脑科学与神经精神系统疾病前沿

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003807

多发性硬化疾病修正治疗初治模式探索的真实世界研究

杨小林，冯金洲，秦新月
（重庆医科大学附属第一医院神经内科，重庆　400016）

【摘　要】目的：探索中国重庆地区部分多发性硬化（multiple sclerosis，MS）患者的疾病修正治疗（disease-modifying treatment，DMT）初治模式。**方法：**收集2018年11月至2024年1月在重庆医科大学附属第一医院就诊且首次启动DMT（特立氟胺、富马酸二甲酯、鞘氨醇-1磷酸受体调节剂、奥法妥木单抗）的复发缓解型MS（relapsing-remitting MS，RRMS）患者的临床资料和影像学数据，分析患者的DMT初治处方分布、持续使用率、安全性、治疗后疾病活动情况及影响疾病活动的危险因素。**结果：**共纳入RRMS患者138例，以特立氟胺、富马酸二甲酯、鞘氨醇-1-磷酸（Sphingosine-1-Phosphate，S1P）受体调节剂、奥法妥木单抗作为初治处方的比例分别为46.4%、20.3%、21.7%和11.6%。在随访期内，72.5%的患者坚持初治处方，23.2%的患者转换处方，主要升级为奥法妥木单抗。4类DMT使用期间均未发生药物相关的死亡事件、住院事件，但S1P受体调节剂的任何不良事件发生率最高，可达43.3%。对115例患者治疗后的疾病活动性分析提示，47.0%的患者存在疾病活动。首次起病后未完全恢复（*OR*=3.645，95%CI=1.321~10.060，*P*=0.013）、吸烟（*OR*=10.052，95%CI=1.025~98.556，*P*=0.048）是RRMS患者疾病活动的独立危险因素。**结论：**中国重庆地区RRMS患者的初治DMT处方在过去5年内以低中效药物为主，仍有较大比例患者在启动DMT后存在疾病活动，转向早期高效的DMT初治模式或许能更有效降低MS患者的疾病活动，延缓残疾进展。

【关键词】多发性硬化；疾病修正治疗；治疗结果
【中图分类号】R741　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-10-23

Exploration of the initial patterns of disease-modifying treatment in patients with multiple sclerosis：a real-world study

Yang Xiaolin，Feng Jinzhou，Qin Xinyue
（*Department of Neurology，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To explore the initiation patterns of disease-modifying treatment（DMT）in patients with multiple sclerosis（MS）in Chongqing，China. ***Methods*：**The clinical and imaging data of patients with relapsing-remitting MS（RRMS）who commenced DMT（teriflunomide，dimethyl fumarate，sphingosine-1-phosphate receptor modulators，or ofatumumab）for the first time at the Department of Neurology，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from November 2018 to January 2024 were obtained. The analysis focused on the distribution，persistence rate，and safety of initial DMT prescriptions，post-treatment disease activity，and risk factors affecting disease activity. ***Results*：**A total of 138 patients with RRMS were included. The distribution of initial DMT prescriptions was as follows：teriflunomide（46.4%），dimethyl fumarate（20.3%），sphingosine-1-phosphate receptor modulators（21.7%），and ofatumumab（11.6%）. Throughout the follow-up period，72.5% of patients complied with their initial prescription，whereas 23.2% of patients altered their treatments，predominantly transitioning to ofatumumab. No drug-related death or hospitalization was documented during the use of the four DMT prescriptions. However，sphingosine-1-phosphate receptor modulators exhibited the highest incidence of adverse events（43.3%）. An analysis of post-treatment disease activity in 115 patients indicated that 47.0% of patients displayed disease activity. Independent risk factors for disease activity comprised incomplete recovery after the initial onset of MS（odds ratio［*OR*］=3.645，95%CI=1.321-10.06，*P*=0.013）and smoking（*OR*=10.052，95%CI=1.025-98.556，*P*=0.048）. ***Conclusion*：**In the last five years，the majority of initial DMT prescriptions for patients with RRMS in Chongqing，China，were low- to moderate-efficacy drugs. A considerable percentage of patients exhibited disease activity despite commencing DMT. Prompt commencement of high-efficacy DMT may be more effective in diminishing disease activity and postponing disability progression in patients with MS.

【Key words】multiple sclerosis；disease-modifying treatment；treatment outcome

作者介绍：杨小林，Email：1245624162@qq.com，
研究方向：神经免疫性疾病。
通信作者：秦新月，Email：qinxinyuecy@sina.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250317.1430.004
（2025-03-18）

