

成人IgA肾病药物治疗研究进展

艾力信, 牟 娇*

重庆医科大学附属大学城医院肾脏内科, 重庆

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年3月4日

摘 要

IgA肾病是当今最常见的原发性肾小球疾病之一,也是终末期肾病重要的原因之一,该病既往缺乏有效的特异性治疗手段。然而,近年涌现出多种治疗该病的新型药物。文章旨在总结目前有关IgAN药物治疗相关的研究进展,以指导进一步的研究探索。

关键词

IgA肾病, 药物治疗, 靶向治疗

Research Progress on Drug Therapy for IgA Nephropathy in Adults

Lixin Ai, Jiao Mu*

Department of Nephrology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Mar. 4th, 2025

Abstract

IgA nephropathy is one of the most common primary glomerular diseases and one of the important causes of end-stage renal disease. In the past, there was a lack of effective specific treatment for this disease. However, in recent years, a variety of new drugs have emerged for the treatment of this disease, and this article aims to summarize the current research progress related to IgAN drug therapy in order to guide further research and exploration.

*通讯作者。

文章引用: 艾力信, 牟娇. 成人 IgA 肾病药物治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 35-41.
DOI: 10.12677/acm.2025.153583

Keywords

IgA Nephropathy, Drug Therapy, Targeted Therapy

Copyright © 2025 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)是目前全球最常见的原发性肾小球疾病之一,也是导致患者进入终末期肾病而需进行持续性血液净化或肾移植等治疗的重要原因之一。近期一项英国的大型队列研究提示,IgAN 患者肾衰竭或死亡的平均年龄为 48 岁,大多数患者在 10~15 年内进展为肾衰竭,在患病人群中蛋白尿水平与更差的肾脏存活率和更快的肾功能丢失显著相关[1]。另一项国内的队列研究提示,大多数患者在 15 年内进展至终末期肾病,蛋白尿水平 ≥ 0.5 g/d 的患者肾脏结局更差。[2]

然而,该病发病机制目前尚未完全阐明,当前较公认的是“多重打击学说”:首先是半乳糖缺陷型 IgA1(Gd-IgA1)异常增多;接着是特异性识别 Gd-IgA1 的 IgG、IgA 抗体形成;然后是致病性免疫复合物的形成;最终致病性免疫复合物沉积在肾小球系膜并通过补体系统激活系膜细胞导致组织损伤,从而导致蛋白尿出现及肾功能下降[3]。

目前明确 IgAN 的诊断只能依靠肾活检,暂无有效的血尿标志物,对于蛋白尿 ≥ 0.5 g/d 且无禁忌证的成人疑似患者应行肾活检,若蛋白尿 ≥ 0.5 g/d 则认为疾病具有进展风险。治疗原则仍以降低蛋白尿、保护肾功能、延缓疾病进展为主。治疗目标为控制每年估算肾小球滤过率(eGFR)下降 < 1 ml/min/1.73m²,尿蛋白控制在 0.5 g/d 内,最好是控制在 0.3 g/d 以内。[4]针对 IgAN 的治疗,过去的指南推荐以非免疫性的支持治疗为主。基础治疗包括生活方式干预,如控制钠盐摄入、戒烟、减重、运动等,同时严格控制血压。如果患者蛋白尿 > 0.5 g/d,无论是否合并高血压均应使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂(RASi),即 ACEI 或 ARB 类药物,并需逐渐加量至最大可耐受剂量。若经上述优化支持治疗后患者仍有较高疾病进展风险,则应考虑使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗,但需慎重考虑其可能的不良反应。[5]然而 TESTING 研究提示糖皮质激素虽对减少尿蛋白、延缓肾病进展有良好的作用,但易发生不良事件,甚至有因严重不良反应不得不终止试验的病例,且远期获益并不明确。[6]STOP-IgAN 研究则发现使用免疫抑制剂虽然降低了蛋白尿,但 3 年后患者 eGFR 下降和复发率并无明显改善。[7]因此 IgAN 既往缺乏特异性的治疗手段,然而随着对 IgAN 发病机制的理解逐步深入,IgAN 的药物治疗研究在近些年取得了新的进展。

