示,EDSS评分高( $OR=4.484$ )、有MRI脑部疾病活动( $OR=5.285$ )、PPMS( $OR=4.440$ )与DMT应答不佳独立相关( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.4 早期评估DMT应答情况的列线图模型构建

以独立相关因素构建评估DMT应答不佳的早期预测的列线图模型,总分为0~260分,对应发生应答不佳的概率为0.01~0.95。经过计算得出,C-指数为0.912(95%CI=0.874~0.979),且模型校准曲线与理想模型接近,见图1—2。

表 1 两组患者临床资料比较

临床资料	应答良好组 (n=52)	应答不佳组 (n=29)	$\chi^2$	P
性别/例(%)			0.185	0.667
男性	19 (36.54)	12 (41.38)		
女性	33 (63.46)	17 (58.62)		
年龄/ $(\bar{x}\pm s, \text{岁})$	34.73 $\pm$ 9.85	34.69 $\pm$ 10.34	0.017	0.986
BMI/ $(\bar{x}\pm s, \text{kg/m}^2)$	23.88 $\pm$ 3.51	23.84 $\pm$ 3.92	0.047	0.963
发病年龄/ $(\bar{x}\pm s, \text{岁})$	30.61 $\pm$ 9.77	30.82 $\pm$ 9.85	0.092	0.927
病程/ $(\bar{x}\pm s, \text{年})$	2.57 $\pm$ 0.74	3.09 $\pm$ 0.98	2.693	0.009
过去 1 年内复发次数/例(%)			0.055	0.814
$\leq 1$ 次	41 (78.85)	23 (79.31)		
$\geq 2$ 次	11 (21.15)	6 (20.69)		
疾病表型/例(%)			9.452	0.024
RRMS	25 (48.08)	6 (20.69)		
SPMS	10 (19.23)	4 (13.79)		
PPMS	17 (32.69)	19 (65.52)		
脑部 MRI 疾病活动/例(%)			4.166	0.041
有	20 (38.46)	18 (62.07)		
无	32 (61.54)	11 (37.93)		
DMT 类型/例(%)			0.039	0.977
无治疗	2 (3.85)	0 (0)		
盐酸芬戈莫德	8 (15.38)	5 (17.24)		
特立氟胺	11 (21.15)	7 (24.14)		
西尼莫德	10 (19.23)	5 (17.24)		
奥法妥单抗	8 (15.38)	4 (13.79)		
富马酸二甲酯	13 (25.00)	8 (27.59)		
EDSS 评分/ $(\bar{x}\pm s, \text{分})$	2.56 $\pm$ 0.69	3.15 $\pm$ 0.58	3.898	<0.001

表 2 DMT 应答不佳的多因素 Logistic 回归分析

相关指标	$\beta$	标准误	Wald	P	OR	95% CI	
						下限	上限
病程	-0.344	0.387	0.789	0.374	0.709	0.332	1.514
EDSS 评分	1.501	0.529	8.045	0.005	4.484	1.590	12.649
脑部 MRI 疾病活动	1.665	0.606	7.553	0.006	5.285	1.612	17.328
RRMS			5.442	0.066			
SPMS	0.441	0.896	0.243	0.622	1.554	0.269	8.993
PPMS	1.491	0.656	5.163	0.023	4.440	1.227	16.060
常量	-5.680	1.967	8.334	0.004	0.003		

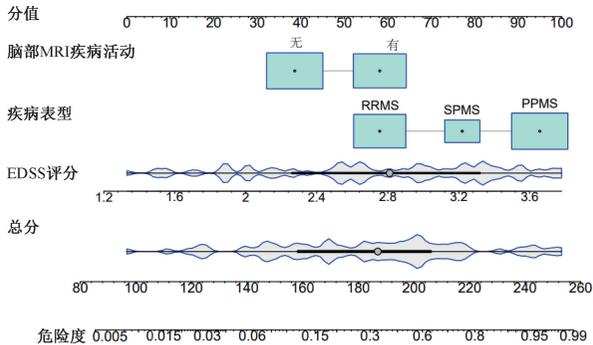


图 1 评估 DMT 应答不佳的列线图模型

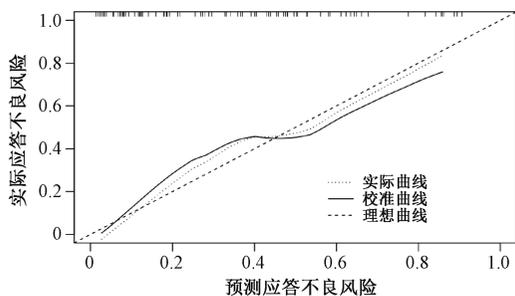


图 2 列线图模型的内部校正曲线

## 2.5 列线图模型的预测效能分析

ROC 曲线分析显示,列线图模型在早期预测 DMT 应答不佳的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.926,敏感性为 96.55%,特异性为 84.62%,见图 3。

