

长程远隔缺血适应可降低心脑血管疾病发生

本报讯 近日，由首都医科大学宣武医院吉训明教授团队领衔，联合国内 84 家医疗机构共同开展的多中心、随机、对照、双盲临床试验 RICA 研究(长程远隔缺血适应预防症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄人群的保护作用)结果发表于 *The Lancet Neurology*。

据悉，该研究历时 6 年，经过缜密的方案设计、严格的项目执行、精准的数据分析，结果显示，对于症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄导致的缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)患者，长程远隔缺血适应可降低心脑血管疾病的发生。RICA 研究为长程远隔缺血适应治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄提供了高级别的医学证据。首都医科大学宣武医院循证医学中心博士侯城北和首都医科大学北京脑重大疾病研究院博士兰晶为共同第一作者，吉训明为独立通讯作者。

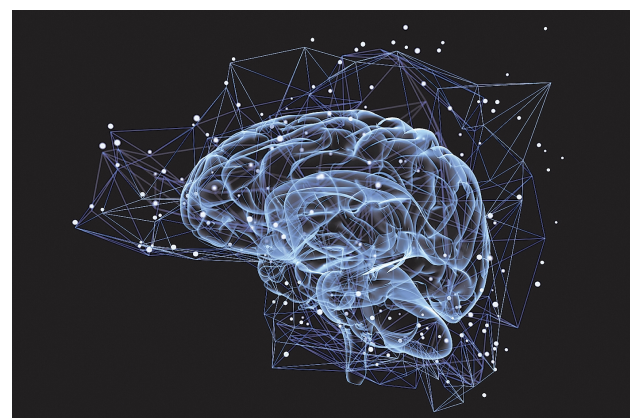
脑卒中是我国首位致死和致残性疾病，给社会、经济和家庭造成沉重负担。我国人群脑卒中中以颅内动脉粥样硬化为主，针对颅内动脉粥样硬化的治疗，手术或支架临床研究并未得到阳性结果。尽管给与强化药物治疗，脑卒中中年复发风险依然高达 20%。

面对这一威胁我国人群健康的重大社会难题，吉训明团队创建了长程双上肢远隔缺血适应治疗技术。该技术是一种非药物非手术的新型治疗手段，通过激发机体自身抗缺血缺氧潜能，预防心脑血管疾病的发生和复发。为评估长程远隔缺血适应治疗症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的安全性和有效性，为国际上预防心脑血管疾病的发生提供中国证据，在“十三五”国家重点研发计划的支持下，RICA 研究应运而生。

RICA 研究共纳入 3033 名缺血性

脑卒中或 TIA 归因于颅内责任动脉狭窄且狭窄程度为 50%~99% 的受试者，中位随访期为 3.5 年。受试者每天通过远隔缺血预适应训练仪进行 1 次双上肢缺血适应

治疗，持续 12 个月。在依从远隔缺血适应的受试者中，长程远隔缺血适应显著降低主要终点结局(缺血性脑卒中)的发生(试验组 14.7% vs 对照组 18.7%;HR 为 0.76, 95% CI 0.59~0.99; $p=0.038$)。同时发现，长程远隔缺血适应显著降低复合终点结局(脑卒中、TIA、心肌梗死)的发生(试验组 17.6% vs 对照组 24.1%;HR 为 0.70, 95% CI 0.56~



图片来源:摄图网

0.88; $p=0.0026$)。

吉训明表示，对于症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄导致的缺血性脑卒中或 TIA 患者，长程远隔缺血适应可降低心脑血管疾病的发生。RICA 研究为远隔缺血适应在卒中神经保护治疗领域提供了强有力的证据。(张思玮)

相关论文信息: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00335-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00335-0)

临床研究显示创新性减肥药物耐受良好

本报讯 近日，《柳叶刀》子刊 *eClinicalMedicine* 发表了一项有关胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)/ 胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GCGR) 双激动剂 m azdutide 在中国超重或肥胖受试者中的多次给药剂量递增的 Ib 期临床研究高剂量队列结果。研究结果显示，m azdutide 滴定至 10mg 和 9mg 耐受性良好，无受试者因不良事件退出研究，未发生严重不良事件和重度不良事件。最常报告的治疗期不良事件是胃肠道不良事件，但绝大部分为轻度。北京大学人民医院主任医师纪立农和副主任医师高蕾莉为共同第一作者，纪立农和信达生物制药集团副总裁钱镭为共同通讯作者。

