

# IgAN治疗研究进展

李正子, 马特安\*

长江大学附属第一人民医院肾内科, 湖北 荆州

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月13日

## 摘要

IgA肾病(IgAN)是肾脏病中最为常见的一种类型, 随着对IgA肾病认识的进一步加深, 发现其目前无法治愈, 发展到后期需要肾脏血液净化治疗, 目前治疗目标以减少蛋白尿、控制血压、延长进展至末期时间为主。IgA肾病目前主要治疗方法包括RAS抑制剂的使用, 糖皮质激素联合免疫抑制剂等, 近些年随着IgA肾病发病机制研究加深, 出现了许多新型治疗方案, 本文就IgA肾病主流治疗及其进展进行综述。

## 关键词

IgA肾病, RAS抑制剂, 糖皮质激素, 免疫抑制剂, 靶向治疗, 免疫系统, SGLT2, 扁桃体切除

# Research Progress in the Treatment of IgA Nephropathy

Zhengzi Li, Te'an Ma\*

Department of Nephrology, The First Affiliated People's Hospital of Yangtze University, Jingzhou Hubei

Received: Jun. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is one of the most common types of kidney disease. With the further deepening of the understanding of IgA nephropathy, it is found that it cannot be cured at present, and it needs renal blood purification treatment in the later stage. At present, the treatment objectives are mainly to reduce proteinuria, control blood pressure and prolong the time of progression to the end stage. At present, the main treatment methods of IgA nephropathy include the use of RAS inhibitors, glucocorticoid combined with immunosuppressants, etc. In recent years, with the deepening of the pathogenesis of IgA nephropathy research, many new treatment schemes have appeared. This paper reviews the mainstream treatment of IgA nephropathy and its progress.

\*通讯作者。

## Keywords

**IgA Nephropathy, RAS Inhibitor, Glucocorticoid, Immunosuppressive Drug, Targeted Therapy, Immune System, SGLT2, Tonsillectomy**

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)是中国乃至世界最常见的原发性肾小球疾病, 由生物学家 Berger 等于 1968 年首次发现[1]。大约四分之一的 IgAN 患者将在 20 年内发展到终末期肾病阶段(ESRD) [2]。IgA 肾病病理特征以肾小球系膜区 IgA 沉积为主, 并伴有血尿为主的多种临床表现和病理组织学改变如毛细血管内细胞增生、系膜细胞增多等[3], 一项无症状性 IgA 肾病的临床及病理分析的研究中[4], 选取的 163 例 IgA 肾病中 133 例合并血尿, 系膜细胞增生的患者占 25.15%, 毛细血管内细胞增生的达到 37.42%。本文除了简要介绍 IgA 肾病主要治疗方案包括 RAS 抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂外, 更着重突出新型治疗方案如肠道黏膜免疫系统、肠道菌群调控、免疫应答调节、补体系统调节、SGLT2 抑制剂及扁桃体切除等一系列全新治疗方案, 以期对 IgA 肾病治疗提供更多选择。

## 2. 肾素 - 血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)抑制剂应用

Kdigo 肾小球肾炎指南对于蛋白尿  $> 0.5 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$  推荐长时间使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)治疗, 目标是达到蛋白尿  $< 1.0 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$  [5]。一项关于 ACEI/ARB 治疗 IgA 肾病荟萃分析显示在对 295 例患者的 5 项随机对照实验中, ACEI/ARB 药物在减少蛋白尿方面具有统计学意义(标准化平均差异[SMD],  $-0.46$ ; 95%置信区间[CI],  $-0.64\sim-0.27$ ;  $P < 0.00001$ ; 异质性  $I^2 = 35\%$ ;  $P = 0.20$ )和血压, 但 SCr 无显著差异(SMD,  $-3.51$ ; 95% CI,  $-16.55\sim 9.54$ ;  $P = 0.60$ ; 异质性  $I^2 = 0\%$ ;  $P = 0.74$ )和 GFR (SMD,  $2.59$ ; 95% CI,  $-7.14\sim 12.33$ ;  $P = 0.60$ ; 异质性  $I^2 = 57\%$ ;  $P = 0.10$ )。该 meta 分析显示 ACEI/ARB 类药物能显著减少 IgAN 患者蛋白尿, 并且对肌酐及 eGFR 无明显影响[6]。Kdigo 指南并未说明 ACEI 及 ARB 两类药物联用优于单用一种药物, 临床上亦以单用一类药物为主。

