

出國報告（出國類別：開會）

參加 2025 美國風濕病學會年會

服務機關：臺中榮民總醫院數位醫學部

姓名職稱：陳信華主任

派赴國家/地區：美國芝加哥

出國期間：114年10月25日至114年10月31日

報告日期：114年11月3日

目 次

摘要	7
目的	8
過程	8-13
心得	8-13
建議	13-14
附錄	15

摘要

2025年美國風濕病學會年會（ACR Convergence 2025）匯集了全球風濕病學研究領域的最頂尖專家和最新成果，涵蓋了風濕性疾病的多領域創新研究。本次會議的主要亮點包括細胞治療的進展、人工智慧（AI）在臨床應用中的優缺點辯論，以及自體免疫疾病的多學科研究方向。我參與了超過10場學術報告和座談會，並特別聚焦於風濕科AI應用及小兒風濕疾病CAR-T治療的現況。

我也發表了兩篇口頭報告論文，第一篇基於全球TriNetX數據庫進行了JAKi與TNFi在僵直性脊椎患者中的相對安全性比較研究，顯示JAKi似乎在死亡風險上較高。第二篇論文也是利用TriNetX global network，探討了GLP-1 receptor agonists在糖尿病及肥胖症兩個族群中，未來罹患免疫相關風濕性疾病（IMiD）風險之間的關聯。

此外，AI技術的討論是本次會議的一大亮點，探討了關於AI在醫學領域的應用，特別是在風濕病學方面的**重大爭論**，主題為「解鎖潛能還是釋放混亂？」**Jeff Curtis** 博士提出了**支持**的觀點，強調AI能夠提高效率、協助診斷，並實現原本不可能完成的任務，例如透過AI輔助的環境監聽和鑑別診斷。與此相反，**Jinoos Yazdany** 博士則提出了**反對**的觀點，警告AI存在風險，例如可能導致**偏見擴大、專業技能的退化**以及**數據監管和隱私問題**，並將其與鴉片類藥物的倉促採用相提並論。這兩位作者在文末進行了**相互辯論**，均認為需要建立**防護措施**來確保負責任且明智地使用AI技術。這份文件呈現了一場**正反意見並陳**的討論，儘管觀點對立，但兩者都承認AI在未來醫療中的重要性。整體而言，此次出訪大幅拓展了我對CAR-T治療及AI臨床應用的理解，也增加了兩次在國際會議中做論文口頭報告的經驗。

關鍵字：美國風濕病學會年會，會議論文、CAR T細胞治療、人工智慧應用、自體免疫疾病、國際醫學合作

目 次

一、 目的	9
二、 過程及心得	9
三、 建議（包括改進作法）	12
(一) 給自己的建議	
(二) 給免疫風濕科的建議	
(三) 給數位醫學部的建議	
(四) 給醫院的建議	
四、 附錄.....	13

一、目的

- (一) 口頭發表論文，向國際學術界展示臺中榮民總醫院的研究成果，提升醫院的國際聲望。
- (二) 了解全球在 CAR T 細胞治療及 AI 應用於風濕疾病管理方面的最新進展。

二、過程及心得

這次參加全球最大的風濕科會議之一：美國風濕病醫學會年會，主要目的為發表論文。這次我共口頭報告 2 篇論文。

(一) 參加 ACR Convergence 2025

1. 會議主題與亮點

(1) 前沿研究與科學摘要展示

- a. 此次會議發布超過約 3,100 篇摘要，代表風濕免疫領域最新、具高影響力的研究成果。
- b. Poster Hall（海報展示區）被特別強調為「富含最前沿科學」的場域
- c. 為您而言，這是了解風濕病合併症（如您研究的 MACE、脊椎關節病、自體免疫疾病）最新證據、並可能挖掘機會將 AI／數位醫療方法嵌入臨床與研究的平台。

(2) 教育與專業發展（臨床 + 技術）

- a. 提供豐富的教育議程：臨床、研究、診斷、治療、操作流程、質量改善等。
- b. 如「Knowledge Bowl」、「Thieves Market」等互動環節，以案例或競賽形式增進學習。

2. 實務創新 + 醫療服務策略（Practice / Innovation）

- a. 會議強調「Practice Innovation Summit」等先導活動，聚焦於臨床實踐創新、診所／醫院管理、財務／流程優化。
- b. 對我目前在醫院數位醫療、AI 部門角色而言，這是了解如何將創新技術／數位流程整合進現行風濕免疫臨床平台的極佳場域。

包括以下重點內容：

- CAR-T 細胞治療在小兒免疫風濕疾病的應用：

小兒細胞基礎療法的最新進展，特別聚焦於**嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR T-cells)** 在治療嚴重複雜的兒童自體免疫疾病 (AID) 中的應用，例如小兒系統性紅斑狼瘡 (pSLE)、幼年型皮肌炎 (jDM) 和幼年型全身性硬皮病 (jSSc)。資料強調了這些疾病的嚴重性，指出它們會導致**器官損傷和高死亡率**，並詳細說明了 CAR T 細胞療法的**機制、潛在療效和安全性特徵**。具體案例研究顯示，CAR T 細胞治療能為難治性 pSLE 等患者帶來**快速且持續的緩解**，有助於實現**無藥物治療、預防永久性器官損害**的長期目標，同時也探討了包括**基因編輯方法**在內的其他細胞治療潛力。