2. 药物研究进展

2.1. SGLT-2i

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)能够抑制近端小管重吸收葡萄糖,具有降血糖、减重和降压的作用,起初主要用于 2 型糖尿病的治疗。DAPA-CKD 是一项针对于慢性肾脏病患者进行的多中心双盲安慰剂对照试验,其纳入的慢性肾脏病患者人群中包含 IgAN 患者,这些患者均接受稳定的 RAS 阻断治疗,该研究的结果分析显示达格列净降低了 IgAN 患者进展至终末期肾病的风险[8]。一项国内的前瞻性研究也发现对于已接受全面支持治疗的 IgAN 患者,加用 SGLT-2i 治疗后仍能观察到显著的蛋白尿

下降, 且对于各种不同条件的患者均能起到一致的降尿蛋白作用, 包括不同年龄组、免疫抑制剂的使用与否、不同合并症等。[9]目前 SGLT-2i 肾脏保护作用的机制尚未完全阐明, 一般认为与其改善血糖、血脂代谢、肾脏缺氧、血流动力学等多种作用机制相关[10]。国内专家共识已将 SGLT-2i 推荐用于 $\text{eGFR} \geq 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的成人 CKD 患者, 无论是否合并 2 型糖尿病。[11]

2.2. 内皮素受体拮抗剂

现有研究表明内皮素-1 (ET-1)通过激活内皮素 A 型受体(ETA 受体)导致包括血管收缩、足细胞功能障碍、肾小管损伤、炎症和纤维化等多种效应, 从而促进 IgAN 疾病进展。[12] ETA 受体拮抗剂在各种肾小球疾病模型中显示出有益作用。[13]司帕生坦是一种非免疫抑制性、单分子、内皮素和血管紧张素 II 双重受体拮抗剂, 对 ETA 受体和血管紧张素 II 1 型受体(AT1 受体)具有高选择性。PROTECT 是一项国际性、随机、双盲、对照研究, 共计 404 名受试者按 1:1 比例被随机分成 2 组, 1 组口服厄贝沙坦 300 mg, 每日一次(初期为 150 mg, 后根据患者耐受性上调剂量), 另 1 组口服司帕生坦 400 mg, 每日一次, 共累计随访达 110 周。在治疗 36 周时司帕生坦组与厄贝沙坦组的 UPCR 分别下降 49.8%、15.1%。根据研究预设的标准, 司帕生坦组患者有 21%达到完全缓解; 70%达到部分缓解。对应的厄贝沙坦组患者仅有 8%达到完全缓解, 44%达到部分缓解。在治疗 110 周后, 司帕生坦组对比厄贝沙坦组慢性或总 eGFR 斜率较低, 可认为司帕生坦起到了更好的保护肾功能的作用。药物安全性方面, 司帕生坦整体耐受性良好, 常见不良反应如外周水肿、低血压、高钾血症等多数可逆, 但司帕生坦组不良反应发生绝对数多于厄贝沙坦组, 发生急性肾损伤频数略多于厄贝沙坦组, 抑制更多受体可能意味着更多潜在的不良反应。[14][15]这种双重受体拮抗剂所体现出的疗效也许意味着传统 ACEI/ARB 类药物在 IgAN 治疗中的基石地位受到挑战, 因它与 ARB 类药物有共同作用的点位, 若联合使用可能影响血流动力学而致 eGFR 下降, 所以它们也许会取代 ARB 类药物。该研究也发现部分厄贝沙坦组患者继续使用厄贝沙坦后期也取得了蛋白尿的缓解, 说明部分患者前期的 RAS 阻断治疗可能未到有效剂量。该研究未能将结果推广到尿蛋白 $< 1 \text{ g/d}$ 但有肾衰风险的患者, 未考虑肾脏组织学改变等。

Atrasentan 是一种 ETA 受体的选择性抑制剂, 在 IgAN 的实验模型中发挥增殖、抗纤维化和抗炎作用。[16]它的 III 期临床试验 ALIGN 研究中期分析提示, 在治疗 36 周时, Atrasentan 组相对于基线的尿蛋白下降水平显著高于安慰剂组(-38.1% vs -3.1%), 且两组发生不良事件的比率没有显著差异。[17]其长期肾功能保护作用待进一步研究。

