

IgA 肾病的治疗新进展

鲜华明^{1,2,3*}, 谢席胜^{1,2,3#}

¹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

²慢性肾脏病基础与临床研究南充市重点实验室, 四川 南充

³南充市临床医学研究中心, 四川 南充

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月17日

摘要

IgA肾病(IgA Nephropathy, IgAN)是全世界最常见的肾小球肾炎, 临床和病理表现均有较高的异质性, 其确切的发病机制迄今仍不明确。IgAN的治疗方案相对保守, 需要探索的问题依然较多。随着相关研究的深入, 生物靶向药物等的出现, 给本病的治疗带来了更多的进步, 本文就目前IgAN治疗的研究进展综述如下。

关键词

IgA肾病, 治疗新进展

New Progress in the Treatment of IgA Nephropathy

Huaming Xian^{1,2,3*}, Xisheng Xie^{1,2,3#}

¹Department of Nephrology, Second Clinical College of North Sichuan Medical College (Nanchong Central Hospital), Nanchong Sichuan

²Nanchong Key Laboratory of Basic and Clinical Research on Chronic Kidney Disease, Nanchong Sichuan

³Nanchong Clinical Medical Research Center, Nanchong Sichuan

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 11th, 2023; published: Feb. 17th, 2023

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is the most common glomerulonephritis in the world. Its exact pathoge-

*第一作者。

#通讯作者。

nesis is still unclear, and its clinical and pathological manifestations are highly heterogeneous. The treatment of IgAN is still relatively conservative. With the deepening of relevant research and the emergence of bio-targeted drugs, which have brought more benefits to patients, this article summarizes the current research progress of IgAN treatment as follows.

Keywords

IgA Nephropathy, Treatment Progress

Copyright © 2023 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)是一种主要以免疫球蛋白 IgA 沉积于系膜区为特征的肾小球疾病 [1], 是全世界最常见的肾小球肾炎。该病无论是临床和病理特点都具有高度异质性 [2], 是慢性肾脏疾病进展为终末期肾脏疾病(End Stage Renal Disease, ESRD)的主要原因之一 [3]。高达 20%~40% 的 IgAN 患者在诊断后 10~20 年内进入 ESRD [2]。IgAN 肾活检仍为诊断 IgAN 的金标准, 其发病机制尚不十分明晰 [4] [5]。指南给出的治疗方案相对保守, 有待探讨的问题还有很多。关于本病治疗的要点, 指南指出, 对于没有变异形式的原发性 IgAN 患者, 治疗方式主要是优化支持性治疗 [6]: 即控制血压、改变生活方式、调整血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEi/ARB)至最大耐受剂量。免疫抑制剂对于 IgAN 的治疗价值仍具有争议。研究认为, 糖皮质激素对降低蛋白尿有显著影响, 但长期延缓 ESRD 进展的获益结论不一, 且不良事件相对常见。关于免疫抑制剂, 除环磷酰胺仅适用于伴有新月体病变及快速进展的临床病程的患者, 霉酚酸酯(Mycophenolate Mofetil, MMF)、羟氯喹(Hydroxychloroquine, HCQ)被证实对于中国 IgAN 患者有特殊获益外, 其他免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环孢素)的疗效及安全性仍有待研究证实。

当下, 从内皮素受体拮抗的强化支持治疗到靶向激素肠溶布地奈德到 B 细胞因子抑制再到补体靶向治疗, 均已开展大量临床研究, 结果还是令人振奋, IgAN 的治疗有望在未来逐步迈入无激素、无免疫抑制的靶向治疗的新时代, 为进展性慢性肾脏疾病(Chronic Kidney Disease, CKD)高风险 IgAN 患者提供更具针对性的治疗。本文就发病机制及以上 IgAN 的治疗进展作一综述。

2. 流行病学及发病机制

2.1. 流行病学

IgAN 的患病率在各种族群体之间差异很大 [1], 东亚血统的人最高, 其次是高加索人, 在撒哈拉以南非洲血统的个体中相对罕见, 其中, IgAN 在北美人群中的男女比例约为 2~3:1 [7] [8], 但在亚洲人群中的男女比例约为 1:1 [9]。据估计 [10] [11], 在中非, IgAN 约占所有肾活检的不到 5%, 在美国占 12%, 在欧洲占 25%, 在日本占 40%, 而在中国甚至高达 45.42%, 这种差异除了源于健康筛查政策和活检实践模式的不同, 还与遗传、环境对 IgAN 易感性和疾病进展风险的可能作用密不可分。迄今为止, 已在西方人群(英、美、法、意)和中国 IgAN 人群中进行了几次大型全基因组关联研究(Genome-Wide Association

Studies, GWAS) [12] [13] [14] [15], 这为不同人群 IgAN 遗传易感性和保护性位点流行的地理性差异提供了合理的生物学解释。此外, 还有研究发现[16], 高达 16% 的接受同种异体肾移植者在活检中检出肾小球 IgA 沉积物, 其中 10% 表现出 IgAN 的典型组织学特征, 因此, 由于存在可能未被记录的数量相当的亚临床病例, IgAN 的真实患病率和发病率可能远高于认知。

2.2. 发病机制

2.2.1. 经典四重打击假说

目前, IgAN 发病机制尚不清楚, 遗传和环境之间的相互作用被认为共同决定了 IgAN 的发展[4] [5], 一个广泛为人接受和了解的发病机制为“四重打击假说”[4]: 1) IgA1 的异常糖基化: IgA1 产生的异常导致半乳糖缺乏的 IgA1 (Gd-IgA1)水平升高, 这些种 IgA1 糖基化缺陷已被证明具有高度遗传性[17]; 2) 形成针对 Gd-IgA1 的循环抗体: Gd-IgA1 升高会引起自身免疫反应, 导致产生抗聚糖抗体, 识别 Gd-IgA1 上的 N-乙酰半乳糖胺表位[18], 但仅 Gd-IgA1 水平升高还不足以诱导 IgAN 的发病, 需要额外的辅助因子来触发免疫复合物的形成[18]; 3) 免疫复合物的形成和沉积: 抗聚糖/糖肽抗体结合 Gd-IgA1 形成免疫复合物并沉积在肾小球系膜中; 4) 炎症途径和补体系统的局部激活: 免疫复合物沉积激活补体途径, 刺激系膜细胞, 并诱导细胞因子、趋化因子和细胞外基质蛋白的分泌, 导致炎症和纤维化[19]。然而, “四重打击”这一假说可能过度简化了致病事件的顺序[20], 且涉及到的潜在的分子机制主要基于体外研究, 其价值仍需要在临床实践中进行评估和确认[21]。

2.2.2. 遗传和肠道黏膜免疫

尽管 IgAN 的家族聚集性已在既往多项研究中得到证实[22] [23] [24] [25], 也有疾病一致性的同卵双胞胎 IgAN 病例的报道[26], IgAN 患者的血亲似乎也存在更高的泌尿异常风险[27]和更高水平的 Gd-IgA1 [28], 但是, 遗传连锁对每个家族来是独特的, 不能推广到 IgAN 的散发形式[29]。与遗传连锁研究相比, GWAS 作为一种更为强大的研究工具, 迄今为止, 已在四项大规模研究中成功应用于 IgAN, 从而鉴定了 15 种具有全基因组意义的不同寻常的风险变异, 这 15 个 GWAS 位点解释了 IgAN 大约 6%~8% 的总体疾病风险[12]; 最重要的是[20], GWAS 位点还突出了几种致病性疾病途径, 并指出了潜在的新治疗靶点: 包括抗原加工和呈递(MHC 区域), 补体系统(CFHR1/3 和 ITGAM-ITGAX 位点), 粘膜 IgA 产生的调节(TNFSF13 和 LIF/OSM 位点)和针对病原体的先天免疫(DEFB, CARD9, ITGAM-ITGAX 和 VAV3 位点)。

