富马酸二甲酯治疗多发性硬化疗效与安全性的Meta分析Δ

李凤云[1,2*]，兰　瑞[1]，赵　铎[1#]，刘福贵[1]，陈良辰[1,2]（1.河南中医药大学第一附属医院脑病科，郑州　450000；2.河南中医药大学第一临床医学院，郑州　450000）

中图分类号　R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）14-1776-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.18

摘　要　目的　评价富马酸二甲酯（DMF）治疗多发性硬化（MS）的疗效和安全性。**方法**　检索中国生物医学文献服务系统、Web of Science、PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据、维普网，收集DMF（试验组）对比其他药物或安慰剂（对照组）的随机对照试验。筛选、提取数据，评价文献质量后，采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果**　共纳入6篇文献，共计638例患者。Meta分析结果显示，试验组治疗后病灶发生变化的患者比例显著低于对照组[MD＝－0.65，95%CI（－1.27，－0.02），*P*＝0.04]；两组患者的复发率[RR＝1.06，95%CI（0.52，2.17），*P*＝0.88]、治疗后出现新发病灶患者比例[RR＝1.05，95%CI（0.62，1.80），*P*＝0.85]、治疗后临床扩展致残量表评分[MD＝0.02，95%CI（－0.18，0.23），*P*＝0.82]、不良事件发生率[RR＝1.33，95%CI（0.97，1.84），*P*＝0.08]、严重不良事件发生率[RR＝0.95，95%CI（0.48，1.90），*P*＝0.89]比较，差异均无统计学意义。敏感性分析结果显示，本研究所得复发率和不良事件发生率结果不稳健，其他结果稳健。**结论**　DMF可在一定程度上控制MS患者的病灶进展，未增加不良事件及严重不良事件的发生风险，但在降低复发率、控制残疾进展方面未有显著优势。

关键词　富马酸二甲酯；多发性硬化；疾病修饰治疗；复发率；不良事件

Efficacy and safety of dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis：a meta-analysis

LI Fengyun[1,2], LAN Rui[1], ZHAO Duo[1], LIU Fugui[1], CHEN Liangchen[1,2]（1. Dept. of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China; 2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of dimethyl fumarate (DMF) in the treatment of multiple sclerosis (MS). **METHODS** Retrieved from CBM, Web of Science, PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data, and VIP, randomized controlled trials (RCTs) about DMF (trial group) versus other drugs or placebo (control group) were collected. After data screening and extraction, quality evaluation, meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 6 literature were included, involving 638 patients. Results of meta-analysis showed that the proportion of patients with lesion changes after treatment in the trial group was lower than control group [MD＝－0.65, 95%CI(－1.27, －0.02), *P*＝0.04]; there was no statistical significance in recurrence rate [RR＝1.06, 95%CI(0.52, 2.17), *P*＝0.88], the proportion of patients with new lesions after treatment [RR＝1.05, 95%CI(0.62, 1.80), *P*＝0.85], expanded disability status scale after treatment [MD＝0.02, 95%CI(－0.18, 0.23), *P*＝0.82], the incidence of adverse events [RR＝1.33, 95%CI(0.97, 1.84), *P*＝0.08] or severe adverse events [RR＝0.95, 95%CI(0.48, 1.90), *P*＝0.89] between 2 groups. Results of sensitivity analysis showed the study obtained unstable recurrence rate and the incidence of adverse events, while other results were robust. **CONCLUSIONS** DMF can control the lesion progression in MS patients to some extent and doesn't increase the incidence of adverse events and serious adverse events, but there is no significant advantage in reducing the recurrence rate and controlling the disability progression.

KEYWORDS　dimethyl fumarate; multiple sclerosis; disease modification treatment; recurrence rate; adverse event

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种中枢神经系统的炎症性脱髓鞘疾病，是年轻人常见的非创伤性致残性疾病，分为复发缓解型MS（relapsing remitting multiple sclerosis，RRMS）、继发进展型MS（secondary progressive multiple sclerosis，SPMS）和原发进展型MS（primary progressive multiple sclerosis，PPMS）[1]。临床治疗中，MS常分为急性期治疗和缓解期治疗，其中急性期治疗以大剂量激素冲击、血浆置换等为主要治疗方式，缓解期治疗则以疾病修饰治疗为主[2]。但MS的预后不佳，常呈渐进性加重，具有症状和体征的空间多发性和病程的时间多发性[3]，因此还需长期随访。