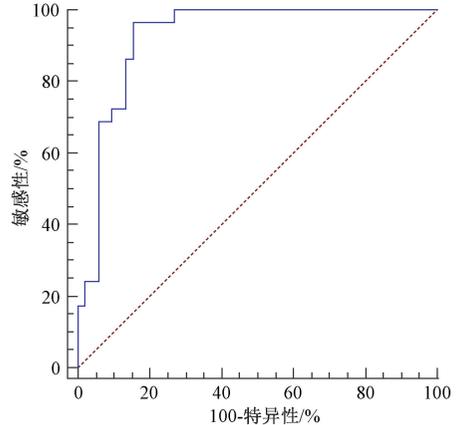


图 3 列线图模型的早期预测效能的 ROC 曲线

## 3 讨论

研究结果显示,DMT 作为 MS 治疗的基石,已经显著改善了许多患者的预后<sup>[9-10]</sup>。然而,DMT 的效果在不同患者之间存在显著差异,提示需要更加精细化的个体化治疗方案。本研究对 MS 患者接受 DMT 的效果进行了深入分析,并探讨了早期预测 DMT 效果的相关因素。通过对比应答良好组与应答不佳组患者的临床资料,发现 EDSS 评分高、有 MRI 脑部疾病活动和 PPMS 是影响 DMT 效果的关键因素。此外,本研究还建立了早期预测 DMT 效果的列线图模型,该模型显示出较高的预测效能。

关于独立相关因素方面,EDSS 评分作为评估 MS 患者残疾程度的重要工具,其与 DMT 效果的相关性已在多项研究中得到证实。研究指出,较高的 EDSS 评分与 DMT 效果不佳有关,这可能是随着残疾程度增加,神经退行性变化更为严重,从而影响了 DMT 的药物疗效<sup>[11-12]</sup>。相关研究发现,DMT 在改善残疾方面的效果主要体现在轻度残疾 (EDSS 评分 < 2 分) 的患者中<sup>[13]</sup>。有研究结果表明,EDSS 评分 > 4 的患者使用 DMT 不太可能减少残疾<sup>[14]</sup>。MRI 脑部疾病活动是反映 MS 病理过程的直接指标。Vollmer 等<sup>[15]</sup> 提出,MRI 上的疾病活动与 DMT 的疗效密切相关。本研究结果与此相符,表明 MRI 上疾病活动水平较高的患者更可能导致 DMT 效果低下。相关研究结果显示,MRI 提示脑部疾病活动与患者既往 1 年内复发次数存在相关性,过去 1 年内复发  $\geq 2$  次的患者在 DMT 治疗前 6 个月内可观察到脑部疾病活动迹象<sup>[16]</sup>。此外,PPMS 作为 MS 的一个亚型,其病理机制与其他亚型存在差异,可能需要不同的治疗策略。Wiendl 等<sup>[17]</sup> 在其立场声明中提到,PPMS 的治疗策略应当与 RRMS 有所不同,这可能是由于 PPMS 患者通常表现为持续的疾病进展,而不是明显的复发和缓解周期。相关研究发现,DMT 在 RRMS 患者中最为有效,但在 PPMS 患者中的治疗效果要低于 SPMS<sup>[18]</sup>。另外,有研究结果显示,年龄、病程也可能对 MS 患者的 DMT 效

果产生影响<sup>[19-20]</sup>,但本研究并未得出有差异的结论,考虑可能与样本量较小有关。

在建立预测模型方面,本研究的列线图模型显示出较高的C-指数和AUC,表明该模型在预测DMT效果方面的准确性良好。这一发现与Midaglia等<sup>[21]</sup>的研究结果相一致,其开发的预测模型也显示出较高的预测效能。然而,应当注意到,预测模型的建立和验证需要在不同的患者群体中进行,以确保其普适性和可靠性。

