

多发性硬化诊断与治疗中国指南(2023 版)

中华医学会神经病学分会神经免疫学组

通信作者:施福东,首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070,Email: fshi@tmu.edu.cn

【摘要】 多发性硬化(MS)是一种免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,其病变具有时间多发与空间多发的特征。在过去的 10 年中,MS 在流行病学、病理学、疾病活动与进展等领域的相关研究推动了该病临床分型、诊断标准、治疗目标的更新,新的疾病修正治疗药物也为治疗策略提供了更多选择。中华医学会神经病学分会神经免疫学组通过查询和评价现有研究证据、参考国际共识和指南、结合国情、反复讨论,对中国 MS 患者提出了诊断、鉴别诊断、治疗的原则以及具体建议。

【关键词】 多发性硬化; 诊断; 治疗; 指南

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of multiple sclerosis (2023 edition)

Chinese Society of Neuroimmunology

Corresponding author: Fu-Dong Shi, Center of Neurological Diseases, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China, Email: fshi@tmu.edu.cn

【Abstract】 Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated central nervous system inflammatory demyelinating disease. In the past 10 years, research in the fields of epidemiology, pathology, disease activity, and progression has driven updates in clinical classification, diagnostic criteria, and treatment goals, providing more choices with new disease-modifying therapies. The Chinese Society of Neuroimmunology has proposed diagnostic, differential diagnostic, treatment principles, and specific recommendations for MS in China through querying and evaluating existing research evidence, referencing international consensus and guidelines, considering the national situation, and repeated discussions.

【Key words】 Multiple sclerosis; Diagnosis; Treatment; Guidelines

Conflicts of interest: None declared

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎性脱髓鞘疾病,病变具有时间多发(dissemination in time)与空间多发(dissemination in space)的特征。MS 病因尚不明确,Epstein-Barr 病毒感染、低血清维生素 D 水平、日晒不足、吸烟、青少年时期肥胖等可能为 MS 发病的危险因素^[1-4]。

在过去的 10 年中,MS 在流行病学、病理学、疾病活动与进展等领域研究推动了临床分型、诊断标准、

治疗目标的更新,新的疾病修正治疗(disease modifying therapy, DMT)药物为治疗策略提供了更多选择。因此,中华医学会神经病学分会神经免疫学组对中国 MS 的诊断与治疗指南进行了重新修订。

概 论

MS 好发于 29~39 岁,女性更为多见,男女患病比例为 1:1.5~1:2^[3, 5]。MS 有明显的地域分布及人

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230918-00173

收稿日期 2023-09-18 本文编辑 郑晴

引用本文: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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230918-00173.



种差异,高纬度高海拔地区更易发生 MS,亚洲、非洲、拉丁美洲人群患病率明显低于欧美高加索人种。近年来 MS 的发病率及患病率有逐渐增高趋势。一项基于中国住院患者的流行病学资料显示,中国整体人群 MS 发病率为 0.235/10 万人年,成人男女患者比例为 1:2.02^[5]。2018 年 MS 被列入中国《第一批罕见病目录》^[6]。

MS 病变可以累及 CNS 白质及灰质;急性期表现为以 T 淋巴细胞介导的小静脉周围炎症,继发髓鞘脱失,伴有不同程度的轴索损伤^[7];进展型 MS 病理显示更为严重的白质和灰质脱髓鞘、轴突缺失、脑膜炎性改变及灰质受累。近年来发现,在大脑皮质血管周围间隙附近的软脑膜中可见异位淋巴滤泡样结构(follicle-like structure),包含增殖的 B 淋巴细胞、浆细胞、辅助性 T 淋巴细胞和滤泡树突状细胞网络,具有生发中心功能,与 MS 灰质病变密切相关^[8]。这些炎症的区隔化,包括激活的 B 细胞、小胶质细胞,共同参与了慢性炎症过程^[9]。“阴燃疾病”^[10]是近些年逐渐认识的慢性病理学过程,与神经退行性变相关,在疾病早期即可发生,并在整个病程中持续。“阴燃”炎症活动,包括慢性活动性病变和皮质病变。在影像学上可表现为缓慢扩大的病变(slowly expanding/evolving lesions)和顺磁性边缘病变(paramagnetic rim lesions),小胶质细胞的过度活化可能是形成和发展的主要驱动因素。

一、MS 的疾病分型

结合临床表现,残疾进展及 MRI 影像特征将 MS 临床病程分型如下^[11]。

1. 临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS):指患者首次出现 CNS 炎性脱髓鞘事件,引起的相关症状和客观体征至少持续 24 h,且为单相临床病程,类似于 MS 的 1 次典型临床发作,为单相临床病程,需排除其他原因如发热或感染事件。60%~70% 的患者在满足时间多发、空间多发,并排除其他诊断,即可明确诊断为 MS^[12-13]。典型的 CIS 可表现出视神经、幕上、幕下(脑干或小脑)、脊髓症候,可以是单个或多部位同时受累。

2. 复发缓解型 MS(relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS):病程表现为明显的复发和缓解过程,每次发作后不留或仅留下轻微症状。80%~85% 的 MS 患者疾病初期表现为本类型。

3. 继发进展型 MS(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS):约 50% 的 RRMS 患者在患病 10~15 年后疾病不再或仅有少数复发,残疾功

能障碍呈缓慢进行性加重过程。RRMS 向 SPMS 的转化往往是缓慢渐进的,至今仍缺乏较为明确的标准,经常是通过残疾功能障碍评分结合临床及影像资料综合得出的回顾性结论。

4. 原发进展型 MS(primary progressive multiple sclerosis, PPMS):10%~15% 的 MS 患者残疾功能障碍与临床复发无关,呈缓慢进行性加重,病程大于 1 年。PPMS 分型包括原有 MS 疾病分型中的进展复发型 MS(primary relapsing multiple sclerosis, PRMS)。头颅 MRI 和(或)脊髓 MRI 具备典型 MS 病灶特征,脑脊液特异性寡克隆区带(oligoclonal bands, OCB)常为阳性。

二、MS 相关概念

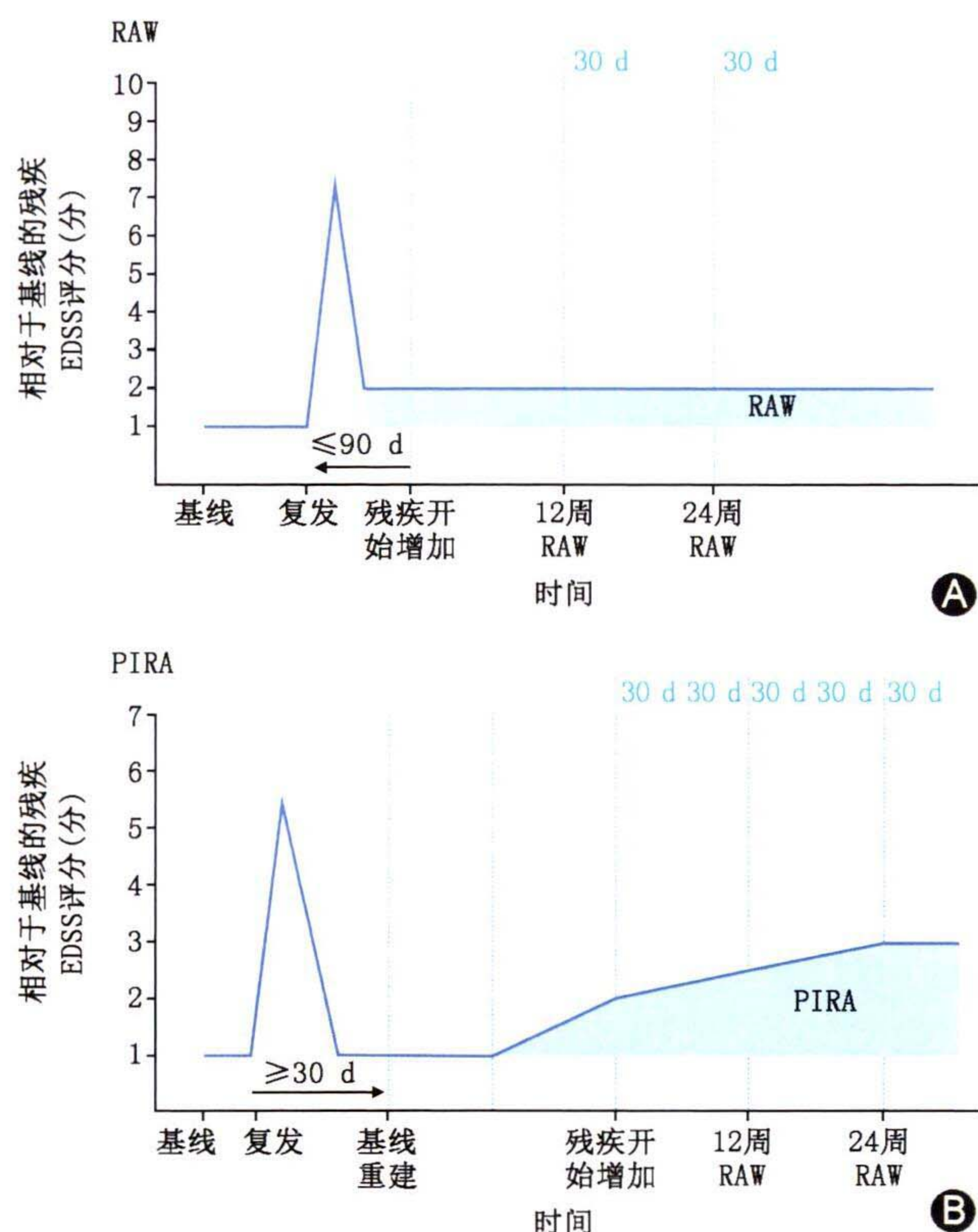
1. 疾病炎症相关活动(inflammatory disease activity):分为临床和影像两个维度。在无发热或感染的情况下,出现临床复发和(或)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)出现 T₁WI 钆增强病变或新的或明确扩大的 T₂WI 病变。