## 3. 糖皮质激素

Kdigo 指南建议在经过 3~6 个月支持治疗后, 尿蛋白仍大于  $\geq 1 \text{ g/d}$ , 且 eGFR  $> 50 \text{ mL/min}$  的患者, 可使用持续 6 个月的糖皮质激素治疗[5]。但由于长时间使用糖皮质激素存在众多不良反应, 对于糖皮质激素治疗 IgAN 肾病中高进展风险患者仍有部分争议。一项多中心、双盲、随机对照的研究中[7], 招募了 750 名 IgA 患者(在 RAS 抑制剂用于控制血压 3 个月以上, 蛋白尿大于  $1 \text{ g/d}$ , eGFR 为  $20\sim 120 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ ), 并提供随访, 患者随机平均分为甲泼尼龙组( $0.6\sim 0.8 \text{ mg/kg/d}$ , 最大剂量为  $48 \text{ mg/d}$ ) ( $n = 136$ )或匹配的安慰剂( $n = 126$ ), 为期 2 个月, 得出的结果是甲泼尼龙组发展成终末期肾病、肾衰竭导致的死亡或 eGFR 降低 40%的发生率为 5.9%, 明显低于对照组的 15.9%, 但甲泼尼龙组的不良事件发生率(14.7%)明显高于对照组(3.2%), 不良反应主要表现为严重的感染, 因此实验提前停止, 尚未得出糖皮质激素治疗高进展人群 IgA 肾病益处的确切结论。

## 4. 免疫抑制剂

Kdigo 指南对免疫抑制剂应用于 IgA 肾病推荐度较低, 仅当 IgAN 伴新月体形成且肾功能下降较快时应用[5], 目前应用于 IgAN 治疗的免疫抑制剂主要包括环磷酰胺、吗替麦考酚酯、他克莫司等。

### 4.1. 环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)

CTX 是一种较强效的细胞毒性药物, 通过抑制 T 及 B 淋巴细胞, 减少免疫复合物在肾小球的堆积。一项足量泼尼松联合 CTX 治疗 IgAN 研究中[8], 选取 33 例尿蛋白定量大于 0.5g/d, eGFR 大于 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 肾穿刺活检为 IgAN 患者, 用足量泼尼松(1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 后规律减量)联合 CTX (累计剂量 8 g, 疗程 12 个月), 结果显示足量泼尼松联合 CTX 疗效尚可, 完全缓解率 30.30%, 总有效率 63.64%, 但对肾功能保护作用欠佳, Scr 升高超过基础值 30% 的患者占 21.21%, 进入终末期肾病患者达 3.03%, 且治疗过程中部分患者出现血糖升高, 肝功能异常, 泌尿系感染, 恶心呕吐等不良反应。因此可推断, 足量泼尼松联合 CTX 治疗 IgAN 患者有较好疗效, 但应警惕其相关不良反应。

### 4.2. 吗替麦考酚酯(Mycophenolate Mofetil, MMF)

MMF 为抗细胞增殖类免疫抑制剂, 通过抑制 T、B 淋巴细胞的增殖, 从而达到弱化机体免疫功能。一项小剂量激素联合 MMF 与足量激素治疗伴有活动性增殖病变(新月体、毛细血管内细胞增多或坏死)的 176 例 IgAN 患者中[9], MMF 组用小剂量强的松(0.4~0.6 mg/kg/d, 后规律减量)联合 MMF (1.5 g/d, 疗程 6 个月), 对照组使用强的松(0.8~1 mg/kg/d, 后规律减量)。结果显示, 两者之间在降蛋白尿方面没有差异, 但前者不良反应较少。

IgAN 除了经典的支持治疗(包括控制血压、饮食生活方式等), 激素联合免疫抑制剂除外, 近年来随着 IgAN 发病机制深入的研究, 一些新型药物也对 IgAN 治疗提供了新的思路。

