

神经免疫性疾病治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.003500

多发性硬化的治疗进展

王 茜, 陆正齐, 李 慕

(中山大学附属第三医院神经内科, 广州 510630)

【摘要】多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病, 随着人们对MS发病机制了解的深入, MS的治疗手段也在不断更新。近年来, 新上市的疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)药物层出不穷, 临床研究显示出良好的疗效及安全性。治疗策略及目标也在更新。本文主要对近年来新上市的DMT药物的作用机制、疗效以及安全性进行综述, 此外对治疗策略、治疗目标以及正在研发的新药也做了简要介绍, 以期为临床决策的制定提供参考。

【关键词】多发性硬化; 治疗; 进展; 疾病修饰治疗

【中图分类号】R744.5⁺¹

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-20

Advances in the treatment of multiple sclerosis

Wang Xi, Lu Zhengqi, Li Rui

(Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University)

【Abstract】Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. As our understanding of the pathogenesis of MS gradually deepens, the treatment methods for MS are being constantly updated. In recent years, a large number of disease-modifying therapy (DMT) drugs have been introduced, and clinical studies have shown that such drugs have good efficacy and safety. Treatment strategies and goals are also being improved. This article mainly reviews the mechanism of action, efficacy, and safety of the DMT drugs introduced in recent years and briefly introduces treatment strategies, treatment goals, and new drugs under development, in order to provide a reference for clinical decision-making.

【Key words】multiple sclerosis; treatment; advances; disease-modifying therapy

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性中枢神经系统炎症性脱髓鞘疾病, 以多发性炎症脱髓鞘、轴索变性和胶质增生为主要病理学特点。根据2023版MS诊断和治疗中国指南, MS主要疾病分型包括临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS)、复发缓解型MS(relapsing remitting MS, RRMS)、继发进展型MS(secondary progressive MS, SPMS)和原发进展型MS(primary progressive MS, PPMS)^[1]。MS现有的治疗靶点主要包括树突状细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、B细胞表面CD20、淋巴细胞上的鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)等。随着越来越多新的MS的治疗药物被批准上市, 治疗选择更加多样化。如何个体化选择MS治疗方案是临床医生面临的新问题。本文主要针对MS治疗新进展进行综述, 重点对MS近

作者介绍:王 茜, Email: wx013100@163.com,

研究方向: 中枢神经系统脱髓鞘疾病。

通信作者:李 慕, Email: lirui5@mail.sysu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81901229)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1051.036>

(2024-05-18)

年来新的药物治疗的作用机制、有效性和安全性等进行综述, 以期为临床用药提供参考。

MS目前的治疗方法主要包括急性期治疗、缓解期治疗和对症治疗, 下面围绕各部分治疗的新药展开。

1 MS 急性期治疗

MS急性期治疗方案近年来变化不大, 主要包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和血浆置换。指南将糖皮质激素作为MS急性期的一线治疗, 大剂量、短疗程的糖皮质激素可以有效缓解症状, 促进MS急性发作的恢复, 具体用法为甲泼尼龙从1 g/d开始, 静脉滴注3~4 h, 共3~5 h, 若临床神经功能缺损恢复不明显, 可改为口服醋酸泼尼松或泼尼松龙60~80 mg, 1次/d, 每2日减5~10 mg, 直至减停^[1]。最近国内有研究显示鞘内注射甲泼尼龙在急性期MS治疗上可能具有一定前景, 但仍待更多临床证据证实^[2-3]。IVIG缺乏有效证据, 仅作为一种备选治疗手段, 用于妊娠或哺乳期或不能应用激素治疗的患者。血浆置换作为MS急性期的二线治疗, 急性重症或对激素治疗无效者可考虑应用^[1]。