近年来, 肠道黏膜免疫在 IgAN 发病中的作用愈发受到人们重视, Coppo 等[30]学者甚至提出了“肠-肾连接”学说, 该学说指出当肠道免疫耐受缺陷致使肠道黏膜屏障受损时, 可能会促进对微生物群的异常反应, 包括消化抗原和对细菌毒素吸收增加, 从而引发肠道黏膜相关淋巴组织(Mucosa Associated Lymphoid Tissue, MALT)活化和亚临床肠道炎症, 导致在全身微炎症的背景下 Gd-IgA1 的产生增加, 并进一步形成循环免疫复合物, 在肾脏系膜区沉积诱导 IgAN。此外, 相关研究还发现[31], 肠道菌群与肠黏膜免疫系统之间存在紧密联系, 肠道菌群的结构、组成、失调在 IgAN 发生、发展中也起到重要作用。研究表明, 即使没有外源入侵, 肠道菌群自身结构、组成异常导致共生细菌生态失调和有害细菌的过度生长, 也能直接影响肠道 MALT 的调节, 刺激 IgA 过度合成。以上发现为通过调节肠道黏膜免疫功能治疗 IgAN 提供了支持, 开辟了 IgAN 治疗的新路径。

3. 临床表现

IgAN 临床表现无特异性, 可表现为一系列临床综合征[2]: 无症状血尿、不同程度的蛋白尿、伴或不伴进行性肾病; 合并咽炎性肉眼血尿; 急进性肾小球肾炎; 肾病综合征; 急性肾损伤等。

4. 治疗

4.1. 支持治疗

2021年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes Committee, KDIGO)指南提出了IgAN评估管理基本原则[6]:以IgA沉积为主的肾小球肾炎,在排除继发原因(包括IgA血管炎,继发于病毒感染(HIV、肝炎)、炎症性肠病、自身免疫病、肝硬化的IgAN,IgA为主的感染相关肾小球肾炎),明确为特发性IgAN后,通过牛津分级MEST-C对肾活检评分,使用临床和组织学数据对患者进行危险分层,使用国际IgAN预测工具量化诊断时的进展风险,让患者知情并参与共同决策,将患者登记纳入疾病登记系统,并随即启动优化支持治疗。

尽管IgAN临床和病理特点都具有高度异质性,但所有IgAN患者的共同治疗目标是延缓疾病进展和肾功能进一步下降,优化支持治疗则是IgAN管理的首要重点:即控制血压;指导生活方式(包括低盐饮食、戒烟、控制体重、适当运动等);ACEi/ARB至最大耐受剂量;评估心血管风险,并在必要时启动适当其他免疫抑制剂干预措施[32]。

4.1.1. 肾素-血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)抑制剂

其中,最大耐受剂量的RAS抑制剂又是优化支持治疗重要基础,2021KDIGO指南建议若蛋白尿 >0.5 g/d,初始降压治疗建议采用ACEi或ARB治疗(1B);对于蛋白尿 ≥ 0.5 g/d的患者,无论是否伴有高血压,建议给予ACEi或ARB治疗(1B)。但是,同时使用ACEi和ARB的双重RAS阻断是否会对IgAN患者产生额外获益尚无定论:此前有个别研究表明,ACEi和ARB的组合在IgAN中可能具有附加的抗蛋白尿作用[33]:单独给予依那普利(E:10 mg/d)和氯沙坦(LOS:50 mg/d)蛋白尿降低程度相同;当单独以双倍剂量施用E和LOS时,没有观察到蛋白尿进一步的减少;当E和LOS同时给药时,与单独使用E和LOS相比,蛋白尿下降幅度更大;当联合治疗且剂量加倍时,观察到蛋白尿额外减少。E和LOS的联合治疗具有附加剂量依赖性抗蛋白尿作用,这可能是由药物相关的全身血压降低引起的,在血压正常的蛋白尿患者中,即使全身血压的小幅降低也可能在很大程度上影响肾小球内血流动力学,因为ACEi和ARB共同给药更完全地阻碍了出球小动脉的调节。但在STOP-IgAN队列中,RAS阻滞剂方案均未改变肾脏结局,且双重RAS阻滞的患者在3年的研究阶段甚至表现出更高的蛋白尿[34]:该随机对照研究共纳入112名患者,82例(73%)在研究阶段稳定接受单RAS阻滞剂治疗,30例(27%)患者接受连续双RAS阻滞剂治疗,在随后的3年研究阶段,两个RAS阻滞剂干预组之间继续支持性治疗或接受额外免疫抑制的治疗分配相当,双重RAS阻滞的患者平均分布在参与中心。研究结果显示,两组RAS阻滞剂策略均未显著影响完全临床缓解率、估算肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)丢失率、ESRD的发病率;双重RAS阻断下的患者的尿蛋白肌酐比中度增加达0.1 g/g(这在未额外使用免疫抑制剂的患者中更加明显,其尿蛋白肌酐比增加了0.2 g/g);相比之下,接受单RAS阻滞剂治疗患者的尿蛋白肌酐比下降了0.3 g/g;此外,病程中eGFR保持稳定,在RAS治疗策略之间没有差异。

4.1.2. 内皮素受体(ET_A)拮抗剂

除了优化支持治疗外,基于ET_A拮抗剂的IgAN强化支持治疗方案也在近年来逐渐浮现。在肾病领域,较早出现且为人们熟知的是针对糖尿病肾病的SONAR研究[35],其研究结果显示,与安慰剂相比,ET_A拮抗剂Atrasentan可使发生终末期肾脏疾病风险降低27%,使血清肌酐(Serum Creatinine, SCr)加倍的风险降低39%,在应答者中(占随机人群患者总数的28%)发生SCr加倍或ESRD的风险降低35%;在应答者或无应答者人群中均未观察到不可接受的药物不良事件,初步证实了Atrasentan在糖尿病肾病患者的有效性和安全性。部分基础研究还进一步解释了Atrasentan的部分作用机制[36]:Atrasentan拮抗ET_A

