

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research西尼莫德在复发型多发性硬化患者中的
疗效与安全性的病例系列研究

A case series study of the efficacy and safety of siponimod in patients with relapsing multiple sclerosis

陈超阳^{1a}, 王建椿^{1b}, 胥明珠²,
魏然^{1a}, 刘冉^{1b}, 高枫^{1b},
袁云^{1b}, 周颖^{1a,1c}(1. 北京大学第一医院 a. 药剂科; b. 神经内
科; c. 药物临床试验机构, 北京 100034; 2. 中国
药科大学, 江苏 南京 210009)CHEN Chao - yang^{1a},
WANG Jian - chun^{1b},
XU Ming - zhu², WEI Ran^{1a},
LIU Ran^{1b}, GAO Feng^{1b},
YUAN Yun^{1b}, ZHOU Ying^{1a,1c}(1. Peking University First Hospital
a. Department of Pharmacy;
b. Department of neurology; c. Drug
Clinical Trial Institution, Beijing 100034,
China; 2. China Pharmaceutical
University, Nanjing 210009, Jiangsu
Province, China)基金项目: 北京大学第一医院青年临床研究专
项基金资助项目(2024YC25); 北京
大学第一医院科研种子基金资助项
目(2024SF04)作者简介: 陈超阳(1991 -), 女, 主管药师, 主要
从事儿科及罕见病临床药学相关工
作和研究王建椿(1997 -), 男, 博士研究生, 主
要从事脑出血疾病、神经免疫疾病相
关工作和研究通信作者: 周颖, 副教授, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (010) 83573164

E - mail: bdyzyy@pku.edu.cn

刘冉, 教授, 主任医师, 硕士生导师

Tel: (010) 83572059

E - mail: dyxyx@126.com

摘要:目的 通过复发型多发性硬化(RMS)患者的病例系列研究观察西尼莫德片的临床疗效和安全性。**方法** 以在我院神经内科就诊且符合入选标准的患者为研究对象。收集患者的基本信息、疾病及用药数据和检验检查数据,在基线期、用药3个月、用药6个月后分别通过基于扩充残疾功能量表(EDSS)的评价体系、患者自我报告结局(PRO)指标和疾病活动度3个维度评估西尼莫德片在RMS患者中的临床疗效,同时进行安全性评价。**结果** 本研究共纳入7例患者。西尼莫德片给药前及用药6个月后,EDSS评分中位数由7.00降至6.50;五水平五维健康量表(EQ-5D-5L)的效用指数中位值由-0.06升至0.20,健康状况自我评估的视觉模拟量表(VAS)评分中位值由52.86升至63.57;MSIS-29v2量表的身体状况得分均值由64.52下降至54.52,心理状况得分均值由51.85降至44.44;MSWS-12均值由80.06降至75.00。核磁提示,所有患者的MS疾病活动度均有所改善,在由特立氟胺转换为西尼莫德片治疗的人群中观察到MS疾病活动度的下降。西尼莫德片用药期间,2例患者的淋巴细胞计数显著下降,1例患者出现转氨酶升高,另有1例患者出现血压升高的药物不良反应,均考虑与西尼莫德片用药相关。**结论** 西尼莫德片可作为RMS患者的治疗选择,但需更大样本研究进一步验证其临床疗效。在西尼莫德片用药前应对患者的全血细胞计数、肝功能等指标进行全面评估,治疗期间如发生有临床意义的药物不良反应,应考虑对其进行剂量或合并用药的调整。

关键词: 西尼莫德片; 多发性硬化; 疗效; 安全性; 病例系列**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.003**中图分类号:** R28 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)20-2863-06

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of siponimod tablets in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) through a case series study. **Methods** Patients meeting inclusion criteria from the department of neurology were enrolled. Demographic data, disease characteristics, medication history and laboratory/imaging results were collected. Efficacy was assessed at baseline, 3 months and 6 months after siponimod tablets medication using 3 dimensions: the expanded disability status scale (EDSS), patient-reported outcomes (PRO), and disease activity. Safety was concurrently evaluated. **Results**