2 MS 缓解期治疗

MS 缓解期治疗主要使用疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)预防疾病复发及延缓残疾进展。近年来又有多种 DMT 药物显示出了良好的临床疗效与安全性。这些新药有些是针对新靶点的药物如针对 B 细胞表面 CD20 靶点的奥法妥木单抗,有些是原有药物的升级改良如新一代的 S1PR 调节剂西尼莫德、奥扎莫德和珀奈莫德,新型富马酸盐富马酸地罗昔美和富马酸单甲酯。目前经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的 DMT 药物已超 20 种,见表 1。下文主要介绍近年来新批准的药物,部分早期的 DMT 药物不在本文阐述。

2.1 S1PR 调节剂

2.1.1 西尼莫德 西尼莫德是第二代 S1PR 调节剂,能抑制淋巴细胞从外周向中枢神经系统的迁移和炎症反应,可穿过血脑屏障直接作用于神经细胞^[5]。基于Ⅲ期试验 EXPAND 研究,西尼莫德于 2019 年批准用于 RMS 患者,包括 CIS、RRMS 和伴复发的 SPMS 患者。EXPAND 研究显示,西尼莫德明显降低 SPMS 患者 3 个月确认残疾进展(confirmed disability progression, CDP),并且能够延缓脑体积的缩小,在新发或扩大的 T2 病变以及钆增强的病变更有明显作用,常见的不良反应除了与 S1PR 调节有关的心动过缓、高血压、淋巴细胞减少和黄斑水肿外,还有头痛、鼻咽炎、尿路感染等^[6],2021 年 1 月修订的西尼莫德 FDA 说明书中,新增了皮肤恶性肿瘤的相关风险。相较于芬戈莫德(第一代 S1PR 调节剂)对 S1PR1,3,4,5 均有作用,西尼莫德对 S1PR1 和 S1PR5 具有高度选择性^[5],因此其心脏方面不良事件发生率更低,不需要首剂心电监护。西尼莫德主要经 CYP2C9 代谢,用药前需进行基因检测^[1]。

2.1.2 奥扎莫德 与西尼莫德类似,奥扎莫德也是 S1PR1 和 S1PR5 调节剂,基于两项大型试验 SUNBEAM 和 RADIANCE 研究,于 2020 年获批,适用于 CIS、RRMS 和伴复发的 SPMS 患者。可诱导持续的 S1P1 受体内化和降解,效力比其他 S1PR 调节剂强 10 倍,主要活性代谢产物半衰期长,可适度、稳定抑制淋巴细胞迁出,感染风险低。SUNBEAM 研究显示,奥扎莫德能够减少 RRMS 和伴有复发的 SPMS 患者新发或扩大 T2 痘灶的累积数目以及钆增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)病变的数量,突出优点是可以减少 MS 患者全脑、皮质灰质、丘脑体积的损失^[7]。在 DAYBREAK 研究中,持续接受奥扎莫德治疗 5 年的患者年化复发率(annualized relapse rate, ARR)低至 0.095,并且持续接受奥扎莫德治疗 42 个月的 77% 患者认知得到改善^[8]。RADIANCE 研究显示,奥扎莫德治疗第 2 年,33.5% 患者达到无疾病活动证据-4(no evidence of disease activity-4, NEDA-4)^[9]。因此,对于存在脑萎缩及认知功能障碍的 MS 患者,奥扎莫德是值得优先考虑的。与其他 S1PR 调节剂相比,奥扎莫德降低细胞表面 S1PR1 表达的效力更强,出现心动过缓的风险低于其他 S1PR 调节剂。此外,奥扎莫德经多途径代谢,不依赖单一通路,不受 CYP2C9 基因多态性影响,用药前无

