

· 综述 ·

多发性硬化治疗药物及潜在治疗药物的研究进展

栾宣宇 周东洋 宁思祎 马登磊 张兰

100053 首都医科大学宣武医院药学部 神经变性病教育部重点实验室 北京市神经药物工程技术研究中心(栾宣宇、马登磊、张兰); 301617 天津中医药大学中药学院(栾宣宇、周东洋); 100053 北京, 首都医科大学第一临床医学院(宁思祎)

通信作者: 张兰, Email: xwzhanglan@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.09.006

【摘要】 多发性硬化(MS)是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导性疾病, 病变主要累及白质, 引起神经功能障碍。目前临床上MS的治疗策略主要是疾病修正治疗, 其可以减慢疾病进程, 但不能治愈疾病。作为终身性疾病, MS治疗药物的合理应用对于控制患者的病情、改善患者的神经功能症状较为关键。现通过归纳总结国内外的文献报道, 对MS治疗的药物进行综述, 旨在为MS的合理用药和最优治疗方案提供依据。此外, 进一步综述处于临床试验和临床前阶段的MS潜在治疗药物, 结合MS发病机制与新靶点的研究进展, 为探索靶向中枢神经系统的新型治疗策略提供文献参考。

【关键词】 多发性硬化; 治疗药物; 树突细胞; 小神经胶质细胞; 少突胶质细胞; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(82104419); 北京市教育委员会科研项目(KM202210025017); 科技智库青年人才计划项目(20220615ZZ07110074); 首都医科大学本科生科研创新项目(XSKY2021303)

Research progress on the treatment strategies and potential drugs for multiplesclerosis Luan Xuanyu, Zhou Dongyang, Ning Siyi, Ma Denglei, Zhang Lan

Department of Pharmacy, Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Ministry of Education, Beijing Engineering Research Center for Neurological Drugs, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China (Luan XY, Ma DL, Zhang L); School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China (Luan XY, Zhou DY); The First Clinical Medical College of Capital Medical University, Beijing 100053, China (Ning SY)

Corresponding author: Zhang Lan, Email: xwzhanglan@126.com

【Abstract】 Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated disease characterized by inflammatory demyelination of the central nervous system, which mainly involves white matter and causes neurological dysfunction. At present, the treatment strategy for MS is mainly disease-modifying therapy (DMT), which can alleviate the disease process but cannot cure the disease. As a lifelong disease, the rational application of MS drugs is very important to control the patient's condition and improve the neurological symptoms of patients. In this review, we summarized both domestic and overseas literature reports in recent years, and reviewed the drugs for the treatment of multiple sclerosis, aiming to provide the basis for rational drug use and the best treatment scheme for patients. In addition, we further review potential drugs for MS in clinical trials or pre-clinical studies and combine the latest research progress on the pathogenesis and new targets of MS to provide literature references for exploring new therapeutic strategies targeting the central nervous system.

【Key words】 Multiple sclerosis; Drug therapy; Dendritic cells; Microglia; Oligodendrocyte; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82104419); R&D Program of Beijing Municipal Education Commission (KM202210025017); Science and Technology Think Tank Youth Talent Program (20220615ZZ07110074); Capital Medical University Undergraduate Research Innovation Project (XSKY2021303)

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫性炎症性脱髓鞘疾病。MS的患病率在北美和欧

洲人群中较高, 为(108~140)/10万, 在东亚人群中较低, 为2.2/10万, 男女比例约为1:1.8^[1]。MS的病理特征主要涉及CNS白质病变伴随髓鞘、神经

元轴突和少突胶质细胞丢失^[2], 临床表现主要为视力下降、复视、躯体运动障碍、躯体感觉障碍、共济失调、膀胱或直肠功能障碍等^[3]。根据疾病的临床演变, MS 分为复发缓解型 MS (relapsing-remitting MS, RRMS)、原发进展型 MS (primary progressive MS, PPMS)、继发进展型 MS (secondary progressive MS, SPMS) 和进展复发型 MS (progressive relapsing MS, PRMS) 4 种类型, 其中以 RRMS 最为常见^[4]。

