

IgA 肾病治疗新进展

张嘉欣^{1*}, 谢席胜^{2,3#}

¹西南医科大学附属医院肾内科, 四川 泸州

²西南医科大学附属医院, 四川 泸州

³川北医学院第二临床学院(南充市中心医院)肾内科, 四川 南充

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月27日; 发布日期: 2022年8月3日

摘要

IgA 肾病作为我国最常见的原发性肾小球肾炎, 其治疗方式已从既往的激素时代迈向靶向治疗时代, 2021KDIGO指南更新的建议中国IgA患者使用羟氯喹, 泰它西普、肠道靶向释放的布地奈德的问世为IgA 肾病治疗提供新的方向, 大大降低了长期激素治疗带来的副作用, 提高了患者的生存质量。本文综述了IgA 肾病的治疗手段, 为IgA 肾病治疗提供参考。

关键词

IgA 肾病, 治疗进展

The New Progress of Treatment in IgA Nephropathy

Jiaxin Zhang^{1*}, Xisheng Xie^{2,3#}

¹Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

²Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

³Department of Nephrology, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College (Nanchong Central Hospital), Nanchong Sichuan

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 27th, 2022; published: Aug. 3rd, 2022

Abstract

IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in China, and its treatment has

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张嘉欣, 谢席胜. IgA 肾病治疗新进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7032-7041.

DOI: 10.12677/acm.2022.1281012

moved from the previous era of hormones to the era of targeted therapy. The updated 2021KDIGO guidelines suggest the use of hydroxychloroquine for IgA patients in China, and the advent of Teli-tacicept and intestinal targeted release of budesonide provides a new direction for the treatment of IgA nephropathy. It greatly reduced the side effects of long-term hormone therapy and improved the quality of life of patients. This article reviews the treatment of IgA nephropathy and provides a reference for the treatment of IgA nephropathy.

Keywords

IgA Nephropathy, Progress of Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是一种以免疫球蛋白(主要是 IgA, 目前认为主要是 IgA1)在系膜区沉积为特征的原发性肾小球疾病,也是全球范围内最常见的原发性肾小球肾炎[1]。与西方国家相比,IgAN 在亚洲国家更为流行,约 30%~40%的患者会在 20 年内进展为终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESKD) [1]。

IgAN 发病机制尚不清楚,故至今还没有针对 IgAN 的特效药物问世。控制血压达标,控盐、使用肾素-血管紧张素系统抑制剂(Renin angiotensin system inhibitors, RASi)是 IgAN 患者治疗的基石。近年来,IgAN 发病机制研究有了一些新的进展,这为临床治疗提供了新的治疗方向。同时,临床研究也有了更多循证医学证据,本文就 IgAN 的治疗进展作综述如下。

2. 流行病学

IgAN 患病率在不同地区、不同种族中呈现出较大的差异。研究表明 IgAN 患病率表现出由西向东、由南向北逐渐递增的趋势[2],美国患病率约为 12%,欧洲地区发病率约为 25%,东亚地区发病率约为 50%,其中以中国发病率最高,根据我国登记的肾活检数据显示,IgA 肾病占有所有肾穿刺病例的 45.42%,约占中国肾小球肾炎的一半[3]。IgAN 男女患病率没有明显差异[4]。研究提示 IgAN 的发病率可能被低估了,约 16%的同种异体肾移植在进行移植活检时发现了 IgA 沉积,其中约 10%组织学特征与典型的 IgAN 相符[5],这些差异可能与遗传、环境及当地肾活检开展情况、肾活检技术、病理学检测水平有关。

3. 临床表现

IgAN 临床表现无特异性,可表现为蛋白尿、血尿、血肌酐升高、隐匿性肾炎、肾病综合征和急性肾功能衰竭等[6]。

4. 发病机制

IgAN 的发病机制尚不清楚,较权威的病因假说仍然是四重打击学说[7]:该假说认为,在感染等诱因下,循环血清中半乳糖缺陷型 IgA1 (Gd-IgA1)水平升高,Gd-IgA1 被体内的 IgG 抗体识别诱发自身[3]抗体生成,抗原抗体复合物形成并广泛沉积于肾脏系膜细胞,激活补体系统,引发系膜细胞增生,肾小球炎症损伤。

目前认为 IgA1 的致病性与 IgAN 的发生密切相关, 但 IgA1 具体产生部位在何处、产生原因及何种因素控制其变化仍然不清楚。近期许多研究从遗传机制及免疫机制层面总结了致病性 IgA1 的产生原因。

4.1. 遗传层面

全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)确定了近 20 个独立的 IgAN 风险等位基因, 其中包括在全汉族人的 GWAS 研究中发现了两个非 MHC 基因座, 并精确定位到了 CFHR1 和 CFHR3 基因的保护性缺失[1], 这一发现从基因层面为补体参与 IgAN 发病假说提供了证据。在中国队列中进行的第三次 GWAS 研究发现的编码 APRIL 的 TNFSF13 及编码粘膜免疫的 DEFA 基因座[8] [9], 这些等位基因解释了大约 7% 的疾病风险[10]。尽管 GWAS 已经对致病机制提供了无偏见的见解, 但大多数基因座仍需要随访以确定潜在的致病变异和相关的分子机制。

