

扁桃体切除术对肾移植术后 IgA 肾病的治疗效果

邓荣海¹ 李健² 张桓熙¹ 李军¹ 傅茜¹ 黄刚¹ 刘龙山¹ 费继光¹ 陈文芳³
杨诗聪³ 王长希¹ 邓素雄¹

¹中山大学附属第一医院器官移植科, 广州 510080; ²中山大学附属第一医院耳鼻喉科, 广州 510080; ³中山大学附属第一医院病理科, 广州 510080

李健与邓荣海对本文有同等贡献

通信作者: 邓素雄, Email: 1726695578@qq.com

【摘要】 目的 观察扁桃体切除术对治疗肾移植术后 IgA 肾病(IgAN)的临床疗效。方法 2011 年 3 月至 2018 年 7 月, 在中山大学附属第一医院器官移植科行移植肾穿刺活检病理诊断为 IgAN 的患者 201 例, 其中 18 例患者进行了扁桃体切除术。收集该 18 例患者的临床资料, 分析患者及移植肾存活时间及移植肾功能情况。结果 18 例受者中男 13 例, 女 5 例, 年龄(36.0±10.9)岁。随访期间, 所有患者均存活。2 例患者分别在扁桃体切除术后 10 个月和 14 个月移植肾失功后恢复透析治疗。扁桃体切除术前患者血肌酐 94(78, 133) μmol/L, 扁桃体切除后 3 个月、1 年和 2 年血肌酐分别为 95(74, 139) μmol/L, 106(87, 158) μmol/L 和 95(81, 147) μmol/L ($P=0.206$)。扁桃体切除术前患者 24 h 尿蛋白定量为 0.31(0.16, 1.38) g, 扁桃体切除术后 3 个月、1 年和 2 年患者的 24 h 尿蛋白定量分别为 0.34(0.10, 1.42) g、0.33(0.11, 0.56) g 和 0.25(0.10, 0.50) g ($P=0.104$)。移植肾失功的 2 例患者, 分别是肾移植术后 9 年和 4 年因为血肌酐升高、蛋白尿和血尿行移植肾穿刺活检确诊 IgAN, 病理提示球性硬化和节段硬化分别为 7/24、5/24 和 1/6、2/6, 间质纤维化与肾小管萎缩(IF/TA)均为 30%, 该 2 例患者分别是在确诊 IgAN 后 461 d 和 1 077 d 后才行扁桃体切除术。结论 肾移植术后 IgAN 行扁桃体切除术能帮助维持肾功能稳定, 防止蛋白尿加重。病理提示肾小球硬化或 IF/TA 较明显的患者, 扁桃体切除术效果不佳。

【关键词】 扁桃体切除术; 肾移植; 肾小球肾炎, IgA

基金项目: 广东省自然科学基金(2018A030313611); 广东省科技计划项目(2017A020215012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191120-02526

Therapeutic effect of tonsillectomy on IgA nephropathy after kidney transplantation

Deng Ronghai¹, Li Jian², Zhang Huanxi¹, Li Jun¹, Fu Qian¹, Huang Gang¹, Liu Longshan¹, Fei Jiguang¹, Chen Wenfang³, Yang Shicong³, Wang Changxi¹, Deng Suxiong¹

¹ Department of Organ Transplantation, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ² Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ³ Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Li Jian and Deng Ronghai contributed equally to the article

Corresponding author: Deng Suxiong, Email: 1726695578@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of tonsillectomy on IgA nephropathy (IgAN) after renal transplantation. **Methods** From March 2011 to July 2018, 201 kidney transplantation recipients who were diagnosed of IgAN by transplant renal biopsy in the Department of Organ Transplantation of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were retrospectively reviewed, of which 18 patients underwent tonsillectomy after renal biopsy. The clinical data of the 18 patients were collected, patient and kidney survival time and function of the transplanted kidney were analyzed. **Results** Of the 18 recipients, 13 were male and 5 were female, with an average age of (36.0±10.9) years. All 18 patients survived during follow-up. Two patients returned to dialysis treatment 10 months and 14 months after tonsillectomy,