受体, 主要针对第四重打击发挥作用, 与系膜细胞的激活和蛋白尿致病性增殖性炎症通路关联, 能够减少系膜细胞的活化从而减少蛋白尿; 雷米普利、恩格列净和 Atrasentan 联合给药可通过减少系膜基质扩张发挥对心脏和肾脏的保护作用。Atrasentan 在 IgAN 治疗领域中的一项 AFFINITY II 期临床研究[36]的中期结果也于近期发布, 其队列应用 0.75 mg/d Atrasentan, 主要研究终点是蛋白尿终点, 即第 12 周 24 小时尿蛋白肌酐比值(Urine Protein Creatinine Ratio, UPCR)从基线的改变情况; 探索性 eGFR 终点是第 56 周 eGFR 从基线的改变情况, 70% 的患者基线蛋白尿超过 1 g/d, 代表了进展高风险的 IgAN 患者人群。在治疗 6 周时, 使用 Atrasentan 的 20 例患者的 24 小时 UPCR 的几何平均值降低 38.0%; 治疗 24 周后, 完成该访视的 11 例患者中有 10 例(91%) UPCR 累积减少超过 40%。同时, Atrasentan 在 IgAN 患者中耐受良好, 无治疗相关严重不良事件(Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs)发生; TEAE 血压或急性 eGFR 效应未出现显著变化, 表明蛋白尿减少并不是因为 Atrasentan 的血流动力学效应所致; BNP 和平均体重无增加, 表明体液滞留最小。此外, 承接 AFFINITY 研究, 用以确定 Atrasentan 在治疗进行性肾功能丧失的 IgAN 患者的有效性和安全性的全球、多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究—ALIGN 也正在启动中。Atrasentan 在保证安全性的前提下疗效超出预期, 且耐受性较好, 应用前景广阔, 该药在未来有望能成为 IgAN 治疗的选择之一。

4.1.3. 钠 - 葡萄糖共转运蛋白-2 (SGLT-2)抑制剂

另一种 IgAN 的新兴支持治疗方法是加用 SGLT-2 抑制剂。近年来, 我们对用于治疗 2 型糖尿病患者的抗高血糖药物的理解发生了根本性的变化, SGLT-2 抑制剂除了降低糖化血红蛋白水平, 还在涉及 2 型糖尿病患者的大型临床研究中显示出了对肾脏和心血管结局的有利影响, 虽然潜在机制尚不完全清楚, 但 SGLT-2 抑制剂的带来的肾脏获益似乎与其降血糖作用无关, 而是同利钠和葡萄糖诱导的渗透性利尿介导的肾小球内压降低相关联, 这种有利的血液动力学作用或许也可以保护 2 型糖尿病以外病因的肾脏疾病的人的肾脏功能[37] [38]。涉及 21 个国家的 4304 名受试者的多中心、双盲、安慰剂对照随机研究 DAPA-CKD, 验证了达格列净对于降低重大不良肾脏和心血管事件的风险以及糖尿病和非糖尿病慢性肾脏患者的全因死亡率的积极作用[39]。但 DAPA-CKD 研究也具有很多研究局限性: 首先该研究并非专门针对 IgAN 所设计, 纳入 IgAN 患者数量较小, 限制了对研究终点治疗疗效评估的准确度; 其次是停药后未收集 eGFR 数据, 无法确定停用达格列净后 eGFR 的初始降低是否可逆; 最后是未调查达格列净对蛋白尿和 eGFR 正常患者的影响, 数据对更广泛人群的适用性有限。SGLT-2 抑制剂在使用中的安全、有效性问题仍有待进一步确定, 此前一项针对达格列净对非糖尿病慢性肾病患者蛋白尿影响的随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究显示[40], 在无糖尿病的慢性肾病患者中, 用达格列净治疗 6 周不会影响蛋白尿, 但会导致测量肾小球滤过率(measured Glomerular Filtration Rate, mGFR)的急性可逆下降和体重减轻这类副作用。近期 EMPA-KIDNEY 研究[41]的结果已发表, EMPA-KIDNEY 旨在评估在更广范围的 CKD 人群中, 恩格列净与匹配安慰剂对肾脏疾病进展或心血管死亡的复合主要结局的影响。该研究同以往相比具有更广泛的纳入资格标准: 6609 名随机参与者中, 54% 在招募时没有糖尿病病史, 78% 的 eGFR < 45 mL/min/1.73m², 48% 的尿蛋白肌酐比值(urine Albumin-Creatinine Ratio, uACR) < 300 mg/g, 患者被随机分组, 分别接受恩格列净每日 10 mg 或安慰剂治疗, 中位随访 2 年。主要终点事件定义为: 肾脏疾病进展(进入 ESRD、eGFR 持续降低至 <10 mL/min·1.73m²、eGFR 相对于基线持续降低 40%、肾脏原因死亡)或心血管事件死亡的复合终点。研究结果发现: 恩格列净组主要终点事件发生率为 13.1%, 安慰剂组为 16.9%, 终点事件风险降低情况与是否患糖尿病及基础 eGFR 无关; 此外, 恩格列净较安慰剂组显著降低了 CKD 患者全因住院率达 14%, 但心衰住院或心血管事件死亡的复合终点、全因死亡均未达到统计学差异; 药物整体安全性与前期研究类似, 两组严重不良反应发生率类似。EMPA-KIDNEY 作为一项迄今

规模最大、纳入标准最广泛的旨在评估 SGLT-2 抑制剂对 CKD 患者心、肾保护的临床研究, 将 SGLT-2 抑制剂的适用人群在 CKD 患者中进一步拓展至非糖尿病肾病患者, 具有重要的里程碑意义, 为临床实践提供了较为有力的证据支持, 但在未来, 仍期待专门的大样本、前瞻性研究和真实世界分析, 来评估 SGLT-2 抑制剂对 IgAN 的治疗价值, 以确定 SGLT-2 抑制剂是否可以安全地降低 IgAN 患者的主要临床肾脏结局发生率, 在 2021KDIGO 指南中, 也暂未推荐 SGLT-2 抑制剂作为 IgAN 的治疗选择, SGLT-2 抑制剂在 IgAN 使用中的安全性和有效性仍有待进一步验证。

4.2. 激素治疗

4.2.1. 糖皮质激素治疗

关于糖皮质激素治疗在 IgAN 领域的应用, 尽管已有多项临床研究开展了探索, 但一直存在争议: 一项纳入 86 名 IgAN 的随机对照实验的长期结果表明, 糖皮质激素可显著减少蛋白尿, 并防止 IgAN 肾功能恶化; 但来自 Thomas 等的研究却表明[42], 激素治疗与支持性治疗相结合时, 在激素治疗组的患者中观察到更多的不良反应, eGFR 的降低率也没有变化, 激素治疗对于 IgAN 患者的结局尚不确定; 最新一项来自挪威 IgAN 队列的纳入 151 例患者、中位随访时间达 5 年的研究结果表明[43], 40 例(27%)患者接受激素治疗后, 蛋白尿从 5.6 g/d 显著下降到 3 g/d ($P = 0.02$), 但两组间进展为 ESRD 时间没有差异 ($P = 0.58$), 绝大多数(87.5%)接受激素治疗的患者报告了不良事件。2021KDIGO 指南[6]指出, 在 IgAN 管理中, 应定期评估、识别高进展风险患者(经 3 个月稳定、优化支持治疗后, 持续性蛋白尿仍 $>0.75\sim 1$ g/d; 虽然蛋白尿 < 1 g/d 是 IgAN 肾脏改善的替代指标, 但持续性蛋白尿在 $0.5\sim 1$ g/d 也可能增加进展风险), 对于识别出的高进展风险患者建议纳入临床研究, 并个体化讨论糖皮质激素治疗的获益和风险。同 2012 指南相比, 最近更新的 2021KDIGO 指南更加关注全身性糖皮质激素治疗的安全性问题, 提出了激素治疗风险最小化的目标, 并强调了以下实践要点: 对于 eGFR < 30 mL/min/1.73m²、糖尿病、肥胖(BMI > 30 kg/m²)、存在潜在感染(如病毒性肝炎, 结核病)、伴继发性疾病(如肝硬化)、活动性消化性溃疡、未控制的精神疾病、严重骨质疏松的患者应谨慎使用或避免使用糖皮质激素; 根据牛津分型 MEST-C 评分来决定何时启用糖皮质激素治疗的证据不足, 目前, 也没有数据表明糖皮质激素隔日疗法或降低剂量的方案疗效是否确切, 毒性是否降低, 糖皮质激素治疗在 IgAN 中的临床获益也尚未确定, 激素可能降低 IgAN 肾衰竭进展的风险, 但必须与患者讨论治疗中可能出现的副作用问题(特别是严重的感染并发症)尤其是对于 eGFR < 50 mL/min/1.73m² 的患者(2B); 同时, 还应当注意根据某些区域性指南, 在病情允许时, 使用糖皮质激素治疗(强的松 0.5 mg/kg/d 及以上当量)应联合预防肺孢子菌肺炎、保护胃肠道和骨骼的相关药物, 以防范激素副作用。糖皮质激素治疗对于 IgAN 患者蛋白尿下降具有显著影响, 但对于延缓 ESRD 进展证据不足, 且感染等不良事件较常发生, 在未来, 仍有必要进一步开展相关临床研究评估、确定何时开展糖皮质激素治疗, 来为 IgAN 的治疗提供参考。

