

## 治疗多发性硬化症药物临床试验现状及展望

王佳颖, 阮邹荣, 江波\* (浙江大学医学院附属第二医院临床药理中心, 杭州 310009)

**摘要:** 多发性硬化症是炎症 CD4<sup>+</sup>T 细胞介导的中枢神经系统自身免疫脱髓鞘疾病, 病程反复且不可逆, 已成为除创伤外中国青壮年残疾的主要原因, 且在幼儿中发病率逐年上升, 给家庭和社会带来了沉重的经济负担。现有药物主要通过抑制免疫系统活性来缓解疾病, 但仍无法治愈多发性硬化症。现已开展多项药物临床试验以寻找更为有效的多发性硬化症治疗策略, 本文综述了多发性硬化症药物临床试验现状, 质量影响因素及临床疗法, 并试图阐明多发性硬化症药物临床试验潜在的改进领域和发展前景。

**关键词:** 多发性硬化症; 药物临床试验; 质量影响因素; 治疗方法

中图分类号: R914.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)18-2405-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.018

引用本文: 王佳颖, 阮邹荣, 江波. 治疗多发性硬化症药物临床试验现状及展望[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2405-2411.

### Current Situation and the Trend of Clinical Trials of Drugs for Treatment of Multiple Sclerosis

WANG Jiaying, RUAN Zourong, JIANG Bo\* (Center of Clinical Pharmacology, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

**ABSTRACT:** Multiple sclerosis is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system mediated by inflammatory CD4<sup>+</sup> T cells, characterized by repetitive and irreversible course. Multiple sclerosis has become the main cause of young adults disability in China except trauma, and the morbidity rate among young children is increasing in these years, which has brought heavy economic burden to families and society. The disease-modifying treatments have been employed to relieve the disease by suppressing the activity of the immune system, however, there is no definite cure for multiple sclerosis currently. A number of clinical trials have been carried out to find more effective strategies for multiple sclerosis. This review provides comprehensive overview of current status, quality influencing factors and current therapies in clinical trials of multiple sclerosis treatments, and attempts to clarify the potential improvements and prospects for multiple sclerosis clinical trials.

**KEYWORDS:** multiple sclerosis; clinical trials of drugs; factors on the quality of clinical trials; therapy

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)慢性炎症脱髓鞘疾病, 人体中过度激活的免疫细胞攻击保护神经的髓鞘, 导致髓鞘损伤和脱落, 抑制神经信号传导。有数据统计, 截至 2017 年, 全球约有 250 万 MS 患者, 中国有近 3 万。患者常出现手脚麻木、肢体无力、头晕头痛、走路不稳、视力下降等症状, 严重者可致残甚至死亡。MS 多发于 20~40 岁的中青年人群, 女性发病率约为男性的 1.5~2 倍, 近年发现小儿患病率呈上升趋势。根据病程将 MS 分为以下 4 型: 复发缓解型(relapsing remitting MS, RRMS)、继发进展型(secondary-progressive MS,

SPMS)、原发进展型(primary-progressive MS, PPMS)和进展复发型(progressive-relapsing MS, PRMS)。RRMS 在临床最常见, 约占 85%, 疾病早期可出现多次复发和缓解。80%的 RRMS 在后期转变为 PPMS, 病情进行性加重不再缓解。多种药物已获批治疗 MS, 包括干扰素-β(interferon-β, IFN-β)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate, GA)、那他珠单抗、芬戈莫德、奥扎尼莫德、特立氟胺、富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)、奥美珠单抗、西尼莫德、克拉屈滨、拉喹莫德、泊沙莫德。这些药物主要通过抑制 T、B 细胞免疫应答发挥治疗作用, 但仍无法有效治愈疾病, 仅能在一定程度上抑制疾病进程,

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104177)