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种自身免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病[1]，是年轻人最常见的非外伤性致残性疾病之一，全世界约有 280 万患者[2]，中国整体发病率为 0.235/10 万人年[3]。MS 的病理特征包括炎症和神经退行性变，主要体现为神经功能损伤所致的残疾和认知障碍，且在病程早期就已经发生[4]，持续、隐匿的病情进展为患者和家庭带来极大的心理和经济负担。目前，MS 尚不能被治愈。早期诊断并在“窗口期”启动疾病修正治疗（disease-modifying treatment，DMT）是预防 MS 复发、减缓残疾进展、改善生活质量的有效手段[5]。多项临床试验和真实世界研究也已经证实 DMT 能降低 MS 的年复发率（annualized relapse rate，ARR）和改善扩展残疾量表（expanded disability status scale，EDSS）评分[6-8]。目前，超过 10 余种 DMT 药物已经被欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）和美国药品监督管理局（US Food and Drug Administration，FDA）获批用于治疗 MS[9]，其中包含已经纳入中国医保的干扰素-β、特立氟胺、西尼莫德、芬戈莫德、盐酸奥扎莫德、富马酸二甲酯和奥法妥木单抗，而未来仍将有更多的药物进入中国市场。

DMT 药物的发展也为临床决策带来了挑战，其各自通过不同的机制作用于相应靶点。特立氟胺是一种二氢乳酸脱氢酶抑制剂，通过抑制嘧啶从头合成途径、阻断活化淋巴细胞的增殖[10]。鞘氨醇-1 磷酸（sphingosine-1-phosphate，S1P）受体调节剂包括西尼莫德、芬戈莫德和盐酸奥扎莫德，具有外周抗炎和中枢抗炎的双重作用[11]。富马酸二甲酯主要通过激活核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）通路发挥免疫调节和细胞保护，并具有抗氧化作用[12]。奥法妥木单抗是一种全人源化的 CD20 单克隆抗体，主要通过靶向删除 B 细胞发挥作用[13]。以上几种药物在国际上的应用经验丰富，也是目前在中国使用的主要 DMT 药物。近年来，越来越多的文献提出，相较于进阶疗法，早期高效 DMT 对 MS 患者或许更合适[14-17]。由于 MS 的发病与遗传和环境因素均有关[2]，故国外的治疗经验尚不能完全照搬到国内，探索适合中国 MS 患者的治疗模式仍然是当前研究的重点。

因此，本研究回顾性地收集中国重庆地区首次启动 DMT 后的部分 RRMS 患者的临床数据和影像资料，旨在分析该地区 MS 患者的初治 DMT 处方分布、持续用药情况、安全性、治疗后疾病活动等临床数据，以增加中国 MS 人群的 DMT 用药经验，为进一步指导临床医生的决策提供证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

该研究是一项回顾性、观察性、单中心研究，选取 2018 年 11 月至 2024 年 1 月于重庆医科大学附属第一医院神经内科就诊的复发缓解型多发性硬化患者。纳入标准：①符合 2017 年 Mcdonald 诊断标准[18]；②首次使用 DMT 药物；③持续治疗时间>6 个月。排除标准：①临床资料不完整或失访；②既往接受免疫治疗（不含长期口服小剂量糖皮质激素）；③曾经或正在参与临床试验。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 从病历系统收集所有患者以下临床资料：性别、首次起病年龄、共病、吸烟史（包含已戒烟患者）、寡克隆带结果（脑脊液和血液）、起病症状（感觉异常、肢体无力、视力障碍、共济障碍和其他非典型症状，即头晕、头痛和呃逆）、病灶部位（幕上、幕下、脊髓、视神经）、首次发病后恢复情况（定义为基于患者口头报告的首次起病后 1 个月时，有无神经系统缺损相关的临床症状）、治疗前和治疗后的发作史、EDSS 评分（DMT 治疗前和治疗 6 个月）、DMT 方案（药物名字、种类、用药时间、剂量、给药途径）、停止/转换 DMT 原因（仅含第一原因）、安全性（整个用药期间基于患者口头报告和血液学检查提示的任何不良事件、严重不良事件，即药物相关的死亡事件和住院事件）、MRI（基线、治疗 6 个月至最后 1 次电话随访期间由 MRI 扫描提示的 T1 强化病灶或新增或扩大的 T2 病灶）等数据。所有患者定期在本院神经免疫专科门诊进行面对面随访，通常为治疗开始后的第 1、3、6、12 个月，后期若病情稳定则调整为每年进行 1 次。此外，本课题组在 2024 年 10 月初对纳入患者进行了最后一次电话随访以确定最新治疗情况。

1.2.2 DMT 药物方案 所有患者的 DMT 方案均由具有丰富诊疗经验的从事神经免疫方向的神经内科医生决定。根据本院现有 DMT 药物的可及性，共纳入 6 种药物。处方详情如下[19]：特立氟胺（14 mg，口服，每日 1 次）；S1P 受体调节剂包括西尼莫德（2 mg，口服，每日 1 次）、芬戈莫德（0.5 mg，口服，每日 1 次）及盐酸奥扎莫德（滴定期后维持剂量为 0.92 mg，口服，每日 1 次）；富马酸二甲酯（滴定期后维持剂量为 240 mg，口服，每日 2 次）；奥法妥木单抗（20 mg，皮下注射，第 0、1、2 周各 1 次，第 4 周开始每月 1 次维持治疗）。

1.2.3 评价指标 该研究的评价指标如下：患者的 DMT 初治处方分布、处方停止率和转换率、安全性、治疗后疾病活动情况及影响疾病活动的危险因素。其中，处方停止和转换是基于临床医生和患者双方共同做出的决策。处方停止定义为停止初治处方至少 1 个月且未开具任意其他 DMT 处方。