目前由于 MS 尚无治愈方法, 临床主要采用大剂量激素缓解急性发作期症状, 应用疾病修正治疗 (disease-modifying therapy, DMT) 降低复发率和减缓疾病进展^[5]。然而, 这些药物无法改善髓鞘脱失导致的神经功能异常。突破髓鞘修复障碍, 促进髓鞘及神经再生可能是治疗多发性硬化药物研发的新方向。

一、病因和发病机制

MS 的病因尚不明确, 可能与基因和环境等因素有关。其中, 人类疱疹病毒感染, 传染性单核细胞增多症和吸烟等环境因素与 MS 发病呈强相关^[6]。一项分析患病人群基因的研究发现, ≥ 100 种免疫相关的基因变异与 MS 的发病有关^[7]。MS 的发病可能是免疫因素、神经胶质细胞、环境和营养因素共同作用的结果。多种因素相互作用后, 激活以 T 细胞和 B 细胞介导的外周免疫系统, 导致大量的炎性因子释放, 攻击血脑屏障并浸润到 CNS^[8]。CNS 炎性微环境的改变直接或间接引起髓鞘脱失。干扰素- γ 等细胞因子可诱导小胶质细胞极化状态失衡, 引起免疫性损伤和神经炎症^[9]。极化的 M1 型小胶质细胞可分泌毒性物质, 损害少突胶质细胞, 使其坏死并凋亡, 从而发生髓鞘的脱失^[10]。外周免疫系统的激活、免疫细胞向 CNS 的浸润和 M1 型小胶质细胞的增多在 MS 疾病进展过程中发挥了主要作用^[11]。

二、治疗药物

MS 的治疗主要分为急性期治疗和缓解期治疗^[12]。20 世纪 90 年代前, MS 的治疗仅限于在急性期采用短疗程、大剂量的糖皮质激素。其后 20 年, 干扰素- β 注射剂和醋酸格拉默成为 RRMS 患者缓解期的一线治疗药。2010 年以后, 随着 DMT 口服药物和单抗制剂上市, MS 的治疗目标也由仅减轻急性期症状发展变为控制疾病进展^[12]。

(一) 干扰素- β

干扰素- β 是首个被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 DMT 类药物, 通过减少促炎细胞因子, 并诱导抑制 T 细胞活性的抗炎细胞因子生成, 从而

改善临床症状、降低复发率和延缓疾病进展^[13]。干扰素- β 可能会导致淋巴细胞减少、血小板减少和肝转氨酶水平升高等不良反应^[14]。因此, 在治疗前和治疗期间, 应定期监测全血细胞计数和肝功能^[15]。

(二) 醋酸格拉默 (glatiramer acetate, GA)

GA 是一种多肽类混合物, FDA 批准其可以用于治疗 RRMS。GA 可以诱导抗炎 B 细胞产生, 提高 B 细胞生物性能, 同时促进淋巴细胞群从促炎 Th1 细胞转化为抗炎 Th2 细胞, 调节机体免疫网络, 进而影响 MS 发病过程^[16]。此外, GA 还可以通过促进 BDNF 的释放, 发挥神经保护和促进神经修复的作用^[17]。GA 在成人 MS 中有明确疗效, 能降低复发和致残率^[18]。其不良反应为面色潮红、胸闷气短、焦虑等, 通常可自行消退, 不必停药^[19]。

(三) 静脉注射用人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)

IVIG 多用于急性期 MS 治疗, 能改善 RRMS 患者的临床症状, 降低复发率并延缓残疾进展^[20]。此外, 它还能缩小患者脑内病灶体积, 减少病灶数量^[21]。在 MS 急性期治疗时, IVIG 和大剂量甲泼尼龙冲击治疗的效果相当, 但 IVIG 起效更快且不良反应较轻; 仅在治疗后的 1 h 内, 出现头痛、心悸、畏寒等症状, 减慢注射速度可降低上述症状的发生率, 一般无需特别处理便自行消失^[22]。IVIG 价格相对昂贵, 若经济条件允许, 可首选用于 MS 的急性期治疗。

(四) 米托蒽醌

米托蒽醌是一种人工合成的强效广谱免疫抑制剂, 可进入血脑屏障抑制免疫细胞增殖, 减少免疫反应。使用 3 或 6 个月的米托蒽醌并伴随后续一线治疗, 可以改善高活动性 RRMS 患者 10 年间的疾病评估得分^[23]。其常见不良反应有恶心、月经失调、尿路感染、腹泻等, 严重时可导致心脏毒性; 因此, 左心室射血分数基线低于正常下限的 MS 患者不应使用该药物。

