

# 多发性硬化诊断与治疗进展

侯世芳 刘银红 许贤豪

**【摘要】** 随着越来越多的疾病修正药物应用于临床,多发性硬化的治疗已向前迈出了可喜的一步,同时也为患者提供了更多的选择。本文重点介绍多发性硬化当前临床研究热点,包括临床表现、辅助检查、诊断标准和治疗进展等内容。

**【关键词】** 多发性硬化; 药物疗法; 综述

## Progress in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis

HOU Shi-fang, LIU Yin-hong, XU Xian-hao

Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: XU Xian-hao (Email: xuxianhao99@aliyun.com)

**【Abstract】** The growing number of disease modifying drugs (DMDs) approved for multiple sclerosis (MS) treatment is a significant step forward and provides new options for MS patients. This article summarizes the clinical research highlights of MS, including clinical manifestations, accessory examinations, diagnostic criteria and progress of treatment.

**【Key words】** Multiple sclerosis; Drug therapy; Review

多发性硬化(MS)是中枢神经系统免疫性炎性脱髓鞘疾病,临床上时间多发性 and 空间多发性是其主要特征。主要累及中青年,复发率和病残率较高,给家庭和社会带来沉重的经济压力,已受到各国政府和医药机构的高度重视。近年来,各种新的治疗手段广泛应用于临床,对降低复发率、延缓疾病进展具有积极作用,因此早期诊断和及时正规治疗对改善患者预后至关重要。

### 一、临床特征

多发性硬化呈亚急性或慢性发病,少数为急性病程。病变主要累及大脑半球白质、视神经、脊髓、脑干和小脑,首发症状为肢体无力、感觉异常、视力障碍、小脑失平衡症状与体征、眩晕、眼球运动障碍、构音障碍等。这些症状可单一或以不同组合出现,往往数日内即达高峰,导致严重瘫痪、感觉障碍,甚至失明;延髓或高位颈髓受累者可出现呼吸衰竭;疾病早期极少出现癫痫发作、失语<sup>[1]</sup>、智力减退等灰质核团受累症状,至疾病晚期可出现认知和

精神异常。约85%的患者呈复发-缓解型(RRMS),其中30%~40%于6~10年内进展为继发进展型(SPMS);有10%~15%的患者为原发进展型(PPMS)<sup>[2]</sup>;罕见进展复发型(PRMS)患者。目前,对于多发性硬化的诊断仍强调以临床为基础,结合辅助检查并排除其他疾病。因此,认识多发性硬化的疾病特点,仔细询问病史和进行细致的神经系统检查对诊断至关重要。

### 二、辅助检查

任何检查方法如能为多发性硬化提供时间多发性和空间多发性证据,均有助于诊断,常用的检查手段包括脑脊液、神经电生理学和影像学检查。

1. 脑脊液检查 一般检查项目包括颅内压、白细胞计数与分类、蛋白定量、葡萄糖和氯化物水平等。颅内压一般正常或略高,白细胞计数正常或轻度升高( $< 50 \times 10^6/L$ ),以淋巴细胞反应为主;蛋白定量正常或轻度升高,约半数患者白蛋白水平高于正常值范围;葡萄糖和氯化物水平正常。免疫学指标包括寡克隆区带(OB)、IgG指数和IgG鞘内合成率。目前,寡克隆区带仍是多发性硬化实验室检测中应用最为广泛的生物学指标<sup>[1]</sup>。脑脊液寡克隆区带阳性有助于多发性硬化的诊断,但并非特异性,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.004

作者单位:100730 卫生部北京医院神经内科

通讯作者:许贤豪(Email:xuxianhao99@aliyun.com)