## 5. 肠道黏膜免疫系统

临床研究发现消化系统疾病如炎症性肠病可导致 IgAN 的发生与进展, 其机制可能是黏膜受损, 在多种抗原刺激下免疫系统受损, 导致 IgA 生成增多[10]。一项研究表明, IgAN 一部分基因位点与炎症性肠病、肠黏膜屏障的维持的免疫应答相关, 提示肠道黏膜免疫系统与 IgAN 发病密切相关[11]。而肠道黏膜免疫可使肠道的派尔班的黏膜 B 细胞产生 Gd-IgA1 [12], 即由 Suzuki 等提出的 IgAN “四重打击”理论中的 IgA1 糖基化异常, 导致半乳糖缺乏的 IgA1 (galac-tose-deficient IgA1, GdIgA1)生成变多, 从而产生针对 Gd-IgA1 的自身抗体, 其与 Gd-IgA1 形成的免疫复合物沉积在系膜区导致了肾脏的炎性损伤及纤维化[13]。因此, 作用于回肠远端派尔班淋巴结, 能减少 Gd-IgA1 产生的布地奈德新型靶向释放制剂(TRF-布地奈德)为治疗 IgAN 提供了新的方向。一项双盲、随机的靶向释放布地奈德与安慰剂治疗 IgAN (NEFIGAN)实验中[14], 选取了 18 岁以上持续性蛋白尿的 IgAN 患者, 在进行 RAS 阻断治疗的同时, 根据基线尿蛋白肌酐比(UPCR), 将患者均分为三组, 分别给予 16 mg/天 trf-布地奈德、8 mg/天 trf-布地奈德和安慰剂, 对比其 9 个月治疗期 UPCR 基线的平均变化, 结果显示, 在第 9 个月时, 48 名接受 16 mg/d 治疗患者的 UPCR 下降了 27.3%, 接受 8 mg/d 治疗的 51 名患者的 UPCR 下降了 21.5%, 50 名接受安慰剂治疗的患者的平均 UPCR 增加了 2.7%, 三组的不良事件发生率相仿。简而言之, trf-布地奈德可减少 IgAN 患者的蛋白尿及减缓 eGFR 下降速度, 可作为 RAS 阻断剂治疗的补充, 其风险-收益概况支持其在病程早期使用。

## 6. 肠道菌群调控

已有研究证实 IgAN 的发病机制与肠黏膜免疫失调相关[10] [11] [12] [15], 但肠道微生物在 IgAN 的

作用机制尚不清楚。一项 IgAN 患者与健康人的肠道微生物组对比研究中[16], 使用 16S 核糖体 RNA 基因分析肠道微生物组。结果显示, 对于 IgAN 患者, 肠道菌群改变主要表现为致病菌数量增加和有益细菌水平的降低, 这进一步说明肠道菌群的紊乱影响了 IgAN 的进展。因此, 调节与控制肠道菌群紊乱可能为治疗 IgAN 提供了新的方向。一项针对肠道微生物群的干预是否会影响 IgAN 人源化小鼠模型 a1-CD89 小鼠的疾病发展的研究中[17], 将 4 周和 12 周龄的小鼠分为两组, 分别接受抗生素和安慰剂, 在实验开始和结束时, 测定小鼠血清中免疫球蛋白 G(mIgG)和人免疫球蛋白 A1 (hIgA1)复合物含量。结果显示, 抗生素治疗有效地耗尽了粪便中微生物群, 破坏了肠道相关淋巴组织从而减少了小鼠 IgA 的生成。同时, 抗生素明显阻止了 hIgA1 系膜沉积、肾小球炎症和蛋白尿的生成。从小鼠实验中不难看出, 肠道微生物群对黏膜源性 Gd-IgA1 的产生和 IgAN 的发展起着关键作用, 为 IgAN 治疗提供了新的选择。

## 7. 免疫应答调节

### 7.1. B 细胞免疫调节药物

IgAN 发病机制中的“四重打击”理论得到了普遍认同[13], 其中包括抗 Gd-IgA1 抗体的产生, 从此机制出发, 如若能抑制产生抗体的 B 细胞的活化, 可能成为治疗 IgAN 的关键。

#### 7.1.1. 抗 CD20 单抗

利妥昔单抗能靶向破坏 CD20 阳性 B 细胞, 降低血液中异常升高的 B 细胞, 在膜性肾病、狼疮性肾炎、ANCA 相关性血管炎等领域疗效及安全性较好。一项利妥昔单抗治疗伴蛋白尿及肾功能不全的 IgAN 的随机对照实验中[18], 结果显示, 在为期 1 年的治疗中, 利妥昔单抗能有效的减少 B 细胞, 但对改善肾功能和蛋白尿水平效果欠佳, 且对降低 Gd-IgA1 及抗 Gd-IgA1 抗体水平疗效一般。值得一提的是, 此项研究样本量较少, 利妥昔单抗对 IgAN 的疗效仍需进一步的研究。