(五) 芬戈莫德

芬戈莫德是一种鞘氨醇 1-磷酸受体 (sphingosine 1-phosphate receptor, S1PR) 调节剂。芬戈莫德结合淋巴细胞上的 S1PR, 从而阻止其从淋巴组织中释出, 达到抑制免疫反应的作用^[24]。在一项针对 RRMS 患者的真实世界研究中, 使用芬戈莫德治疗 1 年后, 83.5% 的 MS 患者没有复发, 91.3% 的 MS 患者无残疾进展, 证明芬戈莫德对 RRMS 是一种有效治疗药物^[25]。一项前瞻性研究也显示, 与从其他一线药物转到芬戈莫德治疗的患者相比, 使用芬戈莫德进

行初次治疗的患者,其复发率较低^[26]。芬戈莫德的常见不良反应有高血压、黄斑水肿、心动过缓,合并其他心脑血管疾病的患者禁用^[27]。

(六)西尼莫德

西尼莫德是一种选择性S1PR调节剂,通过与淋巴细胞上的S1P受体亚型1和亚型5结合,使其内化并降解,最终阻止淋巴细胞从淋巴器官排出^[28]。西尼莫德是首个可以延缓SPMS患者残疾进展的药物,可降低SPMS患者以全脑和灰质萎缩为代表的残疾进展的风险,且能改善患者的认知功能^[29]。其主要不良反应有鼻咽炎、头痛、淋巴细胞减少、上呼吸道感染、谷丙转氨酶升高、咽炎和失眠等。由于其高选择性,西尼莫德对心脏毒性较小^[30]。

(七)特立氟胺

特立氟胺是抗风湿药物来氟米特的主要活性代谢物,其通过抑制嘧啶从头合成途径中的二氢乳清酸脱氢酶,减少活化T细胞、B细胞增殖,降低CNS淋巴细胞浸润和髓鞘丢失,从而改善神经功能^[31]。特立氟胺能有效降低有MS临床单一症状患者的复发风险,并可通过减少脑萎缩,改善复发型MS患者的认知障碍^[32]。真实世界研究表明,特立氟胺在RRMS患者中的敏感性和耐受性较好,尤其在女性、复发频率低和未深度致残的患者中^[33]。其常见的不良反应有头痛、丙氨酸转氨酶升高、腹泻、脱发和恶心等^[34]。

(八)富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)

DMF通过降低记忆T细胞的数量,减少介导炎症的Th1/Th17细胞来改善MS患者的炎症状态。DMF的代谢产物可激活核转录因子红系2相关因子2依赖性细胞内通路,保护神经细胞,发挥治疗作用^[35]。一项研究表明,DMF可减小RRMS患者脑内病灶体积,且其降低复发率和致残率的效果与芬戈莫德相当^[36]。DMF可能会引起恶心、腹泻和肝转氨酶升高,若出现以呼吸困难、舌头喉咙肿胀为特征的变态反应和血管性水肿,应停药并立即就医。

(九)单克隆抗体

1.那他珠单抗:是一种人源化的 α -4整合素抗体,是一种选择性黏附分子抑制剂。其通过抑制 α -4整合素来阻止免疫细胞穿过血管壁,从而防止它们到达受影响的器官^[37]。在Ⅲ期临床试验中,那他珠单抗虽未能有效地改善SPMS患者的扩展功能障碍状态量表得分,但可改善患者的上肢灵活性^[38]。另一项研究证明,那他珠单抗降低了RRMS患者的复发率和致残率,证实其有效性和长期安全性^[39]。其不

良反应包括超敏反应和肝损伤,若观察到发烧、寒战等体征,应指导患者停药^[40]。

2.阿伦单抗:是一种作用于单核细胞和淋巴细胞表面CD52的人源化单克隆抗体,可抑制表达CD52的T细胞、B细胞和单核细胞的成熟,通过减少淋巴细胞数量,降低或关闭自身免疫系统对髓鞘纤维的攻击^[41]。对于无治疗史的RRMS患者来说,阿伦单抗可以减少疾病复发,比应用干扰素- β 具有更好的安全性和有效性^[42];近期真实世界研究表明,阿伦单抗还可以改善RRMS患者的认知功能和疲劳症状,降低致残率^[43]。阿伦单抗常见的不良反应包括注射部位反应,甲状腺功能紊乱以及上呼吸道感染。