2. 确定的残疾进展(confirmed disability progression, CDP):定义为临床残疾功能障碍较基线时的进展。通常以 3 个月或 6 个月的扩展残疾功能量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分增加作为衡量标准。具体标准为基线 EDSS 评分≤5.5 分者,增加≥1.0 分;基线 EDSS 评分>5.5 分者,增加≥0.5 分或 25 英尺步行用时增加≥20% 或 9 孔钉柱测试用时增加≥20%^[14]。

3. 复发相关恶化(relapse associated worsening, RAW):指与临床复发相关的残疾功能障碍的增加。即在临床发作后 90 d 之内,残疾功能障碍较基线的增加^[15](图 1)。

4. 独立于复发活动的进展(progression independent of relapse activity, PIRA):指独立于临床复发的残疾功能障碍的增加,PIRA 可能是构成慢性残疾累积的重要驱动因素^[15](图 1)。

5. 高活动性 MS(highly active multiple sclerosis):又称为侵袭性 MS(aggressive MS, AMS),表现为疾病的频繁复发和 MRI 新增病变高度活跃[新增和(或)强化],疾病病程更具侵袭性,包括躯体和认知相关残疾功能障碍快速进展。疾病具有以下一种或几种特征:(1)发病后 5 年内 EDSS 评分达到 4 分或以上;(2)过去 1 年有≥2 次未能完全缓解的复发;(3)尽管接受 DMT,过去 1 年超过 2 次 MRI 显示新发/增大的 T₂病灶或钆增强病灶;(4)对一种或多种 DMT 治疗 1 年以上仍进展。此外,符合



EDSS:扩展残疾功能量表

图1 复发相关恶化(RAW, A)及独立于复发活动的进展(PIRA, B)示意图(在参考文献[15]中图片的基础上自行绘制)

Figure 1 Schematic diagram (drawn on the basis of reference[15]) of relapse associated worsening (RAW, A) and progression independent of recurrence activity (PIRA, B)

男性,首次发病年龄>50岁;首次发作治疗后未恢复;认知障碍;脊髓、脑干病变≥2个;幕上病灶负荷大等条件患者,需要密切监测,警惕疾病进展可能^[16]。

MS 的诊断

一、诊断

MS 的诊断遵循 2017 版 McDonald 诊断标准^[17](表1)。

2017 年版 McDonald 诊断标准较 2010 年标准进行了以下更改:建议对于典型 CIS 患者,满足临床或 MRI 的空间多发标准,且临床无其他合理解释,脑脊液中出现 OCB 阳性即可诊断 MS;症状性和无症状性病变均可用于证明幕上、幕下或脊髓综合征患者空间多发或时间多发;皮质病变可用于证明空间多发。该标准旨在促进 MS 的早期诊断。

注意事项^[17]:(1)需要认识到 McDonald 标准不是为了区分 MS 和其他疾病而制定的,而是为了在

其他诊断被认为不太可能的情况下,在具有典型 CIS 的患者中识别 MS 或其他疾病的高度可能性。(2)作出 MS 可靠诊断或替代诊断应基于具有 MS 相关专业知识的临床医生综合患者病史、检查结果、影像学 and 实验室证据,除证实空间多发和时间多发以外,必须对临床数据、影像学表现和检测结果进行严谨的解释。(3)在没有明确的典型 CIS 的情况下,应谨慎作出 MS 的诊断,并应通过临床和影像学随访来进一步确诊。在这种情况下,临床医生应考虑推迟作出明确诊断并启用长期疾病修正治疗,等待更长时间的随访以积累支持诊断的额外证据。(4)如历史事件缺乏当时发作或当前客观证据进行佐证,应更为谨慎认定为临床发作。(5)亚洲人群患病率相对较低,为了明确诊断,应在以下情况下,建议额外的辅助检查,包括脊髓 MRI 或脑脊液检查:①支持 MS 诊断的临床和脑部 MRI 证据不充分,尤其是考虑开始长期 DMT 治疗时;②出现典型 CIS 以外的表现,包括发病时病程进展的患者(PPMS);③出现非典型 MS 的临床、影像学或实验室特征;④MS 不太常见的人群(例如儿童、老年人)。

二、儿童 MS

2017 年 McDonald 诊断标准同样适用于 11 岁及以上的儿童。儿童 MS 中 95% 为 RRMS, 80% 与成人 MS 特点相似,相关空间多发和时间多发标准同样适用;但 15%~20% 的儿童 MS, 尤其是小于 11 岁的患儿,疾病首次发作类似于急性脑病或急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)过程,所有 MS 患儿中 10%~15% 可有长节段脊髓炎的表现,推荐对患儿进行动态 MRI 随访,当观察到新的、非 ADEM 样发作方可诊断 MS^[18]。

三、放射学孤立综合征(radiologically isolated syndrome, RIS)

患者无神经系统临床表现, MRI 高度提示 MS 可能,同时缺乏任何其他可能的放射学病变解释,则可考虑为 RIS。推荐对 RIS 患者进行临床和影像学(脑和脊髓 MRI)定期随访。约 1/3 的 RIS 患者发病后 5 年内能够诊断 MS, 且通常为 RRMS^[18-21]。目前不推荐在首次脱髓鞘临床事件发生之前开始 DMT 治疗。

四、辅助检查

MS 的诊断具有挑战性,目前尚无特异性的诊断标志物,需要结合临床及各种辅助检查的支持。

1. MRI: MRI 是目前 MS 最可靠的辅助诊断工

表 1 2017 年版 McDonald 诊断标准^[17]
Table 1 2017 McDonald Diagnostic Standards^[17]

临床表现	诊断 MS 所需辅助指标
≥2 次发作;有 ≥2 个以上客观临床证据的病变	无 ^b
≥2 次发作;1 个(并且有明确的历史证据证明以往的发作涉及特定解剖部位的一个病灶) ^a	无 ^b
≥2 次发作;具有 1 个病变的客观临床证据	通过不同 CNS 部位的临床发作或 MRI 检查证明了空间多发
1 次发作;具有 ≥2 个病变的客观临床证据	通过额外的临床发作或 MRI 检查证明了时间多发,或具有 OCB 的证据 ^c
有 1 次发作;存在 1 个病变的客观临床证据	通过不同 CNS 部位的临床发作或 MRI 检查证明了空间多发,并且通过额外的临床发作,或 MRI 检查证明了时间多发或具有 OCB 的证据 ^c
提示 MS 的隐匿的神经功能障碍进展(原发进展型 MS)	疾病进展 1 年(回顾性或前瞻性确定)同时具有下列 3 项标准的 2 项: (1)脑病变的空间多发证据;MS 特征性的病变区域(脑室周围、皮质/近皮质或幕下)内 ≥1 个 T ₂ 像上病变;(2)脊髓病变的空间多发证据:脊髓 ≥2 个 T ₂ 像上病变;(3)脑脊液阳性(等电聚焦电泳显示 OCB)