一项国内的回顾性研究分析了使用 ETA 受体选择性抑制剂安立生坦治疗 IgAN 的疗效, 受试患者中包含有同时在使用激素或免疫抑制剂的患者, 结果显示接受安立生坦治疗的患者的尿蛋白水平在第 4 周时较基线水平显著下降, 且在之后的随访期间保持稳定。尿蛋白的下降在合并使用不同药物的亚组间无显著差异。但该研究缺乏对照组, 且随访时间有限, 无法评估安立生坦长期对肾功能的影响。[18]

2.3. 靶向释放布地奈德制剂

现有的研究证明肠道黏膜免疫系统在 IgAN 发病机制中起重要作用。肠道相关淋巴组织(GALT)是黏膜 IgA 的主要来源, 其中派氏淋巴结是主要抗原和诱导位点, 它们又是黏膜 B 细胞的主要来源, 黏膜 B 细胞被诱导产生的 Gd-IgA1 沉积于肾小球系膜而使疾病进一步发展[19]。耐赋康是一种新型的、口服的、延迟释放的布地奈德制剂, 它进入胃肠道后会在到达远端回肠时释放以最大程度暴露于派氏淋巴结, 起到靶向调节黏膜免疫功能的作用而减少 Gd-IgA1 的生成, 从而控制疾病进展, 因其作用于局部进入体循环药量少, 不良反应明显低于全身性应用激素。NefIgArd 是一项大型多中心随机双盲安慰剂对照试验, 完成了对共计 364 名受试者 9 个月治疗期及 15 个月治疗后随访期共计 2 年的研究随访。该研究结果显

示,耐赋康组对比安慰剂组 2 年内 eGFR 平均变化为 $-6.11\text{ mL/min}\cdot 1.73\text{ m}^2$ vs $-12.00\text{ mL/min}\cdot 1.73\text{ m}^2$,且耐赋康明显推迟了 eGFR 下降 50% 的事件发生。同时耐赋康组对比安慰剂组蛋白尿水平平均减少 40%,且在结束治疗后蛋白尿减少的效应持续存在。并且研究中所报道的常见不良反应多为轻至中度且可逆。[20]耐赋康被认为是首个 IgAN 对因药物,其在 KIDIGO 指南 2024 年版中被推荐用于具有进展风险的 IgAN 治疗。[4]但该研究中也发现部分患者在治疗后随访后期蛋白尿水平有向基线水平恢复的趋势,这部分患者有需要再次接受治疗的可能,同时本研究随访期仅为 2 年,且所观察指标均为替代指标,该药物在真实世界中更远期的获益情况及安全性有待进一步观察,若需要重复治疗如何制定相应的治疗策略也需要进一步研究。

2.4. BAFF 和(或) APRIL 抑制剂

泰它西普是一种创新的 TACI 融合蛋白,通过皮下注射的方式给药,能够结合并中和 B 淋巴细胞活化因子(BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)而抑制 B 细胞的成熟分化,从而减少了下游 Gd-IgA1 的产生。其 II 期临床试验中,44 名患者被随机分配接受安慰剂、160 mg 或 240 mg 泰它西普每周皮下注射 1 次治疗,24 周后 240 mg 泰它西普组患者的蛋白尿水平大幅下降约 49%,并对各个种类的免疫球蛋白水平产生显著影响,且在安慰剂患者 eGFR 水平呈下降趋势时,泰它西普组患者 eGFR 水平保持稳定,同时泰它西普并未增加严重不良反应风险。这提示泰它西普有成为新型 IgAN 特异性治疗药物的潜力。[21]该研究后续还进一步评估了泰它西普对 IgAN 患者循环中 Gd-IgA1、含 IgA 免疫复合物、补体片段等水平的影响。接受泰它西普的患者的 Gd-IgA1、多聚 IgA 免疫复合物、IgG-IgA 免疫复合物水平对比安慰剂组均下降。在 240 mg 泰它西普组中,多聚 IgA 免疫复合物、IgG-IgA 免疫复合物下降水平更显著,考虑存在剂量反应关系。该研究认为上述血浆标志物的下降与尿蛋白的下降相关,这提示它们或许能成为评估 IgAN 进展风险的生物学标志物。[22]