其他炎症性或非炎症性疾病,例如副肿瘤综合征(NPS)、系统性红斑狼疮(SLE)、神经白塞病、干燥综合征(SS)、神经梅毒、中枢神经系统人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和神经莱姆病等亦可呈阳性。此外,寡克隆区带还有助于判断预后,脑脊液寡克隆区带阳性的临床孤立综合征(CIS)患者较阴性者更易进展为多发性硬化;有70%~90%的多发性硬化患者脑脊液IgG指数和IgG鞘内合成率升高,免疫治疗可使该项指标恢复正常,因此具有监测疗效的价值<sup>[2]</sup>。既往大多数研究证实,髓鞘碱性蛋白(MBP)在诊断多发性硬化时缺乏特异性<sup>[2]</sup>,近期的一项临床研究显示,髓鞘碱性蛋白诊断多发性硬化的灵敏度和特异度为83.70%和78.30%<sup>[3]</sup>,但其诊断多发性硬化的价值仍待进一步验证。抗髓鞘抗体,特别是髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)和髓鞘碱性蛋白抗体在多发性硬化诊断和判断预后中的作用曾经受到广泛关注,但迄今尚无定论。水通道蛋白4(AQP4)抗体主要用于鉴别多发性硬化和视神经脊髓炎(NMO),有60%~80%的视神经脊髓炎患者和5%的多发性硬化患者血清NMO-IgG呈阳性<sup>[4]</sup>。另有研究显示,血清NMO-IgG阳性的视神经脊髓炎患者对干扰素- $\beta$ (IFN- $\beta$ )治疗无效,甚至可以加重病情。因此,在一定程度上NMO-IgG有预测治疗反应的作用。

**2. MRI 检查** 在过去的30余年中,神经影像学技术飞速发展,成为中枢神经系统疾病诊断的有利工具。MRI已广泛应用于多发性硬化的临床诊断,其敏感性远超过体格检查及其他辅助检查,成为临床诊断、病情评价和疗效判断的重要佐证。特别是近年来MRI新技术的开发应用,极大地促进了多发性硬化的早期诊断。推荐尽量采用薄层扫描、层厚3 mm,尽可能扫描到大脑半球凸面皮质<sup>[5]</sup>。经典多发性硬化患者脑白质呈多发圆形或椭圆形长 $T_1$ 、长 $T_2$ 信号; $T_2$ WI可清晰显示脑白质和脊髓病变;FLAIR成像所显示的病灶较 $T_2$ WI更清晰,增强扫描有助于显示强化病灶,提供急性期病变活动的证据。具有诊断价值的MRI特征性表现为:(1) $T_1$ WI像,呈“灶中灶”现象,系指边界清楚的“黑洞”周围环绕模糊的稍高信号影,认为与脂质过氧化和巨噬细胞浸润有关。(2) $T_2$ WI像,脑室周围小的病灶长轴与侧脑室长轴垂直征象;大的病灶呈“煎蛋”样,即病灶中心明显高信号、周围环绕稍高信号;“脏白质征”,即长期或慢性多发性硬化和继发进展型多发性硬化幕

上白质脱髓鞘病灶呈弥漫性分布。(3)FLAIR成像,胼胝体呈“条纹征”、“点线征”或“Dawson手指征(Dawson's fingers sign)”,增强扫描可见“开环征(open-ring sign)”,即病灶不完全环形强化,近皮质部位不强化。脊髓MRI的特征性表现为:复发-缓解型多发性硬化常见局灶性病灶,长度小于2个椎体节段,横断面少于脊髓横截面积一半;原发进展型多发性硬化则可见较具特征性的弥漫性病灶。近年来,一些新的MRI技术也应用于多发性硬化的临床研究及诊断与治疗过程。其中,以扩散张量成像(DTI)、磁共振波谱(MRS)、磁敏感加权成像(SWI)、fMRI、双反转恢复(DIR)居多,明显提高了MRI检测多发性硬化的敏感性<sup>[6]</sup>。脊髓强化病灶明显少于脑部,然而应用3倍剂量对比剂、延迟注射后成像时间和采用超小顺磁性氧化剂等措施,能够增加脊髓病灶检出的敏感性,但FLAIR成像在检测脊髓病灶方面并无优势。