作者简介: 王佳颖, 女, 博士, 主管药师  
zju.edu.cn

E-mail: wangjiaying@zju.edu.cn

\*通信作者: 江波, 女, 博士, 主任药师

E-mail: jiangbo@

减少复发率,且伴有严重的不良反应。因此开展临床试验寻找低毒高效的治疗策略具有重要的意义。

### 1 MS 药物临床试验开展现状

在 ClinicalTrials.gov 查询 2000 年 1 月—2021 年 1 月开展的 MS 临床试验,共开展 2 202 项,排除无药物干预治疗的 1 578 项,最终将 624 项药物临床试验纳入本文进行统计,见表 1。将 624 项药物临床试验按试验阶段、试验状态、受试者年龄、是否发表研究结果等不同特征进行分类,结果显示,Ⅱ期和Ⅲ期试验居多。进一步对试验状态进行分类,包括尚未招募、招募中、指定招募(受试者由预定人群中遴选而出)、试验进行中但目前不招募、试验结束、试验暂停、试验中止、招募取消(在招募首位受试者之前,研究即已停止)。其中,56.09%的试验已完成,但 18.10%的试验被撤回、终止或暂停。MS 临床试验的受试者主要为 18~64 岁成年人,具有显著代表性。MS 药物临床试验数量前 3 名为欧洲、美国和加拿大,分别为 314, 292 和 133 项(部分临床试验在多个国家同时开展),中国为 11 项,这与 MS 好发于欧美的流行病学的特征密切相关。此外,在完成的 350 项试验中,仅 169 项试验发表了试验结果,在一定程度上限制了临床数据资源共享。

表 1 2000—2021 年在 ClinicalTrials.gov 上注册的多发性硬化症临床试验

Tab. 1 Clinical trials of multiple sclerosis on ClinicalTrials.gov during 2000 to 2021

临床试验	I 期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	总量
数量/例(%)	97 (16.35)	206 (32.70)	206 (32.70)	115 (18.25)	624 (100)
试验状态					
试验结束	53	118	116	63	350
试验进行中,但目前不招募	5	13	15	7	40
招募中	16	24	28	12	80
尚未招募	5	4	1	1	11
指定招募	0	1	1	0	2
试验暂停	0	0	0	0	0
试验中止	12	32	29	19	92
招募取消	1	7	7	6	21
未知	5	7	9	7	28
年龄/岁					
0~17	2	5	10	0	17
18~64	97	205	199	115	616
≥65	53	94	96	79	322
结果公布	10	14	100	45	169

目前中国 MS 药物临床试验较少,对 ClinicalTrials.gov 上的 11 项临床试验进行统计分析,主要是渤健的 IFN $\beta$ -1a(商品名 Rebif)和赛诺菲的特立氟胺在中国受试者中开展的一系列临床试验,这 2 类药物分别于 2012 年和 2018 年在中国获批上市。受益于国家药品监督管理局对罕见病药物审评审批政策的改革,诺华的芬戈莫德和西尼莫德相继于 2019, 2020 年获国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)批准上市。在这 11 项临床试验中,3 项处于招募中,8 项已完成,目前仅 4 项公开结果,包括 IFN $\beta$ -1a (NCT00370071)、特立氟胺(NCT02201108 和 NCT00751881)及西尼莫德(NCT01665144),研究结果阐明了药物的安全性和有效性。2021 年 2 月,诺华在中国开展了 1 项 0.5 mg 芬戈莫德(商品名 Gilenya)在中国复发型 MS 患者中疗效和安全性的Ⅳ期临床研究(NCT04667949),预计 2024 年完成,目前暂未披露任何临床数据。此外,2020 年 8 月,振东制药 ZD03 新药获批 CDE 批准开展治疗 MS 的Ⅰ期临床试验,ZD03 与 DMF 具有相同的作用靶点,但选择性更高,该试验目前尚未在 ClinicalTrials 上登记。

### 2 MS 药物临床试验质量影响因素

#### 2.1 受试者

临床试验的成功与受试者的选择密切相关。在 1 项 IFN $\beta$ -1b 对进展型 MS 治疗作用的临床试验中,研究人员发现在不同基线特征的人群中会产生完全不同的治疗结果,其在欧洲人群中疗效显著,但在北美人群中并无治疗作用<sup>[1]</sup>。进一步分析人群特征发现,欧洲受试者更年轻,免疫炎症较重,可能对药物更为敏感<sup>[2]</sup>。此外,GA<sup>[3]</sup>、利妥昔单抗<sup>[4]</sup>和奥瑞珠单抗<sup>[5]</sup>对磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)病灶活性高的 PPMS 患者疗效较好,而在病灶活性低的受试者中反应低。因此,临床试验中需要合理控制不同类型的受试者比例,使试验结果更具普遍性。

