

多发性硬化口服药物研究新进展

周官恩 安中平

【摘要】 目前治疗多发性硬化的药物剂型以皮下或肌内注射为主,存在注射部位皮肤红肿、应用不方便等缺点,导致患者依从性较差。5种新型多发性硬化口服药物克拉屈滨、芬戈莫德、特立氟胺、拉喹莫德和富马酸二甲酯业已进入Ⅲ期临床试验,期待能够提高患者依从性。

【关键词】 多发性硬化; 药物治疗; 临床试验; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.011

Advance in new oral drugs for multiple sclerosis

ZHOU Guan-en, AN Zhong-ping

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: AN Zhong-ping (Email: azpaf@126.com)

【Abstract】 Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory demyelinating disease of the central nervous system and represents one of the most common causes of chronic neurologic disability. Until recently, major treatments have relied on agents by injection which can induce injection-related adverse events. The parenteral route of administration may affect the compliance with therapy in multiple sclerosis. Therefore, there is a need for the development of oral agents. The research of five oral drugs (cladribine, fingolimod, teriflunomide, laquinimod and dimethyl fumarate), is carrying out in Phase III study. In this article, we review the undergoing clinical trials of these five oral agents.

【Key words】 Multiple sclerosis; Drug therapy; Clinical trials; Review

多发性硬化(MS)为中枢神经系统自身免疫性炎症脱髓鞘疾病,神经病理学特征以局灶性脱髓鞘、炎症及轴索损伤为主,直至神经功能缺损^[1]。由于其高发病率、高复发率和高病残率,且呈缓解-复发的迁延病程和年轻人易罹患等特征,而成为最重要的中枢神经系统疾病之一。在多发性硬化的治疗药物中,目前唯有干扰素- β (IFN- β)和醋酸格拉默(GA)的疗效较为肯定,并已获得美国食品与药品管理局(FDA)批准作为临床一线治疗药物^[2]。然而,由于这两种药物的给药途径分别为皮下或肌内注射,存在注射部位易发生皮肤红肿、应用不方便等缺点,导致患者依从性较差。因此,开发与研制安全、有效、给药途径便利的口服药物更值得期待。近年来在该领域的研究颇受瞩目,研究的重点并非仅仅是给药方式的改变,更受关注的是如何降低多发性硬化的年复发率(ARR)。目前,业已进入Ⅲ期临床试验的药物包括克拉屈滨(Cladribine)、芬戈莫

德(Fingolimod,FTY720)、特立氟胺(Teriflunomide)、拉喹莫德(Laquinimod)和富马酸二甲酯(Dimethyl Fumarate)^[3-4]。笔者拟就这些口服药物在多发性硬化治疗中的临床研究进展进行概述,并简要介绍其作用机制、临床疗效和安全性。

一、芬戈莫德(FTY720)

1. 药理作用 芬戈莫德最初是由冬虫夏草(子囊菌亚门赤僵菌)培养液中提取的抗生素成分myriocin经化学修饰后合成的,为一种鞘氨醇-1-磷酸盐受体调节药,可阻止淋巴结释放淋巴细胞^[5]。芬戈莫德经磷酸化后可转变为鞘氨醇-1-磷酸盐I型受体拮抗药,导致受体分子内陷。该药为亲脂性药物,可稳定地透过血-脑脊液屏障,进入中枢神经系统后发生磷酸化,通过与神经细胞上的鞘氨醇-1-磷酸盐受体相互作用,抑制炎症细胞因子的合成,促进轴突的增生^[6]。芬戈莫德同时还具有神经保护和神经再生功能^[7]。

2. 疗效评价 一项为期2年比较芬戈莫德与干扰素- β 1a(Avonex)治疗复发-缓解型多发性硬化(RRMS)疗效的Ⅲ期临床试验——注射干扰素和芬

作者单位: 300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者: 安中平 (Email: azpaf@126.com)