- **AI 在醫療中的應用：**

分析了關於人工智慧 (AI) 在醫學領域應用的兩大對立觀點。一方由阿拉巴馬大學伯明罕分校的 Jeff Curtis 博士代表，主張 AI 能夠釋放巨大潛力，透過提升效率、增強效能及實現前所未有的任務，從而革新醫療實踐。他列舉了 AI 在鑑別診斷、病歷記錄、醫學教育和患者表型分類等方面的具體應用，並認為透過建立適當的「護欄」，可以有效管理其風險。

另一方由加州大學舊金山分校的 Jinoos Yazdany 博士代表，她警告 AI 可能會「引發混亂」。她將 AI 的迅速普及與鴉片類藥物危機相提並論，指出其在倉促採用、缺乏長期安全數據和監管不足方面的相似性。她強調了三大核心風險：規模化的偏見、專業技能的侵蝕，以及數據隱私與法律責任問題。Yazdany 博士呼籲醫療界應謹慎行事，積極倡導建立嚴格的監管框架、確保數據透明度，並優先考慮對患者和臨床醫師真正有益的工具。

儘管立場對立，雙方都認同建立「護欄」的必要性，以確保 AI 技術的發展能夠負責任地服務於醫療保健的最終目標。

- **其他參與與觀察**

會議中發表了 2025 年度風濕病學在基礎科學與臨床科學領域的關鍵進展。基礎研究揭示了疾病發生的新機制，包括常見的 STING 基因多樣性如何影響 COPA 症候群的臨床表現，以及微生物（如病毒和腸道菌）如何破壞自身耐受性並引發自體免疫。此外，研究深入探討了自體抗體內化後的致病潛力及其作為癌症治療藥物載體的創新應用。人工智慧 (AI) 在藥物開發中的作用日益顯著，已成功用於發現和設計針對特發性肺纖維化的新型抑制劑。

在臨床方面，多項重要試驗結果改變了治療模式。REGENCY 試驗顯示，Obinutuzumab 顯著提高了狼瘡腎炎患者的完全腎臟反應率，並已獲 FDA 批准。SELECT-GCA 試驗證實 Upadacitinib 在實現並維持巨細胞動脈炎的持續緩解方面優於安慰劑，同樣獲得 FDA 批准。新設備方面，迷走神經刺激系統 (SetPoint System) 獲批用於治療對生物製劑反應不佳的類風濕性關節炎 (RA)。然而，在疾病預防方面，SMILE 和 STOP-RA 試驗顯示，羥氯奎寧 (HCQ) 在預防不完全紅斑狼瘡進展或高風險族群發展為 RA 方面未達主要終點。這些發現共同推動了對風濕性疾病的理解，並為患者帶來了新的診斷與治療選擇。

- 口頭論文發表：

1. 第一篇基於全球 TriNetX 數據庫進行了 JAKi 與 TNFi 在僵直性脊椎患者中的相對安全性比較研究，顯示 JAKi 似乎在死亡風險上較高。
2. 第二篇論文也是利用 TriNetX global network，探討了 GLP-1 receptor agonists 在糖尿病及肥胖症兩個族群中，未來罹患免疫相關風濕性疾病（IMiD）風險之間的關聯。

三、建議（包括改進作法）

（一）給自己的建議：

- 加強對 CAR-T 細胞治療的學術研究，並將此觀念帶到小兒免疫風濕科，未來尋求合作以 CAR-T 治療小兒風濕疾病患者。
- 強化 AI 技術，特別是多模態 AI 在臨床中應用的能力，推薦人工智慧科主任前往華盛度大學進修以達成此目標。

（二）給免疫風濕科的建議：

- 鼓勵年輕醫師投稿 ACR，這次免風科只有黃文男主任一人參加，台大則由科主任帶領多人參加，更有一位 PGY1 也投稿獲得口頭論文報告並得獎。
- 定期參與國際會議，確保學科發展與國際前沿保持同步。
- 發展更多 AI 模型，優化臨床照護品質。

（三）給數位醫學部的建議：

- 開發多模態 AI 技術的應用研究，與國際研究機構建立長期合作關係。
- 發展 AI 輔助的教育和回饋系統，提高醫療人員的教學能力。
- 持續辦理人工智慧與資料庫研究的課程。

（四）給醫院的建議：

- 鼓勵年輕醫師，例如 PGY，投稿會議論文，參加國際會議以增廣見聞。
- 支持持續拓展算力及招募優質 AI 工程師。
- 進行 CAR-T 細胞治療的 IIT，支持未來細胞治療研究的發展。

四、附錄

口頭報告論文：

(一) Comparative 3-year Safety Outcomes in Patients with Ankylosing Spondylitis Initiating JAK Inhibitor or TNF Inhibitor Therapy

比較 JAK 抑制劑與 TNF 抑制劑用於治療僵直性脊椎炎的三年安全性結果研究摘要

1.0 研究背景與目的

1.1. 設定研究情境

僵直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis, AS) 是一種慢性發炎性疾病，其標準治療路徑通常始於非類固醇消炎藥 (NSAIDs)。當患者對 NSAIDs 反應不佳時，腫瘤壞死因子抑制劑 (TNF inhibitors, TNFi) 長期以來被視為主要的生物製劑治療選項。近年來，Janus 激酶抑制劑 (JAK inhibitors, JAKi) 作為一種新型的口服標靶藥物，已被證實對 AS 具有療效，為臨床治療提供了新的選擇。