处方转换定义为由初治处方改变为其他不同机制的DMT药物。疾病活动被定义为临床复发或MRI活动。临床复发被定义为在排除发热或感染的情况下，出现持续时间超过24小时的新的神经功能缺损症状或原有的症状加重[20]。MRI活动被定义为T1WI钆增强或新增或扩大的T2WI病灶。此外，在先前的研究中，多个临床特征（如男性、吸烟、起病年龄>40岁、寡克隆带阳性、多症状起病、早期治疗、首次起病后恢复程度、脊髓病灶、视神经损伤、治疗前EDSS评分）被提示与MS患者的疾病预后有关[21-23]，因此本课题组在logistic回归分析中选择了这些易获取的临床特征作为自变量。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件（IBM，USA）进行统计学分析。计量资料中，符合正态分布的数据以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，非正态分布的数据以中位数（四分位距）[$M_d(P_{25},P_{75})$]表示；计数资料以例数（百分比）（n，%）表示。采用二元logistic回归分析启动DMT后疾病活动的危险因素。所有统计检验均为双侧检验，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 患者一般资料

患者筛选流程见图1，最终纳入RRMS患者138例，所有患者均为首次使用DMT药物，其中115例患者在治疗后随访期间接受了至少1次标准序列的MRI检查。对入组患者的人口学特征和一般临床资料进行了分析，其中，女性为78.3%（n=108），中位起病年龄为27岁，寡克隆带阳性（Ⅱ型和Ⅲ型）率达66.7%（n=92），感觉异常是最常见的临床表现，达51.4%（n=71），存在幕上病灶的患者比例高达93.5%（n=129），见表1。

表1 RRMS患者一般资料[n(%)，$M_d(P_{25},P_{75})$]

特征	所有患者（n=138）
性别	
男性	30(21.7)
女性	108(78.3)
起病年龄（岁）	27(22,33)
病程（月）	12(2,60)
治疗时间（月）	25(15,37)
合并其他疾病	14(10.1)
治疗前EDSS	2.0(1.0,2.5)
治疗6个月EDSS	2.0(1.0,2.5)
寡克隆带分型	
Ⅰ型	15(10.9)
Ⅱ型	88(63.8)
Ⅲ型	4(2.9)
Ⅳ型	2(1.4)
未知	29(21.0)
寡克隆带阳性	92(66.7)
起病症状	
感觉异常	71(51.4)
肢体无力	41(29.7)
视力障碍	34(24.6)
共济障碍	21(15.2)
其他非典型症状	23(16.7)
病灶部位	
幕上	129(93.5)
幕下	74(53.6)
颈髓	81(58.7)
胸髓	32(23.2)
腰髓	2(1.4)
视神经	15(10.9)
首次发作1个月时完全恢复	35(25.4)

