

# 多发性硬化疾病修正治疗的药物述评<sup>△</sup>

陈 颀<sup>1\*</sup>, 胡 欣<sup>1</sup>, 张 华<sup>2#</sup> (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京医院神经内科, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-1020-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.028

**摘要** 多发性硬化是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,属于免疫性疾病。该病为终身性疾病,缓解期治疗的目标是控制疾病进展,疾病修正治疗为该病缓解期的标准治疗,可减少复发缓解型患者的临床发作及残疾进展。近年来,多发性的疾病修正治疗取得了较多进展,国内外上市了多种单克隆抗体、口服制剂,为多发性的疾病修正治疗提供了更多选择,同时也使治疗效果有所提高。本文对国内外已上市的治疗药物进行综述,为临床药物治疗提供参考。

**关键词** 多发性硬化; 疾病修正治疗; 单克隆抗体

## Review of Drugs for Disease-Modifying Treatment of Multiple Sclerosis<sup>△</sup>

CHEN Di<sup>1</sup>, HU Xin<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Neurology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**ABSTRACT** Multiple sclerosis is an immune disease characterized by inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. The disease is a lifelong disease. The main goal of treatment in remission stage is to control the progress of the disease. Disease-modifying treatment is the standard treatment in remission stage of multiple sclerosis, which can reduce the clinical attack and disability progress of patients with recurrence remission to varying degrees. In recent years, more progress has been made in the disease correction treatment of multiple sclerosis. A variety of monoclonal antibodies and oral preparations have been listed at home and abroad, providing a variety of options for the disease correction treatment of multiple sclerosis and improving the treatment effects. This paper reviews the drugs for disease-modifying treatment listed at home and abroad, so as to provide reference for clinical medication.

**KEYWORDS** Multiple sclerosis; Disease-modifying treatment; Monoclonal antibody

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种神经系统的自身免疫性疾病,属于罕见病,该病以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为主要特点,主要累及白质。目前,MS的病因还不明确,可能与基因、环境和病毒感染等多因素有关<sup>[1]</sup>。MS在病理上表现为中枢神经系统多发髓鞘脱失,可伴有神经细胞及轴索损伤,磁共振成像(MRI)中病灶分布、形态及信号表现具有一定特征性,时间多发和空间多发为MS病变的重要特点<sup>[1]</sup>。MS好发于青壮年,女性更多见,男女患者比例为1:1.5~1:2<sup>[1]</sup>。该病可累及中枢神经系统的各部位,临床表现呈现多样性,其常见症状包括视力下降、复视、感觉障碍、运动障碍、

共济失调、膀胱或直肠功能障碍等<sup>[1]</sup>。MS的治疗分为急性期治疗、缓解期治疗即疾病修正治疗(disease-modifying treatment, DMT)、对症治疗以及康复治疗。本文就目前MS的DMT治疗的上市药物进行综述。

### 1 治疗目标与策略

MS为终身性疾病,缓解期治疗的主要目标为控制疾病进展,推荐使用DMT。治疗策略包括以下方面:DMT应在能够进行随访、评估、监测不良反应及毒性作用的临床机构开展,并且能够及时妥善处理治疗中的问题;对于不满足MS诊断标准,但临床和MRI检查等高度提示MS的临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS)患者,给予重组人干扰素 $\beta$ -1b等有CIS治疗适应证的药物治疗;确诊的MS患者应尽早开始DMT<sup>[1-2]</sup>。MS患者的治疗评价通常包括:疾病出现频繁复发或病情恶化(>3次/年),扩充残疾功能量表(EDSS)评分在1年内增加1分以上或颅内活动病变数量

△ 基金项目:国家重点研发计划资助项目(No. 2020YFC2008304)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: chendiaaa111@163.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:神经免疫、临床药学。E-mail: zhangbj@hotmail.com