respectively. The creatinine was 94 (78, 133) $\mu\text{mol/L}$, 95 (74, 139) $\mu\text{mol/L}$, 106 (87, 158) $\mu\text{mol/L}$ and 95(81, 147) $\mu\text{mol/L}$ before tonsillectomy, 3 months, 1 year and 2 years after tonsillectomy, respectively ($P=0.206$). Urinary protein quantification was 0.31 (0.16, 1.38) g/24 h, 0.34 (0.10, 1.42) g/24 h, 0.33 (0.11, 0.56) g/24 h and 0.25 (0.10, 0.50) g/24 h at the same time points, respectively ($P=0.104$). The two patients who returned to dialysis were diagnosed of IgAN by transplant renal biopsy because of elevated creatinine, proteinuria and hematuria, 9 years and 4 years after kidney transplant respectively. Renal biopsy suggested that glomerular and segmental sclerosis were 7/24, 5/24 and 1/6, 2/6, respectively. Additionally, interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA) were both occupied 30% in the biopsies, and tonsillectomy was performed 461 days and 1 077 days after diagnosis of IgAN, respectively. **Conclusions** Tonsillectomy can maintain the stability of renal function and prevent the aggravation of proteinuria in IgAN patients after renal transplantation. However, if pathology suggests obvious glomerulosclerosis or IF/TA, tonsillectomy may not be effective.

【Key words】 Tonsillectomy; Kidney transplantation; Glomerulonephritis, IgA

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province (2018A030313611); Science and Technology Project of Guangdong Province (2017A020215012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191120-02526

目前,扁桃体切除术已成为 IgA 肾病 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 的治疗选择之一^[1]。IgAN 肾衰竭后行肾移植术,9%~61% 的患者肾移植术后 IgAN 会复发,术后 10 年 9.7% 的患者因 IgAN 复发导致移植肾失功^[2],但是对肾移植术后 IgAN 目前尚无明确有效的治疗方法^[3]。有研究提示,扁桃体切除术在治疗肾移植术后 IgAN 复发中不仅可以改善临床症状,同时还能减轻病理损伤,可以作为治疗肾移植术后 IgA 肾病复发的一个手段^[4]。本研究通过回顾性分析中山大学附属第一医院肾移植术后 IgAN 患者资料,探讨扁桃体切除术治疗肾移植术后 IgAN 的效果,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

本研究为回顾性队列研究。自 2011 年 3 月至 2018 年 7 月,在中山大学附属第一医院器官移植科行移植肾穿刺活检病理诊断为 IgAN 的患者 201 例,包括明确原 IgAN 复发,可疑 IgAN 复发,或移植肾新发 IgAN。移植肾穿刺的指征均为血肌酐升高,和(或)蛋白尿,和(或)血尿。纳入标准:(1)首次肾移植患者;(2)移植肾穿刺活检病理诊断为 IgAN;(3)接受了扁桃体切除手术。排除标准:(1)原发病为非 IgAN 肾衰竭患者;(2)多器官或联合器官移植患者。18 例患者符合入排标准。扁桃体切除术的指征:移植肾穿刺活检病理诊断为 IgAN 患者,临床指标有血尿和(或)蛋白尿。本研究方案经中山大学附属第一医院伦理委员会批准通过(批件号:伦审 2020-131 号)。

二、研究方法

1. 免疫抑制方案及合并用药:肾移植手术时免疫诱导方案为兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁)或巴利昔单抗(舒莱)+甲泼尼龙。其中 15 例患者应用即复宁,3 例患者应用舒莱。所有患者术中及术后前 2 天静脉滴注甲泼尼龙 500 mg/次,共 3 次。免疫维持方案为糖皮质激素+钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)+抗细胞增殖类药物。糖皮质激素从术后第 3 天起,口服泼尼松片 30 mg(或甲泼尼龙片 20 mg),每周减 5 mg(或甲泼尼龙片 4 mg),至 5~10 mg(或甲泼尼龙片 4~8 mg)维持。CNI 类药物:他克莫司(普乐可复)16 例,环孢素 2 例。抗细胞增殖类药物:麦考酚钠肠溶片 13 例,吗替麦考酚酯胶囊(骁悉)4 例,咪唑立宾片 1 例。合并用药包括降压药物:肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂(13 例),钙离子通道阻滞剂(5 例), β 受体阻滞剂(4 例), α 受体阻滞剂(1 例)。2 例患者血压正常,没有应用任何降压药物。所有患者均未服用雷公藤多苷等类似中成药。