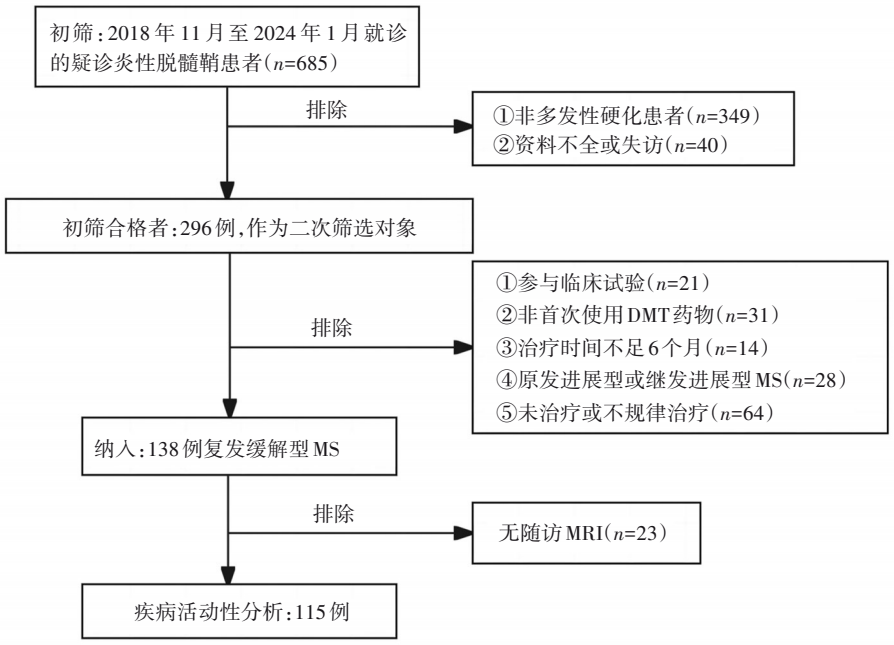


图1 患者筛选流程图

2.2　DMT初治处方分布及持续使用现状

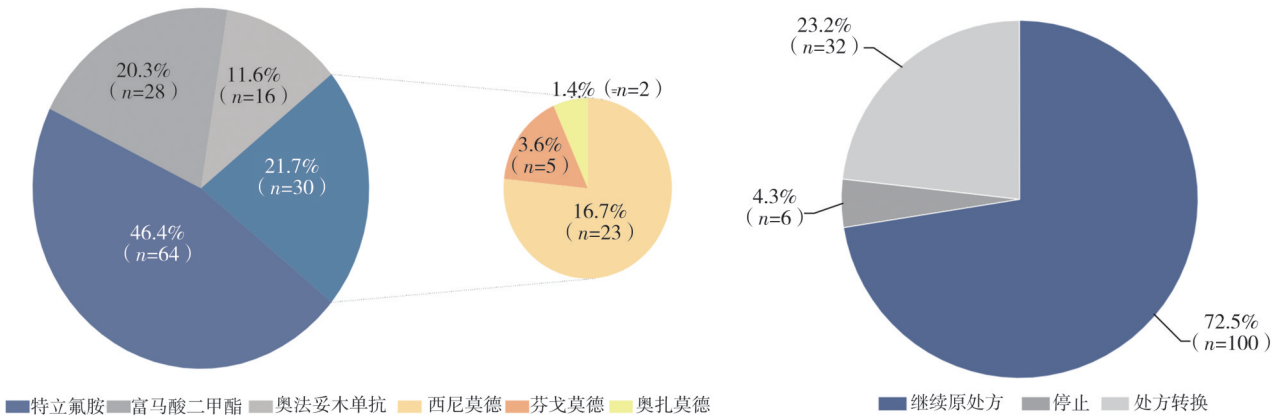
在2018年11月至2024年1月，138例符合分析要求的患者在不同时间启动了DMT治疗。其中，46.4%（n=64）的患者以特立氟胺作为初治处方，以富马酸二甲酯、S1P受体调节剂作为初治处方的比例相当，分别为20.3%（n=28）、21.7%（n=30），以奥法妥木单抗作为初治处方的患者仅11.6%（n=16）（图2A）。此外，138例RRMS患者的中位治疗时间为25个月，在随访期内，72.5%（n=100）的患者坚持初始处方，4.3%（n=6）的患者停止治疗，23.2%（n=32）的患者由于各种原因（经济、疗效、依从性差、妊娠、不良反应及其他）转换处方（图2B），其中62.5%（n=20）的患者最终转换为奥法妥木单抗。处方停止的主要原因是疗效欠佳和继续治疗的依从性差（图3A）。处方转换的首要原因是疗效欠佳，高达78.1%（图3B）。

2.3　安全性分析

所有患者的基线安全性指标（血常规、肝功能和肾功能）均正常，对该138例RRMS患者进行了DMT启动第1天至最近一次随访期间的药物安全性分析（表2、表3）。结果显示，约18.8%（n=26）的患者发生了任何不良事件，主要为肝功能异常、白细胞下降及其他，有1例患者同时发生了肝功能异常和白细胞下降，未发生与DMT相关的死亡事件和住院事件。此外，在4类DMT药物中，S1P受体调节剂的不良事件发生率最高，可达43.3%（n=13），特立氟胺、富马酸二甲酯的不良事件次之，分别为17.2%（n=11）、7.1%（n=2）。截至2024年10月，暂未发现与奥法妥木单抗治疗相关的严重不良事件。

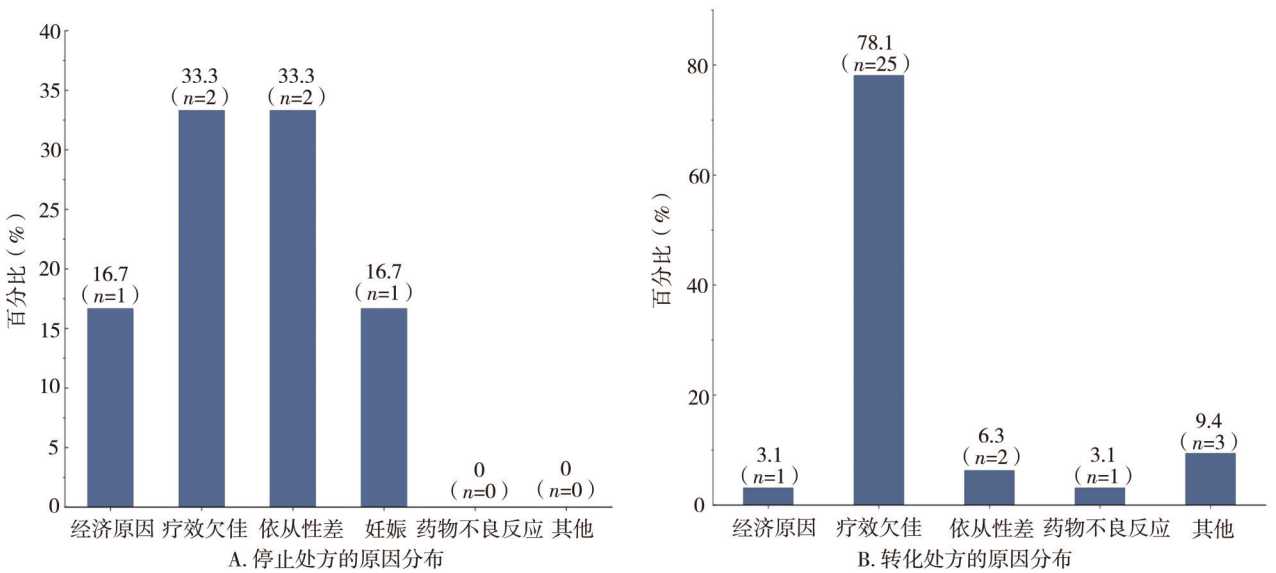
表2　DMT后的不良事件发生率（n=138）

DMT药物	不良事件人数/治疗人数	百分比（%）
特立氟胺	11/64	17.2
富马酸二甲酯	2/28	7.1
S1P受体调节剂	13/30	43.3
奥法妥木单抗	0/16	0.0