注:如果患者满足 2017 年 McDonald 标准,并且临床表现没有更符合其他疾病诊断的解释,则诊断为多发性硬化(MS);如有因孤立综合征(CIS)怀疑为 MS,但并不完全满足 2017 年 McDonald 标准,则诊断为可能的 MS;如果评估中出现了另一个可以更好解释临床表现的诊断,则排除 MS 诊断。^a基于客观的 2 次发作的临床发现作出诊断是最保险的。在没有记录在案的客观神经系统发现的情况下,既往 1 次发作的合理历史证据可以包括具有症状的历史事件,以及先前炎性脱髓鞘发作的演变特征;但至少应有 1 次发作必须得到客观结果的支持。如没有神经系统残余客观证据,诊断需要谨慎。^b不需要额外的检测来证明空间多发和时间多发。除非磁共振成像(MRI)不能完成,否则所有考虑诊断为 MS 的患者均应该接受脑部 MRI 检查。此外,临床证据不足而 MRI 提示 MS,具有典型 CIS 以外的表现或具有非典型特征的患者,应考虑脊髓 MRI 或脑脊液检查,如果完成影像学或其他检查(如脑脊液)且结果为阴性,则需要谨慎作出 MS 诊断,并且应该考虑其他可替代的诊断。^c尽管脑脊液特异性寡克隆区带(OCB)阳性本身并未体现出时间多发,但可以作为这项表现的替代指标。CNS:中枢神经系统

具,经典区域的病变特征以及空间多发和时间多发证据成为 MS 诊断与鉴别诊断过程中的重要依据。

空间多发:指累及不同部位的临床或影像证据,空间多发的 MRI 证据为:脑室周围,皮质/近皮质,幕下和脊髓 4 个区域中至少有 2 个区域存在 ≥1 个具有 MS 特征的 T₂WI 高信号病变。

时间多发:指发作间隔 1 个月以上的 2 次临床或者影像证据,时间多发的 MRI 证据为:对比基线 MRI,在随访 MRI 上扫描出现新的 T₂和(或)钆增强病变,或者在任何时间点同时出现钆增强和非增强病变来实现^[17]。

《多发性硬化 MRI 规范化应用专家共识》中推荐采用场强 ≥1.5 T(首选推荐 3.0 T)的 MRI 用于 MS 的诊断^[22]。优先推荐 MRI 3D 采集,建议层厚为 1 mm;2D 采集建议层厚 ≤3 mm,层间无间隔;建议行全脑 MRI,应包括尽可能多的颈髓,为了便于患者后续随访进行前后对照,建议每次采集部位一致,2D 成像沿胼胝体下缘连线采集;3D 成像重建出斜轴位图像;脊髓 MRI 推荐全脊髓扫描,但如果条件受限,至少应包含颈髓,采集位置应垂直于脊髓的矢状轴。推荐诊断 MS 的 MRI 基础序列:脑部 T₂WI、T₂FLAIR,脊髓 T₂WI、质子加权成像(proton

density weighted imaging)、短时间反转恢复(short time inversion recovery),注射对比剂前后 T₁WI 等序列。有条件的单位可选择弥散加权成像确立活动病变;双反转恢复(double inversion recovery)或相位敏感反转恢复(phase sensitive inversion recovery)序列可用于检测皮质或近皮质病变,高分辨率 T₁WI 序列可用于定量评估脑体积,磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging)可用于显示中央静脉征和顺磁性边缘病变特征等^[22]。

定期进行 MRI 随访有助于及时识别疾病活动、评估治疗效果、预测治疗反应,调整治疗策略。建议在治疗基线首次进行 MRI 扫描,考虑到不同 DMT 起效时间不同,推荐将药物起效时间点 MRI 评估作为药物疗效评估基线起点。随后依据患者临床情况每 6~12 个月进行规律随访;可参考诊断 MS 的基础推荐序列,不建议常规随访应用增强序列,如临床出现明确发作或常规序列提示可疑急性期病变,推荐加做增强扫描序列^[22]。

2. 实验室检查:(1)脑脊液常规及生化:MS 腰椎穿刺压力多为正常,脑脊液外观呈无色透明,单核细胞数可有轻中度升高,白细胞数一般不超过 50×10⁶/L,脑脊液生化葡萄糖及氯化物正常,脑脊

液蛋白轻中度升高,多在 1 g/L 以下,其中以免疫球蛋白升高为主^[23]。(2)脑脊液细胞学:可发现免疫活性细胞,如激活型淋巴细胞、浆细胞和激活型单核细胞,急性期常以小淋巴细胞为主,伴有激活型淋巴细胞和浆细胞,偶见多核细胞,是疾病活动的标志;缓解期多为激活的单核细胞和巨噬细胞,发作间期细胞学可完全正常^[23]。(3)IgG 鞘内合成:鞘内 IgG 合成的检测是临床诊断 MS 的一项重要辅助指标。MS 患者脑脊液中免疫球蛋白增加,其主要是 IgG 升高^[24]。(4)IgG 指数:IgG 指数是反映 IgG 鞘内合成的定量检测指标,70%~75% 的 MS 患者该指数增高。IgG 指数计算公式为:(脑脊液-IgG/血清-IgG)/(脑脊液-白蛋白/血清-白蛋白),其上限值为 0.7,超过该值提示 IgG 鞘内合成增加^[25-26]。判定 IgG 鞘内合成的前提是脑脊液-白蛋白/血清-白蛋白的比值正常,该比值提示血脑屏障的功能正常。病程中连续 2 次检测脑脊液-白蛋白/血清-白蛋白比值正常,而脑脊液-IgG/血清-IgG 比值增高 4 倍以上时,可确认有鞘内合成。(5)OCB:是 IgG 鞘内合成的重要定性指标,通过等电聚焦结合免疫化学检测 IgG 来分析脑脊液 OCB,脑脊液和血清样本必须同时配对分析,在 pH 值 3.0~10.0 区域,出现 2 条及以上狭窄且不连续的条带为 OCB 阳性。通常 OCB 结果可以分为 5 种模式:I 型是指正常血清和正常脑脊液,无鞘内 IgG 合成。II 型为仅在脑脊液中可见 OCB(存在鞘内 IgG 合成),而血清正常。III 型为血清和脑脊液中均见 OCB,但脑脊液中出现血清中不存在的、额外的 OCB 条带(存在鞘内 IgG 合成)。IV 型是指血清和脑脊液中存在对称性分开的 OCB 条带(对称模式,没有鞘内 IgG 合成)。V 型为单克隆条带,分别在血清和脑脊液中出现对称性密集的条带(无鞘内 IgG 合成)。IV 型和 V 型区带需要结合血脑屏障及临床疾病分析其意义^[27]。60%~95% 的 MS 患者可在脑脊液中检出。II 型、III 型 OCB 阳性,支持 MS 诊断^[24, 28-29]。

推荐意见:对于临床怀疑 MS 患者,需尽早完善脑脊液常规、生化、细胞学、IgG 合成率及 OCB 等常规及免疫相关检测项目。同时应该完善血清或脑脊液水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)-IgG 及髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)-IgG 筛查以鉴别。

3. 其他辅助检查:(1)视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP):P100 潜伏期延长提示可能脱髓鞘,波幅降低提示可能轴索损伤,VEP 可帮助

发现临床及亚临床病变;但是受很多因素影响,缺乏疾病特异性。(2)光学相干断层扫描(optic coherence tomography, OCT):通过视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer)厚度来反映神经轴索损伤程度。OCT 有助于帮助评价临床及亚临床病变,但是受很多因素影响,缺乏疾病特异性。

4. MS 的鉴别诊断:对于早期的 MS,应注意与其他临床及影像上同样具有空间多发和时间多发特点的疾病进行鉴别,尤其是具有非典型临床或 MRI 表现红旗征(red flag)的患者^[30](表 2)。尽可能完善实验室及其他相关辅助检查,排除其他更好解释临床和放射学发现的可能疾病,切忌仅凭脑室周围多发长 T₂ 信号就片面地作出 MS 的诊断。

