

## 神经免疫性疾病的治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003485

## 多发性硬化疾病修正治疗进展

谭红梅, 全 超

(复旦大学附属华山医院神经内科/国家神经疾病医学中心, 上海 200040)

**【摘要】**疾病修正治疗(disease-modifying therapy, DMT)是多发性硬化(multiple sclerosis, MS)缓解期减少复发、改善预后的标准治疗。目前多种不同作用靶点和机制的 DMT 药物已在国内获批上市。随着对 MS 疾病机制的认识不断加深,对 MS 治疗目标的不断提高,多种新型药物也在积极开展临床试验,以追求更佳疗效,更好的安全性。本文将对国内已获批 DMT 药物的作用机制、临床试验结果进行介绍,并对几种新型 DMT 药物的研究现状进行综述。

**【关键词】**多发性硬化;疾病修正治疗;无疾病活动证据

**【中图分类号】**R741.05

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2024-01-25

## Advances in disease-modifying therapy for multiple sclerosis

Tan Hongmei, Quan Chao

(Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, The National Center for Neurological Disorders)

**【Abstract】**Disease-modifying therapy (DMT) is the standard therapy for reducing recurrence and improving prognosis during the remission stage of multiple sclerosis (MS). A variety of DMT drugs with different action targets and mechanisms have been approved and marketed in China. With a deeper understanding of the pathophysiology of MS and the improvement of the treatment goals for MS, clinical trials are being conducted for several novel drugs to pursue better efficacy and safety. This article introduces the mechanism of action and clinical trial results of the DMT drugs approved in China and reviews the current research status of several new DMT drugs.

**【Key words】**multiple sclerosis; disease-modifying therapy; no evidence of disease activity

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种复杂的、累及中枢神经系统的、炎性退行性自身免疫疾病,其基本病理特征包括神经炎症和神经退行性改变<sup>[1]</sup>。一般将 MS 分为复发型和进展型 2 种基本的临床类型。急性神经炎症主要与复发相关,而慢性的神经退行性改变主要与疾病进展、脑萎缩与认知减退相关<sup>[1-2]</sup>。MS 的疾病修正治疗(disease-modifying therapy, DMT)是 MS 缓解期控制疾病活动,改善长期预后的标准治疗。近年来,随着人们对 MS 疾病机制的了解不断加深,MS 疾病治疗领域内不同作用靶点和机制的 DMT 药物不断涌现,这些药物极大地改变了 MS 的预后和病程<sup>[1]</sup>。目前国际上获批上市的 DMT 已有 10 余种,多种 DMT 药物也得以在中国获批上市,亦有多种新型 DMT 药物在积极开展临床试验<sup>[3]</sup>。

目前观点认为,MS 的 DMT 治疗目标提倡实现无疾病活

动证据(no evidence of disease activity, NEDA)。NEDA 的评价指标已在传统的减少疾病复发、延缓疾病残疾进展、减少活动性核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)病灶这 3 项基本目标(NEDA-3)的基础上增加了延缓脑容量丢失的治疗目标,构成 NEDA-4<sup>[4]</sup>。此外,血清神经纤维丝轻链(neurofilament light chain, NfL)、认知功能评估也被提出可成为 NEDA 的一部分,以多维度反映 DMT 对疾病进展与预后的改善程度<sup>[5]</sup>。这些治疗目标不仅是药物临床试验的主要或次要终点,也是临床实践中选择 DMT 药物和评估疗效的重要指标。本文将对目前国内外已上市和开展临床试验在研的 DMT 药物进行综述,为 MS 的临床治疗决策提供参考。

## 1 国内已上市的 DMT 药物

目前我国食品药品监督管理局已批准上市的 DMT 药物共 7 种,包含口服(5 种:特立氟胺、芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德、富马酸二甲酯)和皮下(2 种:奥法妥单抗、醋酸格拉替雷)制剂,作用机制包括 DNA 合成抑制剂、鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)受体调节剂、核因子- $\kappa$ B 相关因子 2(nuclear factor  $\kappa$ B-related factor 2, NF- $\kappa$ B)通路调

作者介绍:谭红梅, Email: hongmei\_tan023@163.com,

研究方向:神经免疫性疾病。

通信作者:全 超, Email: chao\_quan@fudan.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82171341)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1044.006

(2024-05-18)