戈莫德治疗复发-缓解型多发性硬化评价试验 (TRANSFORMS) [8] 显示, 芬戈莫德可降低年复发率、减少新发病灶, 但未显示出明显的减缓残疾进展的效果; 芬戈莫德治疗 1 年时, 0.50 和 1.25 mg/d 剂量组患者的年复发率分别为 0.16 和 0.20, 与对照组年复发率 (0.33) 相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.004$), 但芬戈莫德组残疾进展与干扰素- $\beta 1a$ 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但是对于多发性硬化患者而言, 该项试验的时间过短, 或许 2~3 年后这两种药物对残疾进展影响的差异性方能显示出来。另一项为期 2 年的双盲、安慰剂对照 III 期临床试验是口服芬戈莫德治疗多发性硬化疗效评估研究 (FREEDOMS), 共纳入 1272 例 RRMS 患者, 其基线年复发率为 2.00、扩展残疾功能状态量表 (EDSS) 评分 2.00 分、平均患病时间 > 8 年 [9]。研究结果显示, 与安慰剂对照组相比, 芬戈莫德使 RRMS 患者的年复发率降低了 54%, 而且其药物安全性数据也显示治疗期间药物相关性癌症风险未增加。患者入组后随机接受芬戈莫德或安慰剂治疗, 主要评价终点为年复发率, 共设 0.50 和 1.25 mg 两个剂量组, 与安慰剂组比较, 两剂量组的年复发率分别降低 54% 和 60%, 但不同剂量组之间疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。该项研究的次要评价终点为 T₂WI 钆 (Gd) 增强扫描新增病灶数目, 至试验终点时, 芬戈莫德减少病灶数目之效果优于安慰剂; 而且经芬戈莫德治疗后两剂量组患者残疾进展分别降低 30% 和 32%。

3. 药物安全性评价 芬戈莫德为经 FDA 批准上市的首个治疗多发性硬化的口服药物 [10], 患者在治疗过程中耐受性普遍良好。仅 10% 的患者出现轻微的不良反应, 包括头痛、鼻咽炎或疲劳, 以及在治疗开始时发生短暂性心率缓慢、血压略有升高、血清肝酶谱水平升高, 少数患者可出现黄斑水肿。

二、克拉屈滨

1. 药理作用 由于克拉屈滨可选择性作用于淋巴细胞亚型而具有免疫调节功能。其活性代谢产物 2-氯脱氧腺苷磷酸盐在细胞内聚集, 抑制 DNA 的合成与修复从而诱发细胞凋亡。克拉屈滨主要作用于淋巴细胞, 因为淋巴细胞在 5' 端核苷酸酶上有相当数量的脱氧胞苷激酶, 淋巴细胞依赖腺苷脱氨酶活性维持细胞内三磷酸核苷酸水平的稳定性。有研究显示, 克拉屈滨可通过在短时间内减少自然杀伤细胞和 B 细胞, 而持久性地减少 CD4⁺ T 细胞,

发挥其药理作用, 但对 CD8⁺ T 细胞无明显作用。同时, 还能降低炎症细胞因子表达水平, 继而降低黏附分子的表达和减少单核细胞移行性。

2. 疗效评价 为期 96 周的口服克拉屈滨治疗多发性硬化研究 (CLARITY), 涉及全球 32 个国家共 155 所临床研究中心, 是一项随机、对照、多中心的 III 期临床试验 [11-12], 入选的 1326 例复发性多发性硬化患者按照 1:1:1 比例分别口服克拉屈滨 3.50、5.25 mg/kg 或安慰剂连续治疗 96 周, 主要观察终点为年复发率。结果显示: 克拉屈滨 3.50、5.25 mg/kg 剂量组和安慰剂组年复发率分别为 0.14、0.15 和 0.33, 与安慰剂组相比, 5.25 和 3.50 mg/kg 剂量组年复发相对危险度分别降低 57.60% 和 54.50% ($P < 0.001$); 治疗 3 个月时, 3.50 和 5.25 mg/kg 剂量组的残疾进展风险降低 33% 和 31% ($P = 0.020$ 和 0.030), 活动性脑损害的 MRI 病灶数目减少 86%~88% ($P < 0.001$), 其实验结果令人鼓舞。另外两项临床试验为口服克拉屈滨治疗早期多发性硬化研究 (ORACLE) 和口服克拉屈滨加用干扰素- $\beta 1a$ 治疗活动性复发性多发性硬化研究 (ONWARD), 正在进行之中。ORACLE 试验的终点为观察克拉屈滨是否能够阻止临床孤立综合征 (CIS) 患者向确诊多发性硬化转化, 该项试验预计在 2012 年 10 月结束。ONWARD 试验主要评价克拉屈滨与干扰素- β 联合应用治疗 RRMS 和继发进展型多发性硬化 (SPMS) 的安全性和耐受性, 预计在 2013 年完成。

