

多发性硬化缓解期疾病修饰治疗的处方模式研究[△]

杨知临^{1,2*}, 董宪喆¹, 邢晓璇¹, 王可¹, 李晓曦¹, 王之舟¹, 张晓彤¹, 伍超¹, 冯英楠^{1#} (1. 首都医科大学宣武医院药学部, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053; 2. 首都医科大学药学院, 北京 100069)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)04-0420-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.04.008



摘要 目的:探讨多发性硬化(MS)缓解期患者疾病修饰治疗(DMT)的初始及转换治疗的处方模式,分析影响处方模式的因素。方法:基于回顾性队列分析,收集2020年1月至2024年8月首都医科大学宣武医院收治的MS缓解期接受DMT初始治疗或转换治疗的患者临床资料,分析其处方模式。结果:共纳入DMT初始治疗患者320例,转换治疗患者55例(涉及60人次);以复发缓解型MS为主,中青年女性居多,地域分布集中于华北、东北地区。(1)初始治疗中,2020年1月至2024年8月中效能药物使用占比为40.00%(128/320),高效能药物占比为58.44%(187/320)。其中,全周期内西尼莫德(占38.12%)、特立氟胺(占25.62%)和富马酸二甲酯(占14.38%)为主要用药;2024年医保目录调整后,奥扎莫德(占42.50%)和富马酸二甲酯(占37.50%)成为主要用药。(2)转换治疗中,全周期内 β 干扰素的换药率最高(100.00%,6/6),其次为特立氟胺(32.29%,31/96)、芬戈莫德(26.09%,6/23),而奥法妥木单抗、奥扎莫德无换药记录。全周期内主要转换路径为特立氟胺转换为西尼莫德($n=21$);2024年后,西尼莫德换药者呈现向奥法妥木单抗、奥扎莫德等高效能药物转换的趋势。结论:过去5年间,MS缓解期初始治疗模式发生转变,高效能DMT药物占比增加;转换治疗模式显示,低效能药物换药率较高;整体DMT处方模式呈现向高效能药物逐渐迁移的趋势。

关键词 多发性硬化; 疾病修饰治疗; 处方模式; 真实世界研究

Analysis on Prescription Patterns of Disease-Modifying Therapy for Multiple Sclerosis in the Remission Period[△]

YANG Zhilin^{1,2}, DONG Xianzhe¹, XING Xiaoxuan¹, WANG Ke¹, LI Xiaoxi¹, WANG Zhizhou¹, ZHANG Xiaotong¹, WU Chao¹, FENG Yingnan¹ (1. Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Disease, Beijing 100053, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the prescription patterns of initial and switching disease-modifying therapy (DMT) for multiple sclerosis (MS) in the remission period and analyze factors influencing the patterns. **METHODS:** Based on the retrospective cohort analysis, clinical data of patients with MS in the remission period who received initial or switching DMT at Xuanwu Hospital, Capital Medical University from Jan. 2020 to Aug. 2024 were collected to analyze the prescription patterns. **RESULTS:** A total of 320 patients with DMT initial treatment and 55 patients with switching treatment (with 60 person-times) were included. The majority of patients were relapsing remitting MS, with middle-aged and young females constituting the majority, primarily from North and Northeast China. (1) In initial treatments, moderate-efficacy DMT accounted for 40.00% (128/320) from Jan. 2020 to Aug. 2024, while high-efficacy DMT comprised 58.44% (187/320). Siponimod (38.12%), teriflunomide (25.62%), and dimethyl fumarate (14.38%) were the most prescribed agents throughout the entire cycle. Following the 2024 National Reimbursement Drug List adjustment, ozanimod (42.50%) and dimethyl fumarate (37.50%) had emerged as the principal therapeutic agents. (2) Switching analysis revealed the highest discontinuation rate for interferon- β (100.00%, 6/6) throughout the entire cycle, followed by teriflunomide (32.29%, 31/96) and fingolimod (26.09%, 6/23), whereas no switching cases were observed for ofatumumab or ozanimod. The most common switching pathway was from teriflunomide to siponimod ($n=21$) throughout the entire cycle. After 2024, the trend of switching to high-efficacy drugs such as ofatumumab and ozanimod was observed. **CONCLUSIONS:** Over the past five years, the initial treatment pattern for MS in the remission period has changed, with an increase in the proportion of high-efficacy DMT drugs. The switch treatment pattern shows a higher rate of drug replacement for low-efficacy drugs; the overall DMT prescription pattern shows a gradual migration towards high-efficacy drugs.