剂、CD20 单克隆抗体和合成多肽类免疫调节剂。这些药物在中国可用于治疗复发型多发性硬化 (relapsing MS, RMS), 包括临床孤立综合征 (clinically isolated syndrome, CIS)、复发缓解型多发性硬化 (relapsing-remitting MS, RRMS) 以及活动性继发进展型多发性硬化 (secondary progressive MS, SPMS)。

### 1.1 特立氟胺

特立氟胺为嘧啶合成酶抑制剂和免疫调节剂,通过抑制二氢乳清酸脱氢酶,阻碍淋巴细胞增殖及炎症反应。特立氟胺于 2018 年 7 月在我国获批上市,为国内首个获批的口服 DMT,属于中效 DMT<sup>[6-7]</sup>,适用于 10 岁及以上 RMS 患者。特立氟胺的Ⅲ期临床试验 TEMSO 显示,与安慰剂相比,特立氟胺 7 mg/d 和 14 mg/d 口服治疗降低年复发风险分别为 31.2% 和 31.5%<sup>[8]</sup>。包含中国 32 家医院参与的 TOWER 研究显示,特立氟胺 7 mg/d 和 14 mg/d 对比安慰剂可降低年复发风险分别为 22.3% 和 36.3%,且 14 mg/d 治疗可延迟 3 个月确认残疾进展的发生时间<sup>[9]</sup>。特立氟胺的另一项Ⅲ期临床试验 TOPIC 显示,特立氟胺 7 mg/d 和 14 mg/d 口服治疗均可降低 CIS 发展至临床确诊 MS 的风险,风险比分别为 0.628 和 0.574<sup>[10]</sup>。TERIKIDS 研究共纳入 166 例儿童患者,研究结果显示在儿童患者中特立氟胺治疗组年复发风险降低 34%,且安全性特征与成人相似<sup>[11]</sup>。特立氟胺的治疗剂量推荐 14 mg 每日口服 1 次。该药常见不良反应为淋巴细胞减少、肝酶异常、脱发、胃肠道症状(腹泻、恶心、呕吐)、周围神经病变以及急性肾衰竭等。治疗前需检测血常规、肝功能、感染及妊娠筛查。起始治疗后半年内需每月监测血常规及转氨酶水平,此后每 2~3 个月监测 1 次。由于对胎儿具有潜在致畸性,应避免在计划妊娠或妊娠期间使用。

### 1.2 SIP 受体调节剂

目前国内上市的特立氟胺类药物包括芬戈莫德、西尼莫德和奥扎莫德。这一类药物通过与外周 SIP 受体结合并诱导其内化而达到抑制淋巴细胞从淋巴结迁出、减少淋巴细胞的中枢浸润的作用,属于高效 DMT 药物<sup>[6-7]</sup>。

芬戈莫德于 2019 年 7 月国内获批上市,为国内首个上市的特立氟胺受体调节剂,用于治疗 10 岁及以上的 RMS。该药的Ⅲ期临床试验 TRANSFORMS 研究显示,对比干扰素  $\beta$ -1a,芬戈莫德(剂量:0.50 mg/d 和 1.25 mg/d)治疗 1 年后患者年复发风险分别下降 52% 和 39%<sup>[12]</sup>。FREEDOMS 研究显示治疗 2 年后芬戈莫德治疗组患者血清 NFL 浓度较安慰剂组明显下降<sup>[13]</sup>。该药治疗剂量推荐 0.5 mg 每日口服 1 次。

西尼莫德是以芬戈莫德作为先导化合物经优化合成的 SIP 受体调节剂,在 2020 年 5 月于国内获批上市,适用于成人 RMS。其治疗 RRMS 患者的Ⅱ期临床试验 BOLD 研究显示,西尼莫德(2 mg/d)治疗 6 个月后,治疗组较安慰剂组的年复发率明显下降<sup>[14]</sup>。同时,西尼莫德治疗 SPMS 的Ⅲ期临床试验 EXPAND 研究表明,西尼莫德对于 SPMS 患者的 3 个月和 6 个月确认残疾进展具有一定降低作用,且具有认知改善

作用而获批用于治疗 SPMS<sup>[15]</sup>。西尼莫德的治疗剂量与 CYP2C9 基因型有关,因此用药前需进行基因型筛查,且需要剂量滴定。对于 CYP2C9\*1\*1、\*1\*2、\*2\*2 基因型,推荐第 1~2 天口服 0.25 mg/d,第 3 天 0.5 mg/d,第 4 天 0.75 mg/d,第 5 天 1.25 mg/d,此后维持 2 mg/d。对于 CYP2C9\*2\*3 或\*1\*3 基因型,推荐第 1~2 天口服 0.25 mg/d,第 3 天 0.5 mg/d,第 4 天 0.75 mg/d,此后维持 1 mg/d。西尼莫德禁用于 CYP2C9\*3\*3 基因型患者。