3.达瑞珠单抗:是一种人源化单克隆抗体,其通过在DAC和HYP位点阻断和IL-2受体结合的CD25,抑制效应T细胞的活化以及调节T细胞的存活,最终诱导T细胞凋亡^[44]。接受达瑞珠单抗治疗的RRMS患者年发病率和病变率低于接受干扰素- β 的患者,但发生感染、皮疹、肝功能受损概率增大^[45]。与单独使用干扰素- β 相比,两者联合用药可减少病灶的数量^[46]。达瑞珠单抗常见的不良反应有肝损伤、免疫紊乱、感染、抑郁和超敏反应,因此严重肝损伤患者禁用。

4.奥瑞珠单抗:是一种二代抗CD20 IgG1单克隆抗体,可在多种途径诱导B细胞耗竭,同时保留CD20阴性浆细胞^[47]。对于复发型MS,相比干扰素- β ,使用奥瑞珠单抗的患者在短期内疾病进展更慢^[48];长期来看,对于PPMS患者来说,尽早并持续性使用奥瑞珠单抗进行治疗能够在更长的时间段内让患者受益^[49]。奥瑞珠单抗会增加恶性肿瘤风险,其他不良反应包括注射反应、感染等。

5.奥法木单抗:是一种全人源抗CD20单克隆抗体,其通过与CD20上的小环抗原结合,选择性耗竭B细胞,不影响其他正常组织。研究发现,奥法木单抗静脉注射能降低RRMS复发率并限制残疾恶化^[50]。临床研究显示,奥法木单抗能降低复发率并减少病灶数量;与特立氟胺相比,奥法木单抗在降低与复发活动无关的残疾进展和年复发率方面更有效^[51]。奥法木单抗的不良反应包括感染、输液反应以及免疫球蛋白数量的减少,但整体耐受性可控。

三、潜在治疗药物的进展

目前MS临床治疗药物以调节患者的外周免疫反应为主,大多只能延缓疾病进程,无法促进髓鞘的再生和修复,因此不能治愈MS。MS的发病机制

是多步骤的。在MS发病过程中,T细胞被过度激活,髓鞘和少突胶质细胞成为T细胞的攻击位点;T细胞穿过血脑屏障,引起炎症因子的释放和髓鞘脱失,最终引起神经功能障碍^[52]。临床研究也证实神经炎症是新病变形成的必要条件,并引起轴突变性^[53]。因此,调节免疫反应、减缓神经炎症及促进髓鞘再生,是近年来MS药物治疗研究的主要靶点和方向。

1. 作用于树突状细胞的潜在治疗药物: 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是专职的抗原提呈细胞,不仅能高效地摄取、加工处理和递呈抗原,介导抗原特异性免疫反应,还能调节免疫诱导并维持免疫环境的稳态。DCs向CNS的迁移在MS的发病过程发挥重要作用,CNS中DCs的数量与神经炎症程度相关^[54]。因此,选择性干预致病性DCs向CNS迁移的药物已成为研究热点。

DMF是针对DCs的一种药物;DMF可通过阻断K63和M1链,抑制DC分泌共刺激分子和促炎因子,降低Th1和Th17细胞数量^[55]。此外,拉喹莫德也能够作用于免疫系统,降低循环血中的DCs数量并抑制促炎因子的分泌^[56]。赛尼哌通过抑制DCs细胞,减少CD25的表达以及多种促炎因子的分泌,同时激活分泌抗感染因子IL-10的信号通路^[57]。通过靶向DCs,该类药物可以通过调节DCs的表型和功能,增加恢复T细胞失衡的耐受性DCs,阻止T细胞激活,具有治疗MS的潜力。

2. 作用于小胶质细胞,调控神经炎症的潜在治疗药物: 由免疫介导的神经炎症反应伴随着MS主要发病过程,而抑制神经炎症的药物对于MS的治疗及髓鞘的保护具有重要作用。小胶质细胞是CNS的免疫细胞,能分泌炎症细胞因子,主要有M1和M2型。M1型小胶质细胞能够促进炎症的发生,引起髓鞘脱失和神经元损伤;而M2型小胶质细胞可以调节细胞免疫功能,清除髓鞘碎片,分泌再生因子,促进CNS炎症修复^[58]。