KEYWORDS Multiple sclerosis; Disease-modifying therapy; Prescription pattern; Real-world study

△ 基金项目:北京市卫生健康委员会《基于药品临床综合评价建立医疗机构创新药遴选体系》项目(No.药械处2025年度+11)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:emxhyang@sina.cn

通信作者:主管药师。研究方向:药品综合评价、临床中药学。E-mail:fengyingnan@xwhosp.org

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统慢性炎症、脱髓鞘和神经退行性变为核心病理特征的自身免疫性疾病。MS多发于20~40岁的青壮年群体,我国MS整体发病率为0.235/10万人年,女性患病率显著高于男性(成人男女患者比例为1:2.02)^[1],MS于2018年列入中国《第一批罕见病目录》。我国的多中心研究结果表明,MS患者致残率高达83%,死亡率为2.85%,全年总疾病经济负担平均值为160331元/年^[2]。目前,MS尚不能被治愈,尽早启动疾病修饰治疗(DMT),是控制疾病活动、减少复发频率、减缓残疾进展、提高生活质量的有效手段^[3]。

目前,在我国已有7种DMT药物获得批准上市。我院品种有特立氟胺、西尼莫德、芬戈莫德、奥扎莫德、富马酸二甲酯、奥法妥木单抗以及 β 干扰素。根据作用机制和疗效强度,可将这些药物分为中效能和高效能DMT两类。其中, β 干扰素、特立氟胺和富马酸二甲酯为中效能药物,西尼莫德、芬戈莫德、奥扎莫德和奥法妥木单抗为高效能药物。需要说明的是,利妥昔单抗虽在国内未获批用于MS治疗,但由于该药在许多针对MS的随机对照试验和真实世界研究中显示出了良好的疗效,存在超说明书用药情况^[4],故将此药纳入本研究。近年来,越来越多的研究表明,相较于传统的进阶疗法(escalation strategy),早期即启动高效能DMT治疗对MS患者或许会有更好的长期预后^[5-7]。由于MS的发病与遗传和环境因素均相关,所以国内不能完全参考国外的治疗经验,探索适合我国MS患者的本土化治疗模式仍然是当前研究的重点。本研究探讨了本院MS缓解期患者DMT药物处方模式,分析影响初始治疗药物选择以及换药方案的因素,并比较不同药物的处方趋势及其潜在原因,为优化MS患者的个体化治疗策略提供实证依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为基于真实世界数据的回顾性、观察性、单中心队列研究。数据来源于我院的电子病历系统,提取2020年1月至2024年8月所有诊断为MS患者的诊疗记录,包括人口学信息、临床诊断与处方记录。

1.2 方法

设立初始治疗、转换治疗2个队列。(1)初始治疗队列:纳入于本院首次接受DMT的MS患者。排除确诊日期与首次DMT处方日期间隔>1年者。(2)转换治疗队列:纳入在观察期内于本院有至少2次不同DMT药物处方记录的患者。为了纳入外院起始治疗、我院后续换药的患者,若病历中明确记载了另1种DMT的使用史,亦视为1次转换治疗事件。排除连续2次处方间隔>1年者。

2.3 初始治疗药物的人群特征

不同DMT药物初始治疗患者的人群特征见表2。在婚育状况方面,利妥昔单抗的使用者均为育龄期女性;而特立氟胺、西尼莫德等药物的使用者中,已婚已育患者占比均>60%。在

1.3 研究变量

(1)协变量。①人口学特征:年龄、性别、婚育状况、地理区域;②临床特征:MS临床分型、合并症(如高血压、血脂异常、甲状腺疾病、肿瘤等);③经济学特征:医疗保险类型。(2)结局指标。①初始DMT药物的选择分布。②DMT换药率及转换路径,换药率=某药物使用后发生治疗转换的人数/既往使用该药物总人数 $\times 100\%$ 。既往用药人群包括在本院及外院接受该药为首次治疗药物的患者。③初始DMT药物选择的年度变化趋势。④全院DMT药物处方构成的年度变化趋势,包括DMT初始治疗处方占比的年度变化、每年各类DMT药物处方占比情况(患者当年有某类DMT药物处方即纳入统计,每例患者每年每种DMT药物仅统计1次,新的1年重新计算)。