4.2.2. 肠道靶向激素治疗

越来越多的证据显示肠道黏膜免疫参与到 IgAN 发病[30] [31], 肠道黏膜来源的 GD-IgA1 作为“四重打击”的源头大量误入体循环, 形成含有 GD-IgA1 的致病性免疫复合物并沉积在肾小球系膜区, 导致肾功能缓慢、进行性恶化, 因此, 干预肠道黏膜免疫成为 IgAN 治疗的新靶标。早期的一项有关肠道靶向释放布地奈德(TRF-布地奈德)在 IgAN 治疗中的随机对照 2b 期研究(NEFIGAN)的研究结果显示[44]: 9 个月时, 48 名接受 TRF-布地奈德 16 mg/d 治疗的患者的平均 UPCR 下降了 27.3%, 51 名接受 8 mg/d 的患者的 UPCR 下降 21.5%, 50 名接受安慰剂治疗的患者平均 UPCR 增加了 2.7%; 在整个随访过程中, 研究组效果持续; 所有组的不良事件发生率相似。NEFIGAN 研究表明, TRF-布地奈德可明显减少 IgAN 患

者的蛋白尿, 降低未来进展为 ESRD 的风险, 可能成为针对 IgAN 发病机制上游的肠道粘膜免疫的第一种特异性治疗方法。目前, 新工艺制作的肠道靶向布地奈德迟释胶囊(NEFECON)也已问世, 它可靶向作用于远端回肠的派尔集合淋巴结, 减轻炎症反应, 发挥局部免疫调节作用, 减少 GD-IgA1 产生, 降低其在体循环中的浓度, 从源头上起效, 发挥对因治疗积极作用, 从而实现对 IgAN 发生、发展的干预。有关 NEFECON 的 III 期临床研究项目(NeflgArd) part A 部分的研究结果已经发表[45], NEFECON 的疗效和安全性得到进一步验证: 在治疗结果上: 经 16 mg/d NEFECON 治疗 9 个月后, 治疗组 UPCR 降幅为 31%, 安慰剂组的 UPCR 降幅为 5%, UPCR 下降具有显著的统计学意义($P = 0.0001$), 治疗组 eGFR 降幅为 0.17 ml/min/1.73m², 安慰剂组 eGFR 降幅为 4.04 ml/min/1.73m², eGFR 下降同样具有显著的统计学意义。在安全性结果上: 治疗组耐受性良好, 大多数为轻/中度的不良反应; 对心血管或代谢系统无不良临床影响; 无严重感染发生。NEFECON 目前在中国的进展也令人激动, 中国患者人群亚组的主要结果与 NeflgArdIII 期 Part A 的分析结果一致, NEFECON 已经被 CDE 纳入突破性疗法的创新药名单, 其上市申请拟纳入优先审评, 中国 IgAN 患者得到肠道靶向激素对因治疗变得指日可待。

4.3. 除激素外免疫抑制剂治疗

尽管糖皮质激素对降低蛋白尿有显著影响, 但未延缓 ESRD 的进展, 且不良事件相对常见; 在中国患者中可使用霉酚酸酯(Mycophenolate Mofetil, MMF)作为糖皮质激素的替代治疗、羟氯喹(Hydroxychloroquine, HCQ)可用于采取最佳支持治疗后仍处于进展高风险的中国患者; 除环磷酰胺仅适用于伴有新月体病变及快速进展的临床病程的患者外, 其他免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环孢素)的疗效及安全性仍有待研究进一步证实。

4.3.1. MMF

MMF 是霉酚酸(MPA)的前药, MPA 是肌苷-5'-单磷酸脱氢酶的抑制剂, MPA 优先消耗 T 和 B 淋巴细胞中的鸟苷核苷酸并抑制其增殖, 从而抑制细胞介导的免疫应答和抗体形成。MMF 是一种选择性免疫抑制剂, 广泛用于许多自身免疫性疾病, 然而, MMF 治疗 IgAN 的收益和风险仍不确定, 近年来, 关于 MMF 在 IgAN 治疗领域的应用, 不同地区涉及不同族群的实验呈现出相互矛盾的结果。

来自中国地区的多项研究在不同程度上表明了 MMF 在 IgAN 治疗领域的收益: 一项纳入 40 名中国 IgAN 患者、随访时间长达 6 年的随机对照试验(Randomized Controlled Experiment, RCT)结果显示[46], 所有患者均维持 RAS 阻断药物的使用, 一半患者随机接受 MMF 治疗 6 个月, 6 年后, 11 名患者需要透析(MMF 组 2 例, 对照组 9 例), 值得注意的是, 只有 3 名接受治疗的患者(与 10 名对照组相比)达到了 SCr 加倍或 ESRD 的复合终点, 该研究表明, 在 RAS 阻断作用下仍出现轻度组织学病变和持续蛋白尿的中国 IgAN 患者中, MMF 治疗可能在短期内导致蛋白尿的短暂和部分缓解, 在长期内导致肾脏保护。还有一项来自中国的纳入 176 例患者、旨在探讨 MMF 联合泼尼松龙与全剂量泼尼松龙治疗活动性增生性病变 IgAN 疗效差异的 RCT 同样显示了 MMF 治疗带来的益处[47], MMF 加泼尼松龙与全剂量泼尼松龙在减少蛋白尿方面没有差异, 但接受了 MMF 治疗的患者在具有活动性增殖性病变的 IgAN 患者中不良事件较少。此外, 还有一项纳入了多项中国地区的 RCT 研究、涉及 357 名 IgAN 患者的系统性综述结果也表明[48]: MMF 与其他疗法相比, 治疗效果没有统计学差异, MMF 对减少蛋白尿或保护肾功能无显著影响; 但亚组分析却表明, 相对短期的治疗(<18 个月)可能对 IgAN 患者有益, 相对较短的 MMF 疗程可能有助于治疗 IgAN。但是, 涉及欧美人群的相关研究, 却得出与之相反的结果: 一项为期 3 年的前瞻性 RCT 的结果显示[49], 34 例 IgAN 白人患者接受限盐, ACEi 和 MMF 2 g/d (N = 21)或安慰剂(N = 13)治疗, 随访 36 个月后发现, 两组之间菊粉清除率、SCr、蛋白尿、血压或其他肾功能参数差异无统计学意义,