MS患者脑内小胶质细胞极化为M1型,分泌促炎细胞因子和趋化因子,进而损伤髓鞘和神经功能^[59]。研究证明,法舒地尔可以抑制小胶质细胞介导的神经炎症,进而改善MS患者的神经功能^[60]。在Cuprizone诱导的脱髓鞘模型中,双叶内酯能够调节小胶质细胞的激活,从而抑制炎症因子IL-1 β 和IL-6的产生,以缓解炎症和髓鞘的脱失^[61]。拮抗小胶质细胞引起的神经炎症反应,对于降低MS的复发,改善MS患者的神经功能具有潜在的价值。

3. 作用于少突胶质细胞,基于神经保护和促进髓鞘再生的潜在治疗药物: MS是以神经功能障碍为主要病理特征的自身免疫性疾病,基于神经保护的治疗策略可能有助于改善患者的神经功能,CNS较其他组织对损害更为敏感,在MS引起的免疫炎症性环境中,出现了神经组织的破坏和神经细胞的损伤。因此,以保持CNS的结构和功能为目标的神经保护治疗成为近年来极具前景的治疗方法^[62]。

神经保护治疗策略主要通过激活神经营养相关信号通路,调节离子通道和抗氧化作用等来实现,相关药物在MS的治疗研究中显示出良好的前景^[63]。例如,胶质细胞源性神经营养因子能通过刺激神经干细胞分化为少突胶质谱系细胞和增加髓鞘密度,增强神经干细胞对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)拟MS模型小鼠的治疗效果^[64]。钾离子通道阻滞剂作为一种潜在神经保护治疗药物也被探索用于MS的治疗。在一项Ⅲ期临床试验中,达伐吡啶可以通过抑制钾离子通道来增强脱髓鞘化轴突动作电位的传导,改善MS患者的行走能力^[65]。

髓鞘再生是继脱髓鞘后自然发生的再生反应,包括少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)的激活、迁移和分化,髓鞘化后可以保护轴突和神经元。由于MS患者脑内炎症的进展,OPC分化为成熟细胞的能力有限,使髓鞘再生修复效率低下,导致髓鞘再生失败。因此,如何促进OPC的分化和成熟也是MS治疗的重要研究方向之一。

Neumann等^[66]的研究证实,二甲双胍可以通过提高老年大鼠体内OPC对促分化信号的敏感性,增加OPC的分化,发挥促进髓鞘再生的作用;三萜类化合物熊果酸可以促进OPC成熟和髓鞘的修复,进而改善MS髓鞘损伤^[67]。在p57Kip2等OPC分化抑制剂存在时,Meridzale和达那唑等药物仍然能够促进人体OPC的产生和髓鞘的体外形成,显示了在疾病状态下促进髓鞘再生的潜力^[68]。sigma1受体选择性激动剂苯甲酰胺衍生物及藜芦醇、奥扎莫德等药物,可以通过调节细胞内钙稳态、稳定线粒体,促进细胞适应性反应和细胞活力的恢复,进而促进髓鞘的再生^[69]。因此,促进OPC的成熟和分化的药物可以通过促进髓鞘再生的作用,显示了治疗MS的潜在价值,是治疗MS药物研发的新方向。

本研究团队的前期研究表明,中药淫羊藿中的有效成分淫羊藿黄酮可以改善自身免疫性脑脊髓炎模型的神经功能损伤,降低炎症反应,同时增加神经生长因子的表达,增加成熟少突胶质细胞的数量,

改善髓鞘的脱失^[70]。山茱萸中有效部位山茱萸环烯醚萜苷可以改善自身免疫性脑脊髓炎模型的神经功能损伤,增加成熟少突胶质细胞的数量,其机制可能与增加脑源性神经营养因子和神经生长因子的表达,抑制神经炎症反应相关^[71],提示中药及其有效成分在MS中可能具有潜在的治疗价值。