4.2. 免疫机制层面

已有研究证实经肠道免疫系统分化出的 IgA 与 IgAN 患者肾脏系膜中发现的 IgA 是相同的[11] [12], GWAS 研究通过等位基因分析证实了肠道免疫与 IgAN 有紧密联系[10]。除此之外, B 细胞、T 细胞、补体共同参与到这些免疫通路中。目前被提及最多的是肠道-BAFF-APRIL 轴, 该信号通路通过促进 B 细胞增殖分化不断产生致病性 IgA, 已成为 IgAN 的潜在治疗靶点。部分观点认为肠道菌群变化与 IgAN 发病密切相关[13], 研究发现肠道内类杆菌属、球状梭菌属、乳杆菌属数量上升及双歧杆菌数量减少与分泌性 IgA 水平升高相关[14]。同时还有研究发现卵形拟杆菌属通过 T 细胞依赖性 B 细胞激活途径促进 IgA 生成[15]。但目前仍缺乏高质量的关于肠道菌群的研究, 未来还需更大型的研究来进一步验证现有的观点。

越来越多的证据证明免疫机制与 IgAN 有关, 但仍需要更多的研究来阐述其具体原因。

5. 治疗措施

5.1. 支持治疗

研究表明, 在 IgAN 患者中, 实施血压控制(收缩压 < 120 mmHg)、钠盐控制(钠摄入量 < 2 g/d, 尿钠 < 90 mmol/d)是最基础的治疗, 同时强调对该类人群要评估心脑血管风险, 提倡戒烟、适当体育锻炼[16]。

RAS 抑制剂(RASi)

2021KDIGO 提出足量 RASi 是治疗 IgAN 的基石, 无论血压是否正常, 蛋白尿水平 > 0.5 g/d 的患者均应接受足量的 RASi 治疗, 且应从低剂量开始, 逐渐增加剂量至最大耐受剂量[16]。一项研究将蛋白尿缓解定义为: 蛋白尿较峰值水平下降 25% 或蛋白尿水平下降至 1 g/d 以下, 在 4 年的随访期内, 通过 Cox 风险模型计算出每三个月缓解, IgAN 进展风险降低 9% [17]。Le 等人[18]通过对 1155 名 IgAN 患者研究发现, 与蛋白尿水平长期处于 1.0 g/d 的人群相比, 蛋白尿水平位于 0.5~1.0 g/d 的 IgAN 患者 10 年、20 年无透析生存率明显提高, 另一项包括 8 项随机对照试验, 涉及 866 名患者的 meta 分析(Meta-analysis)分析也发现 RASi 治疗后尿蛋白排泄率下降 53% [19], 表明控制蛋白尿水平在 IgAN 中的重要性。

但两种 RASi 抑制剂能否联合应用于 IgAN 患者, 目前仍具争议。Makani 等人[20]纳入 33 项临床随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)进行 Meta 分析, 发现与单药治疗相比, 肾素-血管紧张素系统的双重阻断与全因死亡率降低和心血管并发症的改善没有关联, 而高钾血症风险增加了 55%、低血压风险增加了 66%。Lennartz 等人[21]在 STOP-IgAN 试验中得到相似的结论, 两种 RASi 联合治疗均未展示良好的疗效。最近发表的包含 17 项 RCT, 涉及 1006 名的 IgAN 患者的 Meta 分析却得出了相反的结论, 该研究表明, ACEI 联合 ARB 似乎比单药治疗具有更好的降蛋白尿作用和更强的降血压作用[22]。但该结论还需进一步高质量研究加以验证。

5.2. 糖皮质激素治疗

糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)在 IgAN 中的治疗剂量、治疗疗程一直存在较大的争议。2012KDIGO 指南提出, 经 3~6 个月的优化支持治疗后, 蛋白尿持续 $> 1 \text{ g/d}$ 且 eGFR 大于 $50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者, 建议使用 GC 3~6 个月的治疗[23], 但需要严密关注激素的相关副作用。多个小型 RCT 证实糖皮质激素对减少 IgAN 的蛋白尿有明显益处[17] [24] [25] [26], 但纳入病例数量较少, 随访时间较短, 对不良事件的评估欠佳。近年开展的高质量 STOP-IgAN 和 TESTING 研究, 进一步评价了 GC 的作用及地位。

STOP-IgAN 研究是在欧洲进行的一项多中心 RCT, 纳入 160 名欧洲 IgAN 患者, 经 6 个月的 ACEI 或 ARB 治疗, 将蛋白尿仍有 $0.75\sim 3.5 \text{ g/d}$ 的患者随机分为两组: eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 组, 给予 6 个月激素单药治疗, eGFR 在 $30\sim 59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 组, 先进行 3 个月环磷酰胺治疗, 接着口服硫唑嘌呤和强的松, 在三年的随访中, 无论是蛋白尿缓解程度还是减缓 eGFR 降低均未见明显有益结果, 且 GC 使用中出现了更多的不良事件, 主要为感染几率增加[17]。同时关于 STOP-IgAN 研究的 10 年随访数据表明, 支持治疗加免疫抑制与单纯支持治疗对 IgAN 无差异[27]。STOP-IgAN 研究纳入样本量较大, 但入组患者多为门诊随访患者, 病情相对稳定, 可能存在选择性偏倚, 因此该研究结果需进一步验证。

北大第一医院进行的 TESTING 研究是一项涉及多国医疗机构的随机双盲对照多中心临床研究, 纳入 262 名经 3 个月优化支持治疗, 蛋白尿仍大于 1 g/d , eGFR 处于 $20\sim 120 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的 IgAN 患者, 将其 1:1 随机分配至口服甲泼尼龙组($0.6\sim 0.8 \text{ mg/kg/d}$, 最大剂量为 48 mg/d)和安慰剂组, 治疗两个月后, 激素逐渐减量, 总疗程 6~8 个月, 计划平均随访 5 年, 中期结果显示激素治疗后 IgAN 患者蛋白尿水平明显降低, 减少约 63% 的肾衰事件的发生, 但由于大量不良事件的发生从而提前终止了研究, 不良事件主要以口服激素组发生重度感染及死亡的风险明显高于对照组[28]。