3. 药物安全性评价 克拉屈滨的不良反应包括淋巴细胞减少症和带状疱疹, 主要为皮肤局限性疱疹感染。CLARITY 试验发现, 口服克拉屈滨后 4 例患者发生肿瘤, 分别为良性子宫肌瘤、黑色素瘤、胰腺癌、卵巢癌, 而安慰剂组无一例出现肿瘤 [11-12]。但亦有研究显示, 肿瘤的发生与服用克拉屈滨之间的关系尚不明确 [13]。

三、特立氟胺

1. 药理作用 特立氟胺为二氢乳清酸脱氢酶 (DHODH) 抑制剂, 是抗类风湿关节炎药物来氟米特的一种活性代谢产物 [14]。其作用机制主要是通过抑制 DHODH 而阻止淋巴细胞中嘧啶合成的开始, 以及干扰酪氨酸激酶活性 [15]。特立氟胺可浓度依赖性地抑制人外周血 T 细胞和 B 细胞增殖, 而且这一作用可被鸟苷所逆转 [16]。对多发性硬化动物模型即实验性自身免疫性脑脊髓炎模型的研究显示, 特立氟胺可通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的生

成而减轻病灶的活动性^[17]。

2. 疗效评价 特立氟胺减少多发性硬化复发和残疾加重研究(TEMPO)^[18]为一项Ⅲ期临床试验,为期2年,纳入1088例18~55岁的复发性多发性硬化患者,EDSS评分为 ≤ 5.50 分,所有患者入组前1年内至少出现过1次复发或入组前2年内出现过2次复发;患者随机接受特立氟胺单次口服7或14 mg/d或安慰剂治疗,主要研究终点为年复发率。试验结束时,特立氟胺7和14 mg组患者年复发率分别为0.370和0.369,显著低于安慰剂组的0.539($P < 0.001$);特立氟胺7和14 mg组残疾进展百分率分别为21.70%和20.20%,安慰剂组为27.30%,特立氟胺7 mg组与安慰剂组之间差异无统计学意义($P = 0.080$),特立氟胺14 mg组与安慰剂组之间差异有统计学意义($P = 0.030$)。MRI检查显示,特立氟胺组患者活动性病灶数目显著减少,与安慰剂组比较,特立氟胺7和14 mg组患者病灶数目(经总病灶体积确定)分别减少39.40%和67.40%。在一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期临床试验中^[19],对口服特立氟胺治疗复发性多发性硬化患者的安全性和有效性进行观察,179例患者(157例RRMS、22例复发性SPMS)随机接受安慰剂、特立氟胺7 mg/d或特立氟胺14 mg/d口服,共治疗36周,每6周进行1次MRI检查。主要研究终点为每次MRI扫描联合孤立活动病灶总数目(包括新增病灶和钆增强后的T₁、T₂病灶),次要终点为MRI所显示的病灶总数目(包括T₁、T₂病灶,新发病灶和钆增强所显示的T₁、T₂病灶),以及复发率和残疾程度加重。至终点时,安慰剂组、特立氟胺7和14 mg/d组患者MRI所显示的联合孤立活动病灶总数(中位数)依次为0.60、0.17和0.33个(均 $P < 0.05$)。特立氟胺7 mg/d组患者每次T₁WI强化病灶、T₂WI新发病灶或扩大病灶数目均显著减少,14 mg/d组患者T₂WI病灶数目亦明显减少;与安慰剂组相比,特立氟胺14 mg/d剂量可使患者年复发率显著降低,而且该组患者残疾程度加重比例亦明显少于安慰剂组。另外,特立氟胺阻止临床孤立综合征转化为多发性硬化研究(TOPIC)和特立氟胺与干扰素- β 1a联合治疗RRMS患者的安全性和有效性临床对照研究(TENERE)正在进行当中,期待能够给临床带来更为确实的疗效证据。