需与 MS 鉴别的疾病包括:其他 CNS 炎性脱髓鞘病、系统性自身免疫性疾病、感染性疾病、遗传代谢性疾病、肿瘤性疾病、血管性疾病以及功能性疾病等。在中国尤其应注意排除视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders)及髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated diseases),建议进行 AQP4-IgG 及 MOG-IgG 的检测^[30]。

MS 的治疗

一、治疗原则

MS 一经明确诊断,应尽早开始 DMT 并长期维持治疗,推荐患者共同参与制定治疗决策,设立明确的治疗目标及随访计划,定期评估,在确保安全的前提下尽快达到治疗目标^[18, 31-32]。

二、治疗目标

全面控制疾病炎症活动、延缓残疾进展、改善临床症状,促进神经修复,提高生活质量。目前,国际上主要通过临床、影像、生物标志物 3 个维度定期监测评估,实现疾病无活动证据(no evidence of disease activity, NEDA),主要指标包括:临床复发(年复发率,annualized relapse rate)、CDP(EDSS 评分)、MRI(新增 T₂、钆增强或扩大 T₂ 病变)、脑容积变化减少每年 <0.4%,此外神经丝轻链(neurofilament light chain)、认知功能评估(符号数字模拟试验, symbol digit modalities test)等指标也在逐渐成为可能的观察指标^[33-34]。

三、治疗策略

首先需对 MS 患者进行充分评估,平衡安全性、

表 2 多发性硬化诊断的警示信号(红旗征)
Table 2 Warning signs of multiple sclerosis diagnosis (red flag sign)

多发性硬化诊断的红旗征
病史
系统性疾病(风湿免疫病、血液病);感染:结核分枝杆菌、人类免疫缺陷病毒、梅毒螺旋体;肿瘤:化学治疗或放射治疗史;家族史:遗传代谢相关疾病
临床表现
缺乏空间多发、时间多发;首次发病年龄≤10岁或>55岁;显著的发热、头痛,意识障碍;听力突然丧失;非盲点视野缺损;脑病症状、皮质症状(癫痫、失语、皮质盲);锥体外系症状;中枢神经系统以外受累症候
视神经
双侧受累;剧烈的眼痛;1个月内未恢复的严重的视功能障碍;葡萄膜炎;视网膜渗出或出血,严重视盘水肿和玻璃体反应
脊髓
完全横贯性损害;进行性脊髓炎;痛触觉与本体觉分离;根痛、痛性痉挛;马尾综合征;同时存在下运动神经元损害体征
脑干/小脑
急性起病,符合血管分布区;眼征具有波动性;完全的眼外肌麻痹
磁共振成像
头部:正常;缺乏多发性硬化特征区域经典病变,病灶直径<3 mm或>3 cm,明显的灰质受累,脑积水,无胼胝体或脑室周围病变,典型第三脑室周围器官受累,对称的融合白质病变,脑膜强化,所有病变同时强化,病变持续强化超过3个月,微出血等
脊髓:病变长度>3个椎体或以上的广泛病变,肿胀,横贯性损害,软脊膜强化,T ₁ WI低信号;病变符合脊髓前动脉分布区;病变持续肿胀超过3个月
脑脊液
正常;寡克隆区带缺失(采用等电聚焦技术),颅压增高,白细胞>50 g/dl,蛋白>100 mg/dl,葡萄糖及氯化物降低

注:1 g/dl=10 g/L,1 mg/dl=0.01 g/L

有效性、经济因素、药物是否可及以及个体偏好等因素后,在循证证据的基础上制定个体化治疗策略。推荐在初始DMT或转换DMT决策时引入分层治疗逻辑;首先根据疾病病程分型;其次根据疾病的炎症相关活动以及CDP(包括RAW及PIRA),分别选取有循证依据支持的药物;同时需结合药物作用机制及可能出现不良反应、患者偏好等作出个体化选择;对于高度活动性MS患者推荐早期选择更高疗效治疗策略^[32, 35-36]。

启动DMT治疗后,推荐对患者进行全程药物安全及有效评估,当出现药物不耐受;患者个人因素(妊娠、合并症等);疾病炎症活动或残疾进展未达到治疗目标:如维持治疗超过1年时,出现1次严重或≥2次复发、MRI检查发现2个或2次以上新增病变、残疾进展,可考虑转换不同作用机制DMT药物^[31-32, 35]。

四、药物的短期及长期安全性原则

DMT在应用期间需关注药物短期及长期安全性;原则上应该建立好定期安全随访机制。需重点关注有合并症的患者或个体化人群的如下几个方面:既往疾病,如肝炎、结核感染、心脏病、糖尿病等;肝肾功能、血淋巴细胞及中性粒细胞绝对计数

等;继发感染及肿瘤风险,尤其老年人、卧床患者;育龄期、妊娠期、哺乳期患者的药物禁忌。

五、MS的具体治疗方法

1.急性期治疗:治疗目标:MS的急性期治疗以减轻恶化期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为主要目标。适应证:并非所有复发均需处理。有客观神经缺损证据且提示恶化,如视力下降、运动障碍和脊髓、小脑/脑干症状等方需治疗。轻微感觉症状或无症状影像活跃可无需治疗,一般休息或对症处理后即可缓解^[37]。主要药物及用法如下。

(1)糖皮质激素(以下简称“激素”):已有的研究证实,激素治疗能促进急性发病的MS患者神经功能恢复(I级证据,A级推荐);延长激素用药对神经功能恢复无长期获益(II级证据,B级推荐)^[38]。大剂量甲泼尼龙冲击治疗(IVMP;I级证据,A级推荐)^[38]的治疗原则:一线治疗。推荐大剂量,短疗程。具体用法:①成人从1 g/d开始,静脉滴注3~4 h,共3~5 d,如临床神经功能缺损明显恢复可直接停用。如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,原则上总疗程

不超过 3~4 周。若在减量的过程中病情明确再次加重或出现新的体征和(或)出现新的 MRI 病变,可再次给予 IVMP 或改用二线治疗。②儿童按体质量予以 $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 静脉滴注 3~4 h, 1 次/d, 共 5 d, 症状完全缓解者, 可直接停用, 否则可继续给予口服醋酸泼尼松或泼尼松龙 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 每 2 日减 5 mg, 直至停用^[39]。口服激素减量过程中, 若出现新发症状, 可再次 IVMP 或给予 1 个疗程大剂量静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗^[40]。常见不良反应包括电解质紊乱, 血糖、血压、血脂异常, 上消化道出血, 骨质疏松, 股骨头坏死等。

(2) 血浆置换: 为二线治疗。急性重症或对激素治疗无效者可于起病 2~3 周内应用 5~6 d 的血浆置换(Ⅲ级证据, D 级推荐)^[38]。注意事项: 血浆置换需有创静脉置管, 应避免导管相关感染, 在置换过程中注意心脏负荷相关低血压及过敏、电解质紊乱等。

(3) IVIG: 缺乏有效证据, 仅作为一种备选治疗手段, 用于妊娠或哺乳期妇女或不能应用激素治疗的患者^[38](Ⅲ级证据, D 级推荐)。推荐用法为: 静脉滴注 $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 连续用 5 d 为 1 个疗程, 5 d 后如果无效, 则不建议患者继续使用, 如果有效但疗效不是特别满意, 则可继续每周用 1 d, 连用 3~4 周^[41]。注意事项: 应避免 IVIG 后马上进行血浆置换治疗。在治疗过程中注意心脏负荷、高血液黏稠度及过敏等。

2. 缓解期治疗(DMT): 目前经中国食品药品监督管理局批准, 国内已经上市的 DMT 药物有: 特立氟胺、盐酸芬戈莫德、西尼莫德、奥扎莫德、富马酸二甲酯、奥法妥木单抗、醋酸格拉替雷。

(1) 特立氟胺: 通过阻断嘧啶从头合成途径可逆性抑制二氢乳清酸脱氢酶, 进一步抑制活化的 T、B 淋巴细胞增殖, 同时保留保护性免疫应答^[42]。2 项关键Ⅲ期研究 TEMSO^[43-44] 及 TOWER^[45] 提示特立氟胺 14 mg 组较安慰剂组一致性显著降低年复发率(31.5%、36.3%), TOWER 中国亚组数据^[46] 显示, 特立氟胺降低年复发率高达 71.2%。TEMSO 研究提示其可显著减少 MRI 活动度, T_1 钆增强病灶数下降 80%, 病灶总体积下降 67%^[43-44], 显著减少脑容量丢失(第 1 年 36.9%; 第 2 年 30.6%)^[47]。TEMSO 核心扩展(9 年)的随访数据^[43-44] 显示所有治疗组人群 EDSS 评分平均 ≤ 2.5 分, 12 周无 CDP 进展的比率 ≤ 0.48 。PASAT-3 评分持续改善至第 252 周^[48]。TOPIC 研究显示特立氟胺与安慰剂相比可显著降