1.2. 識別研究缺口

在類風濕性關節炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 的治療領域中，已有大量研究對 JAKi 與 TNFi 的安全性進行了廣泛比較。其中，一項大型上市後監測研究 (ORAL Surveillance) 指出，相較於 TNFi，JAKi 中的 tofacitinib 與較高的主要心血管不良事件 (MACE) 和惡性腫瘤發生率相關。然而，在僵直性脊椎炎 (AS) 的領域，直接比較這兩類藥物長期安全性的真實世界數據仍然匱乏。此外，雖然在 RA 患者中已有研究探討這兩類藥物對情緒、睡眠及認知功能的潛在影響，但其在 AS 患者中的相對神經精神安全性仍是重要的未知領域。

1.3. 闡明研究目的

本研究的核心目的在於，利用一個大型的全球性電子健康紀錄 (EHR) 資料庫 (TriNetX)，比較初次使用 JAKi 或 TNFi 的 AS 患者，在為期三年的追蹤期間內，於多項安全性結果上的相對風險差異。這些安全性結果涵蓋全因死亡率 (mortality)、主要心血管不良事件 (MACE)、靜脈血栓栓塞 (DVT/PE)、惡性腫瘤 (malignancy)、腸胃道出血 (gastrointestinal bleeding)、慢性腎臟病 (CKD)、肝炎 (hepatitis)、敗血症 (sepsis)、肺炎 (pneumonia)、帶狀疱疹 (herpes zoster)、皮膚相關事件 (dermatologic events) 及神經精神相關疾病 (neuropsychiatric disorders) 等多個面向。

1.4. 建立過渡

本研究旨在填補當前 AS 治療中關於 JAKi 與 TNFi 相對安全性的知識空白。下一節將詳

細說明為達成此目的所採用的嚴謹研究設計與分析方法。

2.0 研究方法

2.1. 說明研究設計的嚴謹性

為確保 JAKi 與 TNFi 兩組之間的比較具備可信度與公平性，本研究採用了嚴謹的真實世界證據研究設計。研究的核心方法是**傾向分數匹配 (Propensity Score Matching, PSM)**，其主要目的是在研究開始的基線時間點，平衡兩組患者的人口統計學特徵與臨床共病狀況，從而最大限度地降低因治療選擇所導致的選擇性偏差 (selection bias)。

2.2. 描述研究群體與匹配過程

本研究納入的對象為年齡介於 18 至 90 歲、經診斷為 AS 且初次接受 JAKi 或 TNFi 治療的患者。為確保比較群體的純粹性，研究排除了曾診斷患有 RA 或曾使用過 IL-17 抑制劑的患者。此外，研究嚴格定義了互斥的治療組：JAKi 組患者在研究指數日前後均未接受過 TNFi 治療，反之亦然。在執行 1:1 的傾向分數匹配後，最終納入了 299 名 JAKi 使用者與 299 名 TNFi 使用者，並對其進行為期三年的追蹤比較。

2.3. 呈現基線特徵平衡結果

如下表所示，經過傾向分數匹配後，兩組患者在關鍵的基線特徵上已達到高度平衡，不存在統計學上的顯著差異，這為後續的風險比較提供了穩固的基礎。

基線特徵 (匹配後)	JAK 抑制劑組 (n=299)	TNF 抑制劑組 (n=299)	p-value
索引日年齡 (歲) (Age at index, years)	48.9 ± 15.9	49.0 ± 14.8	0.915
女性比例 (%)	54.8%	52.5%	0.566
高血壓 (%)	23.4%	26.1%	0.448
乾癬 (%)	10.0%	9.4%	0.782
發炎性腸道疾病 (%)	16.7%	17.4%	0.828
葡萄膜炎 (%)	3.3%	3.3%	1.000

2.4. 概述統計分析方法

本研究主要採用 Cox 比例風險模型 (Cox proportional hazard model) 來估算各項安全性結果的風險比 (Hazard Ratios, HRs) 及其 95% 信賴區間 (CIs)，以評估 JAKi 相對於 TNFi 的風險。為處理多重比較問題，研究採用了嚴格的 Bonferroni 校正及偽發現率 (False Discovery Rate, FDR) 控制。此外，研究亦計算了 E-value，用以評估觀察到的關聯在多大程度上能抵抗潛在未測量干擾因子的影響，從而增強結論的穩健性。

2.5. 建立過渡

研究方法的嚴謹性確保了結果的內部效度。下一節將呈現基於此設計所產生的關鍵研究發現。

3.0 關鍵研究發現

3.1. 概述核心發現

本節將詳細呈現 JAKi 與 TNFi 治療組在三年追蹤期內，各項預設安全性結果的比較數據。分析的重點將集中在具有統計顯著性差異的結果，以及那些雖未達顯著性但呈現出潛在風險趨勢的事件。

3.2. 分析具統計顯著性的結果

- **全因死亡率 (All-cause mortality):** 本研究觀察到 JAKi 組的三年累積全因死亡率 (4.3%) 高於 TNFi 組 (1.3%)，未校正的風險比 **HR 為 4.94 (95% CI 1.59–15.37)**。然而，至關重要的是，在經過嚴格的 Bonferroni 多重比較校正後，此一發現的統計顯著性消失 ($p = 0.146$)。因此，此結果應被解讀為一項需要進一步驗證的潛在安全性訊號，而非確定的結論。
- **腸胃道出血 (GI bleeding):** 在 JAKi 組中觀察到 4 例腸胃道出血事件 (累積發生率 1.4%)，而 TNFi 組則為 0 例。此差異具有統計學上的顯著性 ($p = 0.043$)。