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.81973618）；河南省中医药科学研究专项课题（No.2019ZYBJ09）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中西医结合防治脑血管疾病。E-mail：15617606870@163.com

＃**通信作者**　主任医师，教授，硕士生导师。研究方向：中西医结合防治脑血管疾病。E-mail：13007620296@126.com

疾病修饰治疗是通过医学干预来达到改变疾病临床进展轨迹的治疗方法，该方法可以降低MS患者的疾病复发率、延缓疾病进展及改善预后[4—5]。富马酸二甲酯（dimethyl fumarate，DMF）属于小分子口服制剂，为启动疾病修饰治疗后用于RRMS患者初期使用的药物，该药于2021年被我国国家药品监督管理局批准用作MS的口服类疾病修饰治疗药物[6]。DMF具有保护神经、调节免疫和降低氧化应激等作用[2]，且在进行药物转换时不需要洗脱期，用药更加方便、安全[7—8]，临床应用时以120 mg，每日2次为起始剂量，7天后增加到240 mg，每日2次，主要适用于成人RRMS患者[4,7]。此外，也有研究发现，DMF较特立氟胺、芬戈莫德治疗RRMS更具有经济学优势[9—10]。但由于DMF在我国上市较晚，MS患者较少、就诊较分散，临床研究开展难度较大，而使得该药的临床疗效及安全性尚不明确。因此，本研究采用Meta分析的方法评价了DMF治疗MS的疗效与安全性，旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为公开发表的随机对照试验（randomized controlled trials，RCTs），语种为中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为MS患者。

1.1.3 干预措施

试验组患者采用DMF治疗，对照组患者采用其他药物或安慰剂治疗。其他药物包括芬戈莫德、利妥昔单抗、干扰素β1a等。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括：复发率、治疗后出现新发病灶的患者比例、治疗后病灶发生变化的患者比例、治疗后临床扩展致残量表评分（expanded disability status scale，EDSS）、不良事件（adverse event，AE）及严重AE发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）结局指标不完整或无可用结局指标的文献；（3）缺乏原始数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国生物医学文献服务系统、Web of Science、PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据、维普网。英文检索词为“dimethyl fumarate”“multiple sclerosis”“randomized controlled trial”；中文检索词为“富马酸二甲酯”“多发性硬化”“随机对照试验”“随机对照”。检索时限为建库起至2023年7月20日；采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究者独立筛选文献并核对，如遇分歧则与第3名研究者共同讨论解决。提取信息包括第一作者及发表年份、年龄、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入研究质量评价

采用Cochrane协作网系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对文献质量进行评价，评价内容包括随机方法、分配隐藏、研究盲法、研究结果数据完整性、选择性报告研究结果、偏倚风险，每项分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[11]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度（risk ratio，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，连续性变量采用$\bar{x}\pm s$表示，效应量以均数差（mean difference，MD）及其95%CI表示。采用I^2检验分析各研究间的统计学异质性，若$I^2\leqslant 50\%$，$P>0.1$，表示各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型；反之，则采用随机效应模型，并通过逐一剔除法进行敏感性分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本特征

初筛共检出相关文献829篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入6篇文献[12—17]，共638例患者，包括试验组310例，对照组328例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本特征见表1。

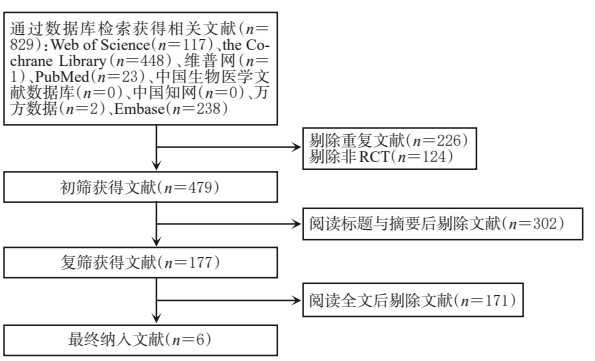


图1 文献筛选流程

2.2 纳入文献质量评价结果

6项研究均为RCTs，均采用随机分组方法[12—17]；2项研究报告了分配隐藏方法[14,16]；3项研究提及了盲法实施情况[12,14,17]；5项研究对结局指标判断客观[12,14—17]；6项研究结局指标数据均完整，均无选择性报告结果，均无其他偏倚风险[12—17]。结果见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 复发率