较前明显增加,界定为治疗无效或失败,评价治疗失败的最短治疗时间为6~12个月<sup>[1,3]</sup>。

## 2 DMT的注射制剂

MS的肌内和皮下注射DMT药物包括重组人干扰素 $\beta$ -1b、重组人干扰素 $\beta$ -1a、醋酸格拉替雷和奥法木单抗等,干扰素和醋酸格拉替雷是最早用于MS的DMT药物。

### 2.1 干扰素

干扰素治疗MS是里程碑式的发现,此前没有药物能改变MS的自然病程。用于治疗MS的干扰素包括干扰素 $\beta$ -1b和干扰素 $\beta$ -1a,其效果在复发缓解型多发性硬化(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)患者中已得到充分证实;同时,干扰素治疗对具有急性炎症的继发进展型多发性硬化(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)患者可能有益。临床研究结果显示,与安慰剂相比,注射用重组人 $\beta$ -1b降低RRMS患者年复发率(ARR)34%,减少新增T2病灶数目83%以及T2病灶容积17.3%,并有延缓残疾进展的趋势。2012年,一篇系统评价纳入5项随机安慰剂对照试验,对干扰素 $\beta$ -1a、干扰素 $\beta$ -1b治疗3100余例SPMS患者进行了评估,对其中3项临床试验3年的结局数据进行分析汇总,结果显示,干扰素没有显著降低残疾进展( $RR=0.98, 95\%CI=0.82\sim 1.16$ );但是,对4项临床试验3年的结局数据汇总发现,干扰素可降低至少1次复发的风险( $RR=0.91, 95\%CI=0.84\sim 0.97$ )<sup>[4]</sup>。2009年ROJAS等<sup>[5]</sup>的系统评价发现,仅有2项关于使用干扰素治疗原发进展型多发性硬化(primary progressive multiple sclerosis, PPMS)的随机对照试验,分别评估了干扰素 $\beta$ -1a<sup>[6]</sup>和干扰素 $\beta$ -1b<sup>[7]</sup>的疗效,对123例患者进行的汇总分析发现,干扰素 $\beta$ 的治疗并没有减慢残疾进展。干扰素的不良反应主要表现在注射部位局部反应、寒颤、发热、肌肉疼痛、流感样症状、头痛和转氨酶升高等。

### 2.2 醋酸格拉替雷

醋酸格拉替雷于1996年12月获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,2015年9月获得日本医药品医疗器械综合机构(PMDA)批准上市,其可能的作用机制包括促进抗炎细胞因子的产生,诱导髓鞘反应性T细胞的免疫耐受。醋酸格拉替雷的适应证为RRMS,能将RRMS成人患者的临床复发率降低约30%。Ⅲ期临床研究结果显示,醋酸格拉替雷1周3次,使用1年,与安慰剂相比,其ARR降低34%,影像学检查的病灶数量也显著减少<sup>[8]</sup>。一项关于醋酸格拉替雷治疗PPMS的Ⅲ期多中心随机对照试验纳入了943例患者,但由于对主要结局没有任何可识别的治疗效果,该研究在第2次预先计划的中期分析后提前停止<sup>[9]</sup>。醋酸格拉替雷最常见的不良反应为注射部位的皮肤红斑反应,该反应通常是短暂的,随着继续治疗会消退。应告知患者可能会出现短暂的特异质反应,包括胸痛和潮红,可能在注射后立即出现。

### 2.3 单克隆抗体

2.3.1 那他珠单抗:那他珠单抗是一种选择性作用于淋巴细胞和单核细胞表面的人源化单克隆抗体,能阻止激活的T淋巴细胞通过血脑屏障。该药于2004年获得美国FDA批准上市,用于RRMS成人患者的治疗。AFFIRM研究<sup>[10]</sup>结果显示,