3.3. 評估無顯著差異的關鍵結果

- **心血管與惡性腫瘤事件：** 在主要心血管不良事件 (MACE)、靜脈血栓栓塞 (DVT/PE) 及惡性腫瘤 (Malignancy) 等重大安全性指標上，兩組之間的風險未觀察到統計學上的顯著差異。值得注意的是，惡性腫瘤事件在本研究的追蹤期間內極為罕見，僅在 TNFi 組中出現 1 例。
- **感染相關結果：** 在敗血症 (Sepsis) 與肺炎 (Pneumonia) 等嚴重感染事件方面，兩組的風險相似。雖然數據顯示 JAKi 使用者發生帶狀疱疹 (Herpes zoster) 的風險有增加的趨勢 (HR 1.56)，但此趨勢並未達到統計學上的顯著水準。
- **神經精神相關結果：** 在失智症 (Dementia)、焦慮/失眠 (Anxiety/insomnia)、頭痛 (Headache) 等多項神經精神相關結果上，兩組的風險相當，均未發現顯著差異。

3.4. 建立過渡

總結而言，本研究的主要發現指向 JAKi 可能與較高的死亡率和腸胃道出血風險相關，但在多數其他關鍵安全性結果上與 TNFi 相似。下一節將深入探討這些發現背後的臨床意義。

4.0 討論與結論

4.1. 引導臨床解讀

本節將深入解讀上述研究發現的臨床意涵，並將其與現有的科學文獻進行對比，最後基於本研究的證據提出總結性結論與臨床應用建議。

4.2. 闡釋核心發現的臨床意義

本研究最重要的發現之一，是在 AS 患者群體中並未觀察到 JAKi 帶來顯著的惡性腫瘤風險訊號。這一點與 RA 領域的 ORAL Surveillance 研究結果形成對比，凸顯了不同疾病族群中藥物安全性特徵可能存在的差異。另一方面，雖然 JAKi 在 AS 患者中可能增加死亡率的訊號在統計上不夠穩健，但其風險比接近 5 倍，仍是一個需要臨床高度關注的潛在警示。

4.3. 提煉臨床應用建議

基於本研究結果，建議醫療專業人員在為 AS 患者處方 JAKi 時，應採取**個人化的效益-風險評估 (benefit-risk assessment)**。特別是對於那些具有較高死亡風險或腸胃道出血病史的患者，應謹慎評估，並在治療過程中進行密切監測，以確保用藥安全。

4.4. 做出最終結論

相較於 TNF 抑制劑，JAK 抑制劑在僵直性脊椎炎的治療中，可能與較高的全因死亡率及腸胃道出血風險相關。然而，在主要心血管事件、惡性腫瘤、多數感染及神經精神相關結果方面，兩者在三年的追蹤期內展現了相似的安全性。

4.5. 建立過渡

這些發現為臨床實踐提供了重要的初步證據，但其結論的確定性仍受限於研究本身的限制，下一節將對此進行說明。

5.0 研究限制

5.1. 強調客觀評估的重要性

為了客觀評估本研究結果的可信度與適用範圍，坦誠地揭示研究過程中存在的限制至關重要。這些限制提醒我們應謹慎解讀研究結論，並指引未來研究的方向。

5.2. 條列主要限制

本研究存在以下幾個主要限制：

1. **樣本數與事件數不足 (Inadequate sample size and event numbers):** 研究納入的患者數量相對有限，導致許多安全性事件的發生數偏低，這可能限制了統計檢定力，使其難以偵測到中等或較小的風險差異，也無法對死亡率等結果得出更穩健的結論。

2. **潛在的未測量干擾因子 (Unmeasured confounders):** 儘管研究採用了傾向分數匹配來平衡已知的變數，但仍可能存在一些未被測量或記錄在電子病歷中的干擾因子（如疾病活動度、生活習慣等），這些因子可能影響了最終的結果。
3. **追蹤時間不足 (Inadequate follow-up period):** 三年的追蹤期對於觀察如惡性腫瘤等需要更長時間才會顯現的長期風險可能不夠充分。
4. **死因資料缺乏 (Cause of death cannot be identified):** 本研究使用的資料庫無法提供具體的死亡原因，這限制了我們對全因死亡率增加這一發現的深入解讀與分析。

5.3. 提出對未來研究的展望

綜上所述，未來需要更大樣本量和更長追蹤期的研究，來進一步驗證本研究所觀察到的初步安全性訊號，並為臨床決策提供更確鑿的證據。

(二) Risk of Immune-Mediated Inflammatory Diseases and Other Safety Outcomes in Patients with T2DM and Non-diabetic obesity Initiating GLP-1 RA

GLP-1 受體促效劑對第二型糖尿病與非糖尿病肥胖患者免疫介導疾病風險之影響

1. 研究背景與科學原理

升糖素類似勝肽-1 受體促效劑 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs) 已在第二型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 及肥胖症的治療領域確立其核心地位，其不僅能有效控制血糖與體重，更在心血管及腎臟保護方面展現出卓越的臨床效益。然而，GLP-1 RAs 的生物學效應遠不止於代謝調節。近年來，越來越多的證據顯示其具備深遠的免疫調節潛力，例如能夠調控 T 細胞的分化、抑制促發炎的 Th17 細胞增殖，並增強調節性 T 細胞 (Treg) 的功能。這些發現暗示 GLP-1 RAs 可能在自體免疫疾病的治療中扮演重要角色。然而，現有研究卻呈現出矛盾的結果。特別是一項預計於 2025 年發表的大型研究指出，在 T2DM 患者中，相較於 DPP-4 抑制劑 (DPP-4i)，使用 GLP-1 RAs 與數種自體免疫疾病 (包括潰瘍性結腸炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎、乾癬及自體免疫甲狀腺炎) 的發生率增加相關。此一發現為 GLP-1 RAs 的免疫效應增添了複雜性，也凸顯了本研究旨在釐清此複雜關聯的迫切性與重要性。