4项研究报道了复发率[12—13,15—16]，各研究间有统计学异质性（$I^2=75\%$，$P=0.008$），采用随机效应模型进行分析。结果显示，两组患者的复发率比较，差异无统计学意义[RR=1.06，95%CI（0.52，2.17），$P=0.88$]。结果见图4。

表1　纳入研究基本特征

第一作者及发表年份	患者类型	例数		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁		干预措施		干预时间	结局指标
		对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组		
Ochi 2018[12]	RRMS[a]	58	56	36.4±7.2	38.4±8.2	安慰剂240 mg,bid	DMF 240 mg,bid	24周	①⑤⑥
Masjedi 2021[13]	不详[a]	34	33	未提及	未提及	芬戈莫德0.5 mg,bid	DMF 240 mg,bid	2年	①③⑤
Højsgaard 2021[14]	PPMS	27	27	54.0±6.6	55.7±5.5	安慰剂120~480 mg,bid	DMF 120~480 mg,bid	48周	③④⑤⑥
Vermersch 2022[15]	儿童MS[b]	72	78	15.0±1.6	14.9±1.6	干扰素β1a 7.5~30 μg	DMF120~240 mg,bid	96周	①②④
Svenningsson 2022[16]	RRMS[a]	99	98	33.5±7.7	33.4±7.7	利妥昔单抗500~1 000 mg	DMF 240 mg,bid	24个月	①②④
Macmanus 2011[17]	RRMS[a]	38	18	未提及	未提及	安慰剂240 mg,bid	DMF 240 mg,bid	24周	②

a:采用McDonald诊断标准;b:采用《儿童中枢神经系统脱髓鞘疾病诊断标准(2013版)》;①:复发率;②:治疗后出现新发病灶的患者比例;③:治疗后病灶发生变化的患者比例;④:治疗后EDSS;⑤:AE发生率;⑥:严重AE发生率。

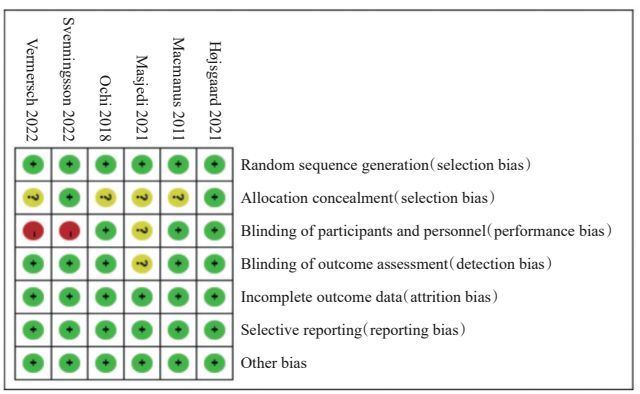


图2　偏倚风险评价总图

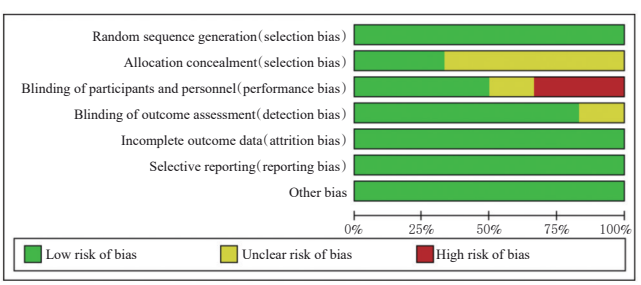


图3　偏倚风险评价图

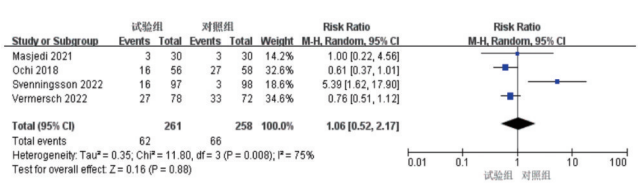


图4　复发率的Meta分析森林图

2.3.2　治疗后出现新发病灶的患者比例

3项研究报道了治疗后出现新发病灶的患者比例[15—17],各研究间有统计学异质性(I^2=76%,P=0.02),采用随机效应模型进行分析。结果显示,两组治疗后出现新发病灶的患者比例比较,差异无统计学意义[RR=1.05,95%CI(0.62,1.80),P=0.85]。结果见图5。