A. 初治处方分布图　　B. 处方持续使用分布图

图2　处方分布图



A. 停止处方的原因分布　　B. 转化处方的原因分布

图3　处方停止及转换原因

表3　DMT药物不良事件分布（n=138）

不良反应	不良事件人数	百分比（%）
任何不良反应事件	26	18.8
不良反应导致的住院事件	0	0.0
肝功能异常	16	11.6
白细胞下降	8	5.8
心悸	1	0.7
皮疹	1	0.7
发热	1	0.7
感染	0	0.0
死亡	0	0.0

2.4　疾病活动分析

对其中115例RRMS患者进行了DMT启动后的短期疗效分析，即疾病活动性分析。结果显示，47.0%（n=54）的患者在启动DMT后存在疾病活动，53%（n=61）的患者处于稳定状态（图4）。对存在疾病活动的54例患者进一步分析发现（表4），仅存在MRI活动的患者为48.1%（n=26），仅存在临床活动的患者为18.5%（n=10），而同时存在临床活动和MRI活动的患者为33.3%（n=18）。此外，对该54例患者的疾病活动时间分布分析显示，以特立氟胺、S1P受体调节剂作为初治处方的患者的疾病活动主要发生在DMT启动1年后，而接受富马酸二甲酯治疗的患者疾病活动主要发生在DMT启动1年内，见图5。

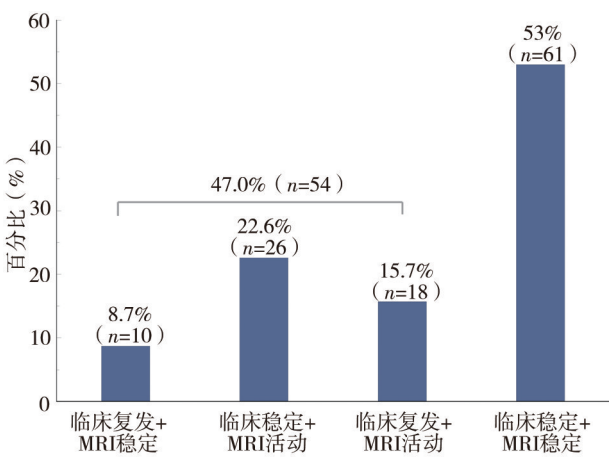


图4　RRMS患者的疾病活动分析（n=115）

表4　RRMS患者疾病活动的类型（n=54）

疾病活动类型	患者人数	百分比（%）
临床复发+MRI稳定	10	18.5
临床稳定+MRI活动	26	48.1
临床复发+MRI活动	18	33.3

2.5　疾病活动影响因素的logistic回归分析

以治疗6个月后是否存在疾病活动作为因变量，其他临床特征为自变量进行logistic回归分析，结果显示首次起病后未完全恢复（OR=3.645，95%CI=1.32~10.06，P=0.013）、吸烟（OR=10.052，95%CI=1.025~98.556，P=0.048）可能是RRMS患者启动DMT后疾病活动的独立危险因素，见表5。

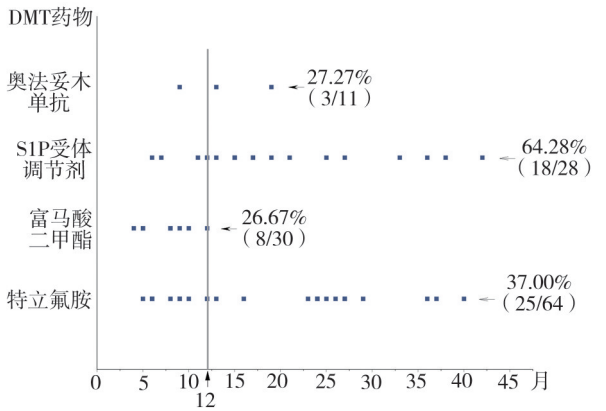


图5　RRMS患者疾病活动的时间分布（n=54）

表5　影响疾病活动的logistic回归分析

变量	P	OR（95%CI）
性别	0.419	2.102（0.35~12.72）
吸烟	0.048	10.052（1.02~98.56）
起病年龄>40岁	0.342	0.502（0.12~2.08）
寡克隆阳性	0.877	1.042（0.62~1.75）
多症状起病	0.401	1.451（0.61~3.46）
首次起病后1个月完全恢复	0.013	3.645（1.32~10.06）
首次起病后1个月内启动DMT	0.591	0.798（0.35~1.82）
脊髓病灶	0.499	1.702（0.36~7.95）
颈髓病灶	0.388	0.526（0.12~2.26）
视神经病灶	0.768	0.826（0.23~2.94）
治疗前EDSS>2分	0.069	0.406（0.15~1.07）