#### 2.2 试验设计

临床试验是将理论知识转化为治疗前景的重要桥梁,合理的试验设计方案决定了两者的相关性。当 IFN $\beta$ -1b 治疗进展型 MS 的临床试验获得成功,其临床试验设计就成为了众多 MS 药物临床试验的参考模板,即在临床Ⅱ期,以安慰剂为对照进行随机试验,通常在 80~200 例患者中进行为期 6 个月的试验,并以 MRI 为主要结局指标。随

后进行 2 项平行组随机对照 III 期试验, IFN $\beta$ -1b 为对照组, 试验规模为 700~1 000 例患者, 持续 2 年, 以年复发率为主要终点。应用该临床试验方法, 已批准多种疾病修饰药物(disease-modifying treatments, DMTs)治疗 RRMS, 奥瑞珠单抗治疗 PPMS, 西尼莫德治疗 SPMS。然而, 新型神经修复药物和神经保护药物可能无法直接照搬免疫抑制药物的试验方案, 需要更科学和更有意义的试验方法和评价指标。

此外, RRMS 临床试验的荟萃分析表明, II 期临床试验 6 个月的 MRI 病变结果可以精确估算药物 III 期试验的 2 年复发率<sup>[6]</sup>。因此, 结合 II 期试验结果和先验信息来设计 III 期临床试验方案可以大大减少 III 期试验样本量。例如, 考察药物对幼儿的治疗作用时, 由于幼儿 MS 患者较少, 参考成人 MS 患者的 II 期试验结果可缩小 III 期幼儿受试者数量, 而患者普遍关心的药物不良反应问题则可通过单臂临床试验来考察, 从而提高临床试验效率。为缩短 MS 神经保护药物的研究进程, 研究者会设计多臂随机试验考察其他神经疾病治疗药物在进展型 MS 中的治疗作用。例如, 在 1 项 IIb 期临床试验中, 将 3 种神经保护药物阿米洛利、氟西汀和力鲁唑同时与安慰剂比较<sup>[7]</sup>, 虽然结果是阴性的, 但该临床试验应用同种安慰剂同时测试多种药物的试验方法可加速临床试验进程。

### 2.3 评价指标

由于 MS 疾病的异质性, 目前尚无一个有效、可靠的标准来评价疾病活动。因此, 难以评估临床试验中干预措施的真正疗效。在 II 期试验中, 主要临床观察指标是脑部 MRI 的 T1 及 T2 病变程度; III 期临床试验的主要评价指标为扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)和年复发率, 次要评价指标是脑部 MRI 的 T1 及 T2 病变程度, 但该评价指标无法全面评估患者的疾病状态。一方面, EDSS 对相对较小但有临床意义的变化不敏感, 尤其当患者失去独立活动能力时。运动性能连续定量测量(如九孔插柱、定时步行测试)或声音认知测试能够获取 EDSS 通常忽略的精细动作灵活度和认知功能等, 并提供连续且分布良好的结果评分, 从而简化数据分析进程, 可能成为替代 EDSS 的评价方式。另一方面, 常规 MRI 脑白质病变无法有效评估特异性的髓鞘丢失、髓鞘再生、水肿等病理学特征, 而基于 MRI 的磁化

传递比(magnetization transfer contrast, MTC)和定量磁化转移(magnetization transfer ratio, MTR)对髓磷脂具有更好的特异性<sup>[8]</sup>, 其中 MTR 已被列入一项多中心临床试验的观察指标。MS 药物 III 期临床试验的评价指标见表 2。