1.4 统计学方法

所有数据处理与分析均使用WPS表格12.1.0版本完成。采用描述性统计学方法。连续变量经正态性检验后,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;分类变量以频数(百分比)表示。使用饼图与百分比堆积柱形图可视化药物分布与时间趋势。

2 结果

2.1 初始DMT治疗患者特征

最终纳入320例初始治疗患者,55例(涉及60人次)转换治疗患者。初始治疗队列以中青年为主,中位年龄为34岁,女性占比较高(236例,占73.75%),与MS的流行病学特征一致;临床分型以复缓解型MS(294例,占91.88%)为主;婚育状况中,已婚已育患者数量最多(202例,占63.12%);患者地域分布集中于华北地区(197例,占61.56%)、东北地区(63例,占19.69%);医保类型中,自费患者占比最高(148例,占46.25%)。

2.2 初始DMT药物使用现状与变化趋势

研究期间,本院共有7种DMT药物应用于临床,各药物引进本院的时间不同: β 干扰素和利妥昔单抗于2020年前已配备;特立氟胺于2020年正式引进;西尼莫德和芬戈莫德于2021年引进本院;富马酸二甲酯和奥法妥木单抗于2023年引进本院;奥扎莫德于2024年引进本院。 β 干扰素在研究期内仅涉及治疗转换,无初始处方记录,故未纳入初始用药结构的统计分析。全周期内,西尼莫德(占38.12%)与特立氟胺(占25.62%)为最主要的初始治疗选择,两者合计占比>60%,见表1、图1。自2024年7种DMT药物全部引进本院后,本院MS初始治疗方案的处方结构发生变化,药物选择呈现出显著的“新药效应”,即新引进的奥扎莫德和富马酸二甲酯成为主导药物,处方占比分别为42.50%和37.50%,而西尼莫德的使用比例降至5.00%。

表1 初始治疗DMT药物使用现状

项目	西尼莫德	特立氟胺	富马酸二甲酯	奥法妥木单抗	芬戈莫德	奥扎莫德	利妥昔单抗	合计
用药人数/例	122	82	46	28	20	17	5	320
占比/%	38.12	25.62	14.38	8.75	6.25	5.31	1.56	100.00

合并症方面,奥法妥木单抗和奥扎莫德使用者的合并症检出率较高。具体而言,富马酸二甲酯、奥法妥木单抗使用者中,甲状腺相关疾病患者占比较高(45.65%、35.71%);奥扎莫德使用者中,肿瘤(包括良性和恶性肿瘤,29.41%)和维生素缺乏