#### 7.1.2. 硼替佐米

硼替佐米是一种靶向浆细胞的蛋白酶体抑制剂, 其主要用于治疗多发性骨髓瘤等浆细胞疾病。一项用硼替佐米治疗有显著蛋白尿的 IgAN 患者实验中[19], 选取 8 名肾活检证实为 IgAN 且蛋白尿大于 1 g/d 的患者, 用 4 剂硼替佐米分别以 1.3 mg/m<sup>2</sup> 体表面积注入, 后随访 1 年。结果显示, 其中 3 名牛津分类 T 评分为 0 的受试者达到完全缓解(蛋白尿 < 0.3 g/d), 1 名患者失去随访, 剩下 4 名患者既无缓解也无明显进展。我们将该实验与利妥昔单抗实验对比[18], 不难看出, 后者不能明显降低血清中 Gd-IgA1 及抗 Gd-IgA1 抗体水平, 而同为 B 细胞类免疫调节药物, 硼替佐米治疗 IgAN 疗效尚可, 而硼替佐米在治疗骨髓瘤的作用机制是通过抑制转录因子核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)和通过错误折叠的蛋白反应诱导骨髓瘤细胞凋亡, 结合利妥昔单抗治疗 IgAN 实验, 我们推测 Gd-IgA1 抗体的产生可能来自骨髓或者浆细胞, 当然, 对硼替佐米治疗 IgAN 的机制及疗效, 仍需更大样本量实验的支持。

#### 7.1.3. B 细胞活化因子(B-Cell Activating Factor, BAFF)/增殖诱导配体(A Proliferation Inducing Ligand, APRIL)

APRIL 和 BAFF 主要来源于骨髓细胞, 如树突状细胞(dc)、多形核细胞、中性粒细胞和上皮细胞, 两者虽不表达于 B 细胞, 但参与了 B 细胞的增殖、分化、成熟等过程[20] [21]。BAFF 的主要机制是作用于 BAFF 受体(BAFF receptor, BAFF-R)和钙调亲和环素配基相互作用分子(transmembrane activator and cyclophilin ligand antigen, TACI), 促进 B 细胞的存活和发育增殖[22]。APRIL 主要作用于两个受体, 即 TACI 和 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA), 参与到自身免疫疾病的发病中[23] [24]。

阿塞西普是一种人跨膜激活剂、钙调节和亲环蛋白配体相互作用物和 IgG1 的重组融合蛋白, 通过结



合并抑制 BAFF/APRIL, 减少 b 细胞的数量, 干扰 b 细胞的成熟与分化, 降低血清 IgA 和 IgG 水平。一项使用阿塞西普治疗有蛋白尿的 IgAN 的研究中[25], 将 16 名 IgAN 患者平均分为三组, 分别给予安慰剂(n = 5), 阿塞西普 25 mg (n = 6), 阿塞西普 75 mg (n = 5), 每周皮下注射一次。结果显示, 两种剂量的阿塞西普治疗 24 周后, 24 h 尿蛋白定量下降率达 18.67%~25.34%, Gd-IgA1 水平呈剂量型下降, 无明显严重的不良反应的发生。

VIS649 是一种人源化 IgG2 单克隆抗体, 其通过抑制 APRIL 从而用来治疗 IgAN 患者, 一项随机、双盲、剂量逐渐递增的 VIS649 试验中[26], VIS649 总体来说较安全, 耐受性尚可, 血清的 IgA、Gd-IgA1、IgM、IgG 以剂量依赖性被 VIS649 可逆性抑制, 可将 APRIL 维持在一个较低水平, 由此可见 VIS649 在 IgAN 患者治疗中值得更进一步的开发。