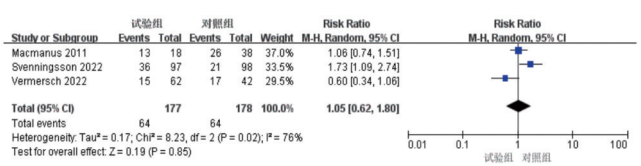


图5　治疗后出现新发病灶患者比例的Meta分析森林图

2.3.3　治疗后病灶发生变化的患者比例

2项研究报道了治疗后病灶发生变化的患者比例[13—14],各研究间无统计学异质性(I^2=0,P=0.50),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组治疗后病灶发生变化的患者比例显著低于对照组[MD=−0.65,95%CI(−1.27,−0.02),P=0.04]。结果见图6。

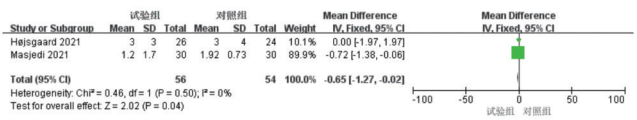


图6　治疗后病灶发生变化患者比例的Meta分析森林图

2.3.4　治疗后EDSS

3项研究报道了治疗后EDSS[14—16],各研究间无统计学异质性(I^2=0,P=0.40),采用固定效应模型进行分析。结果显示,两组患者治疗后EDSS比较,差异无统计学意义[MD=0.02,95%CI(−0.18,0.23),P=0.82]。结果见图7。

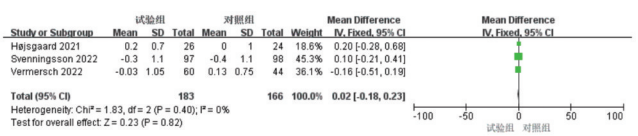


图7　治疗后EDSS的Meta分析森林图

2.3.5　AE发生率

3项研究报道了AE发生率[12—14],各研究间有统计学异质性(I^2=67%,P=0.05),采用随机效应模型进行分析。结果显示,两组患者AE发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.33,95%CI(0.97,1.84),P=0.08]。结果见图8。

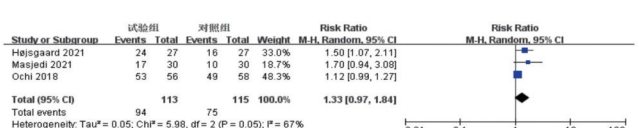


图8　AE发生率的Meta分析森林图

2.3.6　严重AE发生率

2项研究报道了严重AE发生率[12,14],各研究间无统计学异质性(I^2=0,P=0.94),采用固定效应模型进行分析。结果显示,两组患者严重AE发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.95,95%CI(0.48,1.90),P=0.89]。结果见图9。

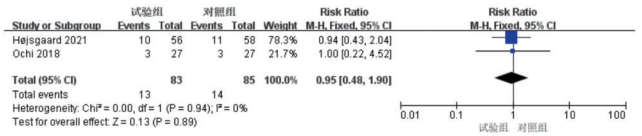


图9　严重AE发生率的Meta分析森林图

2.4　敏感性分析

对各项结局指标进行敏感性分析，逐一剔除文献后发现，大部分结局指标的研究结果未发现显著改变，但在复发率这一结局指标中，剔除Svenningsson等[16]研究后，异质性显著降低，结果较前明显改变，试验组患者的复发率显著低于对照组[RR＝0.71，95%CI（0.52，0.96），P＝0.03]；在AE发生率这一结局指标中，剔除Ochi等[12]研究后，异质性显著降低，结果较前明显改变，试验组患者的AE发生率显著高于对照组[RR＝1.58，95%CI（1.15，2.16），P＝0.004]。这提示，所得复发率和AE发生率结果不稳健，其他结果稳健。

3　讨论

有研究认为，MS的发生与炎症反应及髓鞘脱失有关，病变可累及中枢神经系统的任何部位，主要病理机制为淋巴细胞活化后通过血脑屏障迁移到中枢神经系统，导致髓鞘脱失、少突胶质细胞丢失和神经轴索变性，在白质和灰质产生局灶性病变[18]。MS的临床表现多样，这可能与病变累及的部位有关[19]。MS具有明显的性别、地域及人种差异，我国以RRMS居多[20]。DMF通过在肠内水解为富马酸单甲酯，激活核转录因子红系2相关因子，抑制核因子激活的B细胞的κ轻链增强来发挥抗炎、抗氧化、调节免疫及保护神经细胞的作用，DMF可在用药后2.5 h达到峰值，半衰期高达12 h，可降低MS的复发率，控制疾病进展，改善患者症状[21－22]。