那他珠单抗可使患者的ARR降低68%,并降低残疾进展风险和减少MRI病灶;SENTINEL研究<sup>[11]</sup>结果显示,那他珠单抗联合干扰素的治疗效果优于干扰素联合安慰剂(ARR相对降低54%, $P<0.001$ )。一项来自意大利一家医疗中心的研究报告了101例MS儿童患者(平均年龄14.7岁),因严重的活动性MS使用那他珠单抗治疗(300mg,每28d给药1次),平均治疗时间为34个月,ARR从治疗前1年的2.3降至那他珠单抗最后1次输注时的0.1,且58%的患儿没有疾病活动的证据<sup>[12]</sup>。那他珠单抗治疗最常见的不良反应包括头痛、感染(主要为泌尿道感染和肺炎)、关节痛、胃肠炎、阴道炎、抑郁、四肢疼痛、腹部不适、腹泻和皮疹。那他珠单抗治疗最令人担忧的并发症为进行性多灶性白质脑病,必须通过风险管理项目来随访接受那他珠单抗治疗的患者,以监测有无提示进行性多灶性白质脑病的症状或体征。

2.3.2 奥瑞珠单抗:奥瑞珠单抗是一种针对CD20的重组人源化单克隆抗体,旨在使B细胞清除达到最佳化,于2017年3月获得美国FDA批准上市,适应证为RRMS和PPMS,是首个获批用于PPMS的药物。奥瑞珠单抗是首个可显著降低PPMS患者残疾进展风险的药物。ORATORIO研究<sup>[13]</sup>为一项多中心双盲安慰剂对照临床研究,按2:1的比例将732例成人PPMS患者(平均年龄约45岁)随机分配至奥瑞珠单抗600mg静脉给药组(分2剂输注,每剂300mg,2剂间隔14d给药)或安慰剂组,每24周给药1次,至少持续120周;所有患者在每次输注前都接受1剂甲泼尼龙(100mg)静脉给药预处理。该研究结果显示,相比于安慰剂,奥瑞珠单抗轻度减少了12周和24周的残疾进展;从基线到120周,奥瑞珠单抗延缓了25英尺(7.62m)步行计时测试结果的恶化(测试结果平均下降程度:奥瑞珠单抗组为39%,安慰剂组为55%),且MRI检查中T2病灶体积也有所减少。但是,由于ORATORIO研究中的研究对象平均年龄约45岁,招募的患者中约27%存在基线钆增强MRI病灶。因此,该研究纳入了太多较年轻和病情活动性早期的PPMS患者,而这些患者可能对奥瑞珠单抗的抗炎效果有较好的反应,可能影响对MS疗效的评价<sup>[14]</sup>。奥瑞珠单抗治疗最常见的不良反应有输注反应、上下呼吸道感染和皮肤感染。在ORATORIO研究中,奥瑞珠单抗组患者比安慰剂组有更高的肿瘤发生率(2.3% vs. 0.8%)。但还需要更多数据来评估其严重不良事件(如感染和肿瘤)的长期风险。推荐进行适龄的常规恶性肿瘤筛查,特别是针对女性的乳腺癌筛查。有活动性乙型肝炎病毒感染的患者禁用奥瑞珠单抗。因此,在开始使用奥瑞珠单抗前,必须筛查患者是否感染乙型肝炎病毒。此外,患者最好在开始奥瑞珠单抗治疗前至少6周进行所有必要的免疫接种;在奥瑞珠单抗治疗期间或停止治疗后B细胞数量恢复前,不推荐接种活疫苗。

2.3.3 奥法木单抗:奥法木单抗是一种靶向CD20的单克隆抗体,可导致选择性B细胞耗竭。CD20是正常B淋巴细胞表面表达的一种蛋白。Sorensen等<sup>[15]</sup>进行了1项随机、双盲、安慰剂对照研究,患者接受2次奥法木单抗输注(100、300或700mg)或安慰剂,间隔2周,在第24周接受替代治疗,评估安全性和有效性;共36例受试者完成了研究,300mg组中