同类的 Atacicept 与泰它西普作用机制相同,其 IIa 期临床试验 JANUS 研究结果提示,对比安慰剂组,Atacicept 组患者尿蛋白及血清 Gd-IgA1 水平降低,且 eGFR 水平稳定,但该项研究因病人入组速度过慢而被提前结束,未按计划时间完成随访,最终样本量也偏小。[23]后续的 IIb 期临床试验 ORIGIN 研究中,共计 116 名患者被随机分配接受安慰剂或 25 mg 或 75 mg 或 150 mg Atacicept 皮下注射每周一次治疗,在治疗 36 周时 Atacicept 150 mg 和 75 mg 联合治疗组的平均尿蛋白/肌酐比值(UPCR)较基线降低 34%,而安慰剂组仅为 2%。Atacicept 整体耐受性、安全性良好,接受 Atacicept 治疗后各类免疫球蛋白也有下降趋势,但未出现低丙种球蛋白血症。[24]

Sibeprenlimab 是一种人源化 IgG2 单克隆抗体,可结合并中和 APRIL,它的 II 期临床试验,一项大型多中心双盲随机对照研究提示使用 Sibeprenlimab 治疗的 IgAN 患者在治疗 12 月后尿蛋白下降幅度显著高于安慰剂组患者,不同起始蛋白尿水平亚组的患者尿蛋白减少类似,eGFR 水平更加稳定,且不良事件发生率与安慰剂组相仿。[25]

2.5. 补体通路激活抑制剂

在 IgAN 的发病机制中,Gd-IgA1 形成后会被自身识别为抗原,并与自身 IgA、IgG 结合形成免疫复合物,其在肾小球系膜沉积并激活补体系统,导致了肾脏炎症、肾小球损伤等病理改变。补体系统的失调在 IgAN 的发生发展中起着关键作用。[26]

伊普可泮是一种口服的补体抑制剂,特异性地抑制 B 因子而避免了补体替代途径中 C3 转化酶的形成,阻断了 C3 的裂解和扩增环的激活,阻止了替代途径 C5 转化酶复合物的下游生成以及 C5a 过敏毒素和膜攻击复合物的形成,从而抑制下游信号传导和细胞破坏、炎症和过度补体沉积。[27]在一项多中心随

机双盲安慰剂对照试验中, 共计 66 名 IgAN 患者被随机分配接受安慰剂及不同剂量的伊普可泮口服治疗, 在治疗 3 个月时, 相比于安慰剂组, 200 mg 伊普可泮组患者的 UPCR 水平较基线下降 23%, 治疗 6 个月时下降 40%, 呈剂量反应关系。伊普可泮组患者的 eGFR 水平保持稳定, 安慰剂组则有所下降。[28] 治疗中不良反应多为轻至中度, 但头痛、背痛等症状出现频率较高, 有可能影响治疗依从性。该研究中 200 mg 组患者基线尿蛋白水平低于其他组, 但 eGFR 水平亦低于其他组, 更高的基线疾病活动度或许体现了更好的疗效。伊普可泮有望成为 IgAN 特异性治疗的一种手段, 但目前研究样本量少、研究时间短, 需要更大样本量以及更长观察时间的研究来进一步评估其有效性及安全性, 同时该药物的最佳使用剂量亦需进一步探讨。