需基因检测。

2.1.3 珀奈莫德 珀奈莫德是高度选择性 S1PR1 调节剂,通过 S1P1 内化,有效阻断了 S1P1 诱导的钙信号,并且具有一定的 S1PR4、S1PR5 选择性^[10]。于 2021 年获批用于 CIS、RRMS 和伴复发的 SPMS 患者。Ⅱ 期试验(NCT01006265)及其扩展试验表明,在 RRMS 患者中,珀奈莫德似乎可以延长首次确认复发的时间,能够维持较低的复发率,明显减少 T1 钆增强病变、新发的 T2 痘变、12~24 周的 MRI 联合孤立活动病灶(combined unique active lesions, CUALs)的平均累积数量^[11]。Ⅲ 期试验 OPTIMUM 表明,在 RMS 以及部分伴复发的 SPMS 患者中,珀奈莫德的 ARR、MRI 活动以及 MS 相关性疲劳的改善方面都优于特立氟胺^[12]。1 项关于奥扎莫德和珀奈莫德的匹配调整间接比较的结果表明,在 RRMS 患者中,对于减少脑体积损失,珀奈莫德的有效性没有奥扎莫德强^[13]。常见的不良反应有头晕、呼吸困难、丙氨酸氨基转移酶升高、外周性水肿等,其中呼吸困难和外周性水肿的发生率可能与剂量相关。

2.2 克拉屈滨

克拉屈滨能够选择性地耗竭 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,重建患者体内正常的淋巴细胞,促进免疫耐受,减少免疫细胞向中枢神经系统的渗透^[14],于 2019 年被批准用于 RRMS 和伴复发的 SPMS 患者。CLARITY 研究显示,克拉屈滨短程治疗可以使 RRMS 患者的 ARR 明显降低,3 个月 CDP 的风险降低,脑部病数目明显减少,抑制 MRI 活动性炎症病变。常见的不良事件有淋巴细胞减少和带状疱疹等^[15]。

2.3 富马酸盐

2.3.1 富马酸二甲酯 富马酸二甲酯可以激活 Nrf2 途径,具有神经保护、免疫调节、抗炎、抗氧化的作用^[16]。富马酸二甲酯于 2013 年获得批准上市,作为 RRMS 患者的一线口服疗法,DEFINE 和 CONFIRM 研究证实了富马酸二甲酯的疗效与安全性,即 ARR 下降, MRI 疾病活动的明显减少,但没有证明残疾进展明显改善。相关的不良事件有与剂量相关的皮肤潮红、胃肠道症状如腹泻、恶心、上腹痛,以及淋巴细胞计数减少和肝转氨酶水平升高^[17-18]。

2.3.2 富马酸地罗昔美 富马酸地罗昔美是一种新的口服富马酸盐,于 2019 年获批用于 RRMS 患者。相较于富马酸二甲酯,由于不同的化学结构,富马酸地罗昔美对胃肠道内靶外受体的刺激性和反应性更低,能够减轻胃肠道症状。EVOLVE-MS-1 和 EVOLVE-MS-2 研究肯定了富马酸地罗昔美在降低 ARR、MRI 损伤的疗效。不良事件多为轻、中度,耐受性良好,有更好的长期依从性和治疗持久性^[19-20]。

2.3.3 富马酸单甲酯 富马酸单甲酯于 2020 年获批用于 CIS、RRMS 和伴复发的 SPMS,是富马酸二甲酯的活性代谢物,与富马酸二甲酯具有生物等效性,其疗效与安全性大多来自于 MS 患者对于富马酸二甲酯的临床试验^[21]。有研究表明,与富马酸二甲酯相比,富马酸单甲酯具有更好的胃肠道耐受性^[22]。

2.4 单克隆抗体

2.4.1 奥法妥木单抗 奥法妥木单抗是第一个完全人源性抗 CD20 的单克隆抗体,可以选择性耗尽 CD20⁺B 细胞,于

表 1 目前 FDA 批准用于治疗 MS 缓解期药物^[4]