四、总结和展望

随着对MS发病机制的研究,目前已经有包括免疫调节药物、DMT药物及单克隆抗体药物在内的治疗药物可以用于缓解急性期的症状、减少缓解期的复发。现有药物的合理使用可以改善MS患者的神经功能和生活质量。但是针对于这一复杂的自身免疫性疾病,目前仍缺少有效的治疗药物。针对于DCs的免疫调节药物、抑制神经炎症和小胶质细胞异常激活的药物,以及神经保护和促进髓鞘修复再生的药物均显示了在MS中的应用价值,将可能高效缓解疾病的进程,减少疾病复发以及改善患者的神经功能。此外,很多中药和天然成分在MS的治疗和研究中也显示了较好的作用,提示多靶点的药物可能通过作用于复杂疾病的多个发病环节,具有较好的应用价值和研发前景。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思、撰写与修改为栾宣宇、周东洋、宁思祎, 审校与修订为马登磊、张兰

参 考 文 献

- [1] Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of multiple sclerosis[J]. *Neurol Clin*, 2016, 34(4): 919-939. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.016.
- [2] Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases[J]. *Annu Rev Pathol*, 2012, 7: 185-217. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011811-132443.
- [3] 胡学强, 麦卫华, 王敦敬. 多发性硬化413例患者的临床表现特点[J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(1): 7-10. DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7876.2004.01.003.
Hu XQ, Mai WH, Wang DJ. Clinical presentations of multiple sclerosis: an analysis of 413 cases[J]. *Chinese J Neurol*, 2004, 37(1): 7-10.
- [4] Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2011, 9(3): 409-416. DOI: 10.2174/157015911796557911.
- [5] Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(2): 225-240. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.002.
- [6] Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(3): 263-273. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
- [7] Sawcer S, Franklin R J, Ban M. Multiple sclerosis genetics[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(7): 700-709. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9.
- [8] Mahad D, Callahan MK, Williams KA, et al. Modulating CCR2 and CCL2 at the blood-brain barrier: relevance for multiple sclerosis pathogenesis[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 1): 212-223. DOI: 10.1093/brain/awh655.
- [9] von Bernhardi R, Eugenín-von Bernhardi L, Eugenín J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 124. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00124.
- [10] Rawji KS, Yong VW. The benefits and detriments of macrophages/microglia in models of multiple sclerosis[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 948976. DOI: 10.1155/2013/948976.
- [11] 朴松兰, 杨小存, 马长春. 多发性硬化免疫相关病因和发病机制的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(13): 2900-2904. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.13.066.
- [12] 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. DOI: 1006-2963(2018)06-0387-08.
- [13] 蒋德平. 干扰素 β -1b 在多发性硬化治疗中的应用效果[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(25): 4712-4713. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.25.043.
- [14] Goldschmidt CH, Hua LH. Re-evaluating the use of IFN- β and relapsing multiple sclerosis: safety, efficacy and place in therapy[J]. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 2020, 10: 29-38. DOI: 10.2147/DNND.S224912.
- [15] Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products[J]. *Neurology*, 2004, 62(4): 628-631. DOI: 10.1212/wnl.62.4.628.
- [16] Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2010, 74 Suppl 1: S25-S30. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c97e39.
- [17] Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action[J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(5): 401-414. DOI: 10.2165/11588120-000000000-00000.
- [18] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(3): 327-340. DOI: 10.1002/ana.23863.
- [19] Marco-Martín G, Tornero P, Prieto A, et al. Immediate reactions with glatiramer acetate: diagnosis of allergy and desensitization protocols[J]. *Neurol Clin Pract*, 2020, 10(2): 170-177. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000714.
- [20] Sorensen PS. The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 206(2): 123-130. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00343-x.
- [21] Sorensen PS, Wanschler B, Jensen CV, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 1998, 50(5): 1273-1281. DOI: 10.1212/wnl.50.5.1273.