替代途径和凝集素通路的激活都被认为与 IgAN 发生发展有关。[29] 甘露聚糖相关凝集素结合丝氨酸蛋白酶 2 (MASP-2) 是一种效应酶, 对于活化凝集素途径至关重要。Narsoplimab 是一种针对 MASP-2 的人单克隆抗体, 旨在通过抑制 MASP-2 治疗补体凝集素途径介导的疾病。一项使用 Narsoplimab 治疗 IgAN 的 II 期临床研究, 其分为两项子研究, 子研究 1 招募了 4 名皮质醇依赖性的 IgAN 患者, 在使用 Narsoplimab 的同时使用糖皮质激素治疗并逐渐减量糖皮质激素, 在 18 周时受试者的 24 小时尿蛋白水平较基线总体中位数下降 72%。子研究 2 将 12 名 IgAN 患者按 1:1 比例随机分配接受 Narsoplimab 或等剂量葡萄糖溶液注射, 部分患者持续 Narsoplimab 治疗, 至 31 到 54 周时总体中位尿蛋白水平下降 61.4%。[30] 这或许揭示了 Narsoplimab 治疗 IgAN 的潜力, 但该研究样本量过小, 且非盲法设计可能导致误差, 在样本量小的情况下部分受试者基线时还存在特殊疾病, 可能对安全性评估造成影响。

2.6. 脾酪氨酸酶激酶抑制剂

既往有研究发现取自 IgAN 患者的 IgA 在体外刺激系膜细胞会导致脾酪氨酸激酶(SYK)磷酸化和炎症性细胞因子合成。[31] 此外患者的 IgA 与人系膜细胞上的 IgA 受体 $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶 1 的结合会导致 SYK 磷酸化和 IL-6 的产生。[32] 在 IgAN 患者的肾活检中检测到 SYK 表达增加, 尤其在那些存在系膜或毛细血管内增生的肾组织中尤其明显。[33] 因此有研究者假设 SYK 参与了炎症和由此导致的肾损伤。福他替尼是一种口服脾酪氨酸酶激酶抑制剂, 一项随机双盲安慰剂对照 II 期临床试验中共计 76 名 IgAN 患者被随机分配接受安慰剂或 100 mg 或 150 mg 福他替尼口服每日 2 次治疗, 在治疗 24 周时, 三个组的 UPCR 中位水平分别下降 9%、25%、8%。安慰剂组患者的 UPCR 较基线降低 30% 或 50% 的分别为 33% 和 17%, 在 100 mg 组中为 38% 和 33%; 在 150 mg 组中为 50% 和 24%。三个组的 eGFR 水平在观察期间维持稳定。[34] 研究中观察到了接受试验治疗患者蛋白尿下降的趋势, 但是并没有统计学意义, 且结果存在无法解释的与预期结果的差异。但这项研究中接受福他替尼治疗的患者进行了重复肾活检, 结果提示了有意义的 SYK+ 肾小球细胞数量及系膜细胞增多的减少。这项研究的病理结果提示这个靶点仍有治疗 IgAN 的潜力, 或许需要长期的研究评估福他替尼或其它 SYK 抑制剂治疗 IgAN 的有效性及安全性。

3. 讨论

IgAN 是导致终末期肾病的重要原因之一, 给家庭及社会造成了沉重的健康及经济负担, 该病过往缺乏特异性治疗手段, 糖皮质激素及免疫抑制剂的不良反应较突出且获益不明确, 部分患者可能陷入无药可用的困境。然而近些年针对该病药物治疗方面的研究取得了极大的进展, 出现了一批作用于 IgAN 发病机制过程中重要节点的特异性治疗药物, 其中尤以布地奈德靶向缓释制剂耐赋康最为突出, 作为世界上第一款 IgAN 对因治疗药物, 推动了 IgAN 诊疗指南的进步, 打开了 IgAN 治疗的新格局。还有诸如作用于 B 细胞的泰它西普、作用于补体通路的伊普可泮等药物亦在各自的临床试验中取得了喜人的成果。除了上述特异性靶向治疗药物外, IgAN 的非特异性支持性药物治疗的格局随着新药司帕生坦的出现及老

药 SGLT-2i 在慢性肾脏病领域的创新使用也出现重大的改变。IgAN 的药物治疗迎来了崭新的时代, 为了进一步推进肾脏病结局改善领域的进步, 在新的时代仍有很多问题值得我们思考: 上述多种药物的临床研究过程与 SARS-CoV-2 全球性流行时间重叠, 有受试者在研究中被病毒感染的报道, 这是否对实验结果产生有意义的影响? 支持性药物治疗与特异性药物治疗如何搭配组合, 不同的非特异性药物可否或如何联合使用能给患者带来最大的获益? 在如今这个基因组学、分子生物学、计算机科学进步的大数据时代, 如何能利用新的技术手段为不同的患者制定最佳的个体化治疗方式? 对于欠发达地区没有条件获得新型药物治疗的患者, 如何更合理地使用有争议但足够经济实惠的糖皮质激素或免疫抑制剂进行治疗? 未来仍需更多具有大规模、长期随访的多中心和多种族的 IgAN 研究来继续探索更好的治疗方案。