A total of 7 patients were included. After 6 months of siponimod tablets treatment, median EDSS score decreased from 7.00 to 6.50; EQ-5D-5L utility index median increased from -0.06 to 0.20; EQ-5D-5L VAS median score rose from 52.86 to 63.57; MSIS-29v2 physical

mean score decreased from 64.52 to 54.52; MSIS-29v2 psychological mean score declined from 51.85 to 44.44; MSWS-12 mean score reduced from 80.06 to 75.00. Magnetic resonance imaging (MRI) results indicated decreased disease activity, which was also observed in patients converting from teriflunomide to siponimod treatment. Adverse drug reactions including lymphopenia (2 cases), elevated transaminases (1 case) and hypertension (1 case) were all considered treatment-related. **Conclusion** Siponimod tablets may be a therapeutic option for RMS patients, though larger studies are needed to confirm efficacy. Pre-treatment assessment of complete blood count and liver function is essential. If clinically significant adverse drug reactions occur during the treatment period, adjustments to the dosage or combined medication should be considered.

Key words: siponimod tablet; multiple sclerosis; efficacy; safety; case sery

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是青壮年非创伤性残疾的主要原因,全球约280万人患病^[1]。尽管疾病修正治疗(disease modifying therapy, DMT)取得进展,进行性MS如继发进展型MS(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)的治疗仍具挑战^[2-5]。西尼莫德片于2019年在美国获批用于复发型MS(relapsing multiple sclerosis, RMS)及活动性SPMS,2020年在欧洲仅获批用于活动性SPMS,适应症存在差异。CAO等^[6]对支持西尼莫德上市的BOLD和EXPAND临床试验的定量分析显示,支持西尼莫德疗效的证据确定性为“低”或“极低”,其临床获益尚不明确。GOODMAN等^[7]基于临床经验对其有效性提出质疑,并指出同类药物芬戈莫德在SPMS中未显示显著延缓疾病进展的作用。此外,有病例报告提示西尼莫德可能引发急性复发或严重淋巴细胞减少^[8-9]。因此,亟需真实世界研究进一步评估其疗效与安全性。本研究拟通过RMS患者使用西尼莫德的病例系列研究,补充其在实际临床中的疗效和安全数据,为合理用药提供依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2021年4月1日至2021年8月31日以在我院神经内科就诊的成年RMS患者为研究对象。本研究经北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会批准(伦理批号:2021科研425)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria》^[10]中关于RMS疾病的诊断标准,首次接受西尼莫德治疗,至少有基线期扩充残疾功能量表(expanded disability status scale, EDSS)评分和头颅磁共振成像(magnetic

resonance imaging, MRI)报告,年龄 ≥ 18 岁。

排除标准 妊娠期和哺乳期女性,研究期间需要长期全身性皮质类固醇或免疫抑制治疗者,合并活动性感染需要停药者,患有活动性、潜伏性或治疗不足的乙型肝炎、丙型肝炎或结核病者,确诊或疑似有进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)病史者,合并恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史者,其它神经系统疾病者,存在可能对研究参与产生不利影响或导致主要疗效终点无法评估的情况,先前接受过其它DMT但在换用西尼莫德治疗前未遵循停药说明者以及无法完成MRI扫描者。

2 药品

西尼莫德片,规格:每片0.25 mg/2.00 mg,注册证号:国药准字HJ20200011/国药准字HJ20200010,瑞士诺华制药有限公司生产。

3 治疗方法

细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)2C9 *1 *1或*1 *2或*2 *2基因型患者,滴定剂量:第1天和第2天0.25 mg,每日1次,第3天0.50 mg,每日1次,第4天0.75 mg,每日1次,第5天1.25 mg,每日1次;维持剂量:第6天达到并开始使用西尼莫德维持剂量2.00 mg,每日1次。CYP2C9 *2 *3或*1 *3基因型患者,滴定剂量:第1天和第2天0.25 mg,每日1次,第3天0.50 mg,每日1次,第4天0.75 mg,每日1次;维持剂量:第5天达到并开始使用西尼莫德维持剂量1.00mg,每日1次。

4 观察指标与疗效判定

依据西尼莫德上市前临床试验BOLD研究^[11]的随访周期以及既往MS药物相关研究^[12-13]的随访频次,在基线期、西尼莫德用药3个月和西尼莫德用药6个月,分别对入选患者进行门诊或电话随访,收集信息包括:

