

北京大学第一医院 JAMA 杂志刊登随机对照研究，对于 IgA 肾病患者： 甲泼尼龙增感染等严重不良风险

IgA 肾病是临床中最常见的原发性肾小球疾病，尤其是亚太地区，高达 30% 的患者可进展为终末期肾病，最主要的危险因素为肾功能降低、持续性蛋白尿、高血压。现有指南推荐 IgA 肾病伴持续性蛋白尿患者给予糖皮质激素治疗，但效果尚不明确。

北京大学第一医院吕继成研究小组开展了一项多中心、双盲、随机对照试验显示，IgA 肾病，蛋白

尿 $\geq 1 \text{ g/d}$ 的患者，口服甲泼尼龙与严重不良事件（主要为感染）风险增加相关。（JAMA.8 月 1 日在线版）

研究共纳入 262 例 IgA 肾病患者，女性占 37%，平均 38.6 岁，平均 eGFR 为 $59.4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ，24 h 尿蛋白排泄量为 2.40 g/d 。分为甲泼尼龙组（136 例， $0.6 \sim 0.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ，口服，最大剂量 48 mg/d ）和安慰剂组（126 例），治疗 2 个



月。主要复合终点为终末期肾病（需维持透析治疗或肾移植）、死亡、eGFR

降低 40%。随访 2.1 年后，因严重不良反应研究停

止。甲泼尼龙组严重不良事件（SAE）发生率为 14.7%，安慰剂组为 3.2%（HR=4.63）。绝大多数为严重感染（8.1% 与 0），大多数不良事件在治疗前 3 个月发生。

甲泼尼龙组达到主要复合终点者 8 例（5.9%），安慰剂组 20 例（15.9%）（HR=0.37）。随访期间，甲泼尼龙组平均蛋白尿显著降低（ 1.37 g/d 与 2.36 g/d ）。甲泼尼龙组蛋白

尿 6 个月完全或部分缓解率为 45.1%，安慰剂组为 13.7%，12 个月完全或部分缓解率分别为 52.2% 和 13.6%，24 个月完全或部分缓解率分别为 48.2% 和 21.8%。

甲泼尼龙组蛋白尿 6 个月完全缓解率为 7.8%，安慰剂组为 1.1%，部分缓解率为 45.1% 与 13.7%。

研究者表示，由于试验提前终止，有关治疗获益方面无法得出明确结论。

安全警戒

FDA 最新数据进一步证实坎格列净截肢风险

美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统最新数据进一步支持了坎格列净截肢风险的说明书警告。

报告的超过 900 万的不良事件中，有 66 例为 SGLT2 抑制剂相关截肢案例，且有 57 例（86%）与坎格列净相关。平均年龄约为 60 岁，其中大多数为男性。患者平均治疗时间约为 1.5 年。截肢最常见部位为足部，13 例为踝以上部位截肢，2 例患者出现多处截肢，1 例发生于手部。3 例截肢患者死亡。此外，2/3 发生于不伴有明显截肢

危险因素的患者。这表明，该药物可能存在不可预测的效应。

2017 年 5 月，FDA 发布了坎格列净黑框警告。因 CANVAS 研究及 CANVAS-R 试验显示，与安慰剂相比，坎格列净可使患者下肢截肢风险加倍。

该风险并未在其他 SGLT2 抑制剂类药物的相关研究发现，包括恩格列净和达格列净。迄今，FDA 并未将截肢警告标签扩大到同类型的其他药物中。但欧洲药品管理局（EMA）表示有待进一步调查。

研究视界

激素难治性急性重度溃疡性结肠炎：环孢霉素疗效与安全性更优

美国一项基于国家人口登记的研究显示，环孢霉素 A（CyA）治疗激素难治性急性重度溃疡性结肠炎（SR-ASUC）疗效与英夫利昔单抗（IFX）相似，且有更好的安全性。（Am J Gastroenterol.7 月 4 日在线版）

研究纳入 740 例激素难治性急性重度溃疡性结肠炎患者，377 例接受环孢霉素 A，131 例接受英夫利昔单抗，63 例进行序贯补救治疗

结果显示，3 个月和 5 年时，环孢霉素 A 组的累积结肠切除术率（24.1%）和序贯疗法的结肠切除术率（32.7%）高于英夫利

昔单抗组（14.5%）。2005 年以后接受治疗的患者中，环孢霉素 A 组和英夫利昔单抗组在早期和晚期结肠切除术方面没有明显差异。

接受环孢霉素 A 的患者有 62% 长期未进行结肠切除术。死亡率方面，环孢霉素 A 组（2.4%）、英夫利昔单抗组（1.5%）和序贯治疗组无显著差异。严重不良事件的患者比例（SAEs），环孢霉素 A 组（15.4%）明显低于 IFX 组（26.5%）或序贯治疗组（33.4%）。只分析 2005 年后接受治疗的患者时，这种有利于环孢霉素 A 的差异依然存在。