低 CIS 转归为 CDMS 的风险, 显著降低复发和新发 MRI 病灶的风险, 并可显著延缓脑萎缩达 43%^[49-50]。中国的真实世界研究显示特立氟胺治疗 1 年达到 NEDA3 的患者比例为 79.0%^[51], 且可显著降低患者神经丝轻链的水平^[52], 相较无 DMT 患者年复发率降低可达 73.6%, EDSS 评分从 2.09 分降至 1.77 分^[53]。

推荐意见: 适用于成人复发型 MS, 包括 CIS、RRMS 和有复发的 SPMS 患者(Ⅰ级证据, A 级推荐)。推荐用法: 14 mg, 口服, 1 次/d。常见不良反应: 头痛、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高、腹泻、头发变薄。推荐定期监测 ALT 水平, 若重复检查证实血清转氨酶 $\geq$ 正常 3 倍建议停药, 考来烯胺和活性炭粉末口服可加速药物消除(洗脱)。

(2) 盐酸芬戈莫德: 芬戈莫德为鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)受体调节剂, 通过结合于淋巴细胞表面的 S1P 受体使其保留于淋巴结而发挥作用^[54]。3 项关键的Ⅲ期药物研究中, FREEDOMS 研究结果提示芬戈莫德组较安慰剂组显著减少年复发率(55%), 显著降低 3 个月和 6 个月时的 CDP(30% 和 37%), 降低钆增强病灶数(82%), 降低新发或扩大的 T_2 病灶数(74%), 降低脑容量丢失风险(36%)^[55]。长达 14 年的 LONGTERMS 研究结果显示, 治疗 10 年后, 46% 的患者无复发, 96% 和 68% 的患者 EDSS 评分分别维持在 7 分和 4 分以下^[56]。针对 10~17 岁儿童患者的 PARADIGMS 研究结果提示芬戈莫德组较干扰素 β -1a 组能显著降低年复发率(82%), 减少 6 个月时的 CDP 风险(80.2%), 减少钆增强新发病灶数(66%), 降低脑容量丢失风险(40%)^[57-58]。

推荐意见: 适用于成人和 10 岁及以上且体重超过 40 kg 的儿童复发型 MS, 包括 CIS、RRMS 和有复发的 SPMS 患者(Ⅰ级证据, A 级推荐)。推荐用法: 0.5 mg, 口服, 1 次/d。起始治疗的患者和停药超过 14 d 后重新开始治疗的患者均需要进行首次用药 6 h 心电监测。常见不良反应: 流感、鼻窦炎、头痛、高血压、咳嗽、腹泻、背痛和肝酶升高、疱疹病毒感染、支气管炎等, 在儿童中的安全性特征与成人患者相似。推荐定期监测淋巴细胞计数、氨基转移酶水平、黄斑水肿。需注意停药后有很少量病例报道疾病出现严重恶化。

(3) 西尼莫德: 西尼莫德为选择性 S1P₁/5 受体调节剂^[59], 可阻止淋巴细胞从淋巴结外排, 能穿透血脑屏障, 促进髓鞘再生, 起到神经修复作用^[60]。

一项针对 SPMS 患者的 III 期关键药物研究——EXPAND 结果提示,西尼莫德组较安慰剂组能显著降低年复发风险(55%)、6 个月时 CDP 风险(26%)、钆增强病灶数(86%)、新增或扩大 T₂ 病灶数(81%),脑容量丢失风险(23%)^[61]。进一步亚组分析结果显示,西尼莫德能降低患者 6 个月时确认的认知障碍风险(21%)^[62]。在扩展研究中,西尼莫德持续治疗组较从安慰剂转为西尼莫德组 6 个月时确认的残疾进展风险(22.3%)、年复发风险(52%)、6 个月时确认的认知恶化风险(23%)均有降低^[63]。

推荐意见:适用于成人复发型 MS,包括 CIS、RRMS 和活动性 SPMS 患者(I 级证据,A 级推荐)。推荐用法:根据 CYP2C9 基因型决定维持剂量。对于携带 CYP2C9*1*1 或*2*2 基因型的患者,维持剂量为 2 mg/d;对于携带 CYP2C9*1*3 或*2*3 基因型的患者,维持剂量为 1 mg/d;对于携带 CYP2C9*3*3 基因型的患者,禁用西尼莫德。开始服药时应进行 4~5 d 的剂量滴定,推荐每天早晨空腹或进食状态下服用 1 次。常见不良反应:头痛、高血压和氨基转移酶升高。推荐定期监测淋巴细胞计数、氨基转移酶水平、黄斑水肿。鉴于芬戈莫德停药后有很少量病例报道疾病出现严重恶化,需注意本药停药后出现严重恶化的可能性。

(4) 奥扎莫德:奥扎莫德为高选择性 S1P1 和 5 受体调节剂,阻止淋巴细胞从淋巴结外排,并能透过血脑屏障,直接发挥神经保护作用^[64]。2 项关键 III 期药物研究——SUNBEAM 研究和 RADIANCE 研究的结果显示,奥扎莫德组较干扰素 β-1a 组一致性显著降低年复发率、MRI 活动病灶数,同时也降低了全脑容量丢失(31%、26%)、皮质灰质容量丢失(84%、60%)和丘脑容量丢失(32%、27%)^[65-66]。DAYBREAK 扩展研究结果显示,奥扎莫德长期治疗组年复发率持续降低至 0.093,88.6% 的患者无 6 个月确认的残疾进展,83.4% 的患者年化脑容量丢失率≤0.4%,77% 的患者认知功能改善或保持稳定^[67]。

推荐意见:适用于成人复发型 MS,包括 CIS、RRMS 和活动性 SPMS 患者(I 级证据,A 级推荐)。推荐用法:第 1~4 天 0.23 mg,口服,1 次/d;第 5~7 天 0.46 mg,口服,1 次/d;第 8 天及之后 0.92 mg,口服,1 次/d。常见不良反应:鼻咽炎、转氨酶升高。重度肝损伤患者不应给予奥扎莫德治疗。开始治疗前,需要进行心电图、全血细胞计数和肝功能等检查,无需基因检测。无心脏异常,无需首剂给药监测。

使用后建议定期监测淋巴细胞计数、氨基转移酶水平,有视觉症状患者需监测黄斑水肿。

(5) 富马酸二甲酯:富马酸二甲酯主要通过激活 Nrf2 通路发挥免疫调节和细胞保护作用,包括调节细胞因子表达和免疫细胞亚型,以及对抗氧化应激损伤^[35]。2 项关键 III 期药物研究——DEFINE 研究和 CONFIRM 研究的结果提示,富马酸二甲酯组较安慰剂组一致性显著降低年复发率(49%)、3 个月时确认残疾进展风险(32%)、新发或扩大的 T₂ 病灶平均数量(78%)、钆增强病灶数(83%)和新发的非增强 T₁ 低信号病灶(65%)^[68-70]。长达 13 年的扩展研究——ENDORSE 研究结果提示,持续富马酸二甲酯治疗组年复发率为 0.143,72% 的患者超过 10 年未出现 6 个月的 CDP^[71]。

推荐意见:成人复发型 MS,包括 CIS、RRMS 和有复发的 SPMS 患者(I 级证据,A 级推荐)。推荐用法:起始剂量为 120 mg,口服,2 次/d;7 d 后,剂量增加至 240 mg,口服,2 次/d,并维持。常见不良反应:潮红、腹痛、腹泻和恶心。推荐定期监测淋巴细胞计数、氨基转移酶。