药物	给药途径	剂量与给药频次	批准时间 (年)	FDA 批准 适应证	作用机制
口服治疗					
芬戈莫德(Gilenya)	口服	0.5 mg, 1 次/d	2010	RMS	芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德、珀奈莫德为 S1P 受体调节剂, 内化并诱导 S1P1 受体降解, 阻止淋巴细胞从淋巴结迁出。可通过血脑屏障, 发挥中枢抗炎和神经保护作用
西尼莫德(Mayzent)	口服	2 mg, 1 次/d	2019	RMS ^b	
奥扎莫德(Zeposia)	口服	0.92 mg, 1 次/d	2020	RMS ^b	
珀奈莫德(Ponvory)	口服	起始剂量: 14 d 递增直至 20 mg 维持剂量: 20 mg, 1 次/d	2021	RMS ^b	
克拉屈滨(Mavenclad)	口服	每年治疗 2 周 根据体质量 10~20 mg, 1 次/d, 连续 4~5 d 第 3、4 年无须服用	2019	RMS ^d	选择性耗竭淋巴细胞, 并促进免疫耐受, 减少免疫细胞向中枢神经系统的渗透
特立氟胺(Aubagio)	口服	7 mg 或 14 mg, 1 次/d	2012	RMS	选择性、可逆性抑制二氢核酸脱氢酶, 从而抑制活化淋巴细胞经嘧啶从头合成途径增殖
富马酸二甲酯(Tecfidera)	口服	240 mg, 2 次/d	2013	RMS	激活 Nrf2 途径, 在细胞对氧化应激的反应中具有作用, 并可能在 MS 相关的神经元和神经胶质细胞死亡中发挥作用
富马酸地罗昔美(Vumerity)	口服	231 mg, 2 次/d, 7 d 后 增加至 462 mg, 2 次/d	2019	RMS ^b	
富马酸单甲酯(Bafiertam)	口服	95 mg, 2 次/d, 7 d 后增至 190 mg, 2 次/d	2020	RMS ^b	
注射治疗					
干扰素 β-1b(Extavia)	皮下注射	0.25 mg, 隔天 1 次	2009	RMS ^b	干扰素 β 具有免疫调节和抗增殖作用, 可以下调抗原呈递细胞上存在的主要组织相容性复合体 II 的表达, 诱导 T 细胞产生 IL-10, 以及通过阻断金属蛋白酶和黏附分子而抑制 T 细胞迁移
干扰素 β-1b(Betaseron)	皮下注射	0.25 mg, 隔天 1 次	2009	RMS	
干扰素 β-1a(Avonex)	肌内注射	0.30 mg, 1 次/周	1996	RMS	
干扰素 β-1a(Rebif)	皮下注射	0.22 mg 或 0.44 mg, 3 次/周	2002	RMS	
聚乙二醇干扰素 β-1a(Plegridy)	皮下注射	0.125 mg, 2 周 1 次	2014	RMS ^b	
醋酸格列默(Copaxone)	皮下注射	20 mg, 1 次/d 或 40 mg, 3 次/周	1996	RMS ^b	通过免疫调节不同水平的免疫反应发挥作用, 包括竞争抗原提呈细胞的结合, 抗拒特定的 T 细胞受体, 树突状细胞、单核细胞、B 细胞的抗炎反应偏向, Th2/3 和 T 调节细胞的诱导, 以及 Th1 和 Th-17 细胞的下调
奥法妥木单抗(Kesimpta)	皮下注射	在 0、1、2 周 20 mg 从第 4 周开始 20 mg, 1 次/月	2020	RMS ^b	完全人源性抗 CD20 的单克隆抗体
输液治疗					
那他珠单抗(Tysabri)	静脉注射	300 mg 每 4 周 1 次	2006(重新获批)	RMS	针对 α4 整合素的重组人源化单抗
阿仑珠单抗(Lemtrada)	静脉注射	12 mg, 1 次/d, 连续 5 d 1 年后 12 mg, 1 次/d, 连续 3 d 以后 150 mg, 1 次/月	2014	RMS ^b	人源化的抗 CD52 的单克隆抗体
奥瑞珠单抗(Ocrevus)	静脉注射	前 2 次 300 mg 隔 2 周 以后 600 mg 每 6 个月 1 次	2017	RMS 或 PPMS	针对 B 细胞上 CD20 抗原的人源化单克隆抗体, 可以选择性耗尽 CD20 ⁺ B 细胞
米托蒽醌(Novantrone) ^a	静脉注射	12 mg/m ² 每 3 个月 1 次	2000	RMS ^c	蒽二酮家族的细胞毒剂, 通过插入 DNA 并抑制 DNA 修复的拓扑异构酶 II 的活性来发挥作用, 通过减少 B 细胞的数量, 抑制 T 辅助细胞的功能, 增强 T 细胞抑制活性而具有免疫抑制作用