专家视角

抗幽门螺杆菌治疗失败：铋剂四联疗法成最佳二线治疗选择

有研究显示在大多数国家，标准三联疗法（埃索美拉唑+阿莫西林+左氧氟沙星）幽门螺杆菌根除率已降至 80% 以下，导致非铋四联疗法的应用越来越多。即使有了这些方案，仍有 3%~24% 的幽门螺杆菌感染患者根除失败，如何治疗这些患者仍存在争议。台湾一项研究提出，作为幽门螺杆菌二线疗法，质子泵抑制剂（PPI）+ 铋剂 + 四环素 + 左氧氟沙星 10 d 四联疗法优于标准的左氧氟

沙星三联疗法。（Am J Gastroenterol.7 月 18 日在线版）

在分析中期，独立数据监测委员会建议终止试验，因为被分配接受四联疗法的 50 例患者中的根除率远高于分配接受三联疗法的 52 例患者



（98% 与 69%）。在已接受标准一线治疗的患者和已接受一线非铋剂四联疗法的患者中，四联疗法的根除率均显著高于三联。

四联组不良事件发生率较三联组高（22% 与 11.5%），但仅恶心的发生最为明显（16% 与 3.8%）。

研究者表示，10 天的 PPI + 铋 + 四环素 + 左氧氟沙星四联疗法是在标准三联或非铋剂四联疗法失败后抢救幽门螺杆菌感染的好选择。

行业资讯

美卒中患者出院时半数未被处方他汀类药物

美国一项研究显示，之前未服用他汀药物的卒中患者中，出院时被处方他汀类药物的人数仅不足一半。（J Am Heart Assoc.8 月 2 日在线版）

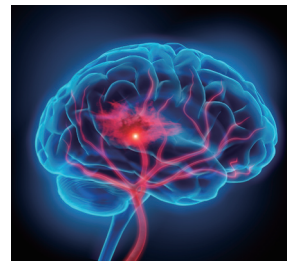
研究者对卒中的地理和种族差异原因纵向研究（REGARDS）的 10 年随访期间缺血性卒中住院参试者的出院药物处方进行了分析。

结果显示，未服用他汀药物的卒中患者，出院时的他汀处方率为 49%，该比率在研究过程中有改善趋势。

在“卒中带”（Stroke Belt）地区，老年人出院时被处方他汀的比例（53%）更低；“非卒中带”（non-Stroke Belt）未发现这样的人群差异。在非卒中带地区，黑人出院时被处方他汀的可能性更高（1.42 倍）；卒中带地区未发现人种差异。在卒中带地区，男性更少在出院时被处方他汀（69%），而地区，非卒中带地区，男性更可能在出院时被处方他汀（1.38 倍）。

研究者表示，既往研究认为，他汀可降低冠心

病患者的卒中风险，可降低卒中或短暂性脑缺血发作患者的卒中复发风险。因此，所有缺血性卒中幸存者都应该接受评估，以确定他们能否从他汀类药物中获益，不管患者年龄、种族、性别或地理位置如何。



焦点争鸣

抗抑郁药存在脱发风险

既往文献中，氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰及帕罗西汀均有导致脱发的报告。然而，有关抗抑郁药导致脱发的相对风险，目前尚缺乏大规模的流行病学证据。

美国一线研究纳入大型保险索赔数据库 2006-2014 年 1 025 140 例新使用抗抑郁药的患者，所涉及的抗抑郁药包括上文所述六种 SSRI、三种 SNRI（度洛西汀、文拉法辛、去甲文拉法辛）以及 NDRI 类药物安非他酮。

结果发现，相比于选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂，安非他酮导致脱发的风险最高，显著高于六种 SSRI 及三种 SNRI。所有 SSRI 及 SNRI 的脱发风险与氟西汀相仿，帕罗西汀最低（681/90 587），氟伏沙明最高（27/3010）。（Int Clin Psychopharmacol.7 月 31 日在线版）

研究者表示，安非他酮导致脱发的机制可能与其多巴胺（DA）能效应有关。既往已有多项 DA 受体激动剂导致脱发的个案报告。事实上，安非他酮的生产商已将脱发视为罕见不良反应。对于存在脱发风险的个体，如有癌症史的患者或对毛发状况较为关切者，选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂及去甲肾上腺素再摄取抑制剂可能更为合适。

本版编译 裘佳