鉴于高不良事件的发生, 后续研究者进行了低剂量激素的研究(甲泼尼龙 0.4 mg/kg/d , 最大剂量为 32 mg/d , 6~9 月逐渐减量) [29], 该研究在今年的 ASN 肾脏年会中公布了研究成果, 证实了低剂量激素同样能降低 IgAN 蛋白尿水平。相似的结论在刘等人[30]进行的系统评价中得到了验证, 该研究发现泼尼松 $> 30 \text{ mg/d}$ (甲泼尼龙 $> 24 \text{ mg/d}$)或泼尼松 $\leq 30 \text{ mg/d}$ (甲泼尼龙 $\leq 24 \text{ mg/d}$)对 IgAN 患者的蛋白尿均有较好的疗效, IgAN 患者的基线 eGFR 水平无论是 $\geq 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, 还是 $< 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, GC 治疗均能降低蛋白尿水平及进入 ESRD 的风险。近期越来越多的研究证明了激素在 IgAN 治疗中的积极作用, 日本进行的涉及 874 名 IgAN 的回顾性研究得出一结论: 激素对 eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 且蛋白尿 $> 1 \text{ g/d}$ 的患者尤其有效[31]。Cochrane 中一篇涉及 8 项 RCT、741 名患者的系统评价证实, 激素可诱导蛋白尿缓解、减缓肾功能下降[32]。鉴于如此多的获益证据, 2021KDIGO 指南提出对于接受最大化支持治疗后仍属于 CKD 高风险的患者, 应考虑接受 6 个月激素治疗, 但必须与患者讨论药物相关风险, 尤其是 eGFR 低于 $50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的患者、糖尿病、肥胖(BMI $> 30 \text{ Kg/m}^2$)、潜在感染(例如病毒性肝炎、结核病)等人群。

除了口服激素, 肠道激素给药也在积极探索中。布地奈德(Nefecon)是 GC 的一种, 利用新的制作工艺将布地奈德靶向释放在回盲部, 高度聚集在 Peyer's 淋巴结部位, 阻止 B 淋巴细胞活化产生致病性 IgA, 从而减轻肾脏损伤[4]。NEFIgAN 2b 期临床研究纳入了 146 名经过 6 个月 RASi 强化治疗, eGFR $\geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, 蛋白尿 $> 0.75 \text{ g/d}$ 的 IgAN 患者, 随机分为实验组(16 mg 或 8 mg 布地奈德口服)和安慰剂组, 将尿蛋白肌酐比(UPCR)作为主要研究结果, 经过 12 个月的治疗、随访, 实验组 UPCR 下降 24.3%, 对照组仅下降 2.7%, 且 eGFR 下降速率较对照组更缓慢, 随访过程中无严重不良事件发生[33]。同时 3 期临床试验召集了 199 名 eGFR 位于 $35\sim 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, 蛋白尿 $> 1 \text{ g/d}$ 的 IgAN 患者, 随机分为实验组(16 mg 布地奈德口服)和对照组, 研究结果表明 Nefecon 在降低蛋白尿水平和减缓 eGFR 下降有明显益处[34]。Nefecon 是针对 IgAN 四重打击学说中的第一重打击的药物, 局部抑制肠道免疫, 大大降低骨髓抑制的发生, 其在 IgAN 中的疗效值得期待。

5.3. 免疫抑制剂

免疫抑制剂在 IgAN 治疗中的风险和收益仍不明确。近年来在中国进行的关于羟氯喹、霉酚酸酯治疗 IgAN 的临床试验证实了上述两药在中国群体中的益处。

5.3.1. 羟氯喹(HCQ)

既往有研究证实粘膜感染可通过 TLRs (toll-like receptors, TLRs)信号传导使 B 细胞转变为 ASCs (IgA antibody-secreting cells, ASCs), 导致致病性 IgA 的合成, 造成肾功能损害[32]。研究者在试验中发现 HCQ 能够拮抗 TLRs 信号通路, 抑制 ASCs 的分泌, 具体机制如下: 1) HCQ 可拮抗 CpG-DNA (TLR9 配体) 的免疫刺激并抑制 IL-6 和 TNF 的合成; 2) HCQ 与 ssRNA (TLR7 配体) 结合抑制其产生的免疫刺激和 IFN- α 生成。同时 HCQ 还可以改变溶酶体 PH 值, 抑制 TLRs 活化所需的酸性蛋白酶[33]。因此我国进行了 HCQ 治疗 IgAN 有效性和安全性的研究。在中国进行的第一项关于 HCQ 的研究是由 Gao [34]等人在 2017 年进行的, 在接受氯沙坦治疗 3 个月的基础上, 将蛋白尿仍处于 0.5~2.0 g/24 h 的 28 名 Lee 分级为 II-IV 级的 IgAN 患者随机分为两组, 实验组 HCQ 0.2 g bid + 氯沙坦 100 mgqd, 对照组给予同等剂量氯沙坦, 经 6 个月的治疗后, 实验组蛋白尿缓解率为 43.9%, 而对照组中仅为 14.3%。随访过程中, 实验组未出现严重不良事件, 羟氯喹治疗 IgAN 的有效性与安全性第一次得到了证实, 但该研究未根据患者的 eGFR 水平进行分层, 无法证实 HCQ 对不同 eGFR 水平患者的疗效。鉴于此, Liu 等人[35]在 2019 年进行了新的研究, 将 60 名经过 RASi 治疗, 蛋白尿仍处于 0.75~3.0 g/d 的 IgAN 患者随机分为两组, 两组同时给予最大耐受剂量的 RASi, 实验组根据不同水平的 eGFR 水平给予不同剂量的 HCQ, 具体方案为: eGFR > 60 mL/min/1.73 m² 0.2 g bid; eGFR 为 45~59 mL/min/1.73 m² 0.1 g tid; eGFR 为 30~44 mL/min/1.73 m² 0.1 g qd, 经过 6 个月的随访, 实验组蛋白尿较基线水平减少 48.4%, 对照组减少 10%, 同时随访结束时实验组蛋白尿水平为 0.9 g/d, 显著低于对照组的 1.9 g/d, 治疗过程中未发生严重不良事件, 证实了 HCQ 在不同 eGFR 水平 IgAN 患者中的疗效。不足的是研究者并未对不同 eGFR 水平患者蛋白尿缓解率进行横向对比, 因此未能对 HCQ 的最佳治疗范围进行很好的说明。