## 7.2. 其他免疫调节药物

羟氯喹(Hydroxychloroquine, HCQ)是一种经典的抗疟疾药物, 具有免疫调节、抗炎及抗病毒特性, 目前主要应用于如干燥综合征、系统性红斑狼疮等自身免疫疾病中。羟氯喹治疗 IgAN 的作用机制有较多的假说, 目前达到共识的是认为羟氯喹可以抑制相关抗原被 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)激活, 从而可减少 TLR4, TLR9 等相关受体的表达, 抑制 IL-6, TNF- $\alpha$  等细胞因子, 抑制 B、T 细胞的表达所致相关炎症反应, 从而减少 IgAN 患者炎症反应所致肾脏损伤[27]。一项双盲、随机、安慰剂对照的羟氯喹应用于 IgAN 患者的二期临床试验[28], 选取 60 名蛋白尿在 0.75~3.5 g/d, eGFR > 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 并接受 RAAS 抑制剂治疗, 将他们平均分成两组, 分别给予羟氯喹及安慰剂治疗 6 个月, 结果显示, 羟氯喹不仅优化了 RAAS 抑制剂治疗效果, 并且在 6 个月内显著降低了患者的蛋白尿, 并且无明显不良事件的发生, 但该实验治疗期较短, 并且缺乏停药后对长期肾保护疗效和安全性的结论。

## 8. 补体系统调节药物

大量数据已经证明, 补体系统特别是凝集素和替代途径, 是 IgAN 的关键驱动因素。补体激活已经被证实发生在循环中含有 Gd-IgA1 的免疫复合物和其沉积后的肾小球系膜中[29]。因此, 针对补体系统各位点进行靶点干预, 可能成为 IgAN 新的治疗思路。

1) 依库珠单抗(Eculizumab)是一种重组人源化单克隆抗体, 通过阻断 C5 转换酶, 从而抑制了 C5a 的释放及膜攻击复合物形成(MAC), 从而减少靶器官的损伤。一例 16 岁的 IgAN 患者[30], 在接受激素联合免疫抑制剂治疗 6 月后, 血肌酐及尿蛋白在初时改善尚可, 后逐渐增加, 难以控制, 后改用依库珠单抗治疗了三个月, 肾小球滤过率稳定, 蛋白尿较前减少, 但停止用药后, 肾功能再次急剧恶化。另外一例同为 16 岁的 IgAN 患者[31], 在接受大剂量类固醇、环磷酰胺和血浆置换在内的积极治疗都无效后, 接受了依库珠单抗治疗, 在较长一段时间内肌酐一直较稳定, 但仍然无法改变其走向恶化的不良结局。有推测认为该补体抑制剂应用在较晚阶段, 无法阻止肾脏病变发展, 由此可见, 依托珠单抗长期有效性有待进一步大样本研究。

2) 甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2 (MASP-2)是一种效应酶, 其与补体凝集素途径激活联系密切, 纳索利单抗(Narsolimab)作为 MASP-2 的人源单克隆抗体, 在一项评估高危 IgAN 患者安全性和有效性的 2 期研究中[32], 亚研究 1 使用皮质类固醇, 亚研究 2 将患者平均分为两组, 分别给予纳索利单抗或赋形药输注, 结果显示, 纳索利单抗治疗安全且耐受性较好, 目前其 3 期对照试验仍在进行中, 需要进一步评估其对 IgAN 患者安全性和有效性。

## 9. SGLT2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运体 2 (SGLT2)位于肾近端小管, 主要负责肾元内的葡萄糖重吸收, SGLT2 保护肾脏

的作用已经在临床试验中得到了证实, 其机制推测可能是通过抑制近端小管对钠的吸收, 增加远端小管对钠的递送量, 进而通过黄斑致密的小管肾小球反馈激活, 使得传入小动脉收缩并使肾小球滤过率正常化[33] [34]。一项用 SGLT2 抑制剂(达格列净)治疗合并或不合并糖尿病的慢性肾脏疾病研究中[35], 共计纳入了 4304 名 CKD 患者, 其中 IgA 患者占 6.3%, 将患者随机给予达格列净 10 mg 或安慰剂治疗。Wheeler 等对该实验 IgA 患者部位进行了数据分析[36], 结果显示, 在患有 IgA 肾病的参与者中, 达格列净将主要综合结局风险(eGFR 持续下降 > 50%、达到 ESRD、肾脏及心血管疾病导致的死亡)降低了 71%, 肾脏风险(复合性 eGFR 持续下降 > 50%、发展至 ESRD、肾衰所致死亡)降低了 75%, 且与安慰剂组相比, 达格列净组使尿白蛋白与肌酐比值降低了 26%。总体来说, 在 IgAN 患者中, 达格列净降低了慢性肾脏疾病进展的风险, 并且不良反应较少, 具有良好的安全性。