注: RMS, relapsing multiple sclerosis, 复发型 MS; a, 米托蒽醌曾用于诱导药物, 但近年来由于其毒性和引入了耐受性更好的新药, 它作为 MS 的治疗药物的使用减少; b, CIS、RRMS 和伴复发的 SPMS; c, 伴复发的 SPMS 或恶化的 RRMS; d, RRMS 和伴复发的 SPMS

2020 年获批适用于 CIS、RRMS 和伴复发的 SPMS, 获批基础为纳入 1 882 例 RMS 患者的Ⅲ期试验 ASCLEPIOS I 和 ASCLEPIOS II 及后续的 3b 阶段的开放式长期安全性研究 ALITHIOS。在 ASCLEPIOS I 中, 奥法妥木单抗和特立氟胺组的调整后 ARR 分别为 0.11 和 0.22, 平均每次 T1 加权的钆增强病灶数分别为 0.01 和 0.45(减少 97%), T2 新增或扩大病灶数分别为 0.72 和 4.00(减少 82%); ASCLEPIOS II 中 ARR 为 0.10 和 0.25, 平均每次 T1 加权的钆增强病灶数分别为 0.03 和 0.51(减少 94%), T2 新增或扩大病灶数分别为 0.64 和 4.15(减少 85%); 2 个试验中 3 个月 CDP 的患者在奥法妥木单抗和特立氟胺组的比例分别为 10.9% 和 15.0%, 6 个月 CDP 比例为 8.1% 和 12.0%, 6 个月确认残疾改善比例为 11.0% 和 8.1%。这表明相较于特立氟胺, 奥法妥木单抗能够明显降低 ARR、抑制 MRI 的病变活动性、延缓残疾进展。虽然两个试验都有显示奥法妥木单抗能够降低血清神经丝轻链(neurofilament light chain, NFL)水平, 但脑体积年损失率没有明显差异^[23]。ALITHIOS 研究显示, 在接触时间长达 3.5 年的 RMS 患者中, 不良事件和严重不良事件如恶性肿瘤、严重感染的暴露校正发生率(exposure-adjusted incidence rates, EAIRs)没有随着时间推移而增长, 总体耐受性良好, 没有发现新的安全风险^[24], 多数患者可以实现无疾病活动证据-3(no evidence of disease activity-3, NEDA-3), 常见不良反应有上呼吸道感染、注射相关反应和注射部位反应^[1]。仅奥法妥木单抗一种生物制剂被批准用于哺乳期使用^[25]。

2.4.2 奥瑞珠单抗 奥瑞珠单抗是一种针对 B 细胞上 CD20 抗原的人源化单克隆抗体。基于 OPERA I、OPERA II 和 ORATORIO 研究, 于 2017 年获批用于治疗 RMS 或 PPMS 的成人患者, 是 FDA 批准的唯一一种用于 PPMS 的 DMT 药物。ORATORIO 研究显示, PPMS 患者使用奥瑞珠单抗治疗后可改善残疾进展、降低脑体积损失^[26], 奥瑞珠单抗 12 周和 24 周 CDP 的患者百分比为 32.9% 和 29.6%, 安慰剂组为 39.3% 和 35.7%; 在 120 周时, 奥瑞珠单抗组的患者脑部病变总体积减少了 3.4%, 脑体积损失为 0.90%, 而服用安慰剂的患者脑部病变总体积增加了 7.4%, 脑体积损失 1.09%。OPERA I 和 OPERA II 以及扩展试验研究结果显示, 在 RMS 患者人群中, 奥瑞珠单抗能够降低 ARR(较干扰素降低 46% 与 47%), 并能抑制钆增强病变和新发与扩大的 T2 病变, 且在 12 周和 24 周的 CDP 发生率低于干扰素^[27-28]。不良事件包括输注相关反应、鼻咽炎和感染风险增加, 并有可能增加患癌症的风险^[26]。