2例患者由于不良事件而退出研究,结果显示,在给予奥法木单抗后的第24周,新的脑MRI病变活性受到了抑制(>99%),与安慰剂相比的差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。Samjoo等<sup>[16]</sup>的网络Meta分析比较了奥法木单抗与其他DMT药物对RRMS的疗效,共纳入34项随机对照试验,关键疗效指标包括ARR、3个月确诊残疾进展时间和6个月确认残疾进展时间等;结果表明,奥法木单抗的疗效优于其他DMT药物或者等效。在ASCLEPIOS研究中,奥法木单抗与特立氟胺直接比较的结果显示,奥法木单抗更具有优势;奥法木单抗与其他单克隆抗体(阿仑单抗、那他珠单抗和奥瑞珠单抗)疗效相当,总体上属于比较有效的DMT药物。

2.3.4 阿仑单抗:阿仑单抗于2001年5月获得美国FDA批准上市,是一种针对CD52的人源化单克隆抗体,通过抗体依赖细胞和补体依赖的细胞毒作用,导致淋巴细胞裂解,适应证为RRMS和有复发的SPMS。Zhang等<sup>[17]</sup>汇总比较了阿仑单抗与干扰素 $\beta$ -1a治疗RRMS患者预防疾病活动的疗效、耐受性和安全性,检索了来自CENTRAL、MEDLINE、Embase、CINAHL、LILACS和PEDRO研究以及试验注册数据库中的临床试验,共纳入3项试验,涉及1694例受试者,比较了阿仑单抗12 mg/d或24 mg/d与干扰素 $\beta$ -1a治疗RRMS的效果。该研究结果显示,在阿仑单抗12 mg/d组中,阿仑单抗在减少复发、预防疾病进展方面与干扰素 $\beta$ -1a的差异存在统计学意义,在随访的24个月和36个月MRI检查发现新出现的T2病灶有所减少,但EDSS评分未发现与干扰素 $\beta$ -1a有统计学意义的差异;在阿仑单抗24 mg/d组中,阿仑单抗在减少复发、防止疾病进展和EDSS评分变化方面与干扰素 $\beta$ -1a的差异存在统计学意义;所有3项试验都报告了不良反应和严重不良反应,发生至少1种不良反应的受试者数与经历严重不良反应的受试者数之间的差异没有统计学意义;常见不良反应为输液相关反应、感染和自身免疫反应。

2.3.5 米托蒽醌:米托蒽醌是一种蒽环类类似物,作为化疗药被用于治疗部分恶性肿瘤。少量小型随机试验发现,米托蒽醌对病情加重的RRMS或SPMS患者有效。然而,米托蒽醌的心脏毒性风险和发生白血病的风险限制了其实用性。米托蒽醌治疗MS的最大型试验是一项多中心双盲试验,纳入了194例RRMS患者和SPMS患者,将其随机分为静脉用米托蒽醌(5或12 mg/m<sup>2</sup>)或安慰剂治疗,每3个月给药1次,持续2年<sup>[18]</sup>。该研究的多变量分析发现,相比于安慰剂,米托蒽醌治疗可获得显著的临床益处,即减少残疾进展和减少临床发作。来自同一项试验的后续报告分析了从一个非随机亚组的110例患者中收集的脑MRI检查数据,结果显示,与临床获益相反,相比于安慰剂,米托蒽醌治疗并没有显著减少主要MRI结局指标<sup>[19]</sup>。米托蒽醌的心脏毒性风险阻碍了其长期使用;另外,该药也有导致急性白血病的风险。一项2010年发表的系统评价报道,采用米托蒽醌治疗的MS患者发生心功能障碍、心力衰竭和急性白血病的风险分别为12%、0.4%和0.8%<sup>[20]</sup>。采用米托蒽醌治疗的恶性肿瘤患者中,心力衰竭的发生率约为3%。米托蒽醌的常用剂量为12 mg/m<sup>2</sup>,静脉给药,每3个月给药1次,终生累积最大剂量为140 mg/m<sup>2</sup><sup>[20]</sup>。开始使用米托蒽醌前以及每次使用后续剂量前,应评估左心