為完整理解本研究的科學基礎，茲將 GLP-1 RAs 已知的多重生物效應總結如下：

- **代謝與器官保護：** GLP-1 RAs 已被證實能有效改善 T2DM 與肥胖症患者的代謝指標，並對心血管及腎臟結局帶來顯著的保護效果 (文獻 1-4)。
- **神經保護潛力：** 近期研究揭示，GLP-1 RAs 可能透過活化磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 與 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 等信號傳導路徑，減輕中樞神經系統的發炎反應，顯示其在神經精神疾病治療中的應用前景 (文獻 5-7)。
- **免疫調節作用：** GLP-1 RAs 能直接或間接與免疫細胞上的 GLP-1 受體 (GLP-1R) 相互作用，進而調節 T 細胞分化，產生廣泛的抗發炎效果 (文獻 10-11)。
- **現存爭議：** 儘管多數證據指向其抗發炎特性，一項涵蓋 480 萬 T2DM 患者的大型研究卻發現，相較於 DPP-4 抑制劑，GLP-1 RAs 的使用與潰瘍性結腸炎 (UC)、類風濕性關節炎 (RA)、僵直性脊椎炎 (AS) 及乾癬 (PsO) 等自體免疫疾病的風險增加相關 (文獻 12)，

這構成了當前知識體系中的一個關鍵缺口。

基於上述背景，現有的證據充滿矛盾與不確定性。因此，我們迫切需要進行一項規模更大、分層更精確的研究，以系統性地評估 GLP-1 RAs 在不同代謝背景下對免疫系統的真正影響。

2. 研究目的與假說

本章節旨在明確定義本研究的核心問題。隨著 GLP-1 RAs 的臨床應用日益普及，從單純的降血糖、減重藥物，擴展至心血管與腎臟保護，精準評估其對不同患者族群免疫系統的影響，已成為一項至關重要的臨床議題。

根據前述的研究缺口，本研究的具體目的如下：

1. **填補研究缺口：**目前學界仍缺乏一項大規模、能同時針對「第二型糖尿病」與「非糖尿病的肥胖」這兩大核心族群，進行 GLP-1 RA 與免疫介導發炎性疾病（Immune-Mediated Inflammatory Diseases, IMIDs）及風濕性疾病關聯性的直接比較研究。

2. **主要研究目標：**利用 TriNetX 全球協作網絡的龐大真實世界數據，全面評估 GLP-1 RA 療法與多種 IMIDs、特定風濕性疾病、神經精神疾病、心血管疾病及全因死亡風險之間的關聯性。

基於現有文獻的矛盾證據與 GLP-1 RAs 複雜的生物學效應，我們提出本研究的核心科學假說：

GLP-1 RA 對免疫介導疾病的影響並非單一的，而是依賴於患者的基礎代謝狀態（即第二型糖尿病或非糖尿病肥胖），因此在不同族群中可能呈現保護、中性甚至風險增加的差異化效應。

為嚴謹地驗證此一假說，我們設計了詳細的研究方法與分析策略，將於下一章節闡述。

3. 研究設計與方法

本章節將詳細介紹為達成研究目標所採用的方法學框架。本研究將採用一項大規模的回溯性世代研究設計，並利用傾向分數匹配（Propensity Score Matching, PSM）等高級統計方法，以最大程度地減少真實世界數據中固有的混淆偏誤，從而確保研究結果的穩健性與可信度。

3.1 資料來源

本研究的數據來自 **TriNetX 全球協作網絡**。該網絡整合了來自全球多個健康照護組織（Healthcare Organizations, HCOs）的去識別化電子健康紀錄（Electronic Health Records, EHRs），涵蓋超過 2 億名患者的臨床數據，為進行大規模藥物流行病學研究提供了堅實的數據基礎。

3.2 研究族群與世代建立

我們將分別建立兩個獨立的世代：「非糖尿病肥胖世代」與「第二型糖尿病世代」。詳細的納入與排除標準如表一所示。

表一：研究世代納入與排除標準

標準	非糖尿病肥胖世代	第二型糖尿病世代
研究組定義	於研究期間開立 ≥ 3 次 GLP-1 RA 處方，並有肥胖診斷（ICD-10 E66）。	於研究期間開立 ≥ 3 次 GLP-1 RA 處方，且在索引日期前一個月內有 T2DM 診斷（ICD-10 E11）。
對照組定義	於研究期間開立 ≥ 3 次其他抗肥胖藥物	於研究期間開立 ≥ 3 次其他非 GLP-1