表 2 多发性硬化症 III 期临床试验结果评价指标

Tab. 2 Evaluating indicator in phase III clinical trails for multiple sclerosis

评价指标	评价内容
<b>主要评价指标</b>	
临床	扩展残疾状态量表: 3 或 6 个月确认残疾恶化或改善复发, 包括年复发率和第 2 次复发时间
<b>次要评价指标</b>	
临床	多发性硬化症功能分组评定: 计时 25 英尺步行测试, 九孔插柱测试, 节奏听觉连续添加任务或符号数字模式测试
临床辅助	T2-高信号病变; 钆增强 T1 病变; 全脑萎缩
<b>探索性结果评价指标</b>	
临床	多发性硬化症功能分组评定候选指标: 低对比度字母视力测试; 患者报告结果测量: 如生活质量、抑郁和焦虑、疲劳、特定功能领域
临床辅助: 成像	特定结构的体积测量(例如丘脑、上颈髓区域); 持续存在的黑洞; 用于分析功能连接的功能性 MRI; 扩散张量成像检查脑组织完整性; 定量磁化转移作为髓鞘含量的标志物; 光学相干断层扫描
临床辅助: 生物标志物	体液中的生物标志物: 脑脊液或血液中
综合	无疾病活动证据: 通常涵盖扩展残疾状态量表进展、复发率和 MRI 病变形成; 全脑容量
电子设备	多发性硬化症评估系统、手套分析仪、加速度计等

此外, 还新兴了其他评价方式, 但实际临床应用价值仍待评估。一项单中心前瞻性临床试验发现, MRI 新技术全脑绝热 T1 rho 成像和沿虚拟视野的松弛成像能有效区分白质内正常部位和病变部位, 其结果与 1 年随访期内疾病进程呈正相关, 且短期内可重复性高<sup>[9]</sup>。一项 4 年随访研究显示, MS 患者的脑容量损失每年约 0.5%~1.0%, 显著高于健康人群(0.1%~0.3%)的速度, 其中 SPMS 患者的灰质结构萎缩速度为健康人的 14 倍, 提示其可能成为评价疾病进程的指标之一<sup>[10]</sup>, 但灰质萎缩积累非常缓慢, 短期内无法发现明显变化, 且各种生理因素的变化会干扰脑容量测定, 存在局限性。

### 2.4 其他因素

临床试验是一个成功率很低的活动, 据 2016 年数据统计, 临床 I、II、III 期的成功率分别为 63.2%, 30.7%和 58.1%, 药物从 I 期到上市, 成功

率<10%<sup>[11]</sup>。Waring 等<sup>[12]</sup>报告了临床试验失败的主要因素,包括安全性、有效性、药物制备、商业利益、知识产权、公司策略、科学的试验设计、人才等。临床 I 期失败主要原因是安全性,占比 25%; II 期则主要是有效性,占比 35%。此外,临床试验顺利开展还与其他因素有关,如费用保障,突发社会公共问题,伦理要求等。临床试验需要庞大的资金支持, Sonoma Biotherapeutics 公司于 2021 年获得 2.65 亿美元的超额认购 B 轮融资推进 Treg 细胞治疗平台和一种新型 Tef 调节生物制剂进入临床,以治疗多种严重的自身免疫和炎症疾病。自 2020 年初以来全球突发公共卫生事件,康弘药业 1 项 PANDA 全球临床试验在新冠疫情影响之下,因各国管控措施受试者严重脱落,不得不停止。在临床试验开展过程中,伦理委员会通过评估风险和受益保障受试者的安全和权益。2022 年 2 月 10 日, FDA ODAC 会议就信迪利单抗(PD-1)联合化疗一线治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的适应证能否在美国批准展开讨论。支持 ORIENT-11 审评的关键注册研究是一项在中国开展的随机对照临床试验,试验组为信迪利单抗联合培美曲塞+铂类化疗,对照组为单纯化疗。会议专家基于帕博利珠单抗联合化疗的疗效优于单纯化疗已经得到广泛认可,认为对照组选择单纯化疗损害了受试者权益,不符合伦理要求,最终 FDA 伦理委员会审核会议以 12:1 的投票结果要求补充临床研究。