室射血分数(LVEF)。如果LVEF出现有临床意义的降低或LVEF<50%,应停用米托蒽醌。此外,考虑到迟发性心脏毒性,在完成米托蒽醌治疗后,应继续每年进行心脏检查。因此,由于米托蒽醌的毒性及有限的获益证据,该药仅用于其他治疗失败的快速进展性MS患者。

### 3 DMT的口服制剂

#### 3.1 特立氟胺

特立氟胺于2012年9月获得美国FDA批准上市,为DMT中的一线口服治疗药物,是来氟米特的主要活性代谢物。该药主要通过抑制二氢乳清酸脱氢酶阻止淋巴细胞中嘧啶的合成,减少活化T细胞和B细胞增殖,从而保护神经系统功能,适应证为RRMS和有复发的SPMS。特立氟胺的TEMPO研究和TOWER研究结果显示,与安慰剂相比,该药可使RRMS患者的ARR降低22.3%~36.3%,并可减少MRI病灶数量和缩小病灶体积;特立氟胺14 mg能使残疾进展风险降低29.8%~31.5%<sup>[21-22]</sup>。系统评价结果显示,特立氟胺7或14 mg均显著降低患者的ARR,14 mg的剂量还可显著延缓患者的残疾进展<sup>[23]</sup>。在安全性方面,特立氟胺的不良反应包括淋巴细胞减少、转氨酶升高、血压升高、胃肠道反应、脱发、周围神经病和急性肾损伤。Ⅱ、Ⅲ期临床研究的长期安全性数据显示,特立氟胺无新的或预期之外的不良反应发生,上述临床研究最长观察期为13年<sup>[21,24-26]</sup>。特立氟胺14或7 mg的常见不良反应包括转氨酶升高、头痛、腹泻、脱发和恶心等,绝大多数不良反应属于轻中度,其中转氨酶升高是最常导致治疗中止的不良反应。

#### 3.2 鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体1调节剂

3.2.1 芬戈莫德:芬戈莫德于2010年获得美国FDA批准上市,是首个S1P受体调节剂,通过促使淋巴细胞回迁至淋巴结以及调节神经细胞的S1P受体发挥治疗作用。芬戈莫德的适应证为RRMS,Ⅲ期临床研究结果显示,与干扰素相比,芬戈莫德可显著降低RRMS患者的ARR约50%<sup>[27]</sup>。Yang等<sup>[28]</sup>的Meta分析评估了芬戈莫德在RRMS患者中的疗效和安全性,共纳入10项研究,结果显示,芬戈莫德治疗组患者的ARR较安慰剂显著降低;芬戈莫德在MRI结果上也表现出良好的治疗效果,并提高了患者的生活质量;芬戈莫德治疗组与安慰剂/DMT组之间的不良反应发生率比较,差异无统计学意义。Wu等<sup>[29]</sup>系统评价了芬戈莫德现有4种剂量治疗RRMS的有效性和安全性,尤其是0.5 mg/d的剂量,汇总了来自11项随机对照试验的7184例患者。该研究结果显示,芬戈莫德0.5 mg/d在ARR等8个临床疗效指标方面均优于对照组,但显示出更高的基底细胞癌风险( $RR=4.40, P=0.004$ );芬戈莫德1.25 mg/d和0.5 mg/d的效果相似;芬戈莫德5 mg/d显示出更大的不良事件风险( $RR=1.17, 95\% CI=1.05\sim 1.30, P=0.003$ )。因此,目前芬戈莫德0.5 mg/d仍是RRMS患者的最佳剂量。芬戈莫德最常见的不良反应包括头痛、流行性感、腹泻、背痛、转氨酶升高和咳嗽;不常见但可能严重的不良反应包括缓慢性心律失常和房室传导阻滞(可能致命)、黄斑水肿、呼吸功能减弱以及肿瘤形成。