	處方 (Bupropion, Naltrexone, Phentermine, Topiramate, Setmelanotide)。	RA 之降血糖藥物處方。
研究期間	2021 年 6 月 1 日至 2024 年 10 月 31 日	2021 年 6 月 1 日至 2024 年 10 月 31 日
索引日期	首次符合條件之藥物處方日期	首次符合條件之藥物處方日期
年齡範圍	18 – 90 歲	18 – 90 歲
排除標準	1. 任何時期曾有糖尿病診斷 (ICD-10 E08-E13)。 2. 於 2005/01/01–2021/05/31 期間曾使用 GLP-1 RA。 3. 研究組：於 2020/06/01–2025/05/04 期間曾使用對照組之抗肥胖藥物。 4. 對照組：於 2020/06/01–2025/05/04 期間曾使用 GLP-1 RA。	1. 任何時期曾使用 GLP-1 RA。 2. 於 2005/01/01–2021/05/31 期間曾使用 Bupropion, Naltrexone, Phentermine, Topiramate, Setmelanotide 等抗肥胖藥物。 3. 研究組：於 2005/01/01–2021/05/31 期間曾使用 GLP-1 RA。

根據上述標準，在 T2DM 世代中，初始納入 204,412 名 GLP-1 RA 使用者及 537,854 名對照組患者，經 1:1 傾向分數匹配後，兩組各納入 124,023 名患者。在非糖尿病肥胖世代中，初始納入 53,850 名 GLP-1 RA 使用者及 117,912 名對照組患者，經 1:1 傾向分數匹配後，兩組各納入 49,511 名患者。

3.3 傾向分數匹配 (PSM)

為降低選擇偏誤並確保研究組與對照組在基線特徵上的可比性，我們採用了傾向分數匹配。所有用於匹配的共變數如下：

- **人口學特徵：** 年齡、性別、種族
- **臨床指標：** 身體質量指數 (BMI)、肌酸酐 (Cr)、丙胺酸轉胺酶 (GPT)、糖化血色素 (HbA1c)
- **共病症：** 高血壓、慢性阻塞性肺病、尼古丁依賴、心臟衰竭、腦血管疾病
- **共用藥物：** Statin 類藥物、血管張力素轉化酶抑制劑 (ACEI)、血管張力素 II 型受體阻斷劑 (ARB)、Metformin、Insulin and analogues、Sulfonylureas

3.4 結果變項與統計分析

本研究的主要結果變項為新發生的 IMIDs 與風濕性疾病。次要結果變項包括神經精神疾病、心血管事件及全因死亡。

我們將採用以下統計分析方法：

- 使用 **Cox 比例風險模型 (Cox Proportional Hazard Model)**，計算風險比 (Hazard Ratios, HRs) 及其 95% 信賴區間 (Confidence Intervals, CIs)，以評估 GLP-1 RA 與各項結局的關聯強度。
- 使用 **Kaplan-Meier 分析** 繪製生存曲線，並進行組間比較。
- 為處理多重比較問題，將採用 **Bonferroni 校正** 與 ****偽發現率 (False Discovery Rate, FDR)** 進行 p 值調整。
- 計算 **E-value**，用以評估未測量之混淆因子需要多大的關聯強度 (同時與藥物暴露和結果相

關)，才能完全解釋觀測到的關聯性。E-value 越大，代表研究結果對潛在混淆的穩健性越高。

依循此嚴謹的方法學所獲得的初步數據，將在下一章節中呈現。

4. 初步研究發現

本章節將呈現透過前述研究方法所獲得的初步數據分析結果。這些發現為本研究的核心假說——GLP-1 RA 在不同代謝背景下具有差異化效應——提供了初步的證據支持，並揭示了其在免疫相關疾病、神經精神及心血管結局上的複雜影響。

4.1 族群基線特徵分析

在兩個世代中，傾向分數匹配 (PSM) 均展現出優異的平衡效果。在匹配前，研究組與對照組在年齡、BMI、共病症及共用藥物等多項基線特徵上存在顯著差異。例如，在 T2DM 世代中，匹配前 BMI 的標準化平均差異 (Standardized Mean Difference, SMD) 高達 0.657，而在非糖尿病肥胖世代中亦達 0.627。經過 PSM 後，絕大多數變項的 SMD 均顯著降低至可接受範圍內，表明兩組在基線上的可比性大幅提升，為後續的風險評估奠定了穩固的基礎。

4.2 GLP-1 RA 對免疫介導與風濕性疾病風險的影響

表二詳細呈現了 GLP-1 RA 對 IMIDs 與風濕性疾病風險的影響，結果顯示在兩個世代中存在顯著差異。

表二：GLP-1 RA 對 IMIDs 與風濕性疾病風險的影響 (HR [95% CI])

疾病類別	第二型糖尿病世代	非糖尿病肥胖世代
全身性自體免疫風濕病 (SARD)	0.99 [0.91–1.08] (E-value: 1.13)	0.60 [0.52–0.70] (E-value: 2.70)
全身性紅斑狼瘡 (SLE)	1.05 [0.83–1.34] (E-value: 1.29)	0.60 [0.42–0.85] (E-value: 2.71)
修格蘭氏症候群 (SjD)	1.18 [0.97–1.43] (E-value: 1.63)	0.62 [0.47–0.83] (E-value: 2.59)
發炎性肌炎 (IIM)	0.57 [0.34–0.94] (E-value: 2.92)	1.04 [0.36–2.97] (E-value: 1.23)
類風濕性關節炎 (RA)	0.98 [0.89–1.08] (E-value: 1.15)	0.62 [0.52–0.74] (E-value: 2.61)
全身性硬化症 (SSc)	0.87 [0.56–1.36] (E-value: 1.57)	0.25 [0.08–0.74] (E-value: 7.50)
乾癬 (Psoriasis)	1.06 [0.95–1.18] (E-value: 1.30)	1.12 [0.94–1.33] (E-value: 1.49)
發炎性腸道疾病 (IBD)	0.75 [0.65–0.85] (E-value: 2.20)	0.73 [0.58–0.91] (E-value: 2.09)
骨關節炎 (OA)	1.16 [1.13–1.20] (E-value: 1.60)	0.99 [0.83–1.18] (E-value: 1.11)
僵直性脊椎炎 (AS)	1.37 [1.04–1.81] (E-value: 2.08)	0.69 [0.46–1.03] (E-value: 2.26)
痛風 (Gout)	1.03 [0.96–1.10] (E-value: 1.03)	0.99 [0.83–1.18] (E-value: 1.11)