3 对症治疗

MS 的对症治疗仍然是临床难点及管理薄弱环节。很多 MS 的症状并没有得到足够的重视及治疗。根据文献报道, 治疗率较高的症状有癫痫、痉挛、抑郁、疼痛等, 而疲劳、构音障碍、吞咽困难、认知障碍、性功能障碍等的治疗率较低^[29]。现有的许多对症治疗药物疗效有限, 多参考其他人群的对症治疗方案, 针对 MS 人群对症治疗的新药研发仍然不足。MS 现有的对症治疗包括痉挛、疼痛、感觉异常、疲劳、步行障碍、

共济失调和震颤、膀胱直肠功能障碍、性功能障碍、情绪障碍及认知障碍已在 2023 版 MS 诊断和治疗中国指南阐述^[1], 以下主要介绍对症治疗较新的临床研究进展。

3.1 痉挛

Nabiximols 是一种以大麻素为基础的口腔黏膜喷雾剂, 有相关研究表明其可能会减轻 MS 患者短期内痉挛的严重程度^[30], GWSP0604 和 SAVANT 研究表明, 与安慰剂相比, nabiximols 可改善平均每日痉挛疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)、每日平均痉挛次数以及改良 Ashworth 量表评分, 且下肢肌群的治疗效果较好^[31]。

3.2 膀胱功能障碍

盆底治疗和膀胱外刺激均已被证实有助于解决膀胱排空功能障碍。1 项荟萃分析结果显示, 治疗 3 个月后, 经皮胫神经刺激(percutaneous tibial nerve stimulation, PTNS)对日间频率、夜尿、急迫性尿失禁和排尿量有明显疗效和有效性, 最大膀胱测压容积也得到改善; 盆底肌肉训练(pelvic floor muscle training, PFMT)对于 PERFECT 盆底肌指检方法中的耐力和快速收缩部分也有明显改变^[32]。此外, 骶神经调控(sacral neuromodulation, SNM)作为难治性膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)、非梗阻性尿潴留的公认疗法, 有研究发现, SNM 可改善患有难治性 OAB 的 MS 患者的储尿和排尿障碍症状, 但还需进一步研究以证实该疗法的疗效^[33]。

4 其他正在研发的药物

针对 MS 慢性进展及神经修复的药物正在成为研究新领域。目前的 DMT 药物主要在控制 MS 疾病复发方面疗效确切, 而针对 MS 慢性进展方面作用有限, 仅前面提到的奥瑞珠单抗批准用于 PPMS 患者。布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂可作用于中枢神经系统中的 B 细胞、髓系细胞和小胶质细胞, 下调慢性炎症, 从而改善与疾病进展相关的病理过程^[34]。目前多种 BTK 抑制剂正在进行Ⅲ期临床试验, 如 evobrutinib、tolebrutinib、fenebrutinib、remibrutinib^[34]。在 RRMS 和伴复发的 SPMS 患者中, tolebrutinib、evobrutinib 对于钆增强病变有一定的影响, 且耐受性良好^[35-36]。口服酪氨酸激酶抑制剂马赛替尼可以减缓进展型 MS(progressive MS, PMS)患者的残疾进展, 目前正在进行Ⅲ期临床研究进一步评估^[37]。此外, 还有干细胞^[38-39]、生物素、辛伐他汀、α-硫辛酸、氯马斯汀等也正在进行对 PMS 的疗效与安全性的研究^[40]。