本研究结果显示，两组患者的复发率比较，差异无统计学意义。这可能是由于Svenningsson等[16]研究具有较强的异质性，而对照组干预药物利妥昔单抗为其主要异质性来源。利妥昔单抗为$CD20^+$B淋巴细胞靶向药物，属于B细胞耗竭剂，在疾病修饰治疗中属于高效治疗药物，在控制疾病复发上效果可能优于DMF。在一项关于利妥昔单抗、那他珠单抗、芬戈莫德及DMF的回顾性研究中，利妥昔单抗在减少复发率、降低残疾进展和新发病灶方面的疗效均优于DMF[23]。在排除Svenningsson等[16]研究后，结果发生显著改变，DMF可显著减少MS复发，疗效优于芬戈莫德、干扰素β1a及安慰剂。一项比较DMF和特立氟胺的荟萃分析结果显示，DMF在降低复发率方面作用更好，但副作用和AE更多[24]，该结果与本研究在剔除异质性较大的文献[12，16]后的结果基本一致。

本研究结果显示，两组患者的AE发生率比较，差异无统计学意义。这可能是由于Ochi等[12]研究存在较强的异质性，治疗时长不足为其主要异质性来源，但其结果也显示了DMF较安慰剂有更高的AE发生率。DMF的AE主要表现为面部潮红、胃肠道反应（如恶心、呕吐、腹泻等）以及流感症状和多系统感染等，实验室检查中可发现淋巴细胞计数下降、肝功能损伤等[12－14]，严重AE主要为睾丸精原细胞瘤及败血症等[14]。本研究中未发现因服用DMF而导致死亡的病例，仅1例患者因机动车事故身亡，且两组患者的严重AE发生率比较，差异无统计学意义。Liang等[25]研究发现，DMF较安慰剂有更多的AE，表现为淋巴细胞减少、面部潮红和胃肠道不适等，这与本研究纳入文献报道的表现基本一致。Vollmer等[23]研究中也同样表现出类似结果。本研究结果还显示，试验组治疗后病灶发生变化的患者比例显著低于对照组，两组治疗后出现新发病灶的患者比例、EDSS比较，差异均无统计学意义，这提示DMF在控制新发病灶及控制残疾进展方面未有显著优势，但在控制病灶变化方面有一定优势。

综上所述，DMF可在一定程度上控制MS患者的病灶进展，未增加AE及严重AE的发生风险，但在降低复发率、控制残疾进展方面未有显著优势。本研究的局限性为：（1）本研究纳入的样本量较小，且未纳入国内研究，可能存在选择偏倚；（2）本研究未发现有关妊娠期妇女的相关研究；（3）三臂试验组研究存在文献数据重复及缺乏原始数据的缺陷，因此未纳入本研究。故本研究所得结论尚需更多大样本、多中心研究进一步证实。

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.
Neuroimmunology Division of Chinese Society for Immunology，Neuroimmunology Group of Neurology Division of Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment on multiple slcerosis：2018 version[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol，2018，25（6）：387-394.

[2] CALLEGARI I，DERFUSS T，GALLI E. Update on treatment in multiple sclerosis[J]. Presse Med，2021，50（2）：104068.

[3] 钟晓南，胡学强.《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识（2018版）》解读[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志，2019，26（2）：80-83.
ZHONG X N，HU X Q. Interpretation of *Chinese expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis：2018 Edition*[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol，2019，26（2）：80-83.

[4] 韦石凤，赵志刚. 多发性硬化症的药物治疗及药学监护[J]. 医药导报，2023，42（5）：742-749.
WEI S F，ZHAO Z G. Drug treatment and pharmaceutical care of multiple sclerosis[J]. Her Med，2023，42（5）：742-749.

[5] YAMOUT B，SAHRAIAN M，BOHLEGA S，et al. Con-

sensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020,37:101459.