以上两项研究纳入患者均为经 RASi 优化治疗蛋白尿水平仍较高的患者, 但在 IgAN 中加入 HCQ 治疗的时机仍不明确, Yang 等人[36]在初诊为 IgAN 的患者中进行了比较, 纳入了 180 名至少在前 3 个月内接受 HCQ 并接受稳定剂量 RASi 治疗的 IgAN 患者, 但该研究 eGFR 分层标准较上述研究有所区别, eGFR > 45 mL/min/1.73 m² 0.2 g bid; eGFR 为 30~45 mL/min/1.73 m² 时 0.1 g bid/tid; eGFR 为 15~30 mL/min/1.73 m² 时 0.1 g qd, 经 6 个月的随访治疗, 最终得出了相似的结论, 实验组中位蛋白尿水平(0.8 g/d) 低于对照组(1.2 g/d)。同时实验组蛋白尿水平较基线降低 43%, 对照组降低 19%, 在一定程度上证实了在不同时机开始 HCQ 治疗 IgAN 都有良好的疗效。

上述研究未比较 HCQ 与糖皮质激素在降低蛋白尿水平的疗效差异。因此, Yang 在 2019 年进行了关于 HCQ 与糖皮质激素降蛋白疗效的病例对照研究, 在治疗 6 个月后, 糖皮质激素组降低蛋白尿的效果略高于 HCQ 组, 但激素组不良事件的发生率明显高于 HCQ 组。表明在疗效相当的情况下, HCQ 治疗 IgAN 较激素治疗更加安全[37]。除了与激素相比较, Tang 等人还将 HCQ 与传统免疫抑制降低 IgAN 蛋白尿的疗效比较, 免疫抑制剂反应不足(定义为: 免疫抑制剂治疗 3 个月后, 蛋白尿水平仍大于 1 g/d)的患者, 加用 HCQ 治疗 6 个月后, 两组患者的蛋白尿水平较前明显降低, 但两组间变化没有显著性差异[38]。在江南大学进行的一项 HCQ 联合激素、免疫抑制治疗 IgAN 的临床随机对照试验中发现, 经过 6 个月的治疗后, 实验组(HCQ + 激素 + 免疫抑制剂)蛋白尿水平较对照组(激素 + 免疫抑制剂)明显降低, 但与之之前大多研究结论不同的是, 该研究得出实验组的 eGFR 下降速率(8.76 mL/min/1.73 m²) > 对照组(4.74 mL/min/1.73 m²) [39], 该结论可能还需更多的临床试验来证实。

上述研究的随访周期多为 6 个月, 未能对 HCQ 的疗效及安全性做长时间的评估, Tang 等人[40]在 2021 年进行了 HCQ 在 IgAN 患者中的长期安全性和有效性的单中心试验, 经过长达 24 个月的治疗后, 72.78% 的患者蛋白尿水平降低达到 50% 及以上, eGFR 水平未见明显变化, 且未发生严重不良事件。同时一项在孕妇中进行的 HCQ 研究再次证实了 HCQ 治疗的有效性[41]。2021 KDIGO [13]指南建议经优化治疗蛋白尿仍处于 0.75~3.5 g/每天的 IgAN 患者, 可以使用 HCQ 进行治疗。HCQ 的应用对 IgAN 患者是极有益处的, 使患者有机会摆脱激素及传统免疫抑制剂的副作用威胁, 提高生存质量, 但在中国进行的研究多数没有对患者进行肾脏病理评分, 因此 HCQ 是否对所有病理类型的 IgAN 均有良好的疗效有待进一步的研究。

5.3.2. 吗替麦考酚酯(MMF)