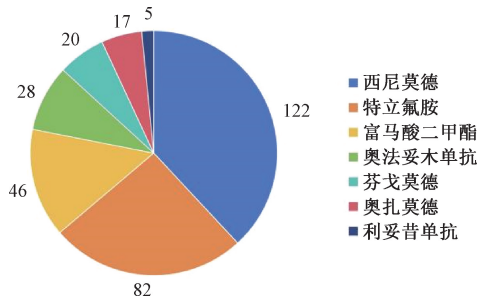


图 1 初始治疗患者 DMT 处方分布

表 2 初始治疗患者 DMT 药物使用人群特征

项目	特立氟胺		芬戈莫德		西尼莫德		奥扎莫德		富马酸二甲酯		奥法妥木单抗		利妥昔单抗	
	病例数	占比/%	病例数	占比/%	病例数	占比/%	病例数	占比/%	病例数	占比/%	病例数	占比/%	病例数	占比/%
MS 临床分型														
临床孤立综合征	3	3.66	0	0	1	0.82	0	0	4	8.70	0	0	0	0
复发缓解型 MS	77	93.90	20	100.00	106	86.89	17	100.00	41	89.13	28	100.00	5	100.00
继发进展型 MS	2	2.44	0	0	15	12.30	0	0	1	2.17	0	0	0	0
性别														
男性	23	28.05	5	25.00	31	25.41	6	35.29	9	19.57	10	35.71	0	0
女性	59	71.95	15	75.00	91	74.59	11	64.71	37	80.43	18	64.29	5	100.00
年龄														
未成年人(<18岁)	1	1.22	5	25.00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
青年人(18~<35岁)	43	52.44	7	35.00	63	51.64	8	47.06	30	65.22	16	57.14	5	100.00
中年人(35~<55岁)	33	40.24	8	40.00	50	40.98	9	52.94	16	34.78	12	42.86	0	0
老年人(≥55岁)	5	6.10	0	0	9	7.38	0	0	0	0	0	0	0	0
婚育状况														
未婚未育	22	26.83	10	50.00	33	27.05	4	23.53	11	23.91	10	35.71	2	40.00
已婚未育	5	6.10	0	0	10	8.20	1	5.88	5	10.87	3	10.71	2	40.00
已婚已育	55	67.07	10	50.00	79	64.75	12	70.59	30	65.22	15	53.57	1	20.00
医保类型														
医保患者	33	40.24	9	45.00	31	25.41	0	0	12	26.09	2	7.14	1	20.00
新农合患者	21	25.61	10	50.00	52	42.62	0	0	0	0	0	0	1	20.00
普通患者	28	34.15	1	5.00	39	31.97	17	100.00	34	73.91	26	92.86	3	60.00
合并症														
高血压	4	4.88	0	0	7	5.74	2	11.76	1	2.17	1	3.57	0	0
高脂血症	7	8.54	1	5.00	10	8.20	3	17.65	4	8.70	7	25.00	1	20.00
高尿酸血症	2	2.44	2	10.00	4	3.28	0	0	2	4.35	3	10.71	0	0
糖尿病	2	2.44	0	0	2	1.64	3	17.65	0	0	0	0	0	0
甲状腺相关疾病	24	29.27	2	10.00	36	29.51	4	23.53	21	45.65	10	35.71	0	0
慢性肺部疾病	17	20.73	4	20.00	15	12.30	5	29.41	9	19.57	8	28.57	0	0
肝功能异常	2	2.44	2	10.00	13	10.66	0	0	0	0	2	7.14	0	0
贫血	7	8.54	2	10.00	8	6.56	2	11.76	9	19.57	2	7.14	0	0
维生素缺乏	8	9.76	1	5.00	12	9.84	6	35.29	2	4.35	1	3.57	1	20.00
抑郁或焦虑状态	4	4.88	2	10.00	3	2.46	1	5.88	0	0	5	17.86	0	0
肿瘤	10	12.20	1	5.00	14	11.48	5	29.41	8	17.39	2	7.14	0	0

芬戈莫德(26.09%,6/23)、利妥昔单抗(20.00%,1/5)、西尼莫德(11.38%,14/123)和富马酸二甲酯(4.26%,2/47)。奥法妥木单抗和奥扎莫德未观察到换药患者。表明高效能 DMT 药物有更好的治疗持续性。具体转换路径:转换至西尼莫德(26例)与奥法妥木单抗(14例)的患者最多;特立氟胺转换至西尼莫德人数最多,为 21 例;奥法妥木单抗表现出较好的处方倾向性,每种药物都有转换至此药的记录;仅 1 例应用利妥昔

(35.29%)患者占比较高。

2.4 DMT 药物治疗方案转换情况

治疗转换患者有 55 例(涉及 60 人次),治疗转换人群以女性复发缓解型 MS 患者(54 例)为主,华北(37 例)及东北(11 例)地区患者比例较高。换至特立氟胺、西尼莫德和奥法妥木单抗的患者中,已婚已育患者(32 例)占比较大。合并症方面,由于样本量有限,所以部分类别暂无观察值。

在研究时间窗内,β 干扰素的换药率最高,达 100.00%(6/6)。其他药物按换药率由高至低依次为特立氟胺(32.29%,31/96)、

单抗的患者换药,转换至奥法妥木单抗继续治疗,见表 3。2024 年后,西尼莫德为主要转出药物,且转换流向倾向于奥法妥木单抗和奥扎莫德等新型、高效能药物,奥法妥木单抗依然是最受青睐的转换目标药物。