研究表明在有进展性疾病风险的 IgAN 患者中, 无法证明 MMF 2 g/d 治疗 3 年对肾功能、肾脏结局或改善蛋白尿具有有益作用。还有一项涉及 32 名中晚期 IgAN 白人患者的双盲 RCT [50], 也未展现 MMF 的治疗获益, 接受 MMF 的 10 人与接受安慰剂的 7 人的 SCr 增加 0.5 mg/dl ($P = 0.7$), 只有 3 名 MMF 和 2 名安慰剂患者的 24 小时蛋白尿减少了 50%, 两组均未发生严重不良事件, 在这个高风险组中接受 MMF 的患者没有看到任何益处, MMF 可能对已经患有中度肾功能不全的 IgAN 患者无效。鉴于上述不同种族群体实验结果的矛盾性, 对于 MMF 在 IgAN 中的治疗, 肾病专家仍呈谨慎态度, 且现有已发表的 RCT 样本量普遍较小, 在未来仍需要需要具有大样本量的高质量 RCT 以及设计良好的研究来评估 MMF 的长期影响, 以进一步评估 MMF 在 IgAN 中的疗效和安全性, 2021KDIGO 指南也仅仅推荐中国患者中可使用 MMF 作为糖皮质激素的替代治疗。

4.3.2. HCQ

HCQ 是迄今为止用于治疗系统性自身免疫性疾病最常用的抗疟药物, HCQ 发挥其免疫调节作用的机制是复杂的, 在 IgAN 治疗过程中的靶向免疫通路尚未完全阐明, HCQ 被认为通过多种途径控制自身免疫过程, 包括其干扰自身抗原呈递, 阻断抗原诱导的 T 淋巴细胞反应, 减少炎症介质的产生和抑制 Toll 样受体(TLR)的活化等[51]。近年来, 又发现 HCQ 可通过减少少量 T 细胞数量及降低 IgM、IgG 水平起到免疫调节作用[52]。有关 HCQ 在 IgAN 治疗中的有效性安全性的问题, 已经开展了较多的研究。较早的一项研究是来自针对中国群体的一项前瞻性配对病例对照研究[53], 该研究将 28 例接受氯沙坦治疗 3 个月但仍出现持续蛋白尿(0.5~2.0 g/d)的 IgAN 患者分为两组配对, 即接受 HCQ 和氯沙坦治疗 24 周(第 1 组)或继续氯沙坦治疗 24 周(第 2 组)。这项前瞻性配对病例对照研究的主要终点是蛋白尿比初始水平减少 $\geq 50\%$, 其结果显示, 第 1 组有 6 名患者(42.9%), 第 2 组有 2 名患者(14.3%)达到主要终点($P = 0.004$), 到 24 周时, 平均尿蛋白排泄量分别为第 1 组和第 2 组相应基线值的 $65.9\% \pm 25.5\%$ ($P = 0.002$)和 $95.3\% \pm 30.0\%$ ($P = 0.791$), 两组基线蛋白尿、组织学分级、血压控制以及 SCr 和 eGFR 变化无差异, 在选定的 IgAN 患者中, HCQ 可有效改善蛋白尿。尽管该研究首次初步证明了 HCQ 在 IgAN 治疗中的有效性和安全性问题, 但仍具有相当的局限性: 首先, 该研究为非 RCT、入选患者仅 14 对、研究时间仅 6 个月; 其次, 氯沙坦的抗蛋白尿作用可能出现遗留效应; 最后, 未对涉及发病机制的项目进行检查和监测。随后, 有研究者又开展了另一项双盲、随机、安慰剂对照、II 期临床研究[54], 该研究共纳入 60 名受试者(平均 eGFR 为 $53.8 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 中位尿蛋白排泄量为 1.7 g/d)并随机分配接受 HCQ ($n = 30$)或安慰剂($n = 30$)治疗, 研究结果显示, HCQ 组和安慰剂组 6 个月时蛋白尿的百分比变化差异显著(-48.4% vs 10.0% , $P < 0.001$), HCQ 组的中位蛋白尿水平明显低于安慰剂组(0.9 g/d vs 1.9 g/d , $P = 0.002$), 在研究期间, 两组均未记录严重不良事件, 该 RCT 作为对过去研究的升级和补充, 再次证明了 HCQ 在 IgAN 治疗中降低蛋白尿的显著作用和使用安全性, 但仍未摆脱研究样本量较小、治疗期短、缺乏停药后观察等局限性, 限制了 HCQ 关于长期肾保护有效性和安全性的结论。尽管目前已有随访时间达到 24 个月的相关研究, 但 HCQ 在 IgAN 治疗中的安全性和有效性还需要在更大规模的、长期随访的、种族多样化的 RCT 中得到证实。HCQ 作为一种对常规治疗反应不足的 IgAN 患者的有效替代疗法, 2021KDIGO 指南建议 HCQ 可用于采取最佳支持治疗后仍处于进展高风险的中国患者。

4.4. 补体靶向治疗

补体系统与 IgAN 发生、发展关系密切, 早在 1973 年, Evans 等[55]就在 4 例 IgAN 患者肾活检组织中检测到 IgA、C3、properdin (P)、无 C1q; 此外, 补体与 IgAN 患者肾脏组织病变严重程度相关[56], 包括 C3、P、C4BP、C9。目前, 最新的有关补体与 IgAN 的研究[57] [58]还发现: 凝集素途径: 尿 MBL、

C4d 水平与 IgAN 蛋白尿、eGFR、新月体比例呈正相关; 替代途径: 尿 C3a、Bb 水平与 IgAN 蛋白尿、eGFR 呈正相关, 尿 FH 水平与 eGFR 呈负相关; 共同通路: 尿 C5b-9、C5a 水平与 IgAN 蛋白尿、eGFR 呈正相关。补体沉积与肾小球组织破坏之间的密切关联建议对 IgAN 患者的补体系统进行分析有助于评估组织损伤, 而针对补体系统的新型靶向治疗也就此应运而生, 具有代表性的是 OMS-721 和 LNP-023 这两大明星药物, 有望帮助 IgAN 人群获得更多临床获益, 摆脱传统激素免疫抑制剂带来的不确定副作用伤害。

4.4.1. OMS-721 (Narsoplimab)

OMS-721 是靶向作用于补体系统中凝集素信号通路的效应酶--甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2 (Mannan-bindinglectin Associated Serine Protease-2, MASP-2)的单克隆抗体, 希望从源头上阻断 IgAN 补体活化导致的肾脏损伤。Omeros 公司的 OMS-721 的 II 期临床研究共纳入 54 名 IgAN、狼疮肾炎、膜性肾病和补体成分 3 (C3)肾小球病变(包括致密沉积病)患者入组, 其中第 4 组为诊断为 IgAN 不足 8 年的亚裔患者, 公布的研究结果显示: 第 18 周, OMS-721 和安慰剂组蛋白尿降低相似; 在 OMS-721 剂量延长观察到进一步的降低, 基线后 31 周至 54 周的评估中位值降低了 61%。OMS-721 的 II 期临床研究结果表明, OMS-721 在 IgAN 延长治疗中, 蛋白尿下降显著; 目前, 纳入更大样本量($n = 450$)的、双盲、随机、安慰剂对照的 III 期 OMS-721 临床研究已经启动, 未来结果值得期待。