3.2.2 西尼莫德:西尼莫德与芬戈莫德类似,但选择性更高。

美国 FDA 于 2019 年 3 月批准西尼莫德用于治疗成人活动性 SPMS、RRMS 和 CIS。双盲随机 EXPAND 研究<sup>[30]</sup> 纳入了 1 651 例 SPMS 患者,发现与安慰剂相比,口服西尼莫德降低了 3 个月时残疾进展的风险,还降低了 6 个月时残疾进展的风险;此外,西尼莫德治疗降低了 12 个月及 24 个月的 ARR,并且缩小了 MRI T2 加权像的脑病灶体积。开始使用西尼莫德治疗前,患者应接受的检测项目包括 CYP2C9 基因型、全血细胞计数、肝功能以及抗水痘-带状疱疹病毒抗体,抗体阴性者应接种水痘疫苗。西尼莫德的起始剂量为 0.25 mg/d。对于存在窦性心动过缓、一度或二度房室传导阻滞或心肌梗死或心力衰竭病史的患者,起始治疗时应监测心脏情况。西尼莫德禁用于 CYP2C9 \* 3 / \* 3 基因型的患者;对于 CYP2C9 \* 1 / \* 3 或 CYP2C9 \* 2 / \* 3 基因型的患者,应在 6 d 内逐步加量至维持剂量 2 mg/d;对于 CYP2C9 \* 1 / \* 1、CYP2C9 \* 1 / \* 2 或 CYP2C9 \* 2 / \* 2 基因型的患者,应在 5 d 内逐步加量至维持剂量 1 mg/d。治疗期间,还应监测肝功能和血压。此外,患者还应进行基线眼底眼科检查以及心电图心脏评估,以查找是否存在传导系统异常。西尼莫德通常耐受性良好,但接受该药的患者更容易出现感染。西尼莫德最常见的不良反应有头痛、高血压和转氨酶升高。西尼莫德可使淋巴细胞计数降低 20%~30%,呈剂量依赖性。该药潜在的不良反应包括感染、黄斑水肿、缓慢性心律失常、肺功能降低和肝毒性。

3.2.3 庞西莫德:庞西莫德由瑞士 Actelion 生物制药公司首先研制,于 2021 年 3 月获得美国 FDA 批准上市,用于治疗成人 RRMS。Ⅲ期临床试验比较了庞西莫德与特立氟胺的疗效,共纳入 1 133 例患者(庞西莫德组 567 例,特立氟胺 566 例)<sup>[31]</sup>。结果显示,在 ARR 方面,庞西莫德与特立氟胺的相对降低率为 30.5% ( $P < 0.001$ );每年合并独特活动性病变的相对风险降低 56% ( $P < 0.001$ );第 12 周和第 24 周确认的残疾累积率降低,分别为 17% ( $P = 0.29$ ) 和 16% ( $P = 0.37$ );第 108 周的脑容量损失降低了 0.34% ( $P < 0.001$ );无疾病状态或无疾病活动迹象的优势比为 1.70 ( $P < 0.001$ )。两组患者治疗中的不良反应和严重不良反应发生率相似;庞西莫德组中因不良事件而中断治疗的情况更为常见。该研究认为,在降低 ARR,改善疲劳、MRI 活动和脑容量减少方面,庞西莫德具有一定的优势;但未证实在残疾进展方面,庞西莫德优于特立氟胺;庞西莫德的安全性与其他 SIP 受体调节剂基本一致。