2. 移植肾穿刺病理活检及诊断:所有患者均在超声介入科超声引导下局麻后行移植肾穿刺活检术,用美国巴德公司的自动活检枪 16G 穿刺针取出移植肾组织物 2 条送检。肾穿刺组织常规病理染色检查。免疫荧光检查包括 IgA、IgG、IgM、C3、C1q、Fg、C4d。本研究中 IgAN 的病理诊断标准是肾小球系膜区可见到颗粒状 IgA 为主的免疫荧光^[5]。对肾穿刺病理标本,根据更新的“IgA 肾病牛津分类”指标(MESTC):系膜增殖(mesangial hypercellularity, M),毛细血管内增殖(endocapillary proliferation, E),节段硬化(segmental sclerosis, S),

肾小管萎缩和间质纤维化 (tubular atrophy and interstitial fibrosis, T) 和新月体增生 (crescent, C) 对所有确诊 IgAN 的病理标本进行分类, 最终病理以 MESTC 的形式报告。报告标准为: 系膜评分 <0.5 (M0) 或 >0.5 (M1), 无毛细血管内增生 (E0) 或毛细血管内增生 (E1), 无节段性肾小球硬化 (S0) 或节段性肾小球硬化 (S1), 肾小管萎缩/间质纤维化 $\leq 25\%$ (T0)、 $26\% \sim 50\%$ (T1)、 $>50\%$ (T2), 无细胞/纤维细胞性新月体 (C0), ≥ 1 个肾小球 (C1), $> 25\%$ (C2)^[5]。

3. 扁桃体切除术及病理诊断: 所有患者均在全麻下行双侧扁桃体切除术。扁桃体切除后获取扁桃体隐窝分泌物送培养。切除的扁桃体标本常规送病理检查。为减少手术对扁桃体挤压导致术后可能存在的一过性血尿和(或)蛋白尿增加, 本课题组与耳鼻咽喉科一位富有经验的临床医师合作改良手术方式, 采用微牵拉方式切除扁桃体, 所有手术均由同一位耳鼻咽喉科医师完成。

4. 临床随访及观察指标: 患者需要住院行扁桃体切除术。扁桃体切除术出院后 3 个月、1 年及 2 年定期复查, 门诊随访, 包括生命体征监测, 复查血常规、尿常规、肝肾功能、24 h 尿蛋白定量及血清 IgA, 同时记录用药情况。每次随访均统计患者及移植肾存活情况。

三、统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行处理。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 计数资料采用例数或比表示。组内重复测量变量的比较采用重复测量方差分析, 多重比较采用 Bonferroni 法。均为双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般资料: 18 例受者中男 13 例, 女 5 例; 成人 17 例, 儿童 1 例; 年龄 $11 \sim 58$ (36.0 ± 10.9) 岁; 亲属供肾 5 例, 尸体供肾 13 例。所有患者均为初次肾移植。肾移植术后至确诊 IgAN 时间 49 ($18, 73$) 个月, 确诊 IgAN 至扁桃体切除间隔时间 118 ($52, 261$) d, 扁桃体切除术后随访时间 847 ($257, 1 025$) d。

2. 治疗后患者存活及肾功能状态: 扁桃体切除术后至 2019 年 12 月随访结束, 所有 18 例患者均存活。2 例患者移植肾失功而恢复透析治疗。其中一例肾移植术后 9 年因血肌酐升高, 尿蛋白++, 潜

血弱阳性行肾穿刺活检确诊 IgAN, 病理提示球性硬化和节段硬化为 $7/24, 5/24$, 间质纤维化与肾小管萎缩 30% ; 确诊后 461 d 行扁桃体切除术, 术后 10 个月移植肾失功恢复透析治疗, 透析 1 年后行再次肾移植手术。另一例肾移植术后 4 年因血肌酐升高, 尿蛋白++, 潜血++ 行肾穿刺活检确诊 IgAN, 病理提示球性硬化和节段硬化为 $1/6, 2/6$, 间质纤维化与肾小管萎缩 30% ; 确诊后 1 077 d 行扁桃体切除术, 术后 12 个月移植肾失功恢复透析治疗, 透析 10 个月后行再次肾移植手术。该 2 例患者行二次肾移植术后肾功能稳定, 暂未发现有 IgAN 复发的临床征象。其余 16 例患者肾功能稳定, 在随访期间移植肾均存活。