**3. 神经电生理学检查** 诱发电位可反映多种感觉运动传导通路情况,提供临床下病损证据,有助于临床诊断的确立。目前,常规检查方法包括评价视觉传导通路的视觉诱发电位(VEP)、评价脑干听觉传导通路的脑干听觉诱发电位(BAEP)和评价躯体感觉传导通路的体感诱发电位(SEP);近年来,评价锥体束功能的经颅磁刺激运动诱发电位(MEP)也在临床广泛应用。虽然,MRI检查颅内病灶较诱发电位更敏感,特别是亚临床的脑白质病变,但诱发电位检测视神经和脊髓病变的敏感性优于MRI,较MRI具有更好的临床一致性。诱发电位对脑干病变的检测也有很好的诊断价值。诱发电位对多发性硬化的诊断与鉴别诊断、疗效观察、预后判断均具有重要的辅助作用,对判断与功能相关的病灶具有较高的敏感性,特别是运动诱发电位与临床病变所导致的功能障碍和残疾具有较好的相关性<sup>[7]</sup>。

虽然,MRI和诱发电位均能提供一些临床无法获得的疾病信息,但二者不能互相替代,而且这两种检查方法也不能替代临床检查,因此不能过分夸大辅助检查的诊断价值,特别应杜绝仅凭影像学表现或脑脊液检查结果进行多发性硬化诊断的情况。

### 三、诊断标准

多发性硬化临床表现复杂多样,缺乏能够明确诊断的特异性检查项目,使临床诊断尤其是早期诊断比较困难。由于诊断技术的进步,以及对多发性硬化认识的不断提高,在不同历史时期提出了不同

的诊断标准。1983 年制定的 Poser 诊断标准<sup>[8]</sup>引入了诱发电位和脑脊液免疫学指标作为重要诊断依据,临床应用较为广泛,但是亚洲地区脑脊液寡克隆区带阳性检出率较低,对实验室确诊的和可能的多发性硬化的诊断帮助不大。目前的诊断标准采用的是临床表现与 MRI 特征,二者组成了 2001 年的 McDonald 诊断标准<sup>[9]</sup>,该标准经过两次修订(2005 和 2010 年)后得到了进一步改良,目前主要采用 2010 年修订版 McDonald 标准应用于临床诊断与治疗研究<sup>[10]</sup>。该修订版继续保留以往 McDonald 诊断标准的主要特点,更强调时间多发性和空间多发性证据仍然是多发性硬化的诊断核心,而 MRI 则有助于提供病灶的时间多发性和空间多发性证据。空间多发性要求下述 4 个典型中枢神经系统区域(脑室周围、近皮质、幕下、脊髓)中至少 2 个存在 1 个或以上病灶;时间多发性则以单次 MRI 检查强化和非强化病灶同时存在为诊断标准。新的诊断标准对 MRI 特征进行了修订,简化了对影像学 and 脑脊液的要求,增加了对儿童、亚洲和拉丁美洲等不同人群的实用性,继续肯定了脊髓病灶和脑脊液阳性对原发进展型多发性硬化的诊断价值。进一步强调鉴别诊断的重要性,只有在患者符合多发性硬化诊断标准且排除其他可以解释临床现象的疾病时方可明确诊断为多发性硬化。与以往的诊断标准相比,新的诊断标准敏感性增加而特异性无改进,更有利于早期诊断和广泛应用。

#### 四、治疗原则

多发性硬化为缓慢进行性疾病,其治疗为长期过程,由于尚无治愈方法,故提倡早期治疗:急性期治疗以减轻症状、尽快改善残疾程度为主;缓解期治疗即疾病修正治疗(DMT),以降低复发率、减少脑组织和脊髓病灶数目、延缓疾病进程,以及提高患者生活质量为主<sup>[11]</sup>。

1. 急性期治疗 有神经功能缺损客观证据的症状需早期及时治疗,如视力下降、运动障碍、小脑和脑干症状,仅出现轻微感觉症状者一般无需治疗,休息后可缓解。首选静脉注射甲泼尼龙(IVMP):剂量为 1 g 静脉滴注(1 次/d),每 3 日剂量减半直至停药,减至 64 mg 时改为口服,其中病情轻微患者可以 1 g 静脉滴注[1 次/d,×(3~7) d];活动期患者每月冲击治疗 1 次,剂量 1 g 静脉滴注(1 次/d,×3 d),2 年后改为每 6 个月冲击治疗 1 次。短期激素冲击治疗可缩短急性期神经功能损害之恢复时间,但长期疗