### 3.3 富马酸二甲酯(DMF)

DMF 于 2013 年 3 月 27 日获得美国 FDA 批准上市,用于复发型 MS 患者的治疗,其作用机制目前尚不清楚,其代谢物富马酸单甲酯被证实为烟酸受体激动剂,可减少脱髓鞘的氧化应激反应。DMF 的Ⅲ期研究中,RRMS 患者被随机分配接受口服 DMF 240 mg、1 日 2 次或 240 mg、1 日 3 次或安慰剂,主要终点为 2 年后复发的患者比例,次要终点包括 ARR、残疾进展的时间以及 MRI 表现<sup>[32-33]</sup>。1 项研究结果显示,2 个 DMF 组复发患者的估计比例显著低于安慰剂组(DMF 240 mg、1 日 2 次组和 240 mg、1 日 3 次组分别为 27% 和 26%,安慰剂组为 46%, $P < 0.001$ );DMF 240 mg、1 日 2 次组和 240 mg、1 日 3 次

组的 ARR 分别为 0.17 和 0.19,相对安慰剂组(ARR 为 0.36)降低 53% 和 48% ( $P < 0.001$ );DMF 也明显减少了钆增强 MRI 病灶及 T2 加权像病灶。另外 1 项Ⅲ期临床研究结果显示,DMF 240 mg、1 日 2 次组,DMF 240 mg、1 日 3 次组和醋酸格拉替雷组患者的 ARR 分别为 0.22、0.20 和 0.29,相对安慰剂组(ARR 为 0.40)分别降低 44%、51% 和 29% ( $P < 0.001$ );与安慰剂相比,DMF 240 mg、1 日 2 次,DMF 240 mg、1 日 3 次以及醋酸格拉替雷减少残疾进展风险比分别为 21% ( $P = 0.25$ )、24% ( $P = 0.20$ ) 及 7% ( $P = 0.70$ ),无显著差异;与安慰剂相比,DMF 240 mg、1 日 2 次,DMF 240 mg、1 日 3 次以及醋酸格拉替雷显著减少了新增病灶。DMF 最常见的不良反应包括潮红、胃肠道反应和淋巴细胞减少。

综上所述,近年来在 MS 的 DMT 药物治疗领域有了诸多新的进展,尤其在口服药物和单克隆抗体的研发方面获得了较大的成绩,给 MS 的治疗带来了更多的选择。但是,对于新的 DMT 药物对患者长期治疗的有效性、安全性、长期获益与风险等,仍有待进一步观察。

### 参考文献

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6): 387-394.
- [2] 徐雁,黄德晖,张星虎,等. 干扰素  $\beta$ -1b 治疗 385 例多发性硬化患者的回顾性研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(9): 781-785.
- [3] International Working Group for Treatment Optimization in MS. Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting[J]. Eur J Neurol, 2004, 11(1): 43-47.
- [4] LA MANTIA L, VACCHI L, DI PIETRANTONJ C, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 1: CD005181.
- [5] ROJAS J I, ROMANO M, CIAPPONI A, et al. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): CD006643.
- [6] LEARY S M, MILLER D H, STEVENSON V L, et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial[J]. Neurology, 2003, 60(1): 44-51.
- [7] MONTALBAN X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2004, 10 Suppl 1: S62; discussion 62-64.
- [8] KHAN O, RIECKMANN P, BOYKO A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2013, 73(6): 705-713.
- [9] BRIGGS F B S, THOMPSON N R, CONWAY D S. Prognostic factors of disability in relapsing remitting multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 30: 9-16.
- [10] POLMAN C H, O'CONNOR P W, HAVRDOVA E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2006, 354(9): 899-910.
- [11] RUDICK R A, STUART W H, CALABRESI P A, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2006, 354(9): 911-923.