MMF 作为一种淋巴管溶解剂, 也在 IgAN 群体中进行了研究, 6 项发表在不同人群中的 RCT 产生了相互矛盾的结果, 并且它们在患者选择和治疗时间方面存在显著差异。来自北京的首个试验纳入 62 例蛋白尿 > 2 g/d 的 IgAN 患者, 给予初始剂量 1.0~1.5 g/d, 在 6 个月及 12 个月分别减量 0.25 g, 与接受泼尼松 0.8 mg/kg/d 治疗相比, 接受 MMF 治疗的患者在蛋白尿和血脂水平方面有显著改善[42]。2005 年由 Tang 等人进行的关于 MMF 联合 RASi 治疗 IgAN 的 RCT 得出了同样的结论, 该研究纳入了 40 名经优化支持治疗后蛋白尿大于 1 g/d 的患者, 实验组为 MMF 联合 RASi 连续治疗 24 周, 对照组继续支持治疗, 随访 72 周, 最终结果显示 MMF 不仅降低了蛋白尿水平, 同时改善了发病指标[43]。随后刘志红院士等人进行了一项多中心、前瞻性、开放性的随机对照试验比较了 MMF 联合低剂量激素与全剂量激素的疗效, 纳入了 176 名蛋白尿大于 1 g/d, eGFR 大于 30 ml/min/m² 并伴有活动性增生的 IgAN 患者, 实验组给予 MMF 1.5 g/d 6 个月, 泼尼松 0.4~0.6 mg/kg/d 2 个月, 每月减少 20%, 持续 4 个月; 对照组给予强的松 0.8~1.0 mg/kg/d 2 个月, 在接下来的 4 个月里每月减少 20%, 随访 6 个月。结果表明 MMF 联合低剂量激素降低蛋白尿的疗效不逊于全剂量激素, 且不良事件发生概率较全剂量激素组更低[44]。同样, 由 Zhao 等人进行的一项低剂量皮质类固醇联合 MMF 治疗 IgAN 同时合并 CKD 3~4 期的一项回顾性队列研究中得出相似的结论, 该研究纳入了 120 名患者, 分为支持治疗组、单用激素组、激素联合 MMF 组, 在随访结束后无论是五年肾功能保留率还是蛋白尿缓解率, 小剂量激素联合 MMF 都更具优势[45]。相反, 三项针对白人患者的研究结果却喜忧参半, 第一项研究包括 34 名肾功能受损、组织学标准不佳、患有高血压的比利时患者, 所有患者均接受限盐和 ACEI 治疗, 大剂量 MMF (3 g/d) 治疗 3 年, 未见有益效果[46]。在美国进行的研究显示 MMF 治疗预后较差, 对来自美国和加拿大的 52 名有 UACR 的儿童、青少年和成人进行的 (男性为 0.6 g/每天 d, 女性为 0.8 g/d) 研究表示: RASi 优化治疗后, 联合 MMF 并没有减少蛋白尿, 因此提前终止研究[47]。与 HCQ 相似, MMF 的获益结论都是在中国人群中得出的, 2021KDIGO 指南仅推荐 MMF 在中国人群中使用, 但关于 MMF 的疗效和安全性仍需要更多的大型临床试验进一步探究。

5.3.3. 其它免疫抑制

除环磷酰胺仅适用于有进展性肾功能丧失风险的患者亚组(具有新月体肾小球病变和快速进展的临床病程的患者), 环孢素、硫唑嘌呤在 KDIGO 指南中推荐使用, 尽管国内外有研究证明上述药物在缓解尿蛋白上有一定的作用, 但缺乏长时间、多中心的临床研究证实其疗效和安全性。

5.4. 生物制剂

5.4.1. 利妥昔单抗(RTX)

有研究证明 B 细胞在致病性 IgA1 的产生过程中扮演重要角色[13]。2017 年, 由 Lafayette 等人进行了第一个(RTX)的临床 RCT, 34 名经活检证实有 IgAN (蛋白尿 > 1 g/d), 同时使用 RASi 优化治疗的成年

患者被随机分为接受标准治疗或加用 RTX 的两组。1 年随访结束后, RTX 治疗并没有显著改善肾功能或蛋白尿, 也没有降低血清中半乳糖缺乏性 IgA1 和抗半乳糖缺乏性 IgA1 抗体水平[48]。但在 RTX 治疗组中, 患者蛋白尿水平从 2.6 g/d 降低到 1.9 g/d, 且该组患者基线 eGFR 水平较对照组更低, 表明 RTX 可能对 IgAN 患者蛋白尿缓解由一定的作用, 但仍需要大量多中心、多种族的临床试验来证实 RTX 的疗效。同样, 尽管在 12 例年龄 19~75 岁的 IgAN 和新月体肾炎患者中, 有 11 例在 6 个月时获得了临床反应, 但仍没有足够的证据显示其对 IgAN 的疗效[49]。最近也有个案研究报道 RTX 联合激素治疗 IgAN 伴 ANCN 相关血管炎具有很好的疗效[50]及 RTX 治疗肾移植后复发 IgA 也疗效甚佳[51], 但 2021KDIGO 未推荐在 IgAN 使用 RTX。因此, RTX 的应用还需要足够的临床证据来支撑。

5.4.2. 泰它西普

泰它西普是一种全人源融合蛋白, 包括跨膜活化分子和钙调蛋白相互作用分子(TACI)蛋白功能区段和 IgG1 Fc 段[52]。之前有研究证实 B 淋巴细胞刺激因子(BLyS)和增值诱导配体(APRIL)是免疫相关性肾损伤的重要细胞因子[53], 泰它西普正好可以同时抑制 APRIL 和 BLyS, 从而多阶段抑制 B 细胞成熟和分化[54]。泰它西普治疗 IgAN 的临床前 II 期试验评估了其有效性及安全性[55], 该研究为随机、双盲、安慰剂试验, 纳入标准为: ① 经活检证实为 IgAN, ② 24 小时蛋白尿 >0.75 g, ③ eGFR > 35 ml/min/1.73 m², ④ 经过 3 个月的优化支持治疗。患者被随机分入泰它西普 160 mg 组、240 mg 组及安慰剂组, 经过 24 周治疗随访后, 泰它西普 240 mg 受试者组 24 小时蛋白尿水平较基线下降 49%, 160 mg 组受试者 24 小时蛋白尿较基线值下降 25%, 但无统计学意义, 在随访过程中无重度不良事件发生。研究数据证实泰它西普可以降低高危 IgAN 患者的蛋白尿水平, 降低 IgAN 患者肾功能进一步下降的风险。但泰它西普具体使用疗程及个体化的使用剂量仍需要更大型的临床研究提供数据。同时在泰它西普使用过程中应密切监视患者淋巴细胞计数, 避免出现严重的骨髓抑制情况。