[6] 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.
WANG L Q, ZHU F, XUE Q, et al. Clinical application status of disease-modifying therapy drug for multiple sclerosis[J]. Clin Med J,2023,21(10):6-11.

[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.
TAN H M, QUAN C. Interpretation of multiple sclerosis therapy consensus group: position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis: white paper[J]. Chin J Clin Neurosci,2023,31(5):547-549,557.

[8] 陈涓涓,邱伟. 多发性硬化疾病修饰治疗药物转换的证据与策略[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2020,27(3):222-226,230.
CHEN J J, QIU W. Evidence and strategies for disease-modifying therapy switches in multiple sclerosis[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol,2020,27(3):222-226,230.

[9] 芮明军,杜夕雯,谢丽,等. 富马酸二甲酯治疗复发缓解型多发性硬化的成本效果分析[J]. 世界临床药物,2022,43(11):1475-1485.
RUI M J, DU X W, XIE L, et al. Cost-utility analysis of dimethyl fumarate compared with terifunomide for the treatment of relapsing multiple sclerosis in China[J]. World Clin Drug,2022,43(11):1475-1485.

[10] 李伟,孙轶竹,方佳,等. 富马酸二甲酯治疗复发型多发性硬化的最小成本分析[J]. 中国药房,2022,33(24):3005-3009.
LI W, SUN Y Z, FANG J, et al. Cost-minimization analysis of dimethyl fumarate in the treatment of relapsing multiple sclerosis[J]. China Pharm,2022,33(24):3005-3009.

[11] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ,2011,343:d5928.

[12] OCHI H, NIINO M, ONIZUKA Y, et al. 72-week safety and tolerability of dimethyl fumarate in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of the randomised, double blind, placebo-controlled, phase Ⅲ APEX study and its open-label extension[J]. Adv Ther, 2018,35(10):1598-1611.

[13] MASJEDI S S, ETEMADIFAR M, ZADEH N M, et al. Assessment of fingolimod versus dimethyl fumarate for the treatment of multiple sclerosis: a 24-month follow-up study[J]. Am J Clin Exp Immunol,2021,10(3):86-92.

[14] HØJSGAARD CHOW H, TALBOT J, LUNDELL H, et al. Dimethyl fumarate treatment in patients with primary progressive multiple sclerosis: a randomized, controlled trial[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(5):e1037.

[15] VERMERSCH P, SCARAMOZZA M, LEVIN S, et al. Effect of dimethyl fumarate vs interferon β-1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: the CONNECT randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(9):e2230439.

[16] SVENNINGSSON A, FRISELL T, BURMAN J, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2022,21(8):693-703.

[17] MACMANUS D G, MILLER D H, KAPPOS L, et al. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis[J]. J Neurol,2011,258(3):449-456.

[18] BLAIR H A. Dimethyl fumarate: a review in relapsing-remitting MS[J]. Drugs,2019,79(18):1965-1976.

[19] 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.
Neuroimmunology Group of Neurology Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2023 edition [J]. Chin J Neurol,2024,57(1):10-23.

[20] 乔本玉. 51例苏州地区多发性硬化患者的临床特征及预后影响因素分析[D]. 苏州:苏州大学,2022.
QIAO B Y. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of 51 patients with multiple sclerosis in Suzhou area[D].Suzhou:Soochow University,2022.

[21] MAJKUTEWICZ I. Dimethyl fumarate: a review of preclinical efficacy in models of neurodegenerative diseases [J]. Eur J Pharmacol,2022,926:175025.

[22] HOSSEINI A, MASJEDI A, BARADARAN B, et al. Dimethyl fumarate: regulatory effects on the immune system in the treatment of multiple sclerosis[J]. J Cell Physiol, 2019,234(7):9943-9955.

[23] VOLLMER B L, NAIR K, SILLAU S, et al. Rituximab versus natalizumab, fingolimod, and dimethyl fumarate in multiple sclerosis treatment[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020,7(9):1466-1476.

[24] PROSPERINI L, HAGGIAG S, RUGGIERI S, et al. Dimethyl fumarate or teriflunomide for relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of post-marketing studies[J]. Neurotherapeutics,2023,20(5):1275-1283.

[25] LIANG G, CHAI J L, NG H S, et al. Safety of dimethyl fumarate for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Mult Scler Relat Disord,2020,46:102566.

(收稿日期:2024-02-28 修回日期:2024-06-22)
(编辑:陈 宏)