奥扎莫德是新一代的 SIP 受体调节剂,可高选择性作用于 SIP1 和 SIP5 受体,同时通过免疫依赖机制和非免疫依赖机制在外周和中枢发挥双重调节作用<sup>[16]</sup>。该药于 2023 年 1 月在国内获批上市,用于治疗成人 RMS 患者。奥扎莫德的 2 项关键Ⅲ期临床试验 (SUNBEAM 和 RADIANCE) 共纳入 2 600 余例患者,结果显示与干扰素  $\beta$ -1a 相比,奥扎莫德治疗组患者 12 个月及 24 个月的年复发风险分别降低 48% 和 38%;同时奥扎莫德可减少 MRI 活动性病灶数,减少 NFL 水平,在延缓脑容量丢失方面也具有良好效果(包括延缓全脑容量、皮层灰质容量和丘脑容量的丢失)<sup>[17-19]</sup>。长期扩展研究显示,奥扎莫德持续治疗 3 年后 77% 患者的认知功能得到改善或保护<sup>[20]</sup>。奥扎莫德重定基线后 2 年 NEDA-4 达标率可达 33.5%<sup>[21]</sup>。匹配调整间接比较(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)分析表明,奥扎莫德对比芬戈莫德、特立氟胺、富马酸二甲酯和 ponesimod 均具有更优的获益风险比<sup>[22-25]</sup>。总体上,该药不仅可有效控制疾病复发、延缓残疾进展,在改善患者认知功能及延缓脑萎缩方面具有优势。治疗推荐采用每日 1 次口服递增方案,第 1~4 天 0.23 mg/d,第 5~7 天 0.46 mg/d,此后维持 0.92 mg/d。

SIP 受体调节剂需要关注的不良反应为感染、黄斑水肿、缓慢型心律失常和肝损伤等,并可能有进行性多灶性白质脑病 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 的风险,其发生与一些风险因素有关(例如免疫力受损的患者、多种免疫抑制剂治疗)。建议用药前检查心电图、血常规、肝功能、血压和妊娠筛查。所有患者首次使用芬戈莫德用药后 6 h 内均需观察有无心动过缓的症状和体征,每小时检测脉搏、血压;西尼莫德及奥扎莫德仅需在已有心脏疾病患者首次使用时监测心动过缓的症状和体征。此外,所有患者在使用芬戈莫德和西尼莫德前均需眼科检查,奥扎莫德仅在有糖尿病、葡萄膜炎或视网膜病史的患者治疗前接受眼科检查。用药后均需监测血常规、肝功能、血压及视力变化等。

### 1.3 富马酸二甲酯

富马酸二甲酯可通过激活 Nrf2 通路达到免疫调节作用从而减轻神经元和髓鞘的炎症损伤。2021 年 4 月该药获批在国内上市,属于中效 DMT<sup>[6-7]</sup>,适应证为成人 RMS。DEFINE 研究显示,与安慰剂相比,富马酸二甲酯可明显降低 53% 的年复发风险及 38% 的残疾进展风险<sup>[26]</sup>。CONFIRM 研究显示,与安慰剂相比,富马酸二甲酯可明显降低 44% 的年复发风险<sup>[27]</sup>。2 项研究同时也表明富马酸二甲酯可降低影像学的

疾病活动表现<sup>[26-27]</sup>。推荐剂量为起始每日两次,每次 120 mg 口服给药,根据耐受情况 7 d 后增加至每日 2 次,每次 240 mg。该药常见的副作用为胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻)、淋巴细胞减少和潮红,以及潜在的 PML 风险增加。建议用药前查血常规、肝功能、感染及妊娠(女性)筛查,用药后监测血常规、肝功能,并需关注感染事件。Diroximel fumarate 是富马酸单甲酯的前药,该药在制剂上进行了缓释优化以降低胃肠道刺激的不良反应,安全性优于富马酸二甲酯<sup>[28]</sup>,目前仅在国外上市。