5.4.3. 钠-葡萄糖转运体(SGLT2)抑制剂

SGLT2 抑制剂最初是作为降糖药物而研发的, 但有研究表明 SGLT2 抑制剂还具有肾脏保护作用, 但具体保护机制仍不清楚, 目前广为接受的机制包括: 1) 抑制肾脏炎症反应及纤维化; 2) 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统改善肾缺血[56]。DAPA-CKD 研究是关于 SGLT2 抑制剂的多中心大型 RCT [57], 纳入 eGFR 处于 25~75 mL/min/1.73 m², UACR 介于 200~500 mg/g 且至少 4 周内接受稳定剂量 RASi 治疗的非 2-型糖尿病的慢性肾脏病患者, 随机分为达格列净 10 mg 口服组及安慰剂组, Wheeler 等人对 DAPA-CKD 研究中 IgAN 患者进行亚组分析, 270 名 IgAN 患者被纳入分析, 其中经肾活检证实 IgAN 患者 254 人, 137 人接受 10 mg 达格列净口服, 133 接受安慰剂治疗, 经中位随访期 2.1 年的随访观察, IgAN 患者 UACR 与安慰剂组相比减少 26%, 且不良事件发生率低, 充分展示了 SGLT2 抑制剂治疗 IgAN 的良好效果。同样的结论在 DIAMOND [58]研究中得到证实, 该研究为小型交叉试验, 纳入 53 名 eGFR 不低于 25 mL/min/1.73 m², 24 h 蛋白尿介于 500 mg~3500 mg, 同样接受稳定剂量 RASi 治疗的非 2 型糖尿病的慢性肾病患者, 其中约 50% 的人患有 IgAN, 接受达格列净 10 mg 治疗后, GFR 出现可逆性的降低, 表明 SGLT2 抑制剂能降低肾小球压, 从而保护肾功能。但上述研究均不是针对 IgAN 设计的, IgAN 患者数量较少, 多数为未接受标准化的 RASi 治疗, 因此还需要大量的临床试验来验证 SGLT2 抑制剂的疗效及安全性, 同样 2021KDIGO 指南并不推荐在 IgAN 中使用 SGLT2 抑制剂。

6. 讨论

支持治疗是 IgAN 的治疗基础, 小剂量激素的疗效证据在 IgAN 中也得到了证实, 口服靶向释放布地奈德胶囊给我们带来期待, 在中国人群中, MMF 及羟氯喹在指南中有了一席之地, 以 B 细胞为靶点的

生物制剂提供了新的治疗策略, 随着对发病机制的研究深入, 越来越多的针对 IgAN 的靶向制剂不断出现, 并展现出了良好的治疗效果, 因此, 对于经优化支持治疗仍处于高进展风险的 IgAN 患者有望摆脱激素及免疫抑制剂所带来的不良反应, 从而获得更好的生存质量。目前许多靶向治疗的临床试验正在进行, 对 IgAN 治疗疗效的生物标记物也在积极探索中, 相信未来 IgAN 的治疗将迈向无激素、免疫抑制剂时代。