患者基本情况 门诊号/病历号、随访日期、姓

名、年龄、性别、身高、体重和既往疾病史。

RMS 疾病情况 患者首次发作症状、目前症状、复发次数和时长。

实验室检查 于基线期、用药 3 个月、用药 6 个月进行血常规和血生化指标的检测。

影像学检查 于基线期、用药 6 个月进行头 MRI 检查。

用药情况 记录患者 MS 治疗方案、治疗开始及结束日期、合并用药方案、合并用药治疗开始及结束日期。

临床疗效评价 EDSS 评分^[14]是 MS 相关残疾最早的标准化评估工具之一,由一个从 0(神经检查正常)到 10(MS 导致的死亡)的顺序量表组成,得分越高代表多发性硬化患者的神经功能缺损程度越严重。近年来,在 EDSS 的基础上引入了确认疾病进展(confirmed disability progression, CDP)的概念。CDP 定义为基线评分为 0.00~5.00 之间的患者的 EDSS 评分相较于基线增加 ≥ 1.00 分,或基线评分 ≥ 5.50 的患者的 EDSS 评分相对于基线增加 ≥ 0.50 分,CDPI2 指上述 CDP 至少保持 3 个月,在定期随访时(首次残疾进展后至少 3 个月)进行确认。24 周确认残疾进展(24-week confirmed disability progression, CDP24)指 CDP 至少保持 6 个月,在定期随访时进行确认^[12]。

患者报告结局(patient reported outcomes, PROs) 包括五水平五维健康量表(five level EuroQol five dimensional questionnaire, EQ-5D-5L)^[15]、MS 影响量表(29 项)第 2 版(multiple sclerosis impact scale version 2, MSIS-29v2)^[16]和 12 项 MS 步行量表(twelve item MS walking scale, MSWS-12)评分^[17]。EQ-5D-5L 是患者自评健康状况调查问卷,包含 5 个维度的健康状况特征(行动能力、自我照顾、日常活动、疼痛/不适、焦虑/抑郁)以及健康状况自我评估的视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)。五维健康状况特征中的每个维度都有 5 个水平,最终将患者的选项换算成取值范围为 0~1 的效用指数进行比较,指数越高表明健康状态越好。VAS 则是一个 0~100 的刻度尺,100 代表患者想象中最好的健康状况,0 代表最差的健康状况,分值越高代表当天患者健康状况越好。MSIS-29v2 是患者自评的 MS 对患者身体和心理的影响量表。患者基于过去 14 天内健康及功能受 MS 影响的程度对各项指标进行评分。评分越高表明 MS 对患者健康的影响越大。MSWS-12 是患者自评的步行量表,考察 MS 对患者步行速度、距

离、平衡功能等的影响。总分越高,代表患者的步行功能越差。

复发情况 包括年复发率(annualized relapse rate, ARR)、西尼莫德给药后首次复发时间、无复发患者比例以及脑部 MRI 扫描中发现的 T2 病灶数量。

安全性评价 收集与西尼莫德相关的药物不良事件及其类型、频率和严重程度。

5 统计学处理

用 GraphPad Prism 9.3.1 和 SPSS 26.0 软件进行统计分析和图表生成。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以 $M(P_{\min} - P_{\max})$ 表示。计数资料以率(%)表示。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 7 例,研究期间无患者失访、退出或脱落。患者男女比例为 1:6,年龄范围为 34.50 至 60.70 岁。MS 病程从 6.20 年到 20.20 年不等。除患者 4 的疾病类型仍为 RRMS 外,其余患者均已进展为 SPMS,SPMS 病程为 0.60 至 10.00 年。患者的一般资料总结见表 1。

2 西尼莫德治疗 MS 的临床疗效评价

除患者 1 在治疗 3 个月后 EDSS 评分增至 6.50 分导致 CDP 事件外,其他患者的 EDSS 评分均保持稳定或略有下降。EDSS 评分的分布由 MS 相关残疾较严重的级别(EDSS 得分 > 6.50)向较轻微的级别(EDSS 得分 5.00~6.50)转变,见表 2。

在 PRO 指标方面,患者个体自身对照的 EQ-5D-5L 评估显示,随着治疗时间的延长,中位效用值和 VAS 评分呈上升趋势。在 MSIS-29v2 量表方面,患者身体状况和心理状态的总体平均分随时间呈持续下降趋势。MSWS-12 的平均分也呈总体下降趋势,见表 3。