## 10. 扁桃体切除

IgAN 临床表现差异较大, 其中不少患者在上呼吸道感染后出现肉眼血尿, 提示 IgAN 与黏膜免疫相关。一些回顾性研究针对扁桃体切除对 IgAN 患者的疗效, 得出的结论不尽相同, 主要来自日本的队列证实了扁桃体切除术对临床缓解或肾脏生存的益处。然而, 几份欧洲报告反驳了这一发现。目前 Kdigo 指南对扁桃体切除治疗 IgAN 推荐度不高。一项针对 452 例原发性 IgAN 患者进行的回顾性队列研究[37], 平均分为两组, 分别接受扁桃体切除术和通过倾向评分匹配选择的未接受扁桃体切除术的对照组, 结果显示, 扁桃体切除术患者的临床缓解和肾脏存活率均高于未行扁桃体切除术患者, 除早期 IgAN 患者外, 对蛋白尿水平较高、病理损害相对严重的 IgAN 患者也可能有益。

## 11. 小结

总的来说, IgA 肾病是一种病因不明, 进展较慢的疾病, 目前尚无特异性治疗方法。IgA 肾病目前仍以控制血压及蛋白尿, 延缓肾功能及疾病进展为主要目标, 以 RAS 抑制剂治疗为主, 视个体化辅以糖皮质激素乃至免疫抑制剂联合使用。除了经典治疗方案, 以 IgA 肾病发病机制为基础的新型治疗方法如靶向治疗及分子生物治疗等逐渐成为研究热点, 目前仍需大量样本的临床试验支持新型方案的安全性及疗效性, 此外, 中药治疗在 IgAN 中亦有较好的应用前景。

## 参考文献

- [1] Berger, J. and Hinglais, N. (1968) Intercapillary Deposits of IgA-IgG. *Journal of Urology and Nephrology (Paris)*, **74**, 694-695.
- [2] Wang, J.Y., He, L.Y., Yan, W.Z., et al. (2020) The Role of Hypertriglyceridemia and Treatment Patterns in the Progression of IgA Nephropathy with a High Proportion of Global Glomerulosclerosis. *International Urology and Nephrology*, **52**, 325-335. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02371-3>
- [3] Haas, M. (2005) Histology and Immunohistology of IgA Nephropathy. *Journal of Nephrology*, **18**, 676-680.
- [4] 蒋文婷, 张红, 李贵森. 无症状性 IgA 肾病的临床及病理特点分析[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(3): 36-40.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276.
- [6] Ji, Y., Yang, K., Xiao, B., et al. (2019) Efficacy and Safety of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blocker Therapy for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 3689-3695. <https://doi.org/10.1002/jcb.27648>
- [7] Lv, J.C., 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. *JAMA*, **318**, 432-442. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9362>
- [8] 王梦平, 孙健超, 金畅, 董建华, 唐诗韵. 足量泼尼松联合环磷酰胺治疗 IgA 肾病的疗效及影响因素[J]. 医药导报, 2023: 1-16.
- [9] 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>
- [10] Pensieri, M.V., Pulvirenti, F., Schieppati, A., *et al.* (2019) The High Mortality of Patients with Common Variable Immunodeficiency and Small Bowel Villous Atrophy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **54**, 164-168. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1568543>
- [11] Coppo, R. (2018) The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, **38**, 504-512. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.020>
- [12] Floege, J. (2017) Mucosal Corticosteroid Therapy of IgA Nephropathy. *Kidney International*, **92**, 278-280. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.021>
- [13] Suzuki, H., Kiryluk, K., Novak, J., Moldoveanu, Z., Herr, A.B., Renfrow, M.B., Wyatt, R.J., Scolari, F., Mestecky, J., Gharavi, A.G. and Julian, B.A. (2011) The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050464>
- [14] Fellström, B.C., Barratt, J., Cook, H., *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)
- [15] Sallustio, F., Curci, C., Chaoul, N., *et al.* (2021) High Levels of Gut-Homing Immunoglobulin A<sup>+</sup> B Lymphocytes Support the Pathogenic Role of Intestinal Mucosal Hyperresponsiveness in Immunoglobulin A Nephropathy Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 1765. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa344>
- [16] Zhong, Z.X., Tan, J.X., Tan, L., *et al.* (2020) Modifications of Gut Microbiota Are Associated with the Severity of IgA Nephropathy in the Chinese Population. *International Immunopharmacology*, **89**, Article ID: 107085. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107085>
- [17] Chemouny, J.M., Gleeson, P.J., Abbad, L., *et al.* (2019) Modulation of the Microbiota by Oral Antibiotics Treats Immunoglobulin A Nephropathy in Humanized Mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 1135-1144. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy323>
- [18] 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*, **28**, 1306-1313. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060640>
- [19] Hartono, C., Chung, M., Perlman, A.S., *et al.* (2018) Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **3**, 861-866. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.03.001>
- [20] Takahara, M., Nagato, T., Nozaki, Y., *et al.* (2019) A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) Induced Hyper-Production of IgA from Tonsillar Mononuclear Cells in Patients with IgA Nephropathy. *Cellular Immunology*, **341**, Article ID: 103925. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103925>
- [21] Baert, L., Manfroi, B., Casez, O., *et al.* (2018) The Role of APRIL—a Proliferation Inducing Ligand—in Autoimmune Diseases and Expectations from Its Targeting. *Journal of Autoimmunity*, **95**, 179-190. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.016>
- [22] Dörner, T., Kinnman, N. and Tak, P.P. (2010) Targeting B Cells in Immune-Mediated Inflammatory Disease: A Comprehensive Review of Mechanisms of Action and Identification of Biomarkers. *Pharmacology & Therapeutics*, **125**, 464-475. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.01.001>
- [23] 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>
- [24] Shabgah, A.G., Shariati-Sarabi, Z., Tavakkol-Afshari, J., *et al.* (2019) The Role of BAFF and APRIL in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 17050-17063. <https://doi.org/10.1002/jcp.28445>
- [25] Barratt, J., Tumlin, J., Suzuki, Y., *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>
- [26] Mathur, M., Barratt, J., Suzuki, Y., *et al.* (2022) Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-Neutralizing IgG Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers. *Kidney International Reports*, **7**, 993-1003. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.01.1073>
- [27] Stefan, G. and Mircescu, G. (2021) Hydroxychloroquine in IgA Nephropathy: A Systematic Review. *Renal Failure*, **43**, 1520-1527. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.2000875>
- [28] 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>
- [29] Poppelaars, F., Faria, B., Schwaeble, W. and Daha, M.R. (2021) The Contribution of Complement to the Pathogenesis