3. 药物安全性评价 一般而言,特立氟胺的耐受性良好,至今尚未发现机会性感染事件,治疗过程中安慰剂组和特立氟胺组药物相关性不良事件,

以及导致永久性停药等不良事件的发生率基本相同^[19]。临床常见药物相关性不良反应为头痛、鼻咽炎和上呼吸道感染,以及恶心、腹泻、血清丙氨酸氨基转移酶水平升高,其中头发稀疏发生率显著高于安慰剂组^[20],但这些不良反应的程度均较轻微。偶有文献报道,血细胞减少症可发生于治疗类风湿性关节炎的过程中^[21]。

四、拉喹莫德

1. 药理作用 拉喹莫德系从相关化合物利诺胺(Linomide)中提取而来的^[22],其作用机制尚未阐明。然而,对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型的研究显示,拉喹莫德可抑制CD4⁺T细胞和巨噬细胞脊髓浸润,并诱导转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)的生成,同时具有调节辅助T细胞(Th1和Th2)的作用^[23]。据一项Ⅱ期临床试验结果提示,拉喹莫德能够通过上调脑源性神经营养因子(BDNF)表达水平而发挥脑保护作用^[24]。

2. 疗效评价 在一项全球性多所医学中心参与的随机、对照、平行Ⅱ期临床试验中^[25],共209例患者入组,为期24周,与对照组受试者相比,拉喹莫德0.30 mg/d组可使总的活动性MRI病灶数目减少约44%。另一项随机、对照、平行Ⅱb期临床试验^[26]观察终点为RRMS患者口服拉喹莫德治疗36周疗效,随机分为低剂量(0.30 mg/d)、高剂量(0.60 mg/d)和对照组,连续治疗36周后高剂量组患者MRI显示的增强病灶数目显著减少。最新发布第2项Ⅲ期临床试验为干扰素- β 1a和拉喹莫德治疗多发性硬化效益风险评价研究(BRAVO),其结果表明,主要终点年复发率虽然降低但未达到统计学差异($P = 0.075$)。该试验治疗组和对照组受试者的MRI基线水平非均衡可比,但经校正后,与对照组相比,拉喹莫德治疗组年复发率降低21.30%($P = 0.026$),而且EDSS评分、MRI脑容积损失等项观察指标均显著改善,分别为33.50%($P = 0.044$)和27.50%($P = 0.000$);拉喹莫德的安全性和耐受性同样取得较为满意的结果^[27]。口服拉喹莫德预防多发性硬化进展评价研究(ALLEGRO)为一项全球多所医学中心参加的随机对照Ⅲ期临床试验^[28],其结论认为拉喹莫德可使需要住院患者的年复发率降低38%,需要静脉注射类固醇的患者比例减少27%,与此同时也明显降低了EDSS评分进展的风险。

3. 药物安全性评价 对于拉喹莫德的药物安全

性和患者耐受性评价均较为满意,但服药期间可出现典型的随剂量而变化的短暂性血清肝酶谱水平升高,但与对照组相比,其不良事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)^[29]。

五、富马酸二甲酯

1. 药理作用机制 富马酸二甲酯为富马酸酯类药物之一^[30],最早是作为重症银屑病的口服治疗药物,由于具有一定免疫调节作用,逐渐被用于治疗多发性硬化^[31]。富马酸二甲酯临床应用剂型为肠溶衣微型片明胶胶囊,属第 2 代富马酸酯类口服制剂,可发挥免疫调节和神经保护作用,从而显著减少胃肠系统不良反应^[30]。富马酸酯类药物的药理学作用机制尚不十分清楚,但已有证据显示,该药可有效地作用于免疫系统的各类细胞、上皮细胞和神经胶质细胞。