本研究也存在一些局限性。(1)样本量相对较小,可能限制了本研究的普遍性。未来应在更大的样本量中验证本研究结果。(2)本研究仅限于我国患者群体,不同种族和地理区域的患者可能存在不同的遗传背景和环境因素,这可能影响DMT的效果。此外,本研究并未考虑患者的遗传背景、生活方式和心理状态等因素,这些因素可能对DMT的疗效产生影响。例如,遗传多态性可能影响DMT药物的代谢和作用机制,生活方式因素如饮食、运动和睡眠等可能对MS的病程和DMT的效果产生影响,而心理状态如抑郁和焦虑可能影响治疗的依从性和效果<sup>[22-23]</sup>。因此,未来研究应当综合考虑上述因素,探索更为全面的个体化治疗策略。

综上所述,本研究为MS患者DMT效果的预测提供了新的见解,并建立了一个有效的预测模型,希望通过进一步的研究和实践,为MS患者提供更为精准和个性化的治疗方案。同时,也应关注DMT的长期效果和安全性,以及如何在治疗过程中及时调整治疗方案,以达到患者治疗效果和生活质量改善程度的最大化。

## 参考文献

[1] TIAN D C, ZHANG C, YUAN M, et al. Incidence of multiple sclerosis in China: A nationwide hospital-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2020, 1: 100010.

[2] 王柳清, 朱峰, 薛群, 等. 多发性硬化疾病修饰治疗药物的临床应用现状[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(10): 6-11.

[3] KHAN E, KAGZI Y, ELKHOOLY M, et al. Disease modifying therapy and pregnancy outcomes in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 383: 578178.

[4] TRAVERS B S, TSANG B K, BARTON J L. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis[J]. *Aust J Gen Pract*, 2022, 51(4): 199-206.

[5] Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study[J]. *Neurology*, 2023, 100(10): 496.

[6] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023版)[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(1): 10-23.

[7] 谭红梅, 全超. 多发性硬化治疗共识组: 关于多发性硬化疾病修饰治疗的立场声明(白皮书)的解读[J]. *中国临床神经科学*, 2023, 31(5): 547-549, 557.

[8] 方星威, 卢娅欣, 符永政, 等. 复发缓解型多发性硬化复发风险与血清生化指标的关联[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(5): 624-627, 662.

[9] AMATO M P, KRUPP L B. Disease-modifying therapy aids cognition in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(10): 525-526.

[10] MÜLLER J, ROOS I, KALINCIK T, et al. Escalating to medium-versus high-efficacy disease modifying therapy after low-efficacy treatment in relapsing remitting multiple sclerosis[J]. *Brain Behav*, 2024, 14(5): e3498.

[11] HE A, MERKEL B, BROWN J W L, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(4): 307-316.

[12] MONREAL E, FERNÁNDEZ-VELASCO J I, ÁLVAREZ-LAFUENTE R, et al. Serum biomarkers at disease onset for personalized therapy in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2024, 147(12): 4084-4093.

[13] ROOS I, MALPAS C, LERAY E, et al. Disease reactivation after cessation of disease-modifying therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2022, 99(17): e1926-e1944.

[14] WU X, WANG S X, XUE T, et al. Disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1295770.

[15] VOLLMER B L, WOLF A B, SILLAU S, et al. Evolution of disease modifying therapy benefits and risks: an argument for de-escalation as a treatment paradigm for patients with multiple sclerosis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 799138.

[16] CHATAWAY J, WILLIAMS T, LI V, et al. Clinical trials for progressive multiple sclerosis: progress, new lessons learned, and remaining challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(3): 277-301.

[17] WIENDL H, GOLD R, BERGER T, et al. Multiple sclerosis therapy consensus group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper)[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211039648.

[18] COERVER E M E, BOURASS A, WESSELS M H J, et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in relapse onset multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 74: 104706.

[19] GIEDRAITIENE N, TALUNTIENE V, KAUBRYS G. Relationship between cognition and treatment adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a prospective, cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 12447.

[20] DIOUF I, MALPAS C B, SHARMIN S, et al. Variability of the response to immunotherapy among subgroups of patients with multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(4): 1014-1024.

[21] MIDAGLIA L, OTERO S, BARÓ F, et al. Menopause and multiple sclerosis: influence on prognosis and role of disease-modifying drugs and hormonal replacement therapy[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(2): 173-182.

[22] HARTUNG H P, MEUTH S G, MILLER D M, et al. Stopping disease-modifying therapy in relapsing and progressive multiple sclerosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(4): 598-603.

[23] TRAVERS B S, TSANG B K T, BARTON J L. Multiple sclerosis: diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis[J]. *Aust J Gen Pract*, 2022, 51(4): 199-206.

(收稿日期:2024-09-12 修回日期:2024-12-18)