### 3 MS 药物临床试验结果

MS 临床用药主要为 DMTs,包括非特异性免疫调节剂和靶向性单克隆抗体,但不能有效抑制疾病进程,且不良反应严重。目前一些新型疗法已开展临床试验,包括直接具有髓鞘再生或神经保护作用的药物和间充质干细胞疗法。

#### 3.1 DMTs

RRMS 首选 DMTs 为 IFN $\beta$ -1a、IFN $\beta$ -1b、GA 和 DMF<sup>[13]</sup>。IFN $\beta$  和 GA 能阻止炎症 Th1/Th17 细胞分化,并抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞增殖和抗原呈递,恢复免疫调节功能。这 2 种药物具有相似的疗效,降低约 30% 复发率,使 MRI 新增扩张病变减少约 50%<sup>[14]</sup>,然而,约 30% 的 RRMS 患者对这些注射药物不敏感。这 2 种药物在 RRMS 中临床应用时间较长,均存在注射部位反应,IFN $\beta$  同时产生流感样症状和罕见的肝毒性。口服 DMF 通过减少促炎性细胞因子产生,抑制炎症 Th1/Th17 细胞分化,

阻断炎症 T 细胞进入 CNS 进而降低 MS 患者体内炎症水平。研究显示,DMF 能降低约 50% 的复发率,将 MRI 扩大病变部位减少约 80%<sup>[15-16]</sup>。DMF 的不良反应包括引起胃肠道症状,如潮热、腹泻和腹痛,多发于开始用药后 1 个月内,偶尔会导致严重的淋巴细胞减少( $<500 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ),持续性淋巴细胞减少会引起 John-Cunningham 病毒(John-Cunningham virus, JCV)介导的进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)(发病率约为 1:50 000)<sup>[17]</sup>。

如果一线 DMTs 无效或疾病活动增加,则考虑二线 DMTs,包括芬戈莫德和那他珠单抗。芬戈莫德是 S1P1 拮抗剂,通过抑制 S1P1 表达进而阻断淋巴细胞从淋巴结排出进入血液循环。口服芬戈莫德能降低 RRMS 患者约 60% 的复发率,减少脑部约 80% 的 MRI 病变,抑制脑萎缩进展<sup>[18]</sup>。首次服用芬戈莫德通常会导致心动过缓和 S1P1 依赖的房室传导阻滞。芬戈莫德也能引起淋巴细胞减少症,当淋巴细胞计数 $<200 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ,则需要停药一段时间。服用芬戈莫德的患者偶尔会出现黄斑水肿和肝功能障碍,可能会引起全身性水痘带状疱疹感染、疱疹性脑炎或 PML(1:12 000)<sup>[17]</sup>。由于芬戈莫德仅在淋巴结内捕获自身反应性 T 细胞,而不会耗尽它们,因此停药可能会导致疾病活动暴发。

那他珠单抗是一种抗  $\alpha 4\beta 1$  整合素抗体,可有效阻断血管内皮细胞上 VCAM-1 与淋巴细胞上 VLA4(由  $\alpha 4\beta 1$  整合素组成)的结合。因此,那他珠单抗能抑制 T 细胞黏附在血管壁,有效阻断 T 细胞向 CNS 的迁移<sup>[19]</sup>。那他珠单抗具有强大的 MS 缓解作用,降低 RRMS 患者约 70% 的复发率,减少脑部约 90% 的 MRI 扩大病变<sup>[20]</sup>。近期,一项关于那他珠单抗治疗 RRMS 给药方案的随机研究中,将接受静脉注射 300 mg 那他珠单抗 $>12$  个月的临床稳定的 RRMS 患者随机分成 6 组,为期 60 周:每 4 周静脉或皮下注射 300 mg 那他珠单抗(q4w)、每 12 周静脉或皮下注射 300 mg 那他珠单抗(q12w)、每 12 周静脉或皮下注射 150 mg 那他珠单抗(q12w),主要试验终点是 60 周时 MRI 病变的平均累积数量。结果显示,所有 q12w 给药组临床症状和 MRI 疾病活动增加,在试验早期终止,且每个 q12w 组  $\geq 39.5\%$  的患者符合救援标准。q4w 静脉注射组与皮下注射组疗效相当, MRI 病变的平均累积数量分别为 0.23 和 0.02;年复发率分别