- [22] 韩敬, 李延峰. 大剂量免疫球蛋白治疗多发性硬化急性期的疗效观察[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2007, 14(2): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2007.02.004.
Han J, Li YF. Effect of high dose of intravenous immunoglobulin in the treatment of patients with multiple sclerosis in acute phase[J]. Chin J Neuroimmunol & Neurol, 2007, 14(2): 73-75.
- [23] Lefort M, Le Corre G, Le Page E, et al. Ten-year follow-up after mitoxantrone induction for early highly active relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study of 100 consecutive patients[J]. Rev Neurol (Paris), 2022, 178(6): 569-579. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.11.014.
- [24] Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy[J]. J Neurol Sci, 2013, 328(1/2): 9-18. DOI: 10.1016/j.jns.2013.02.011.
- [25] Mazibrada G, Garcia-Ganuza PP. Ms fine study: gilenya real world experience in the UK[J]. J Neurol Neurosurg PS, 2016, 87(12): e1. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315106.150.
- [26] Cannizzaro M, Ferré L, Clarelli F, et al. Early use of fingolimod is associated with better clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients[J]. J Neurol, 2022, 269(10): 5596-5605. DOI: 10.1007/s00415-022-11227-3.
- [27] Mandal P, Gupta A, Fusi-Rubiano W, et al. Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects[J]. Eye (Lond), 2017, 31(2): 232-240. DOI: 10.1038/eye.2016.258.
- [28] Longbrake EE, Hafler DA. Siponimod chips away at progressive MS[J]. Cell, 2019, 179(7): 1440. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.034.
- [29] Arnold DL, Piani-Meier D, Bar-Or A, et al. Effect of siponimod on magnetic resonance imaging measures of neurodegeneration and myelination in secondary progressive multiple sclerosis: gray matter atrophy and magnetization transfer ratio analyses from the EXPAND phase 3 trial[J]. Mult Scler, 2022, 28(10): 1526-1540. DOI: 10.1177/13524585221076717.
- [30] Goodman AD, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(12): 1051-1057. DOI: 10.1080/13543784.2019.1676725.
- [31] Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis[J]. Drugs, 2014, 74(6): 659-674. DOI: 10.1007/s40265-014-0212-x.
- [32] Sprenger T, Kappos L, Sormani MP, et al. Effects of teriflunomide treatment on cognitive performance and brain volume in patients with relapsing multiple sclerosis: post hoc analysis of the TEMSO core and extension studies[J]. Mult Scler, 2022, 28(11): 1719-1728. DOI: 10.1177/13524585221089534.
- [33] Zhang Y, Yin H, Zhang D, et al. Real-world outcomes of teriflunomide in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective cohort study[J]. J Neurol, 2022, 269(9): 4808-4816. DOI: 10.1007/s00415-022-11118-7.
- [34] Comi G, Freedman MS, Kappos L, et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions[J]. Mult Scler Relat Disord, 2016, 5: 97-104. DOI: 10.1016/j.msard.2015.11.006.
- [35] Mills EA, Ogronnik MA, Plave A, et al. Emerging understanding of the mechanism of action for dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis[J]. Front Neurol, 2018, 9: 5. DOI: 10.3389/fneur.2018.00005.
- [36] Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, et al. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2021, 268(3): 941-949. DOI: 10.1007/s00415-020-10226-6.
- [37] Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti- α 4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale[J]. Neurology, 2005, 64(8): 1336-1342. DOI: 10.1212/01.WNL.0000158329.30470.D0.
- [38] Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(5): 405-415. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30069-3.
- [39] Perumal J, Balabanov R, Su R, et al. Natalizumab in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 4-year, open-label study[J]. Adv Ther, 2021, 38(7): 3724-3742. DOI: 10.1007/s12325-021-01722-w.
- [40] Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(25): 2622-2629. DOI: 10.1056/NEJMc071462.
- [41] Ruck T, Bittner S, Wiendl H, et al. Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7): 16414-16439. DOI: 10.3390/ijms160716414.
- [42] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2012, 380(9856): 1819-1828. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- [43] Bónitto JR, Ayala OD, Botero LC. Real-life evidence of treatment with alemtuzumab in patients diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis in Colombia[J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 61: 103780. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103780.
- [44] Cohan SL, Lucassen EB, Romba MC, et al. Daclizumab: mechanisms of action, therapeutic efficacy, adverse events and its uncovering the potential role of innate immune system recruitment as a treatment strategy for relapsing multiple sclerosis[J]. Biomedicine, 2019, 7(1): 18. DOI: 10.3390/biomedicine7010018.
- [45] Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(15): 1418-1428. DOI: 10.1056/NEJMoa1501481.
- [46] Wynn D, Kaufman M, Montalban X, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(4): 381-390. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70033-8.
- [47] Mease PJ. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application[J]. J Rheumatol, 2008, 35(7): 1245-1255.
- [48] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
- [49] Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(12): 998-1009. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30342-2.