MS 的神经修复治疗也是目前亟待填补的空白。有试验表明奥匹努单抗作为完全人源化的抗 Nogo 受体作用蛋白-1(LRR and Ig domain containing Nogo receptor interacting protein, LINGO-1)抗体, 能够使轴突髓鞘形成增加以及临床评分改善, 在小胶质细胞和少突胶质细胞的靶向治疗中有一定的前景^[41]。另外, 异丁司特可以抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)信号通路, 已被证实可以促进髓鞘再生和轴突生长, 防止免疫细胞渗入中枢神经系统, 并涉及中枢神经系统内的神经保护而非外周免疫调节, 但需要更多的临床试验验证其疗效^[40,42]。

5 治疗策略及目标

5.1 治疗策略

早期高效的治疗策略逐渐得到越来越多专家的关注和认可。有研究表明,与进阶疗法相比,早期高效治疗可以更好地防止临床扩展致残量表(expanded disability status scale, EDSS)评分进展、复发和新的MRI损害,并增加NEDA的可能性^[43-44]。最新的ECTRIMS/EAN指南提出,根据疾病活动情况和患者特征,考虑在早期选择更高疗效的DMT药物^[25]。有专家建议,对于所有MS患者,都应推荐早期高效治疗;对于预后高风险的患者,必须进行早期高效治疗^[45]。

5.2 治疗目标

目前国际上广泛采用的MS治疗目标为实现NEDA,主要指标包括临床复发、残疾进展及MRI新增T2、钆增强或扩大T2病变、脑容积变化。随着MS治疗手段的日新月异,可能会实现更高维度的治疗目标。寡克隆带、NFL、认知功能评估、病人报告的预后等指标正在逐渐成为可能的观察指标,部分已纳入临床研究观察中^[46-48]。

6 结语

目前经FDA获批上市的用于治疗MS的DMT药物已超20种,MS患者的临床需求得到极大的满足。相较于早期DMT药物如干扰素、特立氟胺等,新一代的治疗药物在降低ARR、减缓脑萎缩、改善神经功能等方面展现了更优的疗效,及较好的耐受性,但这些药物在真实世界的长期疗效及安全性仍需要进一步的临床观察。目前的新药研究逐步聚焦到如何控制MS疾病慢性进展以及促进神经修复。对症治疗仍然是MS管理的薄弱环节,针对MS对症治疗新药研发不足。早期高效治疗策略逐渐受到重视。随着治疗的进展,未来将期待更多MS治疗目标的实现。

参 考 文 献

- [1] 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.
- Chinese Society of Neuroimmunology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of multiple sclerosis (2023 edition) [J]. Chin J Neurol, 2024, 57(1): 10-23.
- [2] 吴云斐, 李寿林, 谢杰. 甲泼尼龙鞘内注射对急性期多发性硬化患者神经功能及免疫功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(6): 118-121.
- Wu YF, Li SL, Xie J. Effects of intrathecal injection of methylprednisolone on neurological and immune functions in patients with acute multiple sclerosis[J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2022, 34(6): 118-121.
- [3] 毕峰, 杨明妍, 吴雪姣. 鞘内给药对急性期多发性硬化患者的影响[J]. 中国医药科学, 2023, 13(12): 137-140.
- Bi F, Yang MY, Wu XJ. Impact of intrathecal administration on patients with acute multiple sclerosis[J]. China Med Pharm, 2023, 13 (12) :

137-140.