为 7%和 8%<sup>[21]</sup>。然而, 由于那他珠单抗几乎完全阻断了 T 细胞向 CNS 迁移, T 细胞对 CNS 的监测功能受到严重影响, 从而导致 JCV 介导的 PML(发病率约为 4.19/1 000)<sup>[17]</sup>。那他珠单抗给药后易发生 PML 的风险因素包括长期使用(>2 年)、用药前使用过免疫抑制剂和高抗 JCV 抗体指数(>1.5)<sup>[22]</sup>。

目前主要有 3 种抗 CD20 疗法用于 MS 治疗, 即利妥昔单抗、奥瑞珠单抗和奥法木单抗。在 MS 中使用的第 1 种抗 CD20 疗法是利妥昔单抗, 但鉴于新的药物奥瑞珠单抗和奥法木单抗具有更强的治疗效果, 利妥昔单抗临床使用率正在下降。奥瑞珠单抗通过消耗 CD20<sup>+</sup>循环 B 细胞阻断 B 细胞与 T 细胞相互作用, 进而抑制抗原呈递细胞和 B 细胞分泌促炎性细胞因子, 发挥 MS 治疗作用。研究表明, 奥瑞珠单抗能显著降低约 24%的 PPMS 患者临床残疾进展<sup>[23]</sup>, 使 RRMS 的年复发率降低约 50%, 并可预防 95%的新 MRI 病变<sup>[24]</sup>, 不良反应包括注射部位反应、上呼吸道感染和肿瘤<sup>[5]</sup>。奥法木单抗采用 Sensoready 自动注射笔每月 1 次皮下注射给药, 患者可自行在家完成。2 项关键性 III 期 ASCLEPIOS 研究的数据显示, 奥法木单抗分别降低 RRMS 复发率约 51%和 58%, 且与特立氟胺相比, 其治疗第 1 年和第 2 年无疾病活动迹象(no evidence of disease activity, NEDA)概率均提高了>3 倍<sup>[25]</sup>。首次注射奥法木单抗发生注射部位反应的概率较高, 极少数患者发生阑尾炎, 但具体原因仍未知<sup>[25]</sup>。

阿仑单抗是抗 CD52 单克隆抗体, 通过与淋巴细胞和单核细胞表面 CD52 结合来耗竭这些免疫细胞。一项 CAMMS223 II 期试验的延长试验报道, 阿仑单抗治疗后 NEDA 每年发生概率高达 60%~75%, 34%的患者在 12 年随访期内维持 NEDA<sup>[26]</sup>。在 2 项 RRMS 的 III 期临床试验中, 每周 3 次给予阿仑单抗皮下注射或 IFN $\beta$ -1 静脉注射, 结果显示, 阿仑单抗仅降低 49%~55%的年复发率和 30%~42%的进展性残疾率, 减少 61%~63%的 MRI 增强病变, 且继自身免疫的风险大<sup>[27-29]</sup>。虽然阿仑单抗是治疗 MS 最有效的 DMT 之一, 但存在严重的不良事件, 包括败血症、继发性自身免疫、中风, 甚至死亡<sup>[30-31]</sup>。一项在芬兰的回顾性研究表明, 使用阿仑单抗后, 12.4%的患者会出现严重注射部位反应, 30.6%的患者发生自身免疫相关不良事件, 各有 1 例患者分别死于噬血淋巴