参考文献

- [1] Pitcher, D., Braddon, F., Hendry, B., Mercer, A., Osmaston, K., Saleem, M.A., *et al.* (2023) Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 727-738. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000135>
- [2] Shen, X., Chen, P., Liu, M., Liu, L., Shi, S., Zhou, X., *et al.* (2024) Long-Term Outcomes of IgA Nephropathy in China. *Nephrology Dialysis Transplantation*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae252>
- [3] Lai, K.N., Leung, J.C.K., Chan, L.Y.Y., Saleem, M.A., Mathieson, P.W., Tam, K.Y., *et al.* (2008) Podocyte Injury Induced by Mesangial-Derived Cytokines in IgA Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 62-72. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn441>
- [4] The KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of IgA Nephropathy (IgAN) and IgA Vasculitis (IgAV). <https://kdigo.org/guidelines/iga-nephropathy>
- [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] Lv, J., Wong, M.G., Hladunewich, M.A., Jha, V., Hooi, L.S., Monaghan, H., *et al.* (2022) Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients with IgA Nephropathy: The Testing Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **327**, 1888-1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5368>
- [7] Robert, T., Cambier, A. and Hertig, A. (2016) Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 991.
- [8] Wheeler, D.C., Toto, R.D., Stefánsson, B.V., Jongs, N., Chertow, G.M., Greene, T., *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>
- [9] Dong, Y., Shi, S., Liu, L., Zhou, X., Lv, J. and Zhang, H. (2023) Effect of SGLT2 Inhibitors on the Proteinuria Reduction in Patients with IgA Nephropathy. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1242241. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1242241>
- [10] Iordan, L., Gaita, L., Timar, R., Avram, V., Sturza, A. and Timar, B. (2024) The Renoprotective Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i)—A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 7057. <https://doi.org/10.3390/ijms25137057>
- [11] 《钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识(2023 年版)》专家组. 钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识(2023 年版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(11): 879-888.
- [12] De Miguel, C., Speed, J.S., Kasztan, M., Gohar, E.Y. and Pollock, D.M. (2016) Endothelin-1 and the Kidney: New Perspectives and Recent Findings. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **25**, 35-41. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000185>
- [13] Smeijer, J.D., Kohan, D.E., Webb, D.J., Dhaun, N. and Heerspink, H.J.L. (2021) Endothelin Receptor Antagonists for the Treatment of Diabetic and Nondiabetic Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, **30**, 456-465. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000716>
- [14] Heerspink, H.J.L., Radhakrishnan, J., Alpers, C.E., Barratt, J., Bieler, S., Diva, U., *et al.* (2023) Sparsentan in Patients with IgA Nephropathy: A Prespecified Interim Analysis from a Randomised, Double-Blind, Active-Controlled Clinical Trial. *The Lancet*, **401**, 1584-1594. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00569-x)
- [15] Rovin, B.H., Barratt, J., Heerspink, H.J.L., Alpers, C.E., Bieler, S., Chae, D., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Sparsentan versus Irbesartan in Patients with IgA Nephropathy (PROTECT): 2-Year Results from a Randomised, Active-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **402**, 2077-2090. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02302-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02302-4)