- [4] Stamatellos VP, Papazisis G. Safety and monitoring of the treatment with disease-modifying therapies (DMTs) for multiple sclerosis (MS)[J]. Curr Rev Clin Exp Pharmacol, 2023, 18(1): 39-50.
- [5] Cohan SL, Benedict RHB, Cree BAC, et al. The two sides of siponimod: evidence for brain and immune mechanisms in multiple sclerosis [J]. CNS Drugs, 2022, 36(7): 703-719.
- [6] 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.
- [7] Comi G, Kappos L, Selma JW, et al. Safety and efficacy of ozanimod 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.
- [8] Cree BA, Selma JW, Steinman L, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial[J]. Mult Scler, 2022, 28(12): 1944-1962.
- [9] Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 373-381.
- [10] Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis[J]. Drugs, 2021, 81(9): 985-1002.
- [11] Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, et al. Long-term treatment with ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from randomized phase 2b core and extension studies[J]. Neurology, 2022, 99(8): e762-e774.
- [12] Kappos L, Fox RJ, Burklen 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.
- [13] 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.
- [14] Jacobs BM, Ammosato F, Giovannoni G, et al. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(12): 1266-1271.
- [15] Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(5): 416-426.
- [16] Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, et al. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety[J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15(4): 339-346.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A, et al. Diroximel fumarate

- (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study[J]. *Mult Scler*, 2020, 26(13):1729–1739.
- [20] Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(2):185–196.
- [21] Berger AA, Sototsanti ER, Winnick A, et al. Monomethyl fumarate (MMF, bafertam) for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS)[J]. *Neurol Int*, 2021, 13(2):207–223.
- [22] Wynn D, Lategan TW, Sprague TN, et al. Monomethyl fumarate has better gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 45:102335.
- [23] 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.
- [24] Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years[J]. *Mult Scler*, 2022, 28 (10) : 1576–1590.
- [25] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(2):215–237.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: opera studies open-label extension[J]. *Neurology*, 2020, 95(13):e1854–e1867.
- [29] Rommer PS, Eichstädt K, Ellenberger D, et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: results from a nationwide MS registry[J]. *Mult Scler*, 2019, 25(12):1641–1652.
- [30] Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, et al. *Cannabis* and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 5(5):CD013444.
- [31] Nicholas J, Lublin F, Klineova S, et al. Efficacy of nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: treatment effects on spasticity numeric rating scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 75:104745.
- [32] Vecchio M, Chiaramonte R, di Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2022, 58(3):387–396.
- [33] Rahnama'i MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2020, 26(11):1274–1280.
- [34] Vasileiou ES, Fitzgerald KC. Multiple sclerosis pathogenesis and updates in targeted therapeutic approaches[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2023, 23(9):481–496.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Vermersch P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, et al. Efficacy and safety of masitinib in progressive forms of multiple sclerosis: a randomized, phase 3, clinical trial[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9 (3) : e1148.
- [38] Boffa G, Signori A, Massacesi L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in people with active secondary progressive multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2023, 100(11):e1109–e1122.
- [39] Genchi A, Brambilla E, Sangalli F, et al. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1):75–85.
- [40] Sapko K, Jamroz-Wiśniewska A, Rejdak K. Novel drugs in a pipeline for progressive multiple sclerosis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(12):3342.
- [41] Havla J, Hohlfeld R. Antibody therapies for progressive multiple sclerosis and for promoting repair[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19 (3) : 774–784.
- [42] Oh J, Bar-Or A. Emerging therapies to target CNS pathophysiology in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(8):466–475.
- [43] 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.
- [44] Rojas JI, Patrucco L, Alonso R, et al. Effectiveness and safety of early high-efficacy versus escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2022, 45(3) : 45–51.
- [45] Filippi M, Amato MP, Centonze D, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion[J]. *J Neurol*, 2022, 269(10) : 5382–5394.
- [46] van Schependom J, Nagels G. Targeting cognitive impairment in multiple sclerosis—the road toward an imaging-based biomarker[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:380.
- [47] Bonnan M, Marasescu R, Demasles S, et al. No evidence of disease activity (NEDA) in MS should include CSF biology—towards a ‘disease-free status score’[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 11:51–55.
- [48] Lu G, Beadnell HN, Barton J, et al. The evolution of “no evidence of disease activity” in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 20:231–238.

(责任编辑:曾 玲)