基金项目

四川省中医药管理局中医药科研专项(2018JC037); 四川省卫计委科研专项(18PJ367); 四川省卫计委(19PJ060)。

参考文献

- [1] Medjeral-Thomas, N.R. and O'Shaughnessy, M.M. (2020) Complement in IgA Nephropathy: The Role of Complement in the Pathogenesis, Diagnosis, and Future Management of IgA Nephropathy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **27**, 111-119. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.12.004>
- [2] Kiryluk, K., Li, Y., Sanna-Cherchi, S., et al. (2012) Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLOS Genetics*, **8**, e1002765. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002765>
- [3] Li, L.S. and Liu, Z.H. (2004) Epidemiologic Data of Renal Diseases from a Single Unit in China: Analysis Based on 13,519 Renal Biopsies. *Kidney International*, **66**, 920-923. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x>
- [4] Pattrapornpisut, P., Avila-Casado, C. and Reich, H.N. (2021) IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*, **78**, 429-441. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.024>
- [5] Suzuki, K., Honda, K., Tanabe, K., et al. (2003) Incidence of Latent Mesangial IgA Deposition in Renal Allograft Donors in Japan. *Kidney International*, **63**, 2286-2294. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.6s.2.x>
- [6] Rajasekaran, A., Julian, B.A. and Rizk, D.V. (2021) IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **361**, 176-194. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.003>
- [7] Magistroni, R., D'agati, V.D., Appel, G.B., et al. (2015) New Developments in the Genetics, Pathogenesis, and Therapy of IgA Nephropathy. *Kidney International*, **88**, 974-989. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.252>
- [8] He, B., Xu, W., Santini, P.A., et al. (2007) Intestinal Bacteria Trigger T Cell-Independent Immunoglobulin A₂ Class Switching by Inducing Epithelial-Cell Secretion of the Cytokine APRIL. *Immunity*, **26**, 812-826. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.04.014>
- [9] Lehrer, R.I. and Lu, W. (2012) α -Defensins in Human Innate Immunity. *Immunological Reviews*, **245**, 84-112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x>
- [10] Sanchez-Rodriguez, E., Southard, C.T. and Kiryluk, K. (2021) GWAS-Based Discoveries in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy, and Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, **16**, 458-466. <https://doi.org/10.2215/CJN.14031119>
- [11] Hiki, Y., Odani, H., Takahashi, M., et al. (2001) Mass Spectrometry Proves Under-O-Glycosylation of Glomerular IgA1 in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **59**, 1077-1085. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x>
- [12] Allen, A.C., Bailey, E.M. and Brenchley, P.E. (2001) Mesangial IgA1 in IgA Nephropathy Exhibits Aberrant O-Glycosylation: Observations in Three Patients. *Kidney International*, **60**, 969-973. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060003969.x>
- [13] He, J.W., Zhou, X.J., Lv, J.C., et al. (2020) Perspectives on How Mucosal Immune Responses, Infections and Gut Microbiome Shape IgA Nephropathy and Future Therapies. *Theranostics*, **10**, 11462-11478. <https://doi.org/10.7150/thno.49778>
- [14] Aguilera, M., Cerda-Cuellar, M. and Martinez, V. (2015) Antibiotic-Induced Dysbiosis Alters Host-Bacterial Interactions and Leads to Colonic Sensory and Motor Changes in Mice. *Gut Microbes*, **6**, 10-23. <https://doi.org/10.4161/19490976.2014.990790>
- [15] Yang, C., Mogno, I., Contijoch, E.J., et al. (2020) Fecal IgA Levels Are Determined by Strain-Level Differences in *Bacteroides ovatus* and Are Modifiable by Gut Microbiota Manipulation. *Cell Host & Microbe*, **27**, 467-475.E6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.016>
- [16] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice

- Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276.
- [17] Robert, T., Cambier, A. and Hertig, A. (2016) Intensive Supportive Care Plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **374**, 991-993. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600141>
- [18] Le, W., Liang, S., Hu, Y., et al. (2012) Long-Term Renal Survival and Related Risk Factors in Patients with IgA Nephropathy: Results from a Cohort of 1155 Cases in a Chinese Adult Population. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **27**, 1479-1485. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr527>
- [19] Geng, D.F., Sun, W.F., Yang, L., et al. (2014) Antiproteinuric Effect of Angiotensin Receptor Blockers in Normotensive Patients with Proteinuria: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **15**, 44-51. <https://doi.org/10.1177/1470320312474054>
- [20] Makani, H., Bangalore, S., Desouza, K.A., et al. (2013) Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System: Meta-Analysis of Randomised Trials. *British Medical Journal*, **346**, f360. <https://doi.org/10.1136/bmj.f360>
- [21] Lennartz, D.P., Seikrit, C., Wied, S., et al. (2020) Single versus Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Patients with IgA Nephropathy. *Journal of Nephrology*, **33**, 1231-1239. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00836-8>
- [22] Huo, Z., Ye, H., Ye, P., et al. (2021) Comparative Efficacy of Different Renin Angiotensin System Blockade Therapies in Patients with IgA Nephropathy: A Bayesian Network Meta-Analysis of 17 RCTs. *PeerJ*, **9**, e11661. <https://doi.org/10.7717/peerj.11661>
- [23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group (2012) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **2**, S1-143.
- [24] Floege, J. (2019) Antimalarials in IgA Nephropathy: Did Our Supportive Therapy Armamentarium Just Increase? *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 6-8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.02.022>
- [25] Rauen, T. and Floege, J. (2017) Inflammation in IgA Nephropathy. *Pediatric Nephrology*, **32**, 2215-2224. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3628-1>
- [26] Lv, J., Zhang, H., Chen, Y., et al. (2009) Combination Therapy of Prednisone and ACE Inhibitor versus ACE-Inhibitor Therapy Alone in Patients with IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **53**, 26-32. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.07.029>
- [27] Rauen, T., Wied, S., Fitzner, C., et al. (2020) After Ten Years of Follow-Up, No Difference between Supportive Care Plus Immunosuppression and Supportive Care Alone in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **98**, 1044-1052. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>
- [28] Lv, J., Zhang, H., Wong, M.G., et al. (2017) Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients with IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **318**, 432-442. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9362>
- [29] Wong, M.G., Lv, J., Hladunewich, M.A., et al. (2021) The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING) Study: Trial Design and Baseline Characteristics. *American Journal of Nephrology*, **52**, 827-836. <https://doi.org/10.1159/000519812>
- [30] 刘开翔, 龚蓉, 谢席胜. 单纯糖皮质激素治疗 IgA 肾病的系统评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(4): 321-327.
- [31] Nagasawa, Y., Yamamoto, R., Shinzawa, M., et al. (2020) Efficacy of Corticosteroid Therapy for IgA Nephropathy Patients Stratified by Kidney Function and Proteinuria. *Clinical and Experimental Nephrology*, **24**, 927-934. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01918-4>
- [32] Natale, P., Palmer, S.C., Ruospo, M., et al. (2020) Immunosuppressive Agents for Treating IgA Nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, CD003965. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003965.pub3>
- [33] Fellström, B.C., Barratt, J. and Cook, H. (2017) Targeted-Release Budesonide versus Placebo in Patients with IgA Nephropathy (NEFIGAN): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *The Lancet*, **389**, 2117-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30550-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30550-0)
- [34] Sweden, S. (2020) Calliditas Announces Positive Topline Results from Pivotal Phase 3 NefIgArd Trial. EU Market Abuse Regulation.
- [35] Liu, L.J., Yang, Y.Z., Shi, S.F., et al. (2019) Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 15-22. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.026>
- [36] Yang, Y.Z., Liu, L.J., Shi, S.F., et al. (2018) Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in Immunoglobulin A Nephropathy. *American Journal of Nephrology*, **47**, 145-152. <https://doi.org/10.1159/000487330>
- [37] Yang, Y.Z., Chen, P., Liu, L.J., et al. (2019) Comparison of the Effects of Hydroxychloroquine and Corticosteroid Treatment on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Case-Control Study. *BMC Nephrology*, **20**, Article No. 297.