据悉，该研究是一项在中国超重或肥胖受试者中评估 m azdutide 多次剂量递增给药安全性、耐受性和药代/药效动力学特征的随机、安慰剂对照临床研究。低剂量 (3mg、4.5mg 和 6.0mg) 队列结果已于 2021 年发表，本次发表的是高剂量 (9mg 和 10mg) 队列的结果。

高剂量队列共入组 24 例超重或肥胖受试者，每个队列中 12 例受试者按照 2:1 的比例随机接受 2.5-5.0-7.5-10.0mg 或 3.0-6.0-9.0mg 的 m azdutide 剂量滴定或安慰剂，每周一次皮下注射给药，每个剂量水平给药 4 周。

给药 16 周后，10mg 队列中接受 m azdutide 治疗的受试者平均体重较基线下降 7.62 kg，降幅为 9.5%；给药 12 周后，9mg 队列中接受 m azdutide 治疗的受试者平均体重较基线下降 9.23 kg，降幅为 11.7%。整体而言，接受 m azdutide 治疗的受试者的身体质量指数 (BMI) 和腰围，以及血压、血脂和尿酸等代谢指标的改善与低剂量队列中观察到的趋势一致。

对此，纪立农表示，“高剂量 m azdutide 在 I 期研究中展现出良好的耐受性、安全性、快速和强大的减重疗效，有望为重度肥胖患者提供与减重手术疗效相媲美的治疗选择。”同时，纪立农还指出，结合低剂量 m azdutide 的 I 期和 II 期研究结果，m azdutide 已成为全球最具潜力的创新性减肥药物之一。

钱镭表示，“m azdutide 高剂量的临床 I 期结果使其成为全球首个给药 12 周减重幅度就超过 11.5% 的减肥单药，我们非常有信心在当前开展的 9mg 剂量临床 II 期研究中观察到更加令人鼓舞的疗效，为最终替代代谢手术的潜在疗法奠定良好的基础。”

我国是全球肥胖人口最多的国家，且呈现逐渐上升趋势。肥胖会导致一系列并发症或相关疾病，进而影响预期寿命或使生活质量下降。在较为严重的肥胖患者中，心血管疾病、糖尿病和某些肿瘤的发生率及死亡率明显上升。因此，肥胖症是需要长期治疗的慢性疾病，但目前缺乏长期有效且安全的治疗手段。生活方式干预是超重或肥胖者的首选和基础治疗手段，但仍存在相当一部分患者由于种种原因不能达到期望的减重目标，需用药物辅助减重。而传统减肥药减重效果有限，且存在安全问题。

据了解，m azdutide 是一款胃泌酸调节素创新化合物 (OXM3)、具有同类最优潜力的 GLP-1R 和 GCGR 双激动

剂。作为一种与哺乳动物胃泌酸调节素类似的长效合成肽，m azdutide 利用脂肪酰基侧链延长作用时间，允许每周给药一次。

m azdutide 的作用通过 GLP-1R 和 GCGR 的结合与激活介导，与胃泌酸调节素具有相似作用机制，因此预计其能改善葡萄糖耐量并减轻体重。除了 GLP-1R 激动剂具有的促进胰岛素分泌、降低血糖和减轻体重等作用外，m azdutide 还可通过 GCGR 的激活发挥增加能量消耗和改善肝脏脂肪代谢等效应。同时激动多个与代谢相关的靶点以治疗代谢性疾病是国际上新药研发的最新趋势。

目前，m azdutide 有多项临床研究正在进行。其中针对中国肥胖受试者的 II 期临床研究高剂量队列已于 2022 年 9 月完成首例受试者给药，针对中国超重或肥胖受试者的 III 期临床研究于 2022 年 10 月获得新药临床研究审批 (IND) 并正式启动。(陈祎琪)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101691>