组织细胞增生综合征和肺炎, 且新报道了 1 例患者发生血栓性血小板减少性紫癜<sup>[32]</sup>。

### 3.2 神经保护药物

一些已用于治疗其他神经退行性疾病的神经保护药物正在进行扩展 MS 适应证的临床试验, 但尚未获得令人欣喜的结果。Opicinumab 是 Lingo-1 拮抗剂, Lingo-1 选择性表达于 CNS 尤其是损伤的神经组织, 通过负性调控神经少突胶质细胞分化进而抑制髓鞘再生。在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床 II 期研究中, 将复发型 MS 患者以 1:2:2:2:2 的比例随机分配至 Opicinumab 3, 10, 30, 100 mg·kg<sup>-1</sup>或安慰剂组, 每 4 周 1 次静脉注射相同体积的研究药物, 评价指标为 EDSS 评分、25 英尺步行时间(timed 25-foot walk, TW25)、九孔插柱测试等。第 72 周结果显示, 各组疾病改善率分别为 47%(3 mg·kg<sup>-1</sup>), 63%(10 mg·kg<sup>-1</sup>), 65%(30 mg·kg<sup>-1</sup>), 40%(100 mg·kg<sup>-1</sup>), 49%(安慰剂), Opicinumab 的疗效无剂量线性关系, 且与安慰剂相比, 无显著差异<sup>[33]</sup>。生物素 MD1003 在体外可保护少突胶质细胞免受代谢损伤, 增强髓鞘样外鞘, 提示其可能抑制 MS 脱髓鞘<sup>[34]</sup>。但 2020 年结束的一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验结果显示, MD1003 较安慰剂无治疗作用<sup>[35]</sup>。该试验在 13 个国家的 90 个 MS 治疗中心开展, 受试者纳入标准: 18~65 岁的进行性 MS 患者, Kurtzke 功能评分值 $\geq 2$ (定义为最小残疾), EDSS 评分为 3.5~6.5, TW25<40 s, 有临床残疾进展的证据, 且在入组前 2 年内没有复发。受试者随机接受 MD1003(口服 100 mg, 每日 3 次)或安慰剂, 研究的主要终点是 EDSS 或 TW25 与基线检查相比的数值, 数据显示, 治疗 12 个月后 MD1003 和安慰剂组疾病改善率分别为 12%和 9%, 紧急不良事件发生率分别为 84%和 85%, 两者无显著差异。其他药物如 Elezanumab、CNM Au 8、Temelimab、RNS 60 正在开展临床试验, 尚无治疗结果报道。

### 3.3 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs) 疗法

采用 MSCs 治疗 MS 已成为临床新兴的治疗方式。MSCs 是一种多能干细胞, 具有自我更新和多向分化能力, 临床前研究表明, 骨髓 MSCs(bone marrow MSCs, BMMSCs)可以有效缓解 MS 模型小鼠的临床症状<sup>[36]</sup>。使用 BMMSCs 治疗 MS 的临

床试验自 2007 年开展, 受试者包括中度至重度残疾、活动性或进行性疾病患者, 均通过腰椎穿刺(鞘内)或静脉注射可变剂量自体 BMMSCs<sup>[37]</sup>。由于受试者人数较少, 大多数临床试验不足以得出功效结论, 仅报告了安全性数据。

MS 目前尚无有效治疗手段, 积极开展临床试验确定高效低毒的药物具有重要意义, 本文阐述了 MS 药物临床试验的情况, 发现存在以下问题: ①临床试验完成率较低; ②临床试验设计尚不完善; ③新型疗法疗效不佳。针对以上问题, 可以从以下几方面改进: 评估过去和当前临床试验的数据, 合理设计临床试验方案, 有效节约成本, 减少无效临床试验, 提高成功率; 采用多种评价指标系统评价临床试验药物的治疗效果, 前提是这些评价指标得到监管机构的认可; 神经保护药物和干细胞疗法单独用药无明显治疗效果, 与免疫抑制剂联合用药可能产生更优的效应, 可进一步开展临床试验证明。

## REFERENCES

[1] Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (Spectrims) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results[J]. *Neurology*, 2001, 56(11): 1496-1504.

[2] KAPPOS L, WEINSHENKER B, POZZILLI C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials[J]. *Neurology*, 2004, 63(10): 1779-1787.

[3] WOLINSKY J S, NARAYANA P A, O'CONNOR P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 14-24.

[4] HAWKER K, O'CONNOR P, FREEDMAN M S, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(4): 460-471.

[5] MONTALBAN X, HAUSER S L, KAPPOS L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(3): 209-220.

[6] SORMANI M P, BRUZZI P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: A meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 669-676.