(6) 奥法妥木单抗:奥法妥木单抗为全人源抗 CD20 单克隆抗体(IgG1),通过抗体依赖性细胞和补体介导的溶解作用,选择性清除 CD20 阳性 B 淋巴细胞^[72]。2 项关键 III 期药物研究——ASCLEPIOS I 和 II 的结果显示,奥法妥木单抗组较特立氟胺组能一致性显著降低年复发率(51% 和 59%)、钆增强病灶数(98% 和 94%)、新发或扩大的 T₂ 病灶数(82% 和 85%)以及 3 个月时的 CDP 风险 34%^[73];治疗第 2 年,近 88% 的患者实现 NEDA3^[74]。在新诊断患者中,治疗第 2 年超过 90% 的患者实现 NEDA3,较特立氟胺组 OR 值为 14.68,年化脑容量丢失率仅为 0.3%,6 个月 CDP 风险较特立氟胺降低 46%^[74],3.5 年安全性随访研究显示患者平均血清 IgG 水平保持稳定,IgM 平均水平仍高于正常值下限^[75]。

推荐意见:适用于成人复发型 MS,包括 CIS、RRMS 和有复发的 SPMS 患者(I 级证据,A 级推荐)。推荐用法:在第 0、1 和 2 周皮下注射 20 mg;从第 4 周开始皮下注射 20 mg,每 28 天 1 次。常见不良反应:上呼吸道感染、注射相关反应和注射部位反应。在首次使用奥法妥木单抗之前推荐进行乙肝病毒筛查,检测免疫球蛋白,完成疫苗接种。

(7) 醋酸格拉替雷:醋酸格拉替雷同时具有外周及中枢免疫调节作用,通过将促炎 Th1 细胞转化

为抗炎 Th2 细胞,即“旁观者抑制(bystander suppression)”,发挥抗炎作用,同时可促进神经营养因子分泌,发挥神经保护作用,促进髓鞘修复及再生^[76-77]。一项关键Ⅲ期研究——PreCISe 研究的结果显示,醋酸格拉替雷可显著降低 CIS 患者转归为 CDMS 的风险(45%),有效延迟转归时间^[78]。一项针对亚洲人群的研究结果显示,醋酸格拉替雷能显著降低 RRMS 患者年复发率(42%),治疗后新发钆增强 T₁ 病灶数减少 65.66%^[79]。GALA 研究结果证实,醋酸格拉替雷 40 mg/ml,3 次/周也可显著降低 RRMS 患者年复发率(34%),明显减少钆增强 T₁ 病灶数(44.8%)和新发/新扩大 T₂ 病灶数(34.7%)^[80]。另外有研究者观察到,醋酸格拉替雷在 1~3 年的治疗过程中,可有效减缓患者脑萎缩,使脑体积和灰质体积损失显著减少^[81]。Ⅲ期拓展研究随访长达 27 年^[82],其结果显示,仍有 40.3% 患者 EDSS 评分改善或维持稳定,长期安全性和耐受性良好,未出现新的安全性问题。醋酸格拉替雷是目前唯一获批(欧盟)可用于妊娠和哺乳期女性患者的 DMT 药物,也是唯一 FDA 批准为 B 级(动物研究无风险或孕妇对照研究无风险)的 DMT 药物^[83]。

推荐意见:适用于成人复发型 MS,包括 CIS、RRMS 和有复发的 SPMS 患者(Ⅰ级证据,A 级推荐)^[83]。推荐用法:2 种剂型,分别为 20 mg,1 次/d 或 40 mg,3 次/周,皮下注射。常见不良反应:注射部位反应。最常见的注射部位反应为红斑、疼痛、肿块、瘙痒、水肿、炎症和超敏反应。推荐定期监测淋巴细胞计数、氨基转移酶。

(8)米托蒽醌:米托蒽醌可通过阻断 DNA 合成、复制、转录及抑制Ⅱ型拓扑异构酶活性对 DNA 产生影响,进而抑制单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、辅助性 T 细胞等免疫细胞的免疫活性及抗原递呈效果,进而达到降低自身免疫对 CNS 轴突髓鞘的攻击及损伤,发挥治疗效果^[84]。

推荐意见:几项研究结果证实,米托蒽醌治疗可以减少 RRMS 患者的复发率(Ⅱ级证据,B 级推荐);延缓 RRMS、SPMS 和 PRMS 患者的疾病进展(Ⅲ级证据,C 级推荐),但由于其严重的心脏毒性和白血病等不良反应,建议用于快速进展、其他治疗无效的患者(Ⅲ级证据,C 级推荐)^[85-89]。推荐用法:每平方米体表面积 8~12 mg,静脉注射,每 3 个月 1 次,终身总累积剂量限制在每平方米体表面积 104 mg 以下,疗程不宜超过 2 年。主要不良反应为心脏毒性和白血病,2010 年一项系统性综述结果

显示应用米托蒽醌治疗后,心脏收缩功能障碍、心力衰竭和急性白血病的发生风险分别为 12.0%、0.4%、0.8%^[90]。使用时应注意监测其心脏毒性,每次注射前应检测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),若 LVEF<50% 或较前显著下降,应停用米托蒽醌。此外,因米托蒽醌的心脏毒性有迟发效应,整个疗程结束后,也应定期监测 LVEF。

3.妊娠期和哺乳期治疗:不反对适龄 MS 患者计划妊娠,但需充分评估 DMT 治疗获益及风险^[18, 91]。有证据表明妊娠前疾病稳定患者与妊娠良好结局相关。对于病情持续高度活跃的患者,应先积极控制疾病,可适当推迟妊娠计划^[92-93]。妊娠期间应用醋酸格拉替雷是安全的^[18, 31-32, 83, 94]。产后 1~6 个月,MS 进入较为活跃阶段,应尽早开始或维持 DMT,以预防复发^[94]。在妊娠期进行磁共振平扫、针对复发相关甲泼尼龙冲击治疗及 IVIG 治疗是安全的^[22, 91, 95]。

4.对症治疗:在 MS 的治疗过程中,症状管理是 MS 治疗不可或缺的一部分,对症治疗应将药物治疗和非药物治疗相结合。现将 MS 常见症状及相应的对症治疗方式归纳为表 3^[96-97]。

MS 最普遍的症状之一是步行障碍,对于患者日常生活有巨大影响^[98-99],可表现为行走速度降低、行走耐力下降、和(或)行走或站立时姿势稳定性变差。非药物康复方法包括运动训练、理疗和步态训练,可以通过中枢和外周机制促进步行能力改变^[98]。氨吡啶是唯一获批用于改善 MS 步行障碍的药物。氨吡啶可通过阻断钾通道恢复脱髓鞘神经纤维的信号传导^[100-101]。多项临床研究结果已证实,氨吡啶治疗可显著改善 MS 患者运动功能障碍,显著提高患者步行速度,使 25 英尺步行试验的步行速度显著改善^[102]。

5.康复治疗及生活指导:MS 患者的康复治疗至关重要。伴有肢体、语言、吞咽等功能障碍的患者应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复训练。推荐医务工作者对患者及亲属进行宣教指导,提高对疾病的认识。强调早期干预、早期治疗的必要性,合理交代病情及预后,增加患者治疗疾病的信心,提高治疗的依从性。此外还应在遗传、婚姻、妊娠、饮食、心理及用药等生活的各个方面提供合理建议,包括预防接种咨询、避免过热的热水澡和强烈阳光下高温暴晒、保持心情愉快、不吸烟、作息规律、适量运动、补充维生素 D 等。

表3 多发性硬化患者常见症状及相应的对症治疗方法

症状	药物治疗	非药物治疗
痉挛	卡马西平、巴氯芬、替扎尼定、加巴喷汀(特别对于相关肌痉挛)	运动、理疗、水疗
慢性疼痛、感觉异常	神经性疼痛:阿米替林、普瑞巴林、度洛西汀、加巴喷汀 三叉神经痛:一线:卡马西平、奥卡西平;二线:拉莫三嗪、加巴喷汀、普瑞巴林、巴氯芬 肌肉骨骼痛:常用镇痛方法、巴氯芬(如痉挛)	理疗、手术治疗三叉神经痛
疲劳(患者较明显的症状)	金刚烷胺、莫达非尼	运动、认知行为疗法、职业疗法、能量管理、有氧训练
步行能力受损	氨吡啶	运动、理疗
共济失调和震颤	盐酸苯海索、盐酸阿罗洛尔、心得安、氯硝西洋;肉毒杆菌毒素注射(如局部、肢体震颤)	理疗、手术治疗
膀胱功能障碍	膀胱过度活动症:奥昔布宁、托特罗定、索利那新	间歇性自我导尿、留置导管和耻骨上导管(排空困难)、手术治疗(保守措施失败)
性功能障碍	一线:西地那非 二线:尿道内前列地尔	认知行为疗法(如有潜在抑郁症)、盆底理疗(女性性功能障碍,单独或与电刺激或经皮胫神经刺激联合)
肠道功能障碍	便秘可选用轻泻剂、直肠兴奋剂(栓剂、灌肠剂)、灌肠	便秘可进行腹部按摩、生物反馈再训练 失禁可盆底理疗、生物反馈再训练、灌肠或直肠灌洗及手术治疗
抑郁和情绪不稳	抗抑郁药(5-羟色胺再摄取抑制剂或去甲肾上腺素再摄取抑制剂)、阿米替林(情绪不稳)、右美沙芬和奎尼丁(假性延髓症状)	认知行为疗法(抑郁症)
认知障碍	胆碱酯酶抑制剂	认知康复、行为干预、职业疗法