#### 1.4 CD20 单克隆抗体

奥法妥木单抗是一种全人源化 CD20 单克隆抗体(IgG1 型)。2021 年 12 月于国内上市,用于治疗成人 RMS,属于高效 DMT<sup>[7]</sup>。ASCLEPIOS I / II 这 2 项 III 期临床试验表明,对比特立氟胺,奥法妥木单抗可明显降低 50% 和 60% 的年复发风险,且在延缓残疾进展、减少活动性 MRI 病灶、降低血清 NFL 浓度、改善认知方面均优于对照组<sup>[29]</sup>。推荐的使用方法是第 1、2、3 周各 20 mg 皮下注射给药,从第 5 周开始每月给药 1 次。由于特异性清除 CD20 阳性 B 细胞,奥法妥木单抗可能导致低丙种球蛋白血症、机会性感染的发生或感染的再激活以及 PML 的风险增加,需在有条件监测 B 细胞及血清免疫球蛋白水平的中心开展使用。建议用药前查血常规、血清免疫球蛋白水平、感染(至少包含乙肝病毒)、尿常规及妊娠筛查,起始治疗后 3 个月监测血常规、血清免疫球蛋白、肝肾功能,此后每 6~12 个月复查 1 次。

另一种具有 MS 适应证的 CD20 单克隆抗体奥瑞珠单抗目前已用于临床,但国内尚未上市<sup>[30-31]</sup>。新型糖工程化抗 CD20 单克隆抗体 Ublituximab 可靶向成熟 B 淋巴细胞上 CD20 的独特表位,目前已完成 III 期临床试验,但尚未上市<sup>[32]</sup>。

#### 1.5 醋酸格拉替雷

醋酸格拉替雷是由 4 种天然氨基酸(L-丙氨酸、L-谷氨酸、L-酪氨酸和 L-赖氨酸)按一定比例组成的多肽复合物。于 2023 年 6 月在国内被批准用于成人 RMS,属于中效 DMT<sup>[6-7]</sup>。醋酸格拉替雷的 III 期临床试验显示该药与安慰剂相比可使 RRMS 患者的年复发风险降低 29%<sup>[33]</sup>。在 CIS 患者中的研究显示,与对照组相比,醋酸格拉替雷可将可能的 MS 转化为确诊 MS 的风险降低 45%<sup>[34]</sup>。推荐的使用方法是每日 20 mg 或每周 3 次 40 mg 皮下注射治疗。醋酸格拉替雷安全性较好,可用于妊娠和哺乳期的女性患者<sup>[35]</sup>。常见的不良反应为注射后不适、局部皮肤脂肪萎缩、肝损伤。

## 2 在研 DMT 药物

### 2.1 BTK 抑制剂

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)属于 Tec 激酶家族中的一类酪氨酸激酶<sup>[36]</sup>。已有研究表明 BTK 在 B 淋巴细胞和胶质细胞的发育、活化和迁移中发挥重要作

用<sup>[37]</sup>。近年来,BTK 抑制剂在数种自身免疫性疾病中已开展临床试验<sup>[37]</sup>。在 MS 治疗领域,目前有 5 种 BTK 抑制剂在 MS 患者中开展临床试验。

Evo Brutinib 由默克公司开发。II 期临床试验显示 Evo Brutinib 与安慰剂相比,接受每天 2 次 75 mg 口服剂量的患者,在第 12~24 周的随访期间表现出颅内钆增强病灶明显减少,且以剂量依赖性方式降低血清神经丝轻链水平<sup>[38]</sup>。但该药的 2 项 III 期临床试验 EVOLUTION RMS 1 和 2 近期已公布试验结果,显示与对照药物特立氟胺相比,Evo Brutinib 未达到降低 ARR 这一主要终点。

Tolebrutinib 由赛诺菲开发,其 II b 期临床试验结果显示 Tolebrutinib 治疗 48 周后疾病活动性降低,钆增强病灶的数量呈剂量依赖性减少,经过 1 年随访患者耐受性良好<sup>[39]</sup>。该药的优势为可透过血脑屏障进入中枢,通过作用于小胶质细胞发挥对神经炎症的直接调节作用。该药的多项 III 期临床试验,包括针对 RMS (GEMINI 1 和 2)、非活动性 SPMS (HERCULES)和原发进展型 MS (PERSEUS)正在进行中。

Fenebrutinib 由罗氏公司开发,是一种具有双重作用机制的新型可逆非共价第 3 代 BTK 抑制剂,可同时抑制 B 细胞和小胶质细胞的激活。该药 II 期临床试验 (FENopta) 显示,与安慰剂相比,Fenebrutinib 明显减少新增钆增强病灶及新增或扩大的 T2 病灶数量<sup>[40]</sup>。以特立氟胺作为对照药的 III 期临床试验 FENhance 正在进行中。