目前,普遍将复发或 MRI 检查发现强化病灶、新发/增大的 T2 病灶视为 MS 疾病活动的体现。本研究发现,西尼莫德用药后患者总复发次数及年复发率有所下降,无复发患者比例升高。头颅 MRI 方面,西尼莫德用药后所有患者的头颅 MRI 检查均未发现新增/扩大 T2 病灶。

在本研究的 7 位患者中,患者 1、2、5、6 均由特立氟胺转换为西尼莫德治疗。多数患者自述在服用西尼莫德后,排尿及步行能力较服用特立氟胺期

间有所改善。患者5、6在服用特立氟胺期间6个月内均出现1次复发,转换为西尼莫德后,6个月内无复发。患者5在特立氟胺用药期间头颅MRI显示新增5个T2病灶,转换为西尼莫德后,用药半年内无新增病灶。所有患者在洗脱期间均无复发及新发T2病灶。从短期用药的结果来看,特立氟胺控制不佳的活动性MS患者可以考虑换用西尼莫德治疗。

3 安全性评价

随着西尼莫德给药时间的延长,患者的白细胞计数和中性粒细胞计数略有下降,但仍保持在正常水平。患者1的淋巴细胞计数显著下降,从基线的 $2.00 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 降至6个月后的 $0.59 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者6也经历了大幅下降,从基线的 $1.88 \times 10^9 \cdot L^{-1}$

降至6个月后的 $0.48 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。考虑患者1和6的淋巴细胞计数下降与西尼莫德用药可能相关。患者4在开始西尼莫德治疗后6个月内出现明显的肝功能异常,6个月随访时丙氨酸转氨酶值为 $125.10 IU \cdot L^{-1}$,天冬氨酸转氨酶值为 $57.90 IU \cdot L^{-1}$ 。考虑与西尼莫德用药很可能相关,故停用西尼莫德。1个月后患者肝功能恢复正常,随后重新开始西尼莫德治疗,采用滴定剂量(详见“治疗方法”部分)并密切监测肝功能,未再报告肝功能异常。患者7在开始西尼莫德后1个月内血压从收缩压140 mmHg、舒张压80 mmHg逐渐升高至收缩压160 mmHg、舒张压90 mmHg,且无下降趋势。综合分析其基础疾病、药物作用等等因素,考虑与西尼莫德用药可能相关,联合应用降压药治疗。

表1 患者的一般资料

Table 1 Patients' basic characteristics

Item	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	$\bar{x} \pm s$
Sex	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Male	
Age (years)	60.70	39.30	55.60	34.50	56.70	39.30	54.90	48.70 ± 9.80
Course of disease (years)	18.20	12.20	18.20	6.20	14.20	17.70	20.20	15.20 ± 4.50
Time to progression to SPMS (years)	5.80	10.00	10.00	NA*	0.60	5.00	10.00	6.90 ± 3.20
Height (cm)	160.00	160.00	155.00	168.00	156.00	172.00	172.00	163.30 ± 6.70
Weight (kg)	66.00	51.50	57.50	70.00	65.00	70.00	72.50	64.60 ± 7.00
CYP2C9 genotype	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	
Siponimod maintenance dose (mg)	2.00	2.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.90 ± 0.30
Adverse reaction	Decreased lymphocyte counts	None	None	Abnormal liver function	None	Decreased lymphocyte counts	Elevated blood pressure	

SPMS: Secondary progressive multiple sclerosis; CYP2C9: Cytochrome P450 2C9; RRMS: Relapsing - remitting multiple sclerosis; MS: Multiple sclerosis.

表2 患者的扩充残疾功能量表(EDSS)评分及残疾进展(CDP)事件情况

Table 2 Patients' expanded disability status scale(EDSS) scores and confirmed disability progression(CDP) events

Item	Baseline (n = 7)	3 months of medication (n = 7)	6 months of medication (n = 7)
EDSS scores*	7.00 (2.00 - 7.50)	6.50 (2.00 - 7.50)	6.50 (2.00 - 7.50)
EDSS classification (n, %)			
<3.00	1 (14.29%)	1 (14.29%)	1 (14.29%)
3.00 - 4.50	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
5.00 - 5.50	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (14.29%)
6.0 - 6.50	2 (28.57%)	3 (42.86%)	2 (28.57%)
>6.50	4 (57.14%)	3 (42.86%)	3 (42.86%)
Proportion of patients with CDP12 (n, %)	NA	1 (14.29%)	1 (14.29%)
Proportion of patients with CDP24 (n, %)	NA	NA	0 (0.00%)

* : $M(P_{min} - P_{max})$; EDSS: Expanded disability status scale; CDP12: Confirmed disability progression at 12 weeks; CDP24: Confirmed disability progression at 24 weeks; NA: Not applicable.