4.4.2. LNP-023 (Lptacopan)

LNP-023 是一种新创的口服、强效、选择性、旁路途径补体因子 B (FB)抑制剂, 旨在被运用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿以及补体系统受累的多肾肾脏疾病, 包括 IgAN、补体 3 肾小球病、非典型溶血性尿毒综合征、膜性肾病。2021ERA 论坛公布的 LNP-023 II 期临床研究中中期分析结果表明, LNP-023 在 IgAN 治疗中降低蛋白尿且具有剂量依赖性。这项 II 期随机、双盲、安慰剂对照、平行组适应性研究, 共纳入 112 例具有疾病高进展风险的 IgAN 成年患者, 随机分配至 LNP-023 组或安慰剂组治疗 90 天, 主要终点: 评估 LNP-023 相对安慰剂在治疗 90 天时, 在减少患者蛋白尿(通过 UPCR 24 h 测定)方面的剂量反应效应; 次要终点: 包括 LNP-023 的安全性和耐受性、eGFR 以及反映补体旁路途径活性的生物标志物。其研究结果显示: LNP-023 (200 mg、BID)治疗 90 天后, 24 h UPCR 降低 23% (80% CI: 8%~34%); 对比于安慰剂, LNP-023 具有显著的量效反应(单侧 $P = 0.038$); LNP-023 治疗后, 第一次空腹晨尿 UPCR 有下降的趋势。同 OMS-721 一样, LNP-023 III 期临床研究也已经启动, 未来结果同样值得期待。

4.5. B 细胞因子抑制治疗

B 细胞刺激分子 BAFF (B 细胞活化因子)和 APRIL (增殖诱导配体)是维持 B 细胞库和体液免疫的关键因子, 并参与到诸多人类自身免疫性疾病的发病机制, 在系统性红斑狼疮、IgAN、干燥综合征和类风湿性关节炎患者的血清中均检测到这些细胞因子水平的升高, 因此, 这两种分子都是 B 细胞驱动的自身免疫性疾病新疗法的合理靶标[59]。目前, 已经在临床研究中研究了 BAFF 或 BAFF 和 APRIL 的几种抑制剂, 其中包括 BAFF/APRIL 双重抑制剂泰它西普(Telitacicept)、阿塞西普(Atacicept)和 BAFF 抑制剂 BION-1301。

4.5.1. Telitacicept

Telitacicept 是一种新型重组融合蛋白, 由跨膜激活剂和钙调节剂以及亲环蛋白配体相互作用体和 IgG 的 Fc 部分组成, 通过结合 Blys 和 APRIL 这两个影响 B 细胞生存和活性的重要因子, 抑制 B 细胞的发育成熟和抗体分泌, 从而降低 Gd-IgA1、抗 Gd-IgA1 自身抗体, 达到从源头上靶向治疗 IgAN 的目的[60]。评价 Telitacicept 在 IgAN 治疗中疗效及安全性的 II 期临床研究结果, 此前已在美国肾脏病学年会上得到

公布。在这项随机、双盲、安慰剂对照研究中, 招募了尽管接受最佳支持性治疗但蛋白尿仍 ≥ 0.75 g/d 的 IgAN 中国患者 44 名, 他们以 1:1:1 的比例随机接受每周 160 mg、240 mg Telitacicept 或安慰剂, 持续 24 周。主要终点是第 24 周时 24 小时蛋白尿的变化, 关键的次要终点包括 eGFR 的变化。研究结果显示, 在第 24 周观察到血清 IgA、IgG、IgM 持续且呈剂量依赖性降低; Telitacicept 240 mg 组的平均蛋白尿较基线减少 49% (与安慰剂相比 -0.88 , 95%CI: $-1.57\sim-0.20$, $P = 0.013$), 160 mg 组平均蛋白尿较基线减少 25% (-0.29 , 95%CI: $-0.95\sim0.37$, $P = 0.389$); eGFR 随着时间的推移保持稳定。在药物安全性方面, 所有组治疗中出现的不良事件(Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs)TEAEs 相似, TEAE 的严重程度为轻度或中度, 没有严重的 TEAE 报告。Telitacicept 的 II 期临床研究结果表明, Telitacicept 减少了高风险 IgAN 患者的蛋白尿, 能够有效降低 IgAN 的进展风险, 且表现出较好的安全性, 但在未来仍需要更多大样本量研究进一步证明其疗效和安全性。目前, Telitacicept 的 III 期临床研究已于美国获得批准, 正在进行之中, 有望在未来从 B 细胞因子靶向抑制层面, 开辟 IgAN 治疗又一新路径。

4.5.2. Atacicept

与 Telitacicept 相似, Atacicept 也是一种人重组融合蛋白, 同样能抑制 B 细胞的发育成熟和抗体分泌, 从而降低 Gd-IgA1、抗 Gd-IgA1 自身抗体, 达到从源头上靶向治疗 IgAN 的目的。最近的 JANUS 研究[61] 是一项 2a 期随机安慰剂对照临床研究, 旨在评估 Atacicept 能否降低 IgAN 患者的 Gd-IgA1 水平及抗 Gd-IgA1 抗体水平, JANUS 共纳入 16 例 IgAN 患者(年龄 > 18 岁、UPCR: $0.75\sim 6$ mg/m、稳定的 ACEi 和/或 ARB ≥ 8 周)分为 3 组: Atacicept 25 mg 和 75 mg 组, 以及安慰剂组, 随访 72 周, 在基线时、第 4 周、第 12 周、第 24 周、第 48 周和第 72 周时检测血清抗 Gd-IgA1 抗体的水平。研究结果显示, 在 IgAN 患者中, Atacicept 在长达 72 周的时间内以剂量依赖性方式显示出持久且显著的 Gd-IgA1 降低; 24 周时, 在 Atacicept 75 mg 组中观察所有患者 Gd-IgA1 稳定下降至最低水平, 这提示与更高的肾脏存活率相关; 24 周时, 观察到 Atacicept 组蛋白尿的早期减少, 安慰剂组肾功能逐渐下降, 但在 Atacicept 组暴露下保持稳定。此外, Atacicept 降低循环 Gd-IgA1 及抗 Gd-IgA1 自身抗体[62]: 与基线相比, Atacicept 25 mg 和 75 mg 组患者的血清抗 Gd-IgA1 抗体水平不断下降; 与基线相比, 在第 24 周时 Atacicept 25mg 组血清抗 Gd-IgA1 抗体平均下降了 24%, 75 mg 组下降 29%; 在第 72 周时 Atacicept 25 mg 组血清抗 Gd-IgA1 抗体下降了 28%, 75 mg 组下降 39%。安全性方面, 14 名患者报告了 TEAEs, 大多数 TEAE 的严重程度为轻度或中度, 三名患者(安慰剂 $n = 1$; Atacicept 25 mg $n = 2$)报告了严重的 TEAEs, 但与治疗无关。Atacicept 在 IgAN 患者中具有可接受的安全性, 可有效降低致病核心因子 Gd-IgA1 及其自身抗体水平, 并可能改善蛋白尿和肾功能, 有望为 IgAN 患者带来又一新的选择, 目前 II 期临床研究正在进行, 其结果同样值得期待。