Remibrutinib 是由诺华公司开发的一种高选择性共价 BTK 抑制剂。包含国内研究单位在内的 III 期 (REMODEL I 和 II) 临床试验正在进行中,对照药物为特立氟胺。

奥布替尼是继泽布替尼后的第二种国产 BTK 抑制剂,由诺诚健华开发。奥布替尼具有高度靶向选择性和血脑屏障透过能力。在该药目前正在开展的全球多中心 II 期临床试验中期分析显示该药较安慰剂可明显降低 MS 的疾病活动。其 III 期临床试验尚未开展。

虽然 BTK 抑制被认为具有较好的治疗前景,但多项 II 期和 III 期临床试验发现部分患者用药后存在肝功能损伤,可能会限制该药的应用。如何平衡疗效与安全性问题是未来 BTK 抑制剂需要解决的问题。同时 BTK 抑制剂的效果与目前已临床应用的 B 细胞清除疗法的有效性和安全性对比尚缺乏证据,其中枢作用机制也有待进一步阐明。

### 2.2 CD40L 单抗

Frexalimab (SAR-441344) 是 ImmuNext 和赛诺菲共同开发的一种针对 CD40L 的第二代单克隆抗体<sup>[41]</sup>,可通过抑制共刺激分子和配体 CD40/CD40L 相互作用而减轻自身免疫性炎症反应。该药的优势在于无须清除特定淋巴细胞亚群而达到治疗目的。目前已完成 II 期临床试验显示经过 12 周的治疗,Frexalimab 与安慰剂相比可明显降低 RMS 的疾病活动,且安全性和耐受性良好<sup>[41]</sup>。基于 II 期临床试验数据,该药针对成人 RRMS 和非复发性 SPMS 的 III 期临床试验即将开展。



### 2.3 选择性二氢乳清酸脱氢酶免疫调节剂

Vidofludimus calcium(IMU-838)是由 Immunic 公司开发的下一代选择性口服免疫调节剂,可通过阻断活化的 T 细胞和 B 细胞中的二氢乳清酸脱氢酶而抑制淋巴细胞代谢。由于该药具有高选择性,不影响其他免疫细胞及机体抗感染功能而具有更好的安全性<sup>[42]</sup>。Ⅱ期临床试验显示该药较对照组可减少 RMS 患者颅内新发病灶,且可延缓确认的残疾进展,与安慰剂相比未增加感染发生率<sup>[43]</sup>。目前该药的Ⅲ期临床试验(ENSURE-1 和 ENSURE-2)正在进行中。

### 2.4 酪氨酸激酶抑制剂

马替尼(Masitinib, AB1010)是由 AB Science 开发的一种口服酪氨酸激酶抑制剂,被认为可通过抑制 c-Kit、Lyn 和 Fyn 蛋白激酶的活性以及抑制 1 型巨噬细胞集落刺激因子受体而减轻外周和中枢的炎症反应。目前该药已在成人 PPMS 和非复发性 SPMS 患者中开展Ⅲ期临床试验(MAXIMS)。

### 2.5 RIPK1 调节剂

受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)参与调节细胞程序性死亡通路,在细胞死亡信号调控中扮演“双向角色”<sup>[44]</sup>。由于 RIPK1 在驱动细胞死亡和炎症中具有重要作用,同时抑制 RIPK1 可能具有较好的安全性,且 RIPK1 的蛋白结构特征便于设计开发小分子抑制剂,使得 RIPK1 成为神经系统炎症性疾病治疗的新型靶点<sup>[45]</sup>。DNL758(SAR443820)是赛诺菲与 Denali Therapeutics 合作开发的能够透过血脑屏障的 RIPK1 小分子抑制剂。该药已在成人 MS 患者中开展Ⅱ期临床试验,目前尚未公布结果。

## 3 总结与展望

多种 DMT 药物的问世为 MS 的治疗带来更多选择。由于药物具有不同的作用机制、疗效及不良反应特征,治疗策略应基于患者疾病活动程度、疾病进展风险、不良反应、耐受程度、对剂型的偏好而制定。DMT 的药物选择还受到个体特征、年龄、性别、合并症、妊娠、职业、社会经济情况等多种因素的影响,因此,所有治疗决策均需经医患充分沟通达成共识,以提高依从性,达到最佳长期疗效。随着对 MS 发病机制的认识深入以及药物研发技术的迭代,相信未来仍将不断出现新的 DMT 药物,这些 DMT 药物将追求更加全面的治疗目标、更好的安全性以及用药便捷性以改善 MS 患者的预后。

## 参 考 文 献

- [1] Cree BAC, Oksenberg JR, Hauser SL. Multiple sclerosis: two decades of progress[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(3): 211–214.
- [2] Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the ‘real MS’ [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15:

17562864211066751.