表 3 患者报告的结局指标(PRO) 指标评分情况

Table 3 Patient reported outcomes(PRO) scores

Scale	Baseline (n = 7)	3 months of medication (n = 7)	6 months of medication (n = 7)
EQ - 5D - 5L			
Utility index *	- 0. 06 (- 0. 11 - 0. 95)	- 0. 02 (- 0. 09 - 0. 95)	0. 20 (- 0. 09 - 0. 94)
VAS score(score, $\bar{x} \pm s$)	52. 86 $\pm$ 15. 55	57. 86 $\pm$ 15. 78	63. 57 $\pm$ 17. 05
MSIS - 29v2			
Physical condition score(score, $\bar{x} \pm s$)	64. 52 $\pm$ 29. 54	60. 95 $\pm$ 28. 06	54. 52 $\pm$ 30. 02
Psychological status score(score, $\bar{x} \pm s$)	51. 85 $\pm$ 23. 76	47. 09 $\pm$ 23. 98	44. 44 $\pm$ 25. 35
MSWS - 12(score, $\bar{x} \pm s$)	80. 06 $\pm$ 34. 93	78. 27 $\pm$ 35. 04	75. 00 $\pm$ 35. 06

* : $M(P_{min} - P_{max})$; EQ - 5D - 5L: Five - level EuroQol five dimensional questionnaire ; VAS: Visual analog scale ; MSIS - 29v2: Multiple sclerosis impact scale version 2 ; MSWS - 12: 12 - item MS walking scale ; NA: Not applicable.

讨 论

本研究通过多维度临床结局指标评估西尼莫德在 RMS 患者中的疗效与安全性。总体来看,患者在用药期间 EDSS 评分呈稳定或下降趋势,仅 1 例患者在用药 3 个月时出现 CDP 事件,可能与疾病自然进程相关。该趋势与 VERMERSCH 等^[18]基于 EXPAND 研究的事后分析结果一致:西尼莫德可降低由 EDSS 6. 50 进展至 $\geq 7. 00$ 的风险达 28%,并显著延缓达到重度残疾的中位时间(16. 30 年 *vs.* 12. 00 年),提示其在延缓残疾进展方面的潜在作用。

除客观神经功能评估外,本研究纳入 PRO 以更全面反映治疗体验^[19]。PRO 指标能有效捕捉疲劳、认知障碍、情绪变化等主观症状,弥补 EDSS 的局限性。研究发现,效用指数和 VAS 在 6 个月内均呈上升趋势,提示患者自评健康状况有所提升。MSIS - 29v2 结果显示,患者身体和心理维度评分均下降,主要体现在步行能力、排尿控制、肌肉僵硬及下肢力量等方面,且多发生于用药早期(3 个月内)。MSWS - 12 用于评估步行障碍,本研究中得分虽呈下降趋势,但在统计学上差异无统计学意义,与 EXPAND 研究中 12 及 24 个月结果相似^[12]。本研究受限于样本量小、随访时间短及缺乏对照组,对患者 MSWS - 12 得分的影响有待进一步研究证实。

在疾病活动控制方面,所有患者在治疗期间未出现复发,ARR 下降,脑部 MRI 未见新发或扩大的 T2 病灶,提示西尼莫德有效抑制炎症活动。值得注意的是,4 例既往使用特立氟胺未能充分控制病情的患者,在转换为西尼莫德后报告肢体麻木、泌尿症状及行走能力改善,且 6 个月内无复发、MRI 稳定,提示西尼莫德可能是对一线 DMT 反应不佳患者的合理转换

选择。

在安全性方面,2 例患者出现显著淋巴细胞减少,符合西尼莫德抑制淋巴细胞从中枢淋巴器官释放的作用机制,为已知药物不良反应类型,但可能增加感染风险。1 例患者出现肝功能异常,建议用药前评估肝功能,若转氨酶超过正常上限 3 倍并伴有症状应停药^[20]。另有患者出现血压升高,必要时可联用降压药物管理。