- [16] KING, A., Oballa, R., Gunawan, M., Cox, J., Wu, J., Chong, O., *et al.* (2021) Selective ETA Antagonist Atrasentan Rapidly Reduces Albuminuria and Down Regulates Intra-Renal Pro-Inflammatory and Pro-Fibrotic Transcriptional Networks in the GDDY Mouse Model of Spontaneous IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **6**, S164. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.396>
- [17] Heerspink, H.J.L., Jardine, M., Kohan, D.E., Lafayette, R.A., Levin, A., Liew, A., *et al.* (2025) Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **392**, 544-554. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2409415>
- [18] 李秉哲, 师素芳, 朱厉, 等. 安立生坦治疗 IgA 肾病的疗效及安全性分析[J]. 中国血液净化, 2024, 23(10): 741-746.
- [19] 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>
- [20] Lafayette, R., Kristensen, J., Stone, A., Floege, J., Tesar, V., Trimarchi, H., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of a Targeted-Release Formulation of Budesonide in Patients with Primary IgA Nephropathy (NefigArd): 2-Year Results from a Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet*, **402**, 859-870. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01554-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01554-4)
- [21] Lv, J., Liu, L., Hao, C., Li, G., Fu, P., Xing, G., *et al.* (2023) Randomized Phase 2 Trial of Telitacicept in Patients with IgA Nephropathy with Persistent Proteinuria. *Kidney International Reports*, **8**, 499-506. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.12.014>
- [22] Zan, J., Liu, L., Li, G., Zheng, H., Chen, N., Wang, C., *et al.* (2024) Effect of Telitacicept on Circulating Gd-IgA1 and IgA-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **9**, 1067-1071. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.01.003>
- [23] Barratt, J., Tumlin, J., Suzuki, Y., Kao, A., Aydemir, A., Pudota, K., *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>
- [24] Lafayette, R., Barbour, S., Israni, R., Wei, X., Eren, N., Floege, J., *et al.* (2024) A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Atacicept for Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney International*, **105**, 1306-1315. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.03.012>
- [25] Mathur, M., Barratt, J., Chacko, B., Chan, T.M., Kooienga, L., Oh, K., *et al.* (2024) A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **390**, 20-31. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2305635>
- [26] 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>
- [27] Schubart, A., Anderson, K., Mainolfi, N., Sellner, H., Ehara, T., Adams, C.M., *et al.* (2019) Small-Molecule Factor B Inhibitor for the Treatment of Complement-Mediated Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 7926-7931. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820892116>
- [28] Zhang, H., Rizk, D.V., Perkovic, V., Maes, B., Kashihara, N., Rovin, B., *et al.* (2024) Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 2 Study Propose Iptacopan as an Alternative Complement Pathway Inhibitor for IgA Nephropathy. *Kidney International*, **105**, 189-199. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.027>
- [29] Rizk, D.V., Maillard, N., Julian, B.A., Knoppova, B., Green, T.J., Novak, J., *et al.* (2019) The Emerging Role of Complement Proteins as a Target for Therapy of IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 504. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00504>
- [30] Lafayette, R.A., Rovin, B.H., Reich, H.N., Tumlin, J.A., Floege, J. and Barratt, J. (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>
- [31] Kim, M.J., McDaid, J.P., McAdoo, S.P., Barratt, J., Molyneux, K., Masuda, E.S., *et al.* (2012) Spleen Tyrosine Kinase Is Important in the Production of Proinflammatory Cytokines and Cell Proliferation in Human Mesangial Cells Following Stimulation with IgA1 Isolated from IgA Nephropathy Patients. *The Journal of Immunology*, **189**, 3751-3758. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102603>
- [32] Molyneux, K., Wimbury, D., Pawluczyk, I., Muto, M., Bhachu, J., Mertens, P.R., *et al.* (2017) B1, 4-Galactosyltransferase 1 Is a Novel Receptor for IgA in Human Mesangial Cells. *Kidney International*, **92**, 1458-1468. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.05.002>
- [33] McAdoo, S.P., Bhargal, G., Page, T., Terence Cook, H., Pusey, C.D. and Tam, F.W.K. (2015) Correlation of Disease Activity in Proliferative Glomerulonephritis with Glomerular Spleen Tyrosine Kinase Expression. *Kidney International*, **88**, 52-60. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.29>
- [34] Tam, F.W.K., Tumlin, J., Barratt, J., Rovin, B.H., Roberts, I.S.D., Roufosse, C., *et al.* (2023) Randomized Trial on the Effect of an Oral Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor in the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **8**, 2546-2556. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.09.024>