本指南的推荐等级和证据级别见表4。

执笔 黄德晖(解放军总医院第一医学中心)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)

专家委员会成员(按姓名拼音顺序排序) 卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、常婷(空军军医大学唐都医院)、陈晟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、成江(宁夏医科大学总医院)、段瑞生(山东第一医科大学第一附属医院)、冯慧宇(中山大学附属第一医院)、冯娟(中国医科大学附属盛京医院)、付莹(福建医科大学附属第一医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郝峻巍

(首都医科大学宣武医院)、侯世芳(北京医院 国家老年医学中心)、黄德晖(解放军总医院第一医学中心)、金涛(吉林大学白求恩第一医院)、金薇娜(国家神经系统疾病临床医学研究中心)、李春阳(内蒙古医科大学附属医院)、李晓玲(兰州大学第二医院)、刘洪波(郑州大学第一附属医院)、刘建国(解放军总医院第六医学中心)、刘明媛(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、龙友明(广州医科大学附属第二医院)、马洪山(大同市第三人民医院)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、邱伟(中山大学附属第三医院)、全超(复旦大学附属华山医院)、施福东(首都医科大学附属

表4 本指南的推荐等级和证据级别

证据级别	推荐等级
I 级证据:来自至少1个设计良好的随机对照临床试验中的证据	A 级推荐:良好的科学证据提示该医疗行为带来的获益实质性地超过其潜在的风险。临床医生应当对适用的患者告知或提供该医疗行为
II 1 级证据:来自设计良好的非随机对照试验中的证据	B 级推荐:至少是较好的科学证据提示该医疗行为带来的获益超过其潜在的风险。临床医生应对适用的患者讨论该医疗行为
II 2 级证据:来自设计良好的队列研究或病例对照研究(最好是多中心研究)的证据	C 级推荐:至少是尚可的科学证据提示该医疗行为能提供益处,但获益与风险十分接近,无法进行一般性推荐。临床医生不需要提供此医疗行为,除非存在某些个体性考虑
II 3 级证据:来自多个带有或不带有干预的时间序列研究的证据。非对照试验中得出的差异极为明显的结果有时也可作为这一等级的证据	D 级推荐:至少是尚可的科学证据提示该医疗行为的潜在风险超过潜在获益;临床医生不应该向无症状的患者常规实施该医疗行为
III 级证据:来自临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见	I 级推荐:该医疗行为缺乏科学证据,或证据质量低下,或相互冲突,例如风险与获益无法衡量和评估。临床医生应当帮助患者理解该医疗行为存在的不确定性

北京天坛医院 神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心)、檀国军(河北医科大学第二医院)、唐玉兰(广西医科大学第一附属医院)、汪鸿浩(广州市第一人民医院)、王化冰(首都医科大学附属北京天坛医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王胜军(山东大学齐鲁医院)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)、徐竹(贵州医科大学附属医院)、杨春生(天津医科大学总医院)、杨春晓(哈尔滨医科大学附属第二医院)、杨欢(中南大学湘雅医院)、张存金(四川省人民医院)、张美妮(山西医科大学第一医院)、张勤(四川大学华西医院)、张旭(温州医科大学附属第一医院)、赵奕楠(中国医科大学附属第一医院)、周官恩(天津市环湖医院)

指南特邀评审专家 董会卿(首都医科大学宣武医院)、杨丽(天津医科大学总医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、薛群(苏州大学附属第一医院)、冯金洲(重庆医科大学附属第一医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability[J]. *Brain*, 1989, 112(Pt 1): 133-146. DOI: 10.1093/brain/112.1.133.
- [2] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course[J]. *Brain*, 1989, 112(Pt 6): 1419-1428. DOI: 10.1093/brain/112.6.1419.
- [3] Compston DA. *McAlpine's multiple sclerosis*[M]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2006: 287-346.
- [4] Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(9): 1905-1922. DOI: 10.1002/acn3.50862.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2020.100010.
- [6] 国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部, 等. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. [2018-05-11]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm. National Health Commission, Ministry of Science and Technology, Ministry of Industry and Information Technology, et al. Notice on the publication of the first list of rare diseases[EB/OL]. [2018-05-11]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.
- [7] Zivadinov R, Alexander SJ, Minagar A. Vascular pathology of multiple sclerosis[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(8): 735-737. DOI: 10.1179/0161641212Z.0000000000114.
- [8] Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(11): 647-656. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.168.
- [9] Filippi M, Preziosa P, Langdon D, et al. Identifying progression in multiple sclerosis: new perspectives[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 438-452. DOI: 10.1002/ana.25808.
- [10] Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS' [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864211066751. DOI: 10.1177/17562864211066751.
- [11] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions[J]. *Neurology*, 2014, 83(3): 278-286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- [12] Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T-2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 3): 808-817. DOI: 10.1093/brain/awm329.
- [13] Kolčava J, Kočica J, Hulová M, et al. Conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a prospective study[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 44: 102262. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102262.
- [14] Sharmin S, Bovis F, Malpas C, et al. Confirmed disability progression as a marker of permanent disability in multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(8): 2321-2334. DOI: 10.1111/ene.15406.
- [15] Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(9): 1132-1140. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1568.
- [16] Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: an update[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 30: 215-224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039.
- [17] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [18] 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: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.06.001. Branch of Neuroimmunity, Chinese Society of Immunology, Chinese Society of Neuroimmunology. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of multiple sclerosis (2018 edition)[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2018, 25(6): 387-394. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.06.001.
- [19] Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria[J]. *Brain*, 2023, 146(8): 3431-3443. DOI: 10.1093/brain/awad073.
- [20] 贾燕, 赵代弟, 李宏增, 等. 放射学孤立综合征转归危险因素及临床管理的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(5): 578-582. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221027-00803. Jia Y, Zhao DD, Li HZ, et al. Research progress on risk factors for radiologically isolated syndrome conversion and its clinical management[J]. *Chin J Neurol*, 2023, 56(5): 578-582. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221027-00803.
- [21] Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90509. DOI: 10.1371/journal.pone.0090509.
- [22] 中华医学会放射学分会磁共振学组, 中国医师协会神经内科医师分会. 多发性硬化 MRI 规范化应用专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2023, 57(6): 592-599. DOI: 10.3760/cma.j.