4.5.3. BION-1301

BION-1301 是一种阻断 APRIL 的人源化单克隆抗体, APRIL 已被证明在 IgAN 患者中升高, 与较差的预后相关, 包括蛋白尿增加和 eGFR 降低, 用 BION-1301 阻断 APRIL 是一种通过降低 Gd-IgA1 的循环水平和防止致病性免疫复合物形成来解决 IgAN 潜在发病机制的又一新治疗方法。在 BION-1301 1/2 期研究[63]已完成的第一、二部分中(针对健康志愿者), BION-1301 耐受性良好, 没有严重的不良事件, 表现出药代动力学(PK)半衰期 > 30 天, 并在 fAPRIL、Gd-IgA1、IgA 和 IgM 表现为持续剂量依赖的减少, 且对 IgG 的影响较小。该研究第三部分的最新中期结果也已经公布[63], 第 3 部分的关键纳入标准包括: 过去 10 年内经活体验证的 IgAN 诊断; 基线尿蛋白排泄 ≥ 0.5 g/d 或 UPCR ≥ 0.5 g/g; 稳定/优化剂量的 ACEi/ARB (或不耐受)。队列一每 450 周接受 450 mg BION-1301 静脉注射, 静脉给药至少 24 周后, 过渡到每 2 周 600 mg 的 BION-1301 皮下注射; 队列二每 2 周接受 600 mg BION-1301 皮下注射。为了评估

BION-1301 的 PK/PD 效应, 使用基于 ELISA 的免疫测定法定量了 BION-1301, fAPRIL, 抗药物抗体(ADA), 中和抗体(NABs)和 Gd-IgA1 的血清水平。目前, 最新的来自队列一的更新数据显示, BION-1301 在每 2 周接受 450 mg 静脉给药至少 24 周的 IgAN 患者中耐受性良好, 没有 TEAE 或因 AE 而提前终止; 在 IgAN 患者中观察到 fAPRIL 和免疫球蛋白血清水平持续降低; 早在 12 周就观察到蛋白尿的临床意义降低, 并且与 Gd-IgA1 水平的降低有关。同 Telitacicept、Atacicept 类似, BION-1301 也通过直接靶向 IgAN 的四重打击机制的起始机制来提供疾病修饰潜力, 这是目前现行治疗方法所无法比拟的, 其后续研究结果令人期待, 有望在未来进一步支持 BION-1301 在 IgAN 中的治疗潜力。

5. 总结与展望

关于 IgAN 的治疗, 对于缓慢进展性 IgAN 患者, 治疗方式仍以优化支持性治疗作为基础。其他正在兴起两种全新的支持疗法: ET_A 拮抗剂在保证安全性的前提下疗效超出预期, 且耐受性较好, 应用前景广阔, III 期临床研究正在启动中。SLGT-2 抑制剂带来显著心肾获益, 但未来仍须在专门的 IgAN 人群中进一步验证。免疫抑制剂对于 IgAN 的治疗价值仍具有争议: 尽管糖皮质激素对降低蛋白尿有显著影响, 但未延缓 ESRD 的进展, 且不良事件相对常见。IgAN 的各类靶向治疗的研究在近年蓬勃兴起: 包括作用于 IgAN 的四重打击起始机制的 B 细胞因子靶向治疗, 与 IgAN 发生、发展息息相关的补体靶向治疗, 作用于回肠黏膜的靶向激素治疗等。这些新兴治疗方法, 无疑为广大 IgAN 带来了更多的治疗选择, IgAN 的治疗也有望在未来逐步迈入无激素、无免疫抑制的靶向治疗的新时代。这必将为 IgAN 患者提供更具针对性的治疗方案, 切实改善患者预后。

基金项目

四川省卫计委科研专项基金(19PJ060); 南充市科技局科研专项基金(22JCYJPT0005); 四川省中管局专项基金(2020JC0079)。

参考文献

- [1] 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>
- [2] 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>
- [3] Gutierrez, E., et al. (2012) Long-Term Outcomes of IgA Nephropathy Presenting with Minimal or No Proteinuria. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1753-1760. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012010063>
- [4] Suzuki, H., et al. (2011) The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464>
- [5] Li, M., et al. (2020) Genome-Wide Meta-Analysis Identifies Three Novel Susceptibility Loci and Reveals Ethnic Heterogeneity of Genetic Susceptibility for IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 2949-2963. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019080799>
- [6] (2021) Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work, G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276.
- [7] Wyatt, R.J., et al. (1998) Epidemiology of IgA Nephropathy in Central and Eastern Kentucky for the Period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the Southeastern United States IgA Nephropathy Databank Project. *Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 853-858. <https://doi.org/10.1681/ASN.V95853>
- [8] Schena, F.P. (1990) A Retrospective Analysis of the Natural History of Primary IgA Nephropathy Worldwide. *The American Journal of Medicine*, **89**, 209-215. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90300-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90300-3)
- [9] Shen, P., et al. (2006) Clinicopathological Characteristics and Outcome of Adult Patients with Hematuria and/or Proteinuria Found during Routine Examination. *Nephron Clinical Practice*, **103**, c149-156. <https://doi.org/10.1159/000092912>
- [10] 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>