2. 疗效评价 一项针对 257 例 RRMS 患者的多中心、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验进一步评价了富马酸二甲酯的安全性、治疗效果和最佳剂量范围^[32];随机分为 4 组,分别采用不同的剂量[120 mg (1 次/d)、120 mg (3 次/d) 和 240 mg (3 次/d)],以及安慰剂口服治疗,连续治疗 24 周。至研究终点时,共计 235 例患者完成试验,其中富马酸二甲酯治疗组患者头部钆增强扫描病灶数目呈剂量依赖性减少,720 mg/d (240 mg × 3 次/d) 剂量组患者头部 MRI 扫描发现强化病灶数目平均减少 69%;第 24 周时, T₂WI 新发或扩大高信号病灶和 T₁WI 新发低信号病灶分别较安慰剂组减少 48% 和 53%,年复发率降低 32%。为了进一步考察富马酸二甲酯长期应用的安全性和疗效,两项为期 2 年、针对 RRMS 患者的全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量比较 III 期临床试验正在进行:口服富马酸二甲酯治疗复发-缓解型多发性硬化的疗效和安全性研究(DEFINE)和对照药与口服富马酸二甲酯治疗复发-缓解型多发性硬化试验(CONFIRM)。

3. 药物安全性评价 富马酸二甲酯的常见不良反应包括胃肠道症状如腹泻、腹痛、恶心,以及面部潮红、头痛、鼻咽炎和血清肝酶水平轻度升高;其感染发生率与对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)^[32]。对于长期接受富马酸二甲酯治疗的银屑病患者,该药具有良好的耐受性^[33]。

六、小结

目前,诸多口服药的临床研究为多发性硬化的治疗提供了新的希望和更多的选择。但是神经科

医师选择应用时,需注意可能出现的新的药物安全性和耐受性问题,应综合评价每一种药物在疗效、安全性、耐受性、依从性,以及成本-效益等方面的优劣^[22,34]。新型抗多发性硬化口服药物是否能挑战或替代一线注射剂型药物,尚需进一步开展大型多中心随机双盲对照试验,以获得更多的临床证据。

参 考 文 献

- [1] Long YM, Hu XQ. Advances in the study on pathologic mechanism and treatment of autoimmune diseases in nervous system. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10: 49-63. [龙友明, 胡学强. 神经系统自身免疫性疾病发病机制与治疗研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:49-63.]
- [2] Lipsy RJ. Will the newer oral MS agents be welcomed by managed care organizations? *Am J Manag Care*, 2010, 16(8 Suppl):227-233.
- [3] Conway D, Cohen JA. Emerging oral therapies in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, 10:381-388.
- [4] Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. *CNS Drugs*, 2011, 25:37-52.
- [5] Massberg S, von Andrian UH. Fingolimod and sphingosine-1-phosphate: modifiers of lymphocyte migration. *N Engl J Med*, 2006, 355:1088-1091.
- [6] Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33: 91-101.
- [7] Gonzalez - Cabrera PJ, Cahalan SM, Nguyen N, et al. S1P(1) receptor modulation with cyclical recovery from lymphopenia ameliorates mouse model of multiple sclerosis. *Mol Pharmacol*, 2012, 81:166-174.
- [8] Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol*, 2011, 10:520-529.
- [9] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010, 362:387-401.
- [10] Scott LJ. Fingolimod: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2011, 25:673-698.
- [11] Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010, 362:416-426.
- [12] Warnke C, Wiendl H, Hartung HP, et al. Identification of targets and new developments in the treatment of multiple sclerosis: focus on cladribine. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 4:117-126.
- [13] Gasperini C, Cefaro LA, Borriello G, et al. Emerging oral drugs for multiple sclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2008, 13:465-477.
- [14] Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124:75-84.
- [15] Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S, et al. Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *Biochem J*, 1998, 336(Pt 2):299-303.
- [16] Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 275:1043-1049.
- [17] Korn T, Magnus T, Toyka K, et al. Modulation of effector cell