2.5 DMT 处方随时间变化趋势

DMT 初始治疗处方占比随新药引入呈动态演变趋势,见图 2。2020 年,特立氟胺是当时唯一可用的 DMT 药物,占绝对

表 3 DMT 药物治疗方案转换情况(人次)

原始治疗药物	治疗方案转换后的治疗药物							
	特立氟胺	芬戈莫德	西尼莫德	奥扎莫德	富马酸二甲酯	奥法妥木单抗	β 干扰素	利妥昔单抗
特立氟胺	—	3	21	—	1	6	—	—
芬戈莫德	1	—	3	—	1	1	—	—
西尼莫德	2	—	—	2	3	4	—	3
富马酸二甲酯	—	—	1	—	—	1	—	—
β 干扰素	3	—	1	—	—	1	—	1
利妥昔单抗	—	—	—	—	—	1	—	—

注:“—”表示在该研究期间未观察到对应的药物转换路径。

主导地位。2021年,西尼莫德引进我院后处方数量显著增多,并与特立氟胺在2022—2023年形成双药主导格局。2023年富马酸二甲酯、2024年奥扎莫德等新药相继引进我院后,处方迅速向这些新药集中。

在药物处方持续性方面,每年各类DMT药物处方占比见图3。西尼莫德在各年均保持了稳定的处方占比,显示出较好的临床持续性;特立氟胺占比则随新药的引进而下降;芬戈莫德尽管占比始终较低,但表现稳定。

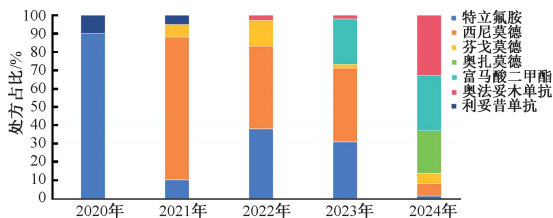


图2 初始治疗DMT药物使用时间趋势

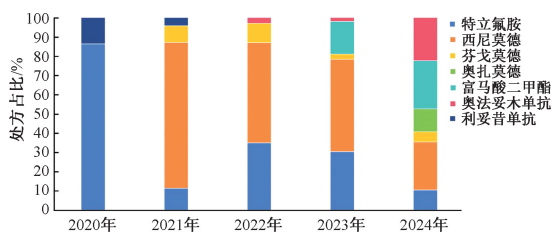


图3 DMT药物使用随时间变化趋势

3 讨论

3.1 发达国家与发展中国家处方模式的差异

研究发现,MS的DMT药物处方模式在发达国家与发展中国家存在显著差异。发达国家中,高效能DMT占据主导地位。2020—2022年间,美国初始治疗处方中高效能药物占比从53.6%升至67.8%;德国同期高效能DMT的初始使用比例也从24.4%显著上升至38.9%^[8];而澳大利亚在2019年已有75%的新发患者首选高效能方案^[9]。相比之下,发展中国家中低效能药物仍为主流,2018—2024年我国重庆地区的数据显示,高效能DMT药物(如奥法妥木单抗)初始治疗占比仅为11.6%,特立氟胺(占46.4%)、富马酸二甲酯(占20.3%)等中低效能药物占主导地位^[10];2016—2020年,哥伦比亚的干扰素使用率高达57.8%,高效能DMT(芬戈莫德)仅为15.2%^[11]。本研究结果显示,我院2020年1月至2024年8月的处方中,中低效能药物首诊使用占比为40%,印证了发展中国家对传统药物的路径依赖。但药物使用年份趋势分析显示,近年来我院高效能DMT药物的使用占比也逐年升高,提示国内的MS治疗模式从传统的口服中低效能DMT逐渐向高效能DMT转变。

治疗方案转换方面,发达国家以高效能DMT药物间横向转换为主,如那他珠单抗转换为奥瑞珠单抗继续治疗,而发展中国家更常见“阶梯式升级”。本研究中,DMT转换多为升级治疗,反映了当前临床对疗效的更高追求。多项研究及本研究结果均表明,高效能DMT药物的治疗持续性显著优于中低效能药物,而美国与德国的数据显示,使用高效能DMT药物的患者在3年内的换药率<7%,而中低效能药物的换药