3　讨　论

自2018年以来，我国陆续引进并获批了6种DMT药物用于治疗MS，这为MS患者提供了更多选择。目前，在我国一些高水平的神经医疗中心，DMT使用率超过了70%[24]，较以往明显提高。MS的治疗推荐在循证证据的基础上制定个体化治疗策略[25-26]，因此，初始DMT的选择尤为重要。国外多项研究提出，MS患者的治疗建议启动早期高效DMT，但尚存在争议。因此，本研究主要探索了重庆地区部分MS患者的DMT初治现状。

本研究共对138例接受DMT药物至少6个月的初治RRMS患者进行了处方分析。结果显示，46.4%的患者以特立氟胺为初治处方，而以高效的奥法妥木单抗作为初治处方的患者仅11.6%，然而，在32例进行了处方转换的患者中，高达62.5%的患者为从其他类型的DMT转换为奥法妥木单抗。疗效欠佳是患者停止、转换DMT的首要原因。此外，仍有72.5%的患者坚持使用初治处方。这样的处方

分布可能与中国引入DMT药物的时间先后顺序有关，同时也提示着国内的MS治疗模式从传统的口服低中效DMT逐渐向高效DMT转变，这与国外的部分研究中MS处方的分布类似。1项来自德国的真实世界研究中分析了29 529例2020年至2022年期间MS患者的初治处方分布[27]，其中，86.3%的患者以低中效DMT药物为初治处方，13.7%的患者选择以高效的单抗类药物作为初治处方，且在后续的治疗中，93.2%的患者坚持了初治处方，这远高于本研究中的该类患者比例。在另一项对在2020年至2022年期间美国30 644例初治MS患者的DMT处方调查的研究中，高达56.5%的患者以高效奥瑞珠单抗作为初治处方[28]。此外，1项比较丹麦和瑞典MS队列的研究中[29]，以低中效DMT作为初治处方的比例分别为92.3%和65.5%，而以高效DMT作为初治处方的比例分别为7.6%和34.5%，且丹麦队列后续的DMT转换率高于瑞典队列。总体来说，不同地区在初始DMT的选择上仍存在差异，但不可否认的是，高效的单抗类DMT使用率近年来在逐年增加。

安全性是DMT决策中的关键因素之一，尽管获批的DMT药物在临床试验中已经显示出可接受的安全性，但其在真实世界研究中的证据仍有待补充。本课题组对138例MS患者启动DMT后的短期安全性进行了分析。在随访期内，S1P受体调节剂较其他DMT药物具有更高的不良事件发生率，尤其是以肝功能异常最为明显，富马酸二甲酯和奥法妥木单抗则显示出了更低的不良事件发生率，所有患者均无与药物相关的住院或死亡等严重不良事件。在EXPAND研究中，西尼莫德组发生不良事件的比例高于安慰剂组（89% vs. 82%）[30]。芬戈莫德和奥扎莫德的临床试验中，相较于干扰素β-1a组，芬戈莫德和奥扎莫德的不良事件发生率略低（芬戈莫德组88.8% vs. 95.3%；奥扎莫德1 mg组：74.7%；0.5 mg组：74.3% vs. 83%）[31-32]，但芬戈莫德组的严重不良事件发生率高于干扰素β-1a组（16.8% vs. 6.5%）。在ASCLEPIOS Ⅰ和Ⅱ试验的综合分析中，奥法妥木单抗组的不良事件发生率低于特立氟胺组（83.6% vs. 84.2%），但其严重不良事件发生率高于特立氟胺组（9.1% vs. 7.9%）。在PROTEC这项关于富马酸二甲酯治疗MS的Ⅳ期临床研究中，83%的患者发生了不良事件，其中4%的患者发生严重不良事件[33]。先前的大样本临床研究显示不同DMT药物在MS患者治疗中存在较高比例的不良事件，但严重不良事件发生率低，总体不良事件的发生率高于本文的数据，这不仅与纳入患者的标准不一致有关，还可能与本研究排除了用药时间不足6个月以及在6个月内可能因不良事件而进行了药物转换或停止的患者有关。此外，本研究发现，S1P受体调节剂治疗导致的肝功能异常患者比例较高，尤其是西尼莫德，推测这可能与其主要经CYP2C9代谢有关。目前，尚缺乏MS获批DMT药物安全性比较的研究。尽管不乏对DMT药物进行安全性讨论的报道[34]，但由于各项研究在纳排标准、随访周期、不良事件定义等方面存在差异，故尚并不能对DMT药物间的安全性差异进行最终定论。尤其是在临床实践中，需结合患者病情进行综合考量和解释。