3. 治疗前后患者血肌酐水平变化 (术后 2 年血肌酐不含失功患者 2 例): 扁桃体切除术前患者血肌酐水平为 94 ($78, 133$) $\mu\text{mol/L}$, 扁桃体切除后 3 个月、1 年和 2 年的血肌酐水平分别为 95 ($74, 139$) $\mu\text{mol/L}$ 、 106 ($87, 158$) $\mu\text{mol/L}$ 和 95 ($81, 147$) $\mu\text{mol/L}$, 差异无统计学意义 ($P=0.206$)。

4. 治疗前后患者 24 h 尿蛋白定量变化: 扁桃体切除术前患者 24 h 尿蛋白定量为 0.31 ($0.16, 1.38$) g, 扁桃体切除术后 3 个月、1 年和 2 年患者的 24 h 尿蛋白定量分别为 0.34 ($0.10, 1.42$) g、 0.33 ($0.11, 0.56$) g 和 0.25 ($0.10, 0.50$) g, 差异无统计学意义 ($P=0.104$)。

5. 治疗前后患者血清 IgA 水平的变化: 本研究监测了患者扁桃体切除术前及术后 1 年血清总 IgA 水平 (正常参考范围 $1.45 \sim 3.45$ g/L) 的变化情况, 结果显示, 扁桃体切除术后患者的血清 IgA 水平与扁桃体切除术前相比差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。扁桃体切除术前血清 IgA 水平为 (2.90 ± 1.36) g/L, 术后 3 个月为 (3.14 ± 1.69) g/L ($P=0.710$), 术后半年为 (2.82 ± 1.52) g/L ($P=0.890$), 术后 1 年为 (2.89 ± 1.55) g/L ($P=0.990$)。

6. 移植肾穿刺活检的病理组织学分级与 24 h 尿蛋白的关系: 本研究依据 MESTC 对 18 例患者肾穿刺活检的病理组织标本进行分析。在 18 例患者中, 病理分级为 M1E0S0T0C0 的有 9 例, 随访期内移植肾功能稳定。病理分级为 M1E0S0T0C1 的有 2 例, 扁桃体切除术后血肌酐及尿蛋白均稳定。病理分级为 M1E0S1T1C1 的有 1 例, 随访期移植肾失功。病理分级为 M1E0S1T1C0 的有 2 例, 其中一例随访期内移植肾失功; 另一例随访期内血肌酐升高, 蛋白尿升高, 病情进展。病理分级为

M1E0S0T1C0 的有 2 例, 其中一例术前 24 h 尿蛋白定量为 1.4 g, 术后 2 年为 0.15 g; 另一例术前 24 h 尿蛋白定量为 0.32 g, 术后 1 年为 0.56 g。病理分级为 M1E0S1T0C0 的有 1 例, 术前 24 h 尿蛋白定量为 1.9 g, 术后 2 年为 0.5 g。病理分级为 M1E0S1T0C1 的有 1 例, 术前 24 h 尿蛋白定量为 2.9 g, 术后 3 个月为 2.3 g, 术后半年为 1.5 g。

7. 患者扁桃体的病理组织学分析: 所有患者切除后的扁桃体病理组织学均显示为慢性扁桃体炎。术后所有扁桃体切开的隐窝内均有明显豆腐渣样物质存留, 其中 3 例在切除的扁桃体病理检查中发现细菌团(因是在扁桃体的病理切片标本中发现细菌团, 因而无法行细菌培养, 无法确定具体菌种)。

讨 论

肾移植是 IgAN 肾衰竭的较好选择, 但术后移植肾 IgAN 复发较常见, 严重时会导致患者因 IgAN 复发出现肾功能衰竭再次需要透析治疗。研究表明, IgAN 患者肾组织洗脱的抗体能够与患者扁桃体细胞核区特异结合, 但不能与正常人的扁桃体细胞核区结合, 提示 IgAN 与扁桃体参与的黏膜免疫相关^[6]。曹娅丽等^[7]发现 IgAN 患者合并慢性重度牙周炎和侵袭性牙周炎的比例明显升高, 慢性牙周炎与 IgAN 的发生发展相关, 这也说明黏膜免疫与 IgAN 密切相关。