效尚不十分确定,规律的激素冲击治疗或许可以改善复发-缓解型多发性硬化患者长期预后(C 级推荐证据)。如果激素治疗效果不满意或不能耐受其不良反应,可以大剂量静脉注射免疫球蛋白[IVIg, 0.40 g/(kg·d)×5 d]和(或)血浆置换疗法。

2. 缓解期治疗 迄今,美国食品与药品管理局(FDA)已批准 10 种用于多发性硬化的疾病修正药物(DMDs)。其中一线药物 5 种,包括 3 种 IFN- $\beta$ : IFN- $\beta$ 1a[Avonex、利比(rebif)]和 IFN- $\beta$ 1b(倍泰龙);醋酸格列默(GA);芬戈莫德(FTY-720)。二线药物 5 种,包括那他珠单抗(natalizumab)、米托蒽醌(mitoxantrone)、特立氟胺(terifunomide)、富马酸二甲酯(DMF)和克拉屈滨(cladribine)。上述药物均能有效减少复发和残疾进展,提高患者生活质量,因此对复发-缓解型多发性硬化行免疫调节治疗是十分必要的。目前国内尚无国产原发研制的疾病修正药物上市,国家食品药品监督管理局(CFDA)先后批准引进了 IFN- $\beta$ 1a(利比)和 IFN- $\beta$ 1b(倍泰龙),更多的疾病修正药物不久将应用于国内临床。(1)IFN- $\beta$ :为较早用于治疗多发性硬化并已积累较多临床经验的疾病修正药物,其治疗多发性硬化的药理学机制尚不十分明确,一般认为与以下作用有关:下调主要组织相容性复合物 II(MHC II)类分子的表达,减少中枢神经系统抗原提呈反应;降低基质金属蛋白酶(MMPs)的分泌,保护血-脑屏障结构完整性;抑制 T 细胞增殖和单核细胞活动性,从而抑制促炎性因子的产生。其药物不良反应包括流感样症状、注射部位红肿热痛、少数患者肝酶谱升高或骨髓抑制等,多为可逆性。①IFN- $\beta$ 1b(倍泰龙)。是最早用于多发性硬化临床试验的 IFN- $\beta$ ,适应证为复发-缓解型、原发进展型多发性硬化和临床孤立综合征,是目前美国食品与药品管理局批准适应证较多的疾病修正药物,剂量为 0.25 mg 皮下注射(1 次/d)。Ⅲ期临床试验显示,治疗 2 年后复发率可下降 28%、残疾进展率减少 29%<sup>[12]</sup>。②IFN- $\beta$ 1a(Avonex)。适用于复发-缓解型多发性硬化和临床孤立综合征。其剂量为 30 mg 肌肉注射(1 次/周);治疗 2 年后复发率可以下降 32%、残疾进展率可减少 37%。③IFN- $\beta$ 1a(利比)。其适应证为复发-缓解型多发性硬化。推荐剂量为 22 或 44  $\mu$ g 皮下注射(3 次/周);治疗 2 年后复发率和残疾进展率均下降 30%。上述 3 种 IFN- $\beta$ 对多发性硬化患者复发、残疾进展和 MRI 病灶活动的影响较为相似,药物不良反