1.21)

註：粗體表示統計學上顯著的結果。

分析顯示：

- 在 **T2DM 世代**中，GLP-1 RA 顯著降低了發炎性肌炎 (IIM, HR 0.57) 與發炎性腸道疾病 (IBD, HR 0.75) 的風險，但卻增加了骨關節炎 (OA, HR 1.16) 與僵直性脊椎炎 (AS, HR 1.37) 的風險。
- 相反地，在**非糖尿病肥胖世代**中，GLP-1 RA 對多種 SARDs (包括 SLE, SjD, RA, SSc) 呈現出顯著的**保護作用**，並同樣降低了 IBD 風險 (HR 0.73)。

4.3 GLP-1 RA 對神經精神與心血管結局的影響

在神經精神與心血管結局方面，GLP-1 RA 在兩個世代中均表現出一致且顯著的保護效益 (表三)。

表三：GLP-1 RA 對神經精神與心血管結局的影響 (HR [95% CI])

結局類別	第二型糖尿病世代	非糖尿病肥胖世代
帕金森氏症	0.83 [0.71–0.96] (E-value: 1.71)	0.20 [0.12–0.34] (E-value: 9.32)
腦中風	0.67 [0.63–0.71] (E-value: 2.35)	0.37 [0.30–0.45] (E-value: 4.85)
失智症	0.50 [0.46–0.55] (E-value: 3.39)	0.17 [0.11–0.24] (E-value: 11.60)
憂鬱症	0.94 [0.90–0.97] (E-value: 1.34)	0.31 [0.29–0.33] (E-value: 5.91)
自殺意念/行為	0.55 [0.49–0.61] (E-value: 3.07)	0.16 [0.12–0.20] (E-value: 12.38)
全因死亡	0.31 [0.30–0.33] (E-value: 5.82)	0.24 [0.20–0.29] (E-value: 7.94)
心臟衰竭	0.66 [0.63–0.69] (E-value: 2.40)	0.59 [0.52–0.67] (E-value: 2.79)
肺栓塞/靜脈血栓 (PE/VTE)	0.55 [0.52–0.58] (E-value: 3.05)	0.48 [0.42–0.55] (E-value: 3.56)

註：粗體表示統計學上顯著的結果。

數據明確指出，無論是在 T2DM 還是非糖尿病肥胖族群中，GLP-1 RA 均與全因死亡、心臟衰竭、中風、失智症、憂鬱症、自殺意念/行為及血栓事件的風險顯著降低相關。特別值得注意的是，在非糖尿病肥胖族群中，其對神經精神疾病 (如帕金森氏症 HR 0.20，失智症 HR 0.17) 的保護效果尤為顯著。

這些引人注目的初步發現，促使我們對其背後可能的生物學機制進行深入探討，從而引導至下一章節的討論。

5. 結果討論與預期影響

本章節旨在深入詮釋前述研究發現的科學與臨床意涵。我們將整合現有文獻，針對 GLP-1 RA 在不同代謝狀態下所呈現的差異化效應提出可能的生物學機制解釋，並論證本研究對未來臨床實踐與基礎研究的潛在貢獻。

5.1 SARDs 風險的差異化效應：體重控制與發炎狀態的關鍵角色

本研究最核心的發現之一，是 GLP-1 RA 對全身性自體免疫風濕病 (SARDs, 如 SLE, SjD, RA, SSc) 的影響具有高度的族群依賴性：**在非糖尿病肥胖族群中具保護性，但在 T2DM 族群中卻呈中性。**

我們推論，此差異的關鍵在於**體重控制與基礎發炎狀態**。在非糖尿病肥胖患者中，GLP-1 RA 能帶來約 15% 的顯著體重減輕，並使高敏感度 C 反應蛋白 (hs-CRP) 等發炎指標下降 40-50%。肥胖本身是一種由 M1 型巨噬細胞及 IL-6/IL-17 信號驅動的低度慢性發炎狀態，而

GLP-1 RA 誘導的體重下降能有效逆轉此過程，促進抗發炎的 M2 型巨噬細胞轉移及調節性 T 細胞 (Treg) 擴增，從而產生廣泛的免疫保護效果。

然而，在 T2DM 族群中，長期的慢性高血糖環境本身就是一種強烈的促發炎與氧化壓力狀態，這種複雜的病理生理背景可能部分削弱或抵銷了 GLP-1 RA 的抗發炎效益，使其對 SARDs 的保護作用變得不再顯著。

5.2 特定疾病的矛盾現象：代謝壓力與器官特異性反應

• **發炎性肌炎 (IIM)**：本研究發現 GLP-1 RA 僅在 T2DM 族群中對 IIM 具保護效應。這可能源於 T2DM 特有的肌肉代謝壓力，包括活性氧 (ROS) 增加與細胞壞死性凋亡 (necroptosis)。GLP-1 RA 能透過提升 AMPK/Nrf2 信號傳導、抑制壞死性凋亡相關蛋白，從而保護肌纖維結構與功能，此效應在沒有顯著肌肉代謝壓力的非糖尿病肥胖族群中則不明顯。