为了全面评估DMT药物的治疗现状，本课题组还对启动DMT后疾病活动情况进行了分析。目前，基于临床、影像、体液等的生物学标志物被综合用于评估MS患者的病情[35-36]，疾病治疗的目标也从既往的无疾病活动证据（no evidence of disease activity，NEDA）-2转向包含更多指标的NEDA-4、NEDA-5等，MRI在MS的疾病活动监测中的价值愈发重要。先前研究显示，所有DMT药物均能不同程度降低MS患者的年复发率和减少MRI病灶，但MRI指标是否能在没有临床活动症状和体征的情况下作为DMT升级决策标准仍需探索。本研究中，对其中115例RRMS患者从临床复发和MRI活动上进行了评估。结果显示，在启动DMT至少半年后的随访期内，53%的患者能持续保持无临床复发和MRI稳定，而对54例存在疾病活动患者的进一步分析提示，仅存在MRI活动的患者比例远高于仅存在临床活动的患者（48.1% vs. 18.5%）。有研究指出，对于每次临床发作，MS患者的T2加权MRI上约有10个新的亚临床病灶[37]，因此，MS影像学上表现出的疾病进展可能先于临床活动。这提示着可能需加强对孤立性MRI活动患者的关注，对于观察期结束后仅存在孤立性MRI活动的患者，临床医生应根据个体情况决定是否调整DMT方案。在1项纳入608例MS患者的疾病活动性分析中，临床复发但MRI稳定的患者仅占26.2%[38]。Bsteh G等[39]的1项纳入131例MS患者的纵向研究中，在治疗1年时的常规MRI扫描后继续进行了2年的临床随访，结果提示基于孤立性MRI活动（≥2个新增T2病灶）的DMT升级可降低MS复发风险。此外，在本研究中，从疾病活动的具体时间分布来看，富马酸二甲酯治疗的患者疾病活动以1年内为主，而接受特立氟胺、S1P受体调节剂治疗的患者疾病活动主要发生在1年以

后。这可能提示对于不同DMT方案，尚需要以灵活的疗效判定期，接受特立氟胺、S1P受体调节剂治疗的患者可能需接受相较于富马酸二甲酯、奥法妥木单抗等药物更长的观察期。MS的残疾累积主要与复发相关的恶化（relapse-associated worsening，RAW）和独立于复发的进展（progression independent of relapse activity，PIRA）有关[40]，现有的DMT阻止PIRA的能力有限，因此早期有效的干预可能是减少残疾的最佳策略，而选择观察期更短的DMT方案可能有助于患者尽早确定合适的治疗方案。

本研究中，进一步分析了疾病活动相关影响因素。结果提示吸烟、首次发病后未完全恢复可能是RRMS患者启动DMT后仍发生疾病活动的危险因素，这与先前研究的结论一致。1项包含9 089例MS患者的研究显示，吸烟和被动吸烟患者的EDSS进展较不吸烟患者更快[41]，另一项研究也提示吸烟的MS患者脑萎缩较不吸烟者更严重[22]。早期1项纳入1 844例MS患者的研究提示，从MS发作到EDSS发展至4、6、7分的中位时间与首次复发后的恢复程度有关[23]。吸烟、首次起病后症状恢复程度作为MS中少量的可干预因素，戒烟和急性期早期甲泼尼龙冲击治疗可能是减少MS患者启动DMT后疾病活动的有效措施。既往研究中，年龄>40岁、男性、共病、多症状起病、幕下及脊髓病变等特征被指出与MS患者的不良预后有关[1,42]，这与本研究结论不同。本课题组未发现以上因素与治疗后疾病活动有关。这可能不仅与不同的研究设计有关，还可能与样本量较小，来源地相对单一有关，未来的研究需加强对多中心RRMS患者的临床特征对预后的预测分析。此外，国外的研究里，疾病活动主要依据是否满足NEDA-3作为依据，而本研究里，疾病活动被定义为“临床复发和MRI活动”，未包含EDSS的进展，其主要原因在于，发现接受DMT的RRMS患者的残疾进展在短期内较难在EDSS评分上明显体现，未来可能需开发更敏感的评估中国MS患者残疾进展和疾病活动的评价工具。

本研究是1项单中心、回顾性研究，存在样本量较小、回顾性偏倚和地域性的局限。其次，由于纳入的患者不包含进展型MS患者，使得本课题组的数据解释不能覆盖所有MS患者，并且未对不同DMT进行组间疗效比较。此外，由于在实际诊疗中，无法做到所有患者均能在理想时间内进行MRI扫描，故患者在治疗后的MRI随访时间分布不一致，使得本研究不能在统一时间点对患者的疾病活动进行评估。本研究选择的临床指标未包含基于血液和脑脊液的生化标志物。在未来的研究中，尚需建立多中心、前瞻性、基于临床特征、标准化MRI随访方案和生化的生物标志物研究去进一步评估MS患者启动DMT后的长期疾病活动情况、药物疗效性和安全性，以探索出适合中国MS患者的最佳治疗策略。

总之，自DMT引入中国的过去5年内，重庆地区RRMS患者的初治处方仍以低中效DMT为主，近一半的患者在DMT启动半年后仍存在疾病活动。其中，以富马酸二甲酯、奥法妥木单抗作为初治DMT处方的患者的疾病活动比例低于特立氟胺、S1P受体调节剂治疗的患者。未来，可能以转向早期高效DMT模式治疗为主，但针对中国MS患者的最佳个体化治疗方案仍需进一步探索。

参 考 文 献

[1] Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis[J]. Lancet, 2024, 403(10422): 183-202.