率>20%^[8-11]。

3.2 处方模式差异原因分析

发达国家与发展中国家DMT药物处方模式存在差异,其原因主要包括以下3个方面。

(1)政策审批与药物可及性。美国、欧盟等国家/地区高效能DMT药物获批时间远早于我国,且纳入医保速度快。如奥法妥木单抗2009年即被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,我国于2021年批准其上市,较美国晚12年。医保覆盖方面,高效能DMT药物通常能在发达国家快速获得商业保险或政府医保的广泛覆盖。在我国,2019年上市的芬戈莫德、2020年上市的西尼莫德和2022年上市的奥法妥木单抗均于2023年进入医保目录,2023年上市的奥扎莫德于2024年进入医保目录,较发达国家仍有差距,但DMT药物进入国家医保目录的速度逐渐加快,国家正在提高对罕见病药物的关注。

(2)临床实践与治疗观念不同。澳大利亚和新西兰的2025年MS共识建议,将高效能DMT药物作为复发缓解型MS的一线治疗药物^[12];2023年中东及北非多发性硬化治疗与研究委员会发布的MS诊断治疗共识^[13]、2021年德国多发性硬化治疗共识小组关于“MS疾病修饰治疗”的立场声明^[14],以及2024年波兰神经病学学会“MS疾病修饰治疗”的推荐意见^[15]均提到,初始治疗使用高效能DMT药物治疗对比中低效能DMT会产生更快的临床疗效以及更好的长期预后效果。而我国主流观点仍然为保守“逐步升级”策略,更倾向从中低效能DMT药物开始,无效后再升级^[16]。可能与高效能DMT药物的治疗安全性或药物的经济性有关,未来仍需进一步研究与探索。本研究结果显示,2020—2024年β干扰素的换药率达100%,特立氟胺的换药率为32.29%,反映出低效能药物难以满足临床需求。值得注意的是,2024年新药引进我院后,奥扎莫德处方占比迅速升至42.50%,表明临床对高效能DMT药物的接受度正在提升。

(3)医疗资源与诊疗水平不均。发达国家MS诊疗中心密集,医师对高效能DMT药物熟悉度高,患者随访体系完善。我国区域差异大,基层医院仍依赖传统药物。三级甲等医院(如我院)新药使用率高,但全国渗透不均匀。为提高高效能DMT药物的使用率,亟需更多我国的DMT药物的真实世界研究,增加高效能DMT药物使用的临床有效性和安全性等循证证据,以此推动我国治疗指南的更新。

3.3 妊娠与DMT药物选择

本研究中,所有接受利妥昔单抗超说明书用药治疗的患者均为近期有妊娠需求的女性。根据《多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023版)》,醋酸格拉替雷是唯一被推荐用于妊娠期和哺乳期的DMT药物(FDA妊娠B级)^[3],然而我院尚未引进此药。因此,临床选择了在真实世界研究中显示对胎儿安全性风险较低的利妥昔单抗作为替代方案^[17-19]。

在抗CD20单克隆抗体中,奥法妥木单抗因较短的半衰期(约16d)、较低的胎盘透过率,展现出作为育龄期患者潜在治疗选择的药理学优势,并为其临床安全性提供了理论基础。一项涵盖38例活产儿的研究显示,未观察到重大先天异常或严重感染^[20]。自我院引进奥法妥木单抗后,本研究观察期间未见利妥昔单抗的新增处方记录,且观察到1例特立氟胺治疗者

因生育需求换用奥法妥木单抗,表明该药正成为有妊娠计划 MS 患者的可行治疗选择。

3.4 局限性与展望

本研究存在一定的局限性;在观察时间维度上存在不均衡,各 DMT 药物的随访时长差异明显。这一差异主要源于我国 DMT 药物上市时间相对滞后。较短的观察时限可能因“新药效应”导致处方选择偏倚。研究未能获取患者的关键临床评估指标(如扩展残疾状态量表评分、磁共振成像活动性病灶等),这一数据缺失导致本研究无法深入分析药物选择与疾病严重程度之间的相关性。在缺乏客观临床指征的情况下,本研究仅能从药物本身的药理特性探讨处方模式。作为单中心研究,患者群体以华北、东北地区为主,其研究结论可能无法完全反映全国范围内的 DMT 药物使用现状。