- functions in experimental autoimmune encephalomyelitis by leflunomide: mechanisms independent of pyrimidine depletion. *J Leukoc Biol*, 2004, 76:950-960.
- [18] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 365:1293-1303.
- [19] O'Connor PW, Li D, Freedman MS, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*, 2006, 66:894-900.
- [20] Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler*, 2012. [Epub ahead of print]
- [21] Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*, 1999, 159:2542-2550.
- [22] Nicholas R, Giannetti P, Alsanousi A, et al. Development of oral immunomodulatory agents in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*, 2011, 5:255-274.
- [23] Brunmark C, Runström A, Ohlsson L, et al. The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2002, 130(1/2):163-172.
- [24] Thöne J, Ellrichmann G, Seubert S, et al. Modulation of autoimmune demyelination by laquinimod via induction of brain-derived neurotrophic factor. *Am J Pathol*, 2012, 180:267-274.
- [25] Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology*, 2005, 64:987-991.
- [26] Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, et al. Effect of laquinimod on MRI - monitored disease activity in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II b study. *Lancet*, 2008, 371: 2085-2092.
- [27] Thöne J, Gold R. Laquinimod: a promising oral medication for the treatment of relapsing - remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7:365-370.
- [28] Tselis A. Laquinimod, a new oral autoimmune modulator for the treatment of relapsing - remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11:577-585.
- [29] Fernández O. Oral laquinimod treatment in multiple sclerosis. *Neurologia*, 2011, 26:111-117.
- [30] Moharregg - Khiabani D, Linker RA, Gold R, et al. Fumaric Acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7:60-64.
- [31] Papadopoulou A, D'Souza M, Kappos L, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19:1603-1612.
- [32] Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double - blind, placebo - controlled phase II b study. *Lancet*, 2008, 372:1463-1472.
- [33] Wakkee M, Thio HB. Drug evaluation: BG - 12, an immunomodulatory dimethylfumarate. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007, 8:955-962.
- [34] Kieseier BC, Wiendl H, Hartung HP, et al. The future of multiple sclerosis therapy. *Pharmacol Res*, 2009, 60:207-211.

(收稿日期:2012-02-27)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

- 配对盒基因 5 paired box gene 5(PAX5)
- 平均扩散率 mean diffusivity(MD)
- KPS 评分 Karnofsky Performance Status(KPS)
- 桥本脑病 Hashimoto's encephalopathy(HE)
- 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)
- 全基因组关联研究 genome-wide association study(GWAS)
- 全身型重症肌无力 generalized myasthenia gravis(GMG)
- 全视野 full field of view(FFOV)
- 人类白细胞抗原 human leukocyte antigen(HLA)
- 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)
- 人绒毛膜促性腺激素 human chorionic gonadotropin(hCG)
- 人绒毛膜促性腺激素β亚单位 β- human chorionic gonadotropin(β-hCG)
- 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
- 上皮样恶性外周神经鞘膜瘤 epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor (EMPNST)
- 神经肌肉接头 neuromuscular junction(NMJ)
- 神经生长因子受体 nerve growth factor receptor(NGFR)
- 神经微丝 neurofilament(NF)
- 神经微丝重链 neurofilament heavy chain(NFH)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 生长激素 growth hormone(GH)
- 生殖细胞肿瘤 germ cell tumors(GCTs)
- 剩余碱 bases excess(BE)
- 实验性自身免疫性脑脊髓炎 experimental autoimmune encephalomyelitis(EAE)
- 实验性自身免疫性神经炎 experimental autoimmune neuritis(EAN)
- 实验性自身免疫性重症肌无力 experimental autoimmune myasthenia gravis(EAMG)
- 视觉诱发电位 visual evoked potential(VEP)
- 视神经-脊髓型多发性硬化 opticospinal multiple sclerosis(OSMS)
- 视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)
- 视神经脊髓炎谱系疾病 neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)
- 视神经炎 optic neuritis(ON)
- 视神经炎治疗试验 Optic Neuritis Treatment Trial(ONTT)
- Ryanodine 受体 Ryanodine receptor(RyR)