应发生率无明显不同,临床应用各具优缺点,均可作为复发-缓解型多发性硬化的一线疾病修正药物。(2)醋酸格列默:亦称考帕松(copaxone),为模拟髓鞘碱性蛋白化学成分的一线药物,可竞争性抑制髓鞘碱性蛋白等抗原与抗原呈递细胞(APC)结合,使T细胞从Th1向Th2转变,促进抗炎性因子的产生。经美国食品与药品管理局批准的适应证为临床孤立综合征和复发-缓解型多发性硬化;剂量为20 mg皮下注射(1次/d)。Ⅲ期临床试验显示,治疗2年后复发率下降29%、残疾进展率减少12%,并可有效减少T<sub>H</sub>1WI低信号病灶即“黑洞”<sup>[13]</sup>;药物不良反应轻微,主要为注射部位红肿热痛、红疹、肌肉和关节疼痛等。(3)芬戈莫德:为1-磷酸鞘氨醇(S1P)受体调节剂,可促使淋巴细胞回迁至淋巴结,远离中枢神经系统;防止淋巴细胞从淋巴结中溢出,促进修复。美国食品与药品管理局批准用于复发-缓解型多发性硬化;剂量为0.50 mg口服(1次/d)。Ⅲ期临床试验显示,治疗2年后复发率下降54%、残疾进展率减少30%<sup>[14]</sup>;主要药物不良反应包括心血管病风险、血压升高、感染、黄斑水肿、肿瘤风险、肝酶谱水平升高等。(4)米托蒽醌:为蒽环类抗肿瘤药,具有免疫抑制作用,可降低CD4<sup>+</sup>T细胞移行、减少淋巴细胞增殖和炎性因子分泌。为美国食品与药品管理局批准用于治疗难治性复发-缓解型和原发进展型多发性硬化的二线药物;剂量为12 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注(1次/3个月)。Ⅲ期临床试验显示,治疗2年后复发率下降68%、残疾进展率减少64%<sup>[15]</sup>;主要药物不良反应为心悸、室性期前收缩、充血性心力衰竭、骨髓抑制、白血病风险等。(5)那他珠单抗:为针对整合素 $\alpha$ 4亚单位的单克隆抗体,在炎性细胞黏附至血管内膜向内迁移过程中发挥重要作用,进而阻止炎症反应,为二线药物,适用于难治性复发-缓解型多发性硬化;剂量为300 mg静脉滴注(1次/4周)。Ⅲ期临床试验结果显示,治疗2年后复发率下降68%、残疾进展率减少42%<sup>[16]</sup>,疗效明显优于前文所述的3种IFN- $\beta$ 。其主要药物不良反应为进行性多灶性白质脑病,该药曾一度因不良反应严重而被停用,后因其卓越的临床疗效经再次评估后恢复上市,但须严密观察。(6)特立氟胺:为二氢乳清酸脱氢酶抑制剂,可减少DNA合成,抑制T细胞和B细胞增殖并产生细胞因子,抑制细胞间黏附分子(ICAM)的产生,是主要用于复发-缓解型多发性硬化的二线药物;剂量为7 mg口服(1次/d)。Ⅲ期临床试验显

示,治疗2年后复发率下降31%、残疾进展率减少30%<sup>[17]</sup>;常见药物不良反应为脱发、腹泻、发热、头痛、头晕,个别患者可以出现严重肝功能损害等。(7)富马酸二甲酯:可激活Nrf2通路,诱导神经细胞的直接保护应答;对抗引起神经细胞和中枢神经系统髓鞘损伤和炎症反应的氧化应激反应,是适用于复发-缓解型多发性硬化的二线药物;剂量240 mg口服(2次/d)。Ⅲ期临床试验显示,治疗2年后复发率下降53%、残疾进展率减少38%<sup>[18]</sup>;药物不良反应以感染(呼吸道或泌尿道)、胃肠道症状、淋巴细胞减少、肝酶谱升高为主。(8)克拉屈滨:为嘌呤类核苷药物,其活性代谢产物类似核苷,可干扰细胞代谢,抑制DNA合成和修复,引起淋巴细胞凋亡。美国食品与药品管理局批准的适应证为复发-缓解型多发性硬化,为二线药物;剂量为3.50 mg/kg口服(1次/d)。Ⅲ期临床试验显示,治疗2年后复发率下降58%、残疾进展率减少33%<sup>[19]</sup>;主要药物不良反应为淋巴细胞减少、带状疱疹、肿瘤风险,目前已因不良反应严重而退出市场。