基于本研究的发现和局限性,未来 MS 的 DMT 药物真实世界研究应重点构建国内长期疗效与安全性监测体系,开发整合多源数据的个体化治疗决策模型,并深入分析药物转换模式,以及加强卫生经济学评估。这些研究将推动 MS 诊疗从经验性治疗向循证医学指导的个体化治疗转变,最终改善患者预后和生活质量。建议通过产学研协同创新机制加速成果转化,为 MS 患者提供更优的治疗选择和疾病管理方案。

参考文献

[1] TIAN D C, ZHANG C Y, 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] 贾玉晟, 胡敏, 李海南, 等. 多发性硬化疾病与经济负担研究 [J]. *中国医疗保险*, 2022(7): 93-98.

[3] 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.

[4] LI K H, KAKER M, LAU J, et al. The landscape of real-world evidence of rituximab utilization and clinical outcomes in patients with cancer, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis: A scoping review [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2024, 30(5): 480-489.

[5] ONTANEDA D, TALLANTYRE E, KALINCIK T, et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(10): 973-980.

[6] BROWN J W L, COLES A, HORAKOVA D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis [J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 175-187.

[7] HARDING K, WILLIAMS O, WILLIS M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(5): 536-541.

[8] PAPUKCHIEVA S, KIM H D, STRATIL A S, et al. Real-world evidence from Germany and the United States: treatment initiation on

low-efficacy versus high-efficacy therapies in patients with multiple sclerosis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2024, 88: 105751.

[9] HILLEN J, WARD M, SLEE M, et al. Utilisation of disease modifying treatment and diversity of treatment pathways in relapsing remitting multiple sclerosis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 57: 103412.

[10] 杨小林, 冯金洲, 秦新月. 多发性硬化疾病修正治疗初治模式探索的真实世界研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2025, 50(6): 791-798.

[11] CÁRDENAS-ROBLEDO S, ARENAS-VARGAS L E, ARENAS R D, et al. Treatment patterns and persistence on disease modifying therapies for multiple sclerosis and its associated factors [J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 108.

[12] SHIPLEY J, BEHARRY J, YEH W, et al. Consensus recommendations on multiple sclerosis management in Australia and New Zealand: part 1 [J]. *Med J Aust*, 2025, 222(7): 356-364.

[13] YAMOUT B, AL-JUMAH M, SAHRAIAN M A, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2024, 83: 105435.

[14] 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.

[15] KUŁAKOWSKA A, MIROWSKA-GUZEL D, KALINOWSKA A, et al. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: recommendations of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology Section of Polish Neurological Society [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2024, 58(6): 569-585.

[16] GUO J, WU J Y, WANG L H, et al. Treatment algorithms of relapsing multiple sclerosis: an exploration based on the available disease-modifying therapies in China [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024, 17: 17562864241239117.

[17] CANIBAÑO B, ALI M, MESRAOUA B, et al. Severe rebound disease activity after fingolimod withdrawal in a pregnant woman with multiple sclerosis managed with rituximab: a case study [J]. *Case Rep Womens Health*, 2020, 25: e00162.

[18] CHAKRAVARTY E F, MURRAY E R, KELMAN A, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab [J]. *Blood*, 2011, 117(5): 1499-1506.

[19] DAS G, DAMOTTE V, GELFAND J M, et al. Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(3): e453.

[20] ACTRIMS Forum 2024-Poster Presentations [J]. *Multiple Sclerosis Journal*, 2024, 30(1_suppl): 18-270.

(收稿日期:2025-08-08 修回日期:2025-10-16)

(上接第 419 页)

[22] MORCILLO E J, CORTIJO J. Mucus and MUC in asthma [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(1): 1-6.

[23] LEE K S, KIM S R, PARK S J, et al. Mast cells can mediate vascular permeability through regulation of the PI3K-HIF-1 α -VEGF axis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(8): 787-797.

[24] WANG J F, LI F, YANG M M, et al. FIZZ1 promotes airway remodeling through the PI3K/Akt signaling pathway in asthma [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1265-1270.

[25] YAP H M, ISRAF D A, HARITH H H, et al. Crosstalk between signaling pathways involved in the regulation of airway smooth muscle cell hyperplasia [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1148.

(收稿日期:2025-06-02 修回日期:2025-07-27)