[2] Vasileiou ES, Fitzgerald KC. Multiple sclerosis pathogenesis and updates in targeted therapeutic approaches[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2023, 23(9): 481-496.

[3] Tian DC, Zhang C, Yuan M, et al. Incidence of multiple sclerosis in China: a nationwide hospital-based study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2020, 1: 100010.

[4] Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(1): 78-88.

[5] The Lancet Neurology. Multiple sclerosis under the spotlight[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 497.

[6] Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results[J]. Mult Scler, 2022, 28(5): 801-816.

[7] Hauser SL, Zielman R, Das Gupta A, et al. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension [J]. Mult Scler, 2023, 29(11/12): 1452-1464.

[8] Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, et al. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs[J]. J Neurol, 2024, 271(1): 105-115.

[9] Konen FF, Möhn N, Witte T, et al. Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(5): 103312.

[10] O'Connor P, Comi G, Freedman MS, 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.

[11] McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions[J]. Lancet, 2021,

398(10306):1184-1194.
[12] Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, et al. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(12): 1240-1250.
[13] Kang C, Blair HA. Ofatumumab: a review in relapsing forms of multiple sclerosis[J]. Drugs, 2022, 82(1): 55-62.
[14] 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.
[15] Stahmann A, Craig E, Ellenberger D, et al. Disease-modifying therapy initiation patterns in multiple sclerosis in three large MS populations[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2024, 17: 17562864241233044.
[16] Foong YC, Merlo D, Gresle M, et al. Comparing ocrelizumab to interferon/glatiramer acetate in people with multiple sclerosis over age 60 [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024, 95(8): 767-774.
[17] Oreja-Guevara C, Martínez-Yélamos S, Eichau S, et al. Beyond lines of treatment: embracing early high-efficacy disease-modifying treatments for multiple sclerosis management[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2024, 17: 17562864241284372.
[18] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(2): 162-173.
[19] 谭红梅，全 超. “基于中国已获批疾病修正治疗，探索复发型多发性硬化的治疗策略”解读[J]. 中国临床神经科学, 2024, 32(5): 545-550.
Tan HM, Quan C. Interpretation of “Treatment Algorithms of Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploration Based on the Available Disease-modifying Therapies in China”[J]. Chin J Clin Neurosci, 2024, 32(5): 545-550.
[20] Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, et al. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study[J]. J Neurol, 2018, 265(12): 2851-2860.
[21] Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(1): 25-36.
[22] Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(2): 245-253.
[23] Van Wijmeersch B, Hartung HP, Vermersch P, et al. Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 991291.
[24] Guo J, Wu J, Wang L, 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.
[25] 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指南(2023版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(1): 10-23.
Chinese Society of Neurology, Neuroimmunology Group. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of multiple sclerosis (2023)[J]. Chinese Journal of Neurology, 2024, 57(1): 10-23.
[26] 谭红梅，全 超. 多发性硬化疾病修正治疗进展[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(5): 588-592.
Tan HM, Quan C. Advances in disease-modifying therapy for multiple sclerosis[J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49(5): 588-592.
[27] Papukchieva S, Stratil AS, Kahn M, et al. Shifting from the treat-to-target to the early highly effective treatment approach in patients with multiple sclerosis-real-world evidence from Germany[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2024, 17: 17562864241237857.
[28] Papukchieva S, Kim HD, Stratil AS, 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.
[29] Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(10): 1197-1204.
[30] 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.
[31] Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(11): 1017-1027.
[32] Comi G, Kappos L, Selmaj KW, 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.
[33] Berger T, Brochet B, Brambilla L, et al. Effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate on patient-reported outcomes and clinical measures in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in a real-world clinical setting: PROTEC[J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2019, 5(4): 2055217319887191.
[34] Paolicelli D, Manni A, Iaffaldano A, et al. Efficacy and safety of oral therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. CNS Drugs, 2020, 34(1): 65-92.
[35] Yang J, Hamade M, Wu Q, et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 5877.
[36] Calabrese M, Preziosa P, Scalfari A, et al. Determinants and biomarkers of progression independent of relapses in multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2024, 96(1): 1-20.
[37] Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(8): 653-670.
[38] Gavoille A, Rollot F, Casey R, et al. Acute clinical events identified as relapses with stable magnetic resonance imaging in multiple sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(8): 814-823.
[39] Bsteh G, Aicher ML, Walde JF, et al. Association of disease-modifying treatment with outcome in patients with relapsing multiple sclerosis and isolated MRI activity[J]. Neurology, 2024, 103(6): e209752.
[40] Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability[J]. Brain, 2022, 145(9): 3147-3161.
[41] Wu J, Olsson T, Hillert J, et al. Influence of oral tobacco versus smoking on multiple sclerosis disease activity and progression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023, 94(8): 589-596.
[42] Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome: 10-Year risk estimate of a clinical event[J]. Ann Neurol, 2020, 88(2): 407-417.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
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.