- <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1488-6>
- [38] Tang, C., Lv, J.C., Shi, S.F., *et al.* (2020) Effect of Hydroxychloroquine in Patients with IgA Nephropathy with Insufficient Responses to Immunosuppressive Therapy: A Retrospective Case-Control Study. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 469. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02141-9>
- [39] Yu, Y., Peng, J. and Zhou, L. (2020) Short-Term and Long-Term Efficacy, Safety Assessment and Independent Prognostic Risk Factors of Hydroxychloroquine in the Treatment of IgA Nephropathy. *Acta Medica Mediterranea*, **36**, 1345-1350.
- [40] Tang, C., Lv, J.C., Shi, S.F., *et al.* (2021) Long-Term Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine in Patients with IgA Nephropathy: A Single-Center Experience. *Journal of Nephrology*, **35**, 429-440. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-00988-1>
- [41] Tang, C., Si, F.L., Yao, Y.X., *et al.* (2022) The Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine in Pregnant Patients with IgA Nephropathy: A Retrospective Cohort Study. *Nephrology*, **27**, 155-161. <https://doi.org/10.1111/nep.13991>
- [42] 陈香美, 陈仆, 汤力. 吗替麦考酚酯治疗重症 IgA 肾病的随机对照试验[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(12): 796-801.
- [43] Tang, S., Leung, J.C.K. and Chan, L.Y.Y. (2005) Mycophenolate Mofetil Alleviates Persistent Proteinuria in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **68**, 802-812. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00460.x>
- [44] Hou, J.H., Le, W.B., Chen, N., *et al.* (2017) Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy with Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **69**, 788-795. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.11.027>
- [45] Zhao, J., Ma, F., Bai, M., *et al.* (2021) Low-Dose Corticosteroid Combined With Mycophenolate Mofetil for IgA Nephropathy with Stage 3 or 4 CKD: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Therapeutics*, **43**, 859-870. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.03.009>
- [46] Maes, B.D., Oyen, R. and Claes, K. (2004) Mycophenolate Mofetil in IgA Nephropathy: Results of a 3-Year Prospective Placebo-Controlled Randomized Study. *Kidney International*, **65**, 1842-1849. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00588.x>
- [47] Frisch, G., Lin, J., Rosenstock, J., *et al.* (2005) Mycophenolate Mofetil (MMF) vs Placebo in Patients with Moderately Advanced IgA Nephropathy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **20**, 2139-2145. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh974>
- [48] Lafayette, R.A., Canetta, P.A., Rovin, B.H., *et al.* (2017) A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **28**, 1306-1313. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060640>
- [49] Fenogli, R., Sciascia, S. and Naretto, C. (2020) Rituximab in Severe Immunoglobulin-A Vasculitis (Henoch-Schönlein) with Aggressive Nephritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **38**, 195-200.
- [50] Tan, S.L., Potezny, T. and Li, J.Y. (2021) The Successful Use of Rituximab in Crescentic IgA Nephropathy with Concurrent ANCA Positivity. *Nephrology*, **27**, 216-217. <https://doi.org/10.1111/nep.13950>
- [51] Chanchaoenthana, W., Townamchai, N., Leelahavanichkul, A., *et al.* (2017) Rituximab for Recurrent IgA Nephropathy in Kidney Transplantation: A Report of Three Cases and Proposed Mechanisms. *Nephrology*, **22**, 65-71. <https://doi.org/10.1111/nep.12722>
- [52] Dhillon, S. (2021) Telitacicept: First Approval. *Drugs*, **81**, 1671-1675. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01591-1>
- [53] Samy, E., Wax, S., Huard, B., *et al.* (2017) Targeting BAFF and APRIL in Systemic Lupus Erythematosus and Other Antibody-Associated Diseases. *International Reviews of Immunology*, **36**, 3-19. <https://doi.org/10.1080/08830185.2016.1276903>
- [54] Parodis, I., Stockfelt, M. and Sjowall, C. (2020) B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article No. 316. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00316>
- [55] Lv, J., Liu, L. and Hao, C.M. (2021) A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Telitacicept in Patients with IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. *Proceedings of the ASN Kidney Week 2021*, San Diego, 4-7 November 2021.
- [56] Mosenzon, O., Wiviott, S.D., Cahn, A., *et al.* (2019) Effects of Dapagliflozin on Development and Progression of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes: An Analysis from the DECLARE-TIMI 58 Randomised Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **7**, 606-617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)
- [57] Heerspink, H.J.L., Stefansson, B.V., Correa-Rotter, R., *et al.* (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- [58] Cherney, D.Z.I., Dekkers, C.C.J., Barbour, S.J., *et al.* (2020) Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Proteinuria in Non-Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease (DIAMOND): A Randomised, Double-Blind, Crossover Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 582-593. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30162-5)