[7] CONNICK P, DE ANGELIS F, PARKER R A, et al. Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial(MS-SMART): A multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(8): e021944.

[8] BONZANO L, BOVE M, SORMANI M P, et al. Subclinical motor impairment assessed with an engineered glove correlates with magnetic resonance imaging tissue damage in radiologically isolated syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1): 162-167.

[9] JAMBOR I, STEINER A, PESOLA M, et al. Whole brain adiabatic T1rho and relaxation along a fictitious field imaging in healthy volunteers and patients with multiple sclerosis: Initial findings[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 54(3): 866-879.

[10] FISHER E, LEE J C, NAKAMURA K, et al. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(3): 255-265.

[11] THOMAS D W, BURNS J, AUDETTE J, et al. Clinical Development Success Rates 2006-2015[M]. 2016.

[12] WARING M J, ARROWSMITH J, LEACH A R, et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(7): 475-486.

[13] RAE-GRANT A, DAY G S, MARRIE R A, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2018, 90(17): 777-788.

[14] DURELLI L, VERDUN E, BARBERO P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: Results of a 2-year prospective randomised multicentre study(INCOMIN)[J]. *Lancet*, 2002, 359(9316): 1453-1460.

[15] FOX R J, MILLER D H, PHILLIPS J T, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(12): 1087-1097.

[16] GOLD R, KAPPOS L, ARNOLD D L, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(12): 1098-1107.

[17] BERGER J R. Classifying PML risk with disease modifying therapies[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017(12): 59-63.

[18] KAPPOS L, RADUE E W, 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.

[19] COISNE C, MAO W X, ENGELHARDT B. Cutting edge: Natalizumab blocks adhesion but not initial contact of human T cells to the blood-brain barrier *in vivo* in an animal model of multiple sclerosis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(10): 5909-5913.

[20] POLMAN C H, O'CONNOR P W, HAVRDOVA E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(9): 899-910.

[21] TROJANO M, RAMIÓ-TORRENTÀ L, GRIMALDI L M, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2021, 27(14): 2240-2253.

[22] PLAVINA T, SUBRAMANYAM M, BLOOMGREN G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 802-812.

[23] MONTALBAN X, GOLD R, THOMPSON A J, et al.

- ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2018, 24(2): 96-120.
- [24] HAUSER S L, 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.
- [25] HAUSER S L, BAR-OR A, COHEN J A, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 546-557.
- [26] STEINGO B, MALIK Y A, BASS A D, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223[J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3343-3353.
- [27] COHEN J A, ARNOLD D L, COMI G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 373-381.
- [28] COLES A J, TWYMAN C L, ARNOLD D L, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9856): 1829-1839.
- [29] COHEN J A, COLES A J, ARNOLD D L, 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.
- [30] HAVRDOVA E, ARNOLD D L, COHEN J A, et al. Alemtuzumab CARE-MS 5-year follow-up[J]. *Neurology*, 2017, 89(11): 1107-1116.
- [31] HOLMØY T, FEVANG B, OLSEN D B, et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis[J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1): 497.
- [32] RAUMA I, MUSTONEN T, SEPPÄ J M, et al. Safety of alemtuzumab in a nationwide cohort of Finnish multiple sclerosis patients[J]. *J Neurol*, 2022, 269(2): 824-835.
- [33] CADAVID D, MELLION M, HUPPERTS R, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(9): 845-856.
- [34] CUI Q L, LIN Y H, XU Y K T, et al. Effects of Biotin on survival, ensheathment, and ATP production by oligodendrocyte lineage cells *in vitro*[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233859.
- [35] CREE B A C, CUTTER G, WOLINSKY J S, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI<sub>2</sub>): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(12): 988-997.
- [36] GERDONI E, GALLO B, CASAZZA S, et al. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(3): 219-227.
- [37] UCCELLI A, LARONI A, BRUNDIN L, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): A randomized, double blind, cross-over phase I/II clinical trial with autologous mesenchymal stem cells for the therapy of multiple sclerosis[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 263.

收稿日期: 2021-06-23

(本文责编: 蔡珊珊)