- [3] Oh J, Bar-Or A. Emerging therapies to target CNS pathophysiology in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(8): 466–475.
- [4] Kappos L, de Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of ‘no evidence of disease activity’ (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(10): 1297–1305.
- [5] Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, et al. “No evident disease activity”: the use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(9): 1179–1187.
- [6] Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(5): 287–300.
- [7] Filippi M, Danesi R, Derfuss T, et al. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1670–1677.
- [8] O’Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14): 1293–1303.
- [9] 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.
- [10] Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 977–986.
- [11] Chitnis T, Banwell B, Kappos L, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1001–1011.
- [12] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5): 402–415.
- [13] Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response[J]. *Neurology*, 2019, 92(10): e1007–e1015.
- [14] Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 756–767.
- [15] Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, 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.
- [16] Musella A, Gentile A, Guadalupi L, et al. Central modulation of selective sphingosine-1-phosphate receptor 1 ameliorates experimental multiple sclerosis[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1290.
- [17] Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozani-

- mod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1009–1020.
- [18] Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1021–1033.
- [19] Harris S, Comi G, Cree BAC, et al. Plasma neurofilament light chain concentrations as a biomarker of clinical and radiologic outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of phase 3 ozanimod trials[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(11): 3722–3730.
- [20] DeLuca J, Schippling S, Montalban X, et al. Effect of ozanimod on symbol digit modalities test performance in relapsing MS[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 48: 102673.
- [21] Kappos L, Comi G, Selmaj K, et al. Evaluating no evidence of disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of the phase 3 RADIANCE and open-label extension studies of ozanimod (P7-4.012)[J]. *Neurology*, 2022, 98(18\_supplement): 12.
- [22] Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L, et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis[J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(4): 275–285.
- [23] Cohan S, Tencer T, Arndorfer S, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ozanimod versus teriflunomide for relapsing multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 52: 102972.
- [24] Cohan S, Kumar J, Arndorfer S, et al. Comparative efficacy and safety of ozanimod and dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis using matching-adjusted indirect comparison[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(7): 795–804.
- [25] Swallow E, Pham T, Patterson-Lomba O, et al. Comparative efficacy and safety of ozanimod and ponesimod for relapsing multiple sclerosis: a matching-adjusted indirect comparison[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 71: 104551.
- [26] Gold R, Kappos L, Arnold DL, 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.
- [27] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, 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.
- [28] Paik J. Droximel fumarate in relapsing forms of multiple sclerosis: a profile of its use[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(6): 691–700.
- [29] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 546–557.
- [30] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3): 221–234.
- [31] Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3): 209–220.
- [32] Steinman L, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(8): 704–714.
- [33] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group[J]. *Neurology*, 1995, 45(7): 1268–1276.
- [34] Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9700): 1503–1511.
- [35] Kaplan S, Zeygarnik M, Stern T. Pregnancy, fetal, and infant outcomes following maternal exposure to glatiramer acetate during pregnancy and breastfeeding[J]. *Drug Saf*, 2022, 45(4): 345–357.
- [36] Rozkiewicz D, Hermanowicz JM, Kwiatkowska I, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKIs): review of preclinical studies and evaluation of clinical trials[J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2400.
- [37] Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(5): 289–304.
- [38] Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2406–2417.
- [39] Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(9): 729–738.
- [40] MSMilan2023-late breaking oral presentations[J]. *Mult Scler*, 2023, 29(3 Suppl): 1045–1050.
- [41] Vermersch P, Granziera C, Mao-Draayer Y, et al. Inhibition of CD40L with frexalimab in multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(7): 589–600.
- [42] Muehler A, Peelen E, Kohlhof H, et al. Vidofludimus calcium, a next generation DHODH inhibitor for the Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 43: 102129.
- [43] Fox RJ, Wiendl H, Wolf C, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial evaluating the selective dihydroorotate dehydrogenase inhibitor vidofludimus calcium in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(7): 977–987.
- [44] Yuan JY, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 19–33.
- [45] Mifflin L, Ofengeim D, Yuan JY. Receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) as a therapeutic target[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 553–571.

(责任编辑:曾 玲)