- [11] Woo, K.T., *et al.* (2010) Global Evolutionary Trend of the Prevalence of Primary Glomerulonephritis over the Past Three Decades. *Nephron Clinical Practice*, **116**, c337-346. <https://doi.org/10.1159/000319594>
- [12] Kiryluk, K., *et al.* (2014) Discovery of New Risk Loci for IgA Nephropathy Implicates Genes Involved in Immunity against Intestinal Pathogens. *Nature Genetics*, **46**, 1187-1196. <https://doi.org/10.1038/ng.3118>
- [13] Saka, S., *et al.* (2015) Genome-Wide Association Study of IgA Nephropathy Using 23465 Microsatellite Markers in a Japanese Population. *Journal of Human Genetics*, **60**, 573-580. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.88>
- [14] Feehally, J., *et al.* (2010) HLA Has Strongest Association with IgA Nephropathy in Genome-Wide Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 1791-1797. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010076>
- [15] Li, M., *et al.* (2015) Identification of New Susceptibility Loci for IgA Nephropathy in Han Chinese. *Nature Communications*, **6**, 7270. <https://doi.org/10.1038/ncomms8270>
- [16] Suzuki, 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>
- [17] Gharavi, A.G., *et al.* (2008) Aberrant IgA1 Glycosylation Is Inherited in Familial and Sporadic IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 1008-1014. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007091052>
- [18] Suzuki, H., *et al.* (2009) Aberrantly Glycosylated IgA1 in IgA Nephropathy Patients Is Recognized by IgG Antibodies with Restricted Heterogeneity. *The Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1668-1677. <https://doi.org/10.1172/JCI38468>
- [19] Zhang, W. and Lachmann, P.J. (1994) Glycosylation of IgA Is Required for Optimal Activation of the Alternative Complement Pathway by Immune Complexes. *Immunology*, **81**, 137-141.
- [20] Magistroni, R., D'Agati, V.D., Appel, G.B. and Kiryluk, K. (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>
- [21] Perše, M. and Večerić-Haler, Z. (2019) The Role of IgA in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 6199. <https://doi.org/10.3390/ijms20246199>
- [22] Julian, B.A., *et al.* (1985) Familial IgA Nephropathy. Evidence of an Inherited Mechanism of Disease. *The New England Journal of Medicine*, **312**, 202-208. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501243120403>
- [23] Scolari, F., *et al.* (1999) Familial Clustering of IgA Nephropathy: Further Evidence in an Italian Population. *American Journal of Kidney Diseases*, **33**, 857-865. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70417-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70417-8)
- [24] Paterson, A.D., *et al.* (2007) Genome-Wide Linkage Scan of a Large Family with IgA Nephropathy Localizes a Novel Susceptibility Locus to Chromosome 2q36. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 2408-2415. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020241>
- [25] Karnib, H.H., *et al.* (2007) Characterization of a Large Lebanese Family Segregating IgA Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **22**, 772-777. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl677>
- [26] Tsuboi, N., *et al.* (2011) Discordant Clinicopathological Features in Monozygotic Twins with IgA Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 4146-4148. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr519>
- [27] Schena, F.P., *et al.* (1993) Abnormalities of the IgA Immune System in Members of Unrelated Pedigrees from Patients with IgA Nephropathy. *Clinical and Experimental Immunology*, **92**, 139-144. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1993.tb05960.x>
- [28] Kiryluk, K., *et al.* (2011) Aberrant Glycosylation of IgA1 Is Inherited in both Pediatric IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *Kidney International*, **80**, 79-87. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.16>
- [29] Feehally, J. and Barratt, J. (2015) The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from Western Countries. *Kidney Diseases (Basel, Switzerland)*, **1**, 33-41. <https://doi.org/10.1159/000381738>
- [30] Coppo, R. (2015) The Intestine-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 360-366. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu343>
- [31] Bunker, J.J. and Bendelac, A. (2018) IgA Responses to Microbiota. *Immunity*, **49**, 211-224. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.011>
- [32] Floege, J., Rauen, T. and Tang, S.C.W. (2021) Current Treatment of IgA Nephropathy. *Seminars in Immunopathology*, **43**, 717-728. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00888-3>
- [33] Russo, D., *et al.* (2001) Coadministration of Losartan and Enalapril Exerts Additive Antiproteinuric Effect in IgA Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, **38**, 18-25. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.25176>
- [34] Lennartz, D.P., *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>
- [35] Heerspink, H.J.L., *et al.* (2019) Atrasentan and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (SONAR): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **393**, 1937-1947.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30772-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30772-X)
- [36] Kim, S.-G., *et al.* (2022) FC052: Atrasentan for the Treatment of IGA Nephropathy: Interim Results from the Affinity Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, gfac107.004. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac107.004>
- [37] Heerspink, H.J.L., Kosiborod, M., Inzucchi, S.E. and Cherney, D.Z.I. (2018) Renoprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Kidney International*, **94**, 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
- [38] van Bommel, E.J.M., Muskiet, M.H.A., van Baar, M.J.B., *et al.* (2020) The Renal Hemodynamic Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Are Caused by Post-Glomerular Vasodilatation Rather than Pre-Glomerular Vasoconstriction in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes in the Randomized, Double-Blind RED Trial. *Kidney International*, **97**, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.009>
- [39] Wheeler, D.C., *et al.* (2021) Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney and Cardiovascular Events in Patients with Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Prespecified Analysis from the DAPA-CKD Trial. *The Lancet. Diabetes and Endocrinology*, **9**, 22-31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
- [40] Cherney, D.Z.I., *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 and Endocrinology*, **8**, 582-593. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30162-5)
- [41] Herrington, W.G., *et al.* (2022) Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, **388**, 117-127.
- [42] Rauen, T., *et al.* (2015) Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 2225-2236. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415463>
- [43] Lunde Haaskjold, Y., Rivedal, M., Gjørde Lura, N., Bjorneklepp, R. and Knoop, T. (2022) MO268: Use of Corticosteroids in a Norwegian Cohort of Patients with IGA Nephropathy and Rapid Progression to End-Stage Renal Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, gfac067.067. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac067.067>
- [44] Fellström, B.C., *et al.* (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)
- [45] Barratt, J., *et al.* (2022) Results from Part A of the Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Ne-flgArd Trial, Which Evaluated Targeted-Release Formulation of Budesonide for the Treatment of Primary Immunoglobulin A Nephropathy. *Kidney International*, **103**, 391-402.
- [46] Tang, S.C., *et al.* (2010) Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil Treatment in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **77**, 543-549. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.499>
- [47] Hou, J.H., *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>
- [48] Chen, Y., Li, Y., Yang, S., Li, Y. and Liang, M. (2014) Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil Treatment in IgA Nephropathy: A Systematic Review. *BMC Nephrology*, **15**, 193. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-193>
- [49] Maes, B.D., *et al.* (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>
- [50] Frisch, G., *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>
- [51] Costedoat-Chalumeau, N., Dunogué, B., Morel, N., Le Guern, V. and Guettrot-Imbert, G. (2014) Hydroxychloroquine: A Multifaceted Treatment in Lupus. *Presse Medicale (Paris, France)*, **43**, e167-e180. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.007>
- [52] Komissarov, K., Nizheharodava, D., Pilotovich, V. and Zafranskaya, M. (2022) MO220: Comparison of the Effects of Hydroxychloroquine and Glucocorticosteroids on Immunological Parameters in Patients with IGA Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, gfac067.019. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac067.019>
- [53] Gao, R., Wu, W., Wen, Y. and Li, X. (2017) Hydroxychloroquine Alleviates Persistent Proteinuria in IgA Nephropathy. *International Urology and Nephrology*, **49**, 1233-1241. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1574-2>
- [54] Liu, L.J., *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>
- [55] Evans, D.J., *et al.* (1973) Glomerular Deposition of Properdin in Henoch-Schönlein Syndrome and Idiopathic Focal Nephritis. *British Medical Journal*, **3**, 326-328. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5875.326>
- [56] Tomino, Y. (1980) Complement System in IgA Nephropathy. *The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medi-*

cine, **5**, 15-22.

- [57] Wang, Z., *et al.* (2021) Complement Activation Is Associated with Crescents in IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 676919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676919>
- [58] Liu, M., *et al.* (2015) Implication of Urinary Complement Factor H in the Progression of Immunoglobulin A Nephropathy. *PLOS ONE*, **10**, e0126812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126812>
- [59] Samy, E., Wax, S., Huard, B., Hess, H. and Schneider, P. (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>
- [60] Fan, Y., Gao, D. and Zhang, Z. (2022) Telitacicept, A Novel Humanized, Recombinant TACI-Fc Fusion Protein, for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs of Today (Barcelona, Spain)*, **58**, 23-32. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.1.3352743>
- [61] Barratt, J., *et al.* (2022) Randomized Phase II JANUS Study of Atacicept in Patients with IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. *Kidney International Reports*, **7**, 1831-1841. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.05.017>
- [62] Barratt, J., *et al.* (2022) FC051: Atacicept Reduces Serum ANTI-GD-IGA1 Levels in IgAN Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, gfac107.003. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac107.003>
- [63] Barratt, J., *et al.* (2022) MO212: Updated Interim Results of a Phase 1/2 Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of BION-1301 in Patients with IGA Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, gfac067.011. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac067.011>