- of IgA Nephropathy: Are Complement-Targeted Therapies Moving from Rare Disorders to More Common Diseases? *Journal of Clinical Medicine* **10**, Article No. 4715. <https://doi.org/10.3390/jcm10204715>
- [30] Rosenblad, T., Rebetz, J., Johansson, M., *et al.* (2014) Eculizumab Treatment for Rescue of Renal Function in IgA Nephropathy. *Pediatric Nephrology*, **29**, 2225-2228. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2863-y>
- [31] Ring, T., Pedersen, B.B., Salkus, G., *et al.* (2015) Use of Eculizumab in Crescentic IgA Nephropathy: Proof of Principle and Conundrum? *Clinical Kidney Journal*, **8**, 489-491. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv076>
- [32] Lafayette, R.A., Rovin, B.H., Reich, H.N., *et al.* (2020) Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **5**, 2032-2041. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.003>
- [33] Sano, R., Shinozaki, Y. and Ohta, T. (2020) Sodium-Glucose Cotransporters: Functional Properties and Pharmaceutical Potential. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 770-782. <https://doi.org/10.1111/jdi.13255>
- [34] Barratt, J. and Floege, J. (2021) SGLT-2 Inhibition in IgA Nephropathy: The New Standard of Care? *Kidney International*, **100**, 24-26. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.002>
- [35] Heerspink, H.J.L., Stefánsson, 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>
- [36] Wheeler, D.C., Toto, R.D., Stefánsson, B.V., *et al.* (2021) A Pre-Specified Analysis of the DAPA-CKD Trial Demonstrates the Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney Events in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney International*, **100**, 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
- [37] Li, Y., Wan, Q., Lan, Z.X., *et al.* (2022) Efficacy and Indications of Tonsillectomy in Patients with IgA Nephropathy: A Retrospective Study. *PeerJ*, **10**, e14481. <https://doi.org/10.7717/peerj.14481>