鉴于 MS 在中国属于罕见病,基于既往相关病例系列研究(最低样本量为 3 例^[21])的参考,本研究作为探索性研究,在患者入组时面临客观困难,导致样本量偏小、无法设置对照组、随访期较短,使得研究难以进行多因素分析或得出确切因果结论。参考 BOLD 研究设计,设定 6 个月随访期尚不足以全面评价长期疗效与安全性。然而,作为真实世界数据,本研究是上市前临床试验数据的佐证及补充,为西尼莫德的临床应用提供了实践依据。

本研究提示:西尼莫德可能有助于缓解症状、控制疾病活动并延缓残疾进展,尤其适用于特立氟胺疗效不足 RMS 患者。用药前应完善血常规、肝功能等基线评估,治疗中密切监测药物不良反应,必要时调整治疗方案。

参考文献:

[1] JAKIMOVSKI D, BITTNER S, ZIVADINOV R, *et al.* Multiple sclerosis [J]. *Lancet*, 2024, 403(10422): 183—202.

[2] OH J, ALIKHANI K, BRUNO T, *et al.* Diagnosis and management of secondary - progressive multiple sclerosis: Time for change [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2019, 9(6): 301—317.

[3] INOJOSA H, PROSCHMANN U, AKGÜN K, *et al.* A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): Challenges in diagnosis and definition [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (4): 1210—1221.

- [4] DE ANGELIS F, PLANTONE D, CHATAWAY J. Pharmacotherapy in secondary progressive multiple sclerosis: An overview [J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(6): 499—526.
- [5] BALDASSARI L E, FOX R J. Therapeutic advances and challenges in the treatment of progressive multiple sclerosis [J]. *Drugs*, 2018, 78(15): 1549—1566.
- [6] CAO L, LI M, YAO L, *et al.* Siponimod for multiple sclerosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): Cd013647.
- [7] GOODMAN A D, ANADANI N, GERWITZ L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(12): 1051—1057.
- [8] HUSSAIN R, O'LEARY S, PACHECO F M, *et al.* Acute relapse after initiation of siponimod in a patient with secondary progressive MS [J]. *J Neurol*, 2016, 263(3): 606—610.
- [9] SPARACO M, MIELE G, BONAVIDA S. Severe lymphopenia switching from fingolimod to siponimod [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(11): 4837—4838.
- [10] THOMPSON A J, BANWELL B L, BARKHOF F, *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 162—173.
- [11] SELMAJ K, LI D K, HARTUNG H P, *et al.* Siponimod for patients with relapsing – remitting multiple sclerosis (BOLD): An adaptive, dose – ranging, randomised, phase 2 study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 756—767.
- [12] 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.
- [13] O'CONNOR P, WOLINSKY J S, CONFAYREUX C, *et al.* Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14): 1293—1303.
- [14] KURTZKE J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) [J]. *Neurology*, 1983, 33(11): 1444—1452.
- [15] NORMAN R, CRONIN P, VINEY R. A pilot discrete choice experiment to explore preferences for EQ – 5D – 5L health states [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013, 11(3): 287—298.
- [16] HOBART J, LAMPING D, FITZPATRICK R, *et al.* The multiple sclerosis impact scale (MSIS – 29): A new patient – based outcome measure [J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 5): 962—973.
- [17] HOBART J C, RIAZI A, LAMPING D L, *et al.* Measuring the impact of MS on walking ability: The 12 – item MS walking scale (MSWS – 12) [J]. *Neurology*, 2003, 60(1): 31—36.
- [18] VERMERSCH P, GOLD R, KAPPOS L, *et al.* Siponimod delays the time to wheelchair in patients with SPMS: Results from the EXPAND study [J]. *Mult Scler J*, 2019, 25(Suppl 2): 55—56.
- [19] DAWSON J, DOLL H, FITZPATRICK R, *et al.* The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings [J/OL]. *BMJ*, 2010, 340: c186. 2020 – 01 – 18 [2025 – 07 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20083546/>.
- [20] SCOTT L J. Siponimod: A review in secondary progressive multiple sclerosis [J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(11): 1191—1200.
- [21] ARUN T, SHEHU A, PYE E, *et al.* Treatment continuation with cladribine at 5 years after initiation in people with multiple sclerosis: A case series and literature review [J/OL]. *Mult Scler Relat Disord*, 2024, 90: 105837. 2024 – 08 – 23 [2025 – 07 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39180839/>.

(收稿日期 2025 – 07 – 30)