- cn112149-20230404-00260.
MR Group of Chinese Society of Radiology Chinese Medical Association Chinese Neurology Association of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the use of MRI in multiple sclerosis[J]. Chin J Radiol, 2023, 57(6): 592-599. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20230404-00260.
- [23] Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, et al. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 726. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00726.
- [24] Bonnan M. Intrathecal IgG synthesis: a resistant and valuable target for future multiple sclerosis treatments[J]. Mult Scler Int, 2015, 2015: 296184. DOI: 10.1155/2015/296184.
- [25] Shaw F, Chadwick C. The diagnostic utility of IgG index and oligoclonal bands for multiple sclerosis in a neurology hospital patient population[J]. Ann Clin Biochem, 2023: 45632231179618. DOI: 10.1177/00045632231179618.
- [26] Zheng Y, Cai MT, Yang F, et al. IgG index revisited: diagnostic utility and prognostic value in multiple sclerosis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1799. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01799.
- [27] 刘小妮, 陈向军, 孙晓渤, 等. 脑脊液免疫球蛋白 G 寡克隆区带的实验室检测标准流程建立和一致性验证[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(31): 2465-2470. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201127-03210.
- Liu XN, Chen XJ, Sun XB, et al. Establishment and consistency verification of the standard operation procedure for laboratory detection of immunoglobulin G oligoclonal bands in cerebrospinal fluid[J]. Natl Med J China, 2021, 101(31): 2465-2470. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201127-03210.
- [28] Lu T, Zhao L, Sun X, et al. Comparison of multiple sclerosis patients with and without oligoclonal IgG bands in South China[J]. J Clin Neurosci, 2019, 66: 51-55. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.05.025.
- [29] Jin H, Lu Q, Gao F, et al. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review[J]. Ann Transl Med, 2023, 11(7): 282. DOI: 10.21037/atm-21-3073.
- [30] Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 37: 101459. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101459.
- [31] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2018, 24(2): 96-120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
- [32] Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2018, 90(17): 777-788. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005347.
- [33] 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. DOI: 10.1177/1352458517703193.
- [34] Mayssam EN, Eid C, Khoury SJ, et al. "No evidence of disease activity": is it an aspirational therapeutic goal in multiple sclerosis? [J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 40: 101935. DOI: 10.1016/j.msard.2020.101935.
- [35] Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper) [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2021, 14: 17562864211039648. DOI: 10.1177/17562864211039648.
- [36] Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(5): 287-300. DOI: 10.1038/s41582-019-0170-8.
- [37] Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 95(1): 32-44. DOI: 10.1038/clpt.2013.196.
- [38] Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis[J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(6): 611-621. DOI: 10.1185/03007995.2013.787979.
- [39] Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists[J]. J Child Neurol, 2011, 26(6): 675-682. DOI: 10.1177/0883073810395141.
- [40] Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2004, 4(3): 245-252. DOI: 10.1007/s11910-004-0045-1.
- [41] Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases[J]. Eur J Neurol, 2008, 15(9): 893-908. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x.
- [42] 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.
- [43] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.
- [44] 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002441.
- [45] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
- [46] Qiu W, Huang DH, Hou SF, et al. Efficacy and safety of teriflunomide in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis: a subgroup analysis of the phase 3 TOWER Study[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(23): 2776-2784. DOI: 10.4103/0366-6999.246067.
- [47] Radue EW, Sprenger T, Gaetano L, et al. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: a reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017, 4(5): e390. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000390.
- [48] 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.
- [49] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
- [50] Zivadinov R, Dwyer MG, Carl E, et al. Slowing of brain atrophy with teriflunomide and delayed conversion to clinically definite MS[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420970754. DOI: 10.1177/1756286420970754.
- [51] 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.
- [52] Zhou R, Li H, Yang H, et al. Serological markers exploration and real-world effectiveness and safety of teriflunomide in south Chinese patients with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 58: 103446. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103446.
- [53] Bu B, Quan C, Li W, et al. The effectiveness of teriflunomide in patients with multiple sclerosis in China: a real-world comparison to no DMT treatment in the first year after diagnosis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16: 17562864231181170. DOI: 10.1177/17562864231181170.
- [54] McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions[J]. *Lancet*, 2021, 398(10306): 1184-1194. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00244-0.
- [55] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(5): 387-401. DOI: 10.1056/NEJMoa0909494.
- [56] Cohen JA, Tenenbaum N, Bhatt A, et al. Extended treatment with fingolimod for relapsing multiple sclerosis: the 14-year LONGTERMS study results[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419878324. DOI: 10.1177/1756286419878324.
- [57] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1800149.
- [58] Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIG MS study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(5): 483-492. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322138.
- [59] Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(3): 333-337. DOI: 10.1021/ml300396r.
- [60] Mannioui A, Vauzanges Q, Fini JB, et al. The *Xenopus* tadpole: an *in vivo* model to screen drugs favoring remyelination[J]. *Mult Scler*, 2018, 24(11): 1421-1432. DOI: 10.1177/1352458517721355.
- [61] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
- [62] Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses[J]. *Neurology*, 2021, 96(3): e376-e386. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011275.
- [63] Cree BA, Arnold DL, Fox RJ, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(10): 1591-1605. DOI: 10.1177/13524585221083194.
- [64] Fronza M, Loreface L, Frau J, et al. An overview of the efficacy and safety of ozanimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 1993-2004. DOI: 10.2147/DDDT.S240861.
- [65] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X.
- [66] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.
- [67] Cree BA, Selmaj KW, 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. DOI: 10.1177/13524585221102584.
- [68] Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(2): 103-118. DOI: 10.1002/acn3.148.
- [69] 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: 1098-1107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287.
- [70] 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: 1087-1097. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328.
- [71] 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. DOI: 10.1177/13524585211037909.
- [72] Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A milestone in multiple sclerosis therapy: monoclonal antibodies against CD20-Yet progress continues[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1602-1622. DOI: 10.1007/s13311-021-01048-z.
- [73] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1917246.
- [74] 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.
- [75] 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. DOI: 10.1177/13524585221079731.
- [76] Babaesfahani A, Bajaj T. Glatiramer[M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022[2023-01-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541007/>.
- [77] Prod'homme T, Zamvil SS. The evolving mechanisms of action of glatiramer acetate[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9(2): a029249. DOI: 10.1101/cshperspect.a029249.
- [78] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61259-9.
- [79] Yamamura T, Ashtamker N, Ladkani D, et al. Once-daily glatiramer acetate decreases magnetic resonance imaging disease activity in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2017, 8(2): 129-137. DOI: 10.1111/cen3.12383.
- [80] Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(6): 705-713. DOI: 10.1002/ana.23938. E.
- [81] Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study[J]. *Mult Scler*, 2017, 23(6): 818-829. DOI: 10.1177/1352458516664033.
- [82] Ford CC, Cohen JA, Goodman AD, et al. Early *versus* delayed treatment with glatiramer acetate: analysis of up to 27 years of continuous follow-up in a US open-label extension study[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(11): 1729-1743. DOI: 10.1177/13524585221094239.
- [83] Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines[J]. *Pract Neurol*, 2019, 19(2): 106-114. DOI: 10.1136/practneurol-2018-002060.
- [84] Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone[J]. *Neurology*, 2004, 63(12 Suppl 6): S15-S18. DOI: 10.1212/wnl.63.12_suppl_6.s15.
- [85] Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial[J]. *Neurology*, 2005, 65(5): 690-695. DOI: 10.1212/01.wnl.0000174439.70369.7a.
- [86] Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2003, 61(10): 1332-1338. DOI: 10.1212/01.wnl.0000095425.84407.39..
- [87] Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9350): 2018-2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.
- [88] Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62(2): 112-118. DOI: 10.1136/jnnp.62.2.112.
- [89] Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome[J]. *J Neurol*, 1997, 244(3): 153-159. DOI: 10.1007/s004150050066.
- [90] Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone[J]. *Neurology*, 2011, 77(21): 1887-1895. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318238ee00.
- [91] Vukusic S, Marignier R, Ciron J, et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorders: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society[J]. *Mult Scler*, 2023, 29(1): 37-51. DOI: 10.1177/13524585221130934.
- [92] Bove RM, Houtchens MK. Pregnancy management in multiple sclerosis and other demyelinating diseases[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28(1): 12-33. DOI: 10.1212/CON.0000000000001108.
- [93] Portaccio E, Tudisco L, Pastò L, et al. Pregnancy in multiple sclerosis women with relapses in the year before conception increases the risk of long-term disability worsening[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(3): 472-479. DOI: 10.1177/13524585211023365.
- [94] Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(4): 350-366. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00426-4.
- [95] Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines[J]. *Pract Neurol*, 2019, 19(2): 106-114. DOI: 10.1136/practneurol-2018-002060.
- [96] McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(8): 765-779. DOI: 10.1001/jama.2020.26858.
- [97] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10130): 1622-1636. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
- [98] Baird JF, Sandroff BM, Motl RW. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(6): 493-502. DOI: 10.1080/14737175.2018.
- [99] Soler B, Ramari C, Valet M, et al. Clinical assessment, management, and rehabilitation of walking impairment in MS: an expert review[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(8): 875-886. DOI: 10.1080/14737175.2020.1801425.
- [100] Albrecht P, Bjørnå IK, Brassat D, et al. Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: clinical data and real-world experience. Report of an expert meeting[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418803248. DOI: 10.1177/1756286418803248.
- [101] Dunn J, Blight A. Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(7): 1415-1423. DOI: 10.1185/03007995.2011.583229.
- [102] Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9665): 732-738. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60442-6.