- [12] GHEZZI A, MOIOLA L, POZZILLI C, et al. Natalizumab in the pediatric MS population; results of the Italian registry [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 174.
- [13] MONTALBAN X, HAUSER S L, KAPPOS L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3): 209-220.
- [14] CALABRESI P A. B-cell depletion—a frontier in monoclonal antibodies for multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3): 280-282.
- [15] SORENSEN P S, LISBY S, GROVE R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study [J]. *Neurology*, 2014, 82(7): 573-581.
- [16] SAMJOO I A, WORTHINGTON E, DRUDGE C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis [J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(18): 1255-1274.
- [17] ZHANG J, SHI S L, ZHANG Y L, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): CD010968.
- [18] HARTUNG H P, GONSETTE R, KÖNIG N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9350): 2018-2025.
- [19] KRAPP H, MORRISSEY S P, ZENKER O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial [J]. *Neurology*, 2005, 65(5): 690-695.
- [20] MARRIOTT J J, MIYASAKI J M, GRONSETH G, et al. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2010, 74(18): 1463-1470.
- [21] O'CONNOR P, COMI G, FREEDMAN M S, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide; nine-year follow-up of the randomized TEMSO study [J]. *Neurology*, 2016, 86(10): 920-930.
- [22] CONFAVREUX C, O'CONNOR P, COMI G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 247-256.
- [23] XU M, LU X S, FANG J, et al. The efficacy and safety of teriflunomide based therapy in patients with relapsing multiple sclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 33: 28-31.
- [24] CONFAVREUX C, LI D K, FREEDMAN M S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years [J]. *Mult Scler*, 2012, 18(9): 1278-1289.
- [25] 胡学强, 许贤豪. 特立氟胺用于复发型多发性硬化患者的长期安全性和有效性: III期 TOWER 延长试验解读 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(4): 280-282, 306.
- [26] MILLER A E. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017, 10(12): 381-396.
- [27] KAPPOS L, RADUE E W, O'CONNOR P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5): 387-401.
- [28] YANG T, TIAN X, CHEN C Y, et al. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: a meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(4): 637-645.
- [29] WU X, XUE T, WANG Z L, et al. Different doses of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 621856.
- [30] KAPPOS L, BAR-OR A, CREE B A C, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1263-1273.
- [31] KAPPOS L, FOX R J, BURCKLEN M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(5): 558-567.
- [32] GOLD R, KAPPOS L, ARNOLD D L, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(12): 1098-1107.
- [33] FOX R J, MILLER D H, PHILLIPS J T, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(12): 1087-1097.

(收稿日期:2022-02-16 修回日期:2022-05-20)

(上接第 1019 页)

- [13] 李辉. 自拟参柏清热方坐浴对低位单纯性肛瘘患者术后创面修复的影响 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2022, 43(2): 157-160.
- [14] 卫才齐. 祛毒消肿汤对低位肛瘘术后切口愈合进程的影响 [J]. *光明中医*, 2019, 34(18): 2839-2840.
- [15] 伍建炜. 中药坐浴促进高位复杂性肛瘘术后创面愈合的疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(1): 96-97.
- [16] 司中华. 中药外敷对括约肌间型肛瘘术后伤口愈合的疗效观察 [J]. *中医外治杂志*, 2021, 30(5): 34-35.
- [17] 唐剑. 中药膏药外敷联合括约肌间瘘管结扎术治疗复发肛瘘临床研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(3): 182-185.
- [18] 王松, 王荣. 基于数据挖掘探讨中药外敷促进肛瘘术后创面愈合的用药规律 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(29): 38-41.
- [19] 杨东泽. 草薢渗湿汤口服配合康复新液湿敷促进肛瘘术后创面愈合临床研究 [J]. *实用中医药杂志*, 2020, 36(11): 1397-1398.
- [20] 王茜, 王春晖, 白志勇, 等. 养阴和血解毒方药在肛瘘术后创面愈合中的应用价值研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(5): 870-874.
- [21] 华国花, 林湘涛, 王永杰. 龙血竭片对老年复杂性肛瘘术后创面愈合和炎症因子的影响 [J]. *中国乡村医药*, 2021, 28(12): 46, 71.
- [22] 刘晨, 张洁颖, 陈倚, 等. 中药口服促进肛瘘术后创面愈合的 Meta 分析 [J]. *中国卫生标准管理*, 2017, 8(9): 83-86.

(收稿日期:2022-04-15 修回日期:2022-05-19)