- [50] El Mahdaoui S, Romme Christensen J, Magyari M, et al. Intravenous ofatumumab treatment of multiple sclerosis and related disorders: an observational study[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 68: 104246. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104246.
- [51] Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: results from ASCLEPIOS I and II [J]. *Mult Scler*, 2022, 28(10): 1562-1575. DOI: 10.1177/13524585221078825.
- [52] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2008, 372(9648): 1502-1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- [53] Coles AJ, Wing M, Smith S, et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 1999, 354(9191): 1691-1695. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)02429-0.
- [54] de Laere M, Berneman ZN, Cools N. To the brain and back: migratory paths of dendritic cells in multiple sclerosis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77(3): 178-192. DOI: 10.1093/jnen/nlx114.
- [55] McGuire VA, Ruiz-Zorrilla Diez T, Emmerich CH, et al. Dimethyl fumarate blocks pro-inflammatory cytokine production via inhibition of TLR induced M1 and K63 ubiquitin chain formation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31159. DOI: 10.1038/srep31159.
- [56] Jolivel V, Luessi F, Masri J, et al. Modulation of dendritic cell properties by laquinimod as a mechanism for modulating multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 4): 1048-1066. DOI: 10.1093/brain/awt023.
- [57] Mnasria K, Lagaraine C, Velge-Roussel F, et al. Anti-CD25 antibodies affect cytokine synthesis pattern of human dendritic cells and decrease their ability to prime allogeneic CD4+ T cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(2): 460-467. DOI: 10.1189/jlb.1007712.
- [58] Luo C, Jian C, Liao Y, et al. The role of microglia in multiple sclerosis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1661-1667. DOI: 10.2147/NDT.S140634.
- [59] Guo S, Wang H, Yin Y. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 815347. DOI: 10.3389/fnagi.2022.815347.
- [60] Liu C, Li Y, Yu J, et al. Targeting the shift from m1 to m2 macrophages in experimental autoimmune encephalomyelitis mice treated with fasudil[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54841. DOI: 10.1371/journal.pone.0054841.
- [61] Sui RX, Miao Q, Wang J, et al. Protective and therapeutic role of bilobalide in cuprizone-induced demyelination[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66: 69-81. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.09.041.
- [62] Franklin RJ, French-Constant C, Edgar JM, et al. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(11): 624-634. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.200.
- [63] Villoslada P. Neuroprotective therapies for multiple sclerosis and other demyelinating diseases[J]. *Mult Scler Demyelinating Disord*, 2016, 1(1): 1. DOI: 10.1186/s40893-016-0004-0.
- [64] Gao X, Deng L, Wang Y, et al. GDNF enhances therapeutic efficiency of neural stem cells-based therapy in chronic experimental allergic encephalomyelitis in rat[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 1431349. DOI: 10.1155/2016/1431349.
- [65] Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: results of open-label extensions of two phase 3 clinical trials[J]. *Mult Scler*, 2015, 21(10): 1322-1331. DOI: 10.1177/1352458514563591.
- [66] Neumann B, Baror R, Zhao C, et al. Metformin restores CNS remyelination capacity by rejuvenating aged stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(4): 473-485, e8. DOI: 10.1016/j.stem.2019.08.015.
- [67] Zhang Y, Li X, Ciric B, et al. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(16): 9082-9093. DOI: 10.1073/pnas.2000208117.
- [68] Manousi A, Göttle P, Reiche L, et al. Identification of novel myelin repair drugs by modulation of oligodendroglial differentiation competence[J]. *EBioMedicine*, 2021, 65: 103276. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103276.
- [69] Oxombre B, Madouri F, Journé AS, et al. Safe and efficient sigma1 ligand: a potential drug candidate for multiple sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11893. DOI: 10.3390/ijms231911893.
- [70] Yin LL, Lin LL, Zhang L, et al. Epimedium flavonoids ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in rats by modulating neuroinflammatory and neurotrophic responses[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(5): 851-862. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.025.
- [71] Qu Z, Zheng N, Zhang Y, et al. Preventing the BDNF and NGF loss involved in the effects of cornel iridoid glycoside on attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(9): 831-837. DOI: 10.1080/01616412.2016.1200766.

(收稿日期: 2022-12-11)

(本文编辑: 赵金鑫)