IgAN 以及复发性 IgAN 的治疗方法主要有保守治疗、免疫抑制治疗和其他疗法。部分中心选择扁桃体切除术预防或治疗 IgAN 的复发, 其理论依据是: 切除肾移植术后 IgAN 患者的扁桃体后, 患者的黏膜相关淋巴组织减少, 其产生的异常糖基化的 IgA 也随之减少, 达到抑制免疫反应和炎症反应的效果, 也能减轻肾移植术后复发 IgAN 对组织的损害^[8]。日本的临床数据显示, IgAN 患者肾移植手术后接受扁桃体切除有助于减少蛋白尿和稳定血肌酐水平^[4, 9]。我国季曙明等^[10]的研究指出, 肾移植术后 1 年, 复发 IgAN 的患者蛋白尿水平与非复发者无明显差异, 但术后 2 年或更长时间复发 IgAN 的患者尿蛋白水平明显高于非复发者; 复发 IgAN 的患者术后 5 年移植肾的存活率明显低于非复发者。这提示术后尿蛋白与移植肾的长期存活有关, 降低蛋白尿有助于移植肾的长期存活。日本有研究显示, 肾移植后复发性 IgAN 患者在肾移植后约 3 年时行扁桃体切除术, 术后尿检均有较好改善,

表明扁桃体切除术可以作为治疗肾移植术后 IgAN 复发的一个手段^[4]。已有研究表明, IgAN 患者接受扁桃体切除术后, 肾功能会发生明显改善, 肾脏长期存活率也明显提高^[11]。

本研究对 IgAN 患者肾移植后行扁桃体切除术, 并给予免疫抑制及合并用药, 对移植肾穿刺活检病理组织学、扁桃体病理组织学、尿常规、肝肾功能、24 h 尿蛋白定量及血肌酐水平等指标进行临床观察, 统计患者治疗后存活及肾功能的情况。结果显示, 扁桃体切除术后至随访结束, 18 例患者均存活, 且肾移植术后 IgAN 患者在切除扁桃体后, 尿蛋白、血肌酐与术前比较差异无统计学意义, 提示扁桃体切除术有利于肾移植术后复发性 IgAN 患者维持肾功能稳定, 防止移植肾复发性 IgAN 的病情恶化, 与目前国内外的临床研究结果一致。此外, 本研究还发现, 扁桃体切除术对于移植肾已经出现较为严重的 IgAN 复发, 如明显的肾小球硬化或间质纤维化/肾小管萎缩的患者的治疗效果不佳。肾小球硬化和间质纤维化/肾小管萎缩都是导致移植肾失功的原因之一。约 25% 的接受肾移植的患者在手术后 1 年肾活检会发现间质纤维化/肾小管萎缩, 这种现象与炎症反应有关^[12]。本研究与朱兰等^[13]观察扁桃体切除对肾移植术后 IgAN 的治疗效果的研究结果基本一致。我们推测, 肾移植后 IgAN 的复发是多种因素作用的结果, 扁桃体所介导的免疫反应只是其中一部分。

本研究存在一定的局限性, 如入组病例样本量小, 未设计对照组, 随访时间不长等。未来尚需大样本长期随访研究进一步确认扁桃体切除在肾移植术后 IgAN 中的作用。

综上所述, 对肾移植术后 IgAN 较轻者, 扁桃体切除术可维持该患者群体的肾功能稳定, 防止蛋白尿加重, 对 IgAN 患者的移植肾具有保护作用。但对于肾移植术后 IgAN 病情严重者(肾小球硬化或 IFTA 明显者), 扁桃体切除术的治疗效果不佳, 甚至无效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hotta K, Fukasawa Y, Akimoto M, et al. Tonsillectomy ameliorates histological damage of recurrent immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(12):808-812. DOI: 10.1111/nep.12151.
- [2] Avasare RS, Rosenstiel PE, Zaky ZS, et al. Predicting