• **發炎性腸道疾病 (IBD)**：GLP-1 RA 在兩個族群中均顯示出一致的保護作用。這得益於其多重腸道調節機制，包括：直接的免疫調節 (抑制 NF- κ B 等發炎路徑)、強化腸道屏障完整性、透過「迴腸煞車效應」減緩腸道蠕動、改善腸道菌相 (增加有益菌)，以及促進黏膜修復。

• **骨關節炎 (OA) 與僵直性脊椎炎 (AS)**：本研究觀察到一個「糖尿病悖論」——GLP-1 RA 在 T2DM 族群中增加了 OA 與 AS 的風險。我們推測，T2DM 患者的骨骼處於一種骨轉換受抑制、且糖化終產物 (AGEs) 積累的病理環境中。在此背景下，GLP-1 RA 對造骨細胞的強烈活化作用可能導致一種「矯枉過正」的病理性骨質增生，從而加速 OA 進程並增加 AS 風險。相較之下，在非糖尿病肥胖族群中，GLP-1 RA 的主要效益來自於減輕體重和緩解全身性發炎，因此未觀察到關節疾病風險的增加。

5.3 神經與心血管保護作用的普遍性

本研究的結果再次證實了 GLP-1 RA 在腦心血管方面的強大保護效益，且此效果在兩個世代中均非常顯著且一致。這些發現與先前的隨機對照試驗 (RCTs) 和註冊研究結果高度吻合。例如，一項 Medicare 研究顯示 GLP-1 RAs 可降低 23% 的帕金森氏症風險 (HR 0.77)；五項 RCTs 的統合分析指出其能降低 13% 的中風風險 (RR 0.87)；而來自 RCTs 及丹麥全國性註冊研究的數據更顯示其能降低高達 53% 的失智症風險 (HR 0.47)。本研究的發現為 GLP-1 RA 在中樞神經系統保護方面的廣泛應用提供了更堅實的真實世界證據。

5.4 研究的預期影響與臨床意涵

本研究最重要的貢獻在於揭示了 GLP-1 RA 的免疫效應並非「一體適用」，而是高度依賴於患者的基礎代謝背景。這一發現對**「精準醫療」**的實踐具有深遠影響。它提示臨床醫師在處方 GLP-1 RA 時，不僅要考慮其在血糖、體重及心血管方面的效益，更應根據患者的基礎疾病 (T2DM 或單純肥胖)，來權衡其在免疫相關疾病上的潛在風險與益處，從而實現個體化的最佳治療策略。

當然，任何研究都存在其固有的局限性，我們將在下一章節進行討論。

6. 研究限制

為了客觀評估本研究的結果，我們必須誠實地面對研究設計中固有的限制。認知這些限制有助於正確解讀研究發現，並為未來的研究指明方向。

本研究的主要限制包括：

• **未測量之混淆因子**：儘管我們採用了嚴格的傾向分數匹配來平衡大量的基線變項，但仍可

能存在無法測量或未知的混淆因子（如生活方式、遺傳因素等）影響研究結果的準確性。

- **劑量-反應關係分析的缺乏：** 本研究的設計無法深入分析不同劑量的 GLP-1 RA 或藥物使用時長對風險的影響。未來的研究應探討是否存在劑量依賴效應。

- **死亡原因無法辨識：** TriNetX 數據庫提供的死亡數據無法區分具體的死亡原因（如心血管死亡、癌症死亡等），因此本研究只能分析全因死亡率，限制了對特定死亡原因的推論。儘管存在這些限制，本研究基於龐大的全球數據庫得出的結論，仍然具有重要的臨床參考價值。

7. 結論與未來展望

本研究計畫旨在透過大規模真實世界數據，深入剖析 GLP-1 受體促效劑在不同代謝背景下對免疫介導疾病及其他重要臨床結局的影響。我們的初步發現揭示了一種複雜且高度情境依賴的效應模式。

本研究的核心結論可精煉如下：

- **對非糖尿病肥胖族群：** GLP-1 RA 的使用與多種 IMIDs 風險的降低顯著相關，包括全身性紅斑狼瘡（SLE）、修格蘭氏症候群（SjD）、類風濕性關節炎（RA）、全身性硬化症（SSc）及發炎性腸道疾病（IBD）。

- **對第二型糖尿病族群：** GLP-1 RA 的使用增加了僵直性脊椎炎（AS）與骨關節炎（OA）的風險，但同時降低了發炎性肌炎（IIM）與發炎性腸道疾病（IBD）的風險。

- **對所有族群的共同效益：** 無論是在 T2DM 還是非糖尿病肥胖患者中，GLP-1 RA 均一致地降低了全因死亡率、心臟衰竭、中風、失智症、憂鬱症、自殺意念/行為及肺栓塞/靜脈血栓栓塞（PE/VTE）的風險。

總而言之，本研究的發現強烈支持了在 GLP-1 RA 應用中引入**「精準醫療」**的理念。未來的研究方向應聚焦於釐清不同代謝狀態（如高血糖 vs. 正常血糖）下免疫反應差異的基礎生物學機制。此外，也需要設計前瞻性的臨床試驗，以進一步驗證這些來自觀察性研究的重要發現，最終指導臨床實踐，為患者帶來最大化的效益與最小化的風險。

1. 會議照片:



2. Musculoskeletal Ultrasound robot