一些新药和既往用于其他疾病的药物对多发性硬化的安全性和有效性目前也在评价中,例如阿仑单抗(alemtuzumab)、利妥昔单抗(rituximab)、拉喹莫德(laquinimod)和达克丽珠单抗(daclizumab)对复发-缓解型多发性硬化治疗有效,正在进行临床试验<sup>[20]</sup>。另外,Siponimod(BAF312)是一种新型1-磷酸鞘氨醇受体调节因子,可减少外周血淋巴细胞数目,作用机制与芬戈莫德相似,但不良反应较小,目前正在进行仅针对继发进展型多发性硬化的包括中国在内的全球多中心Ⅲ期临床试验,以上药物有望成为新的疾病修正药物,值得临床关注。

3. 联合治疗 联合治疗有利于减少单药治疗的不良反应,增加疗效。近年来,相继开展了一些针对多发性硬化的联合治疗研究。Edan等<sup>[21]</sup>对米托蒽醌联合甲泼尼龙与甲泼尼龙单药治疗的临床疗效进行比较,发现联合治疗组对头部新发病灶、复发率、扩展残疾状态量表(EDSS)评分等项指标的改善效果明显优于单药治疗组。其他联合治疗方案还有IFN- $\beta$ 联合那他珠单抗或硫唑嘌呤等,结果显示也优于单药治疗<sup>[22-23]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis: report from an EFNS task force.

- Eur J Neurol, 2006, 13:913-922.
- [2] Klawiter EC, Piccio L, Lyons JA, Mikesell R, O'Connor KC, Cross AH. Elevated intrathecal myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in multiple sclerosis. Arch Neurol, 2010, 67:1102-1108.
- [3] Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, Dilitz E, Deisenhammer F, Reindl M. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. N Engl J Med, 2003, 349:139-145.
- [4] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic - spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med, 2005, 202:473-477.
- [5] Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, Lee SK, Filippi M. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31:983-989.
- [6] Balashov KE, Lindzen E. Acute demyelinating lesions with restricted diffusion in multiple sclerosis. Mult Scler, 2012, 18: 1745-1753.
- [7] Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2000, 54:1720 - 1725.
- [8] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol, 1983, 13:227-231.
- [9] McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol, 2001, 50:121-127.
- [10] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol, 2011, 69:292-302.
- [11] Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. Mayo Clin Proc, 2014, 89:225-240.
- [12] The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology, 1993, 43:655-661.
- [13] Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, Kamin SS, Pachner AR, Halper J, Cook SD. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta - 1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology, 2009, 72:1976-1983.
- [14] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang - Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010, 362:387-401.
- [15] Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. Neurology, 2010, 74:1463-1470.
- [16] O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA; Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. Neurology, 2004, 62:2038-2043.
- [17] Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Kappos L, Olsson TP, Truffinet P, Wang L, D'Castro L, Comi G, Freedman MS; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Pre-specified subgroup analyses of a placebo - controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler, 2012, 18:1625-1632.
- [18] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2012, 367:1087-1097.
- [19] Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010, 362:416-426.
- [20] Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, Filippi M; ALLEGRO Study Group. Placebo - controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. N Engl J Med, 2012, 366:1000-1009.
- [21] Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon - Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba - Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 62:112-118.
- [22] Sanford M, Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-β-1a (Rebif®): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Drugs, 2011, 71:1865-1891.
- [23] Li MQ, Hu J, Si Y, Li J, Liu L. Evidence-based evaluation of treatment strategy for multiple sclerosis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2012, 12:152-157. [李梦秋, 胡佳, 司洋, 李娟, 刘凌. 多发性硬化治疗措施的临床证据评价. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12:152-157.]

(收稿日期:2014-08-12)

## 本期广告目次

- 和信(海南中和药业有限公司) ..... 封二
- 苏肽生[舒泰神(北京)生物制药股份有限公司] ..... 封三
- 申捷(齐鲁制药有限公司) ..... 封四