- post-transplant recurrence of IgA nephropathy: the importance of crescents[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(2): 99-106. DOI: 10.1159/000453081.
- [3] Moroni G, Belingeri M, Frontini G, et al. Immunoglobulin A nephropathy. Recurrence after renal transplantation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1332. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01332.
- [4] Ushigome H, Suzuki T, Fujiki M, et al. Efficacy of tonsillectomy for patients with recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2009, 23 (Suppl 20) : 17-22. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01003.x.
- [5] Trimarchi H, Barratt J, Cattaran DC, et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(5):1014-1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003.
- [6] Tomino Y, Sakai H, Endoh M, et al. Cross-reactivity of IgA antibodies between renal mesangial areas and nuclei of tonsillar cells in patients with IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Immunol*, 1983, 51(3):605-610.
- [7] 曹娅丽, 乔敏, 徐志宏, 等. IgA 肾病患者合并慢性重度和侵袭性牙周炎的临床特点[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.01.003.
- [8] Hotta K, Fukasawa Y, Akimoto M, et al. Tonsillectomy ameliorates histological damage of recurrent immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2013, 18(12):808-812. DOI: 10.1111/nep.12151.
- [9] Kennoki T, Ishida H, Yamaguchi Y, et al. Proteinuria-reducing effects of tonsillectomy alone in IgA nephropathy recurring after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2009, 88(7): 935-941. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b75374.
- [10] 季曙明, 倪雪峰, 谢轲楠, 等. 肾移植术后 IgA 肾病复发并非总是良性预后[J]. *器官移植*, 2016, 7(2): 94-99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.02.003.
- [11] Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(5): 1861-1867. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00935.x.
- [12] Tycová I, Hrubá P, Maixnerová D, et al. Molecular profiling in IgA nephropathy and focal and segmental glomerulosclerosis[J]. *Physiol Res*, 2018, 67(1): 93-105. DOI: 10.33549/physiolres.933670.
- [13] 朱兰, 冯豪, 贾金东, 等. 扁桃体切除对肾移植术后 IgA 肾病复发的影响[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(3):176-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.03.004.

(收稿日期:2019-11-20)

(本文编辑:郭瑞)

·文献速览·

伏诺拉生和低剂量阿莫西林组成的二联 7 d 方案是潜在新的一线幽门螺杆菌治疗方案

Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicenter randomised trial in Japan [J]. *Gut*, 2020, 69 (6) : 1019-1026. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319954.

日益加重的幽门螺杆菌(*H. pylori*)耐药严重的影响了其根除效果。由质子泵抑制剂(PPI)和阿莫西林组成的二联疗法可以克服 *H. pylori* 对克拉霉素耐药,用于 *H. pylori* 的补救治疗。伏诺拉生是一种新型的钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB),与PPI相比,对胃酸的抑制作用更强,更持久。目前尚无比较伏诺拉生和阿莫西林二联疗法与其他 *H. pylori* 标准治疗方案疗效的随机对照研究。

该试验研究了伏诺拉生和小剂量阿莫西林组成的二联 7 d 疗法作为 *H. pylori* 一线治疗的疗效,并与基于伏诺拉生的标准三联疗法进行了比较。这项前瞻性随机对照临床试验是在日本的 7 个中心进行的,在 2018 年 10 月至 2019 年 6 月间,629 例受试者进行了筛查,最终 335 例患者进行了随机分组。患者按照 1:1 比例随机分配至 VA 二联方案组(伏诺拉生 20 mg+阿莫西林 750 mg,两次/d)或 VAC 三联方案组(伏诺拉生 20 mg+阿莫西林 750 mg+克拉霉素 200 mg,两次/d)。通过意向性(ITT)分析,VA 组和 VAC 组的根除率分别为 84.5% 和 89.2%($P=0.203$),按符合方案分析(PP)两组的

根除率分别为 87.1% 和 90.2%($P=0.372$)。对克拉霉素耐药患者进行亚组分析,VA 组根除率显著高于 VAC 组(92.3% vs 76.2%; $P=0.048$)。两组之间不良事件的发生率相等。该研究提示在克拉霉素高耐药地区,伏诺拉生和小剂量阿莫西林组成的二联 7 d 方案具有可接受的 *H. pylori* 根除率,且疗效与基于伏诺拉生的三联疗法相似。

PPI 和大剂量阿莫西林组成的二联疗法有较高的根除率,但是,阿莫西林剂量过大所致的不良反应限制了该方案的使用,因此,该方案一般用于补救治疗。伏诺拉生和小剂量阿莫西林组成的二联 7 d 方案抗生素使用的种类最少、剂量最小、疗程最短,克服了 PPI 和阿莫西林二联方案的局限性,拓展了二联方案的适用范围。该方案可以获得可接受的根除率和较高的安全性,并且不会增加 *H. pylori* 对其他抗生素的耐药,在抗生素耐药性日益增长的时代,是一种潜在的新的 *H. pylori* 疗法,可以适用于克拉霉素高耐药地区。

(杨桂彬编译 航天中心医院消化科)