

IgA肾病靶向治疗新策略：黏膜免疫、补体途径与肠道微生态的综合视角

卢嘉玮*, 傅鹏程#

赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

收稿日期: 2025年12月7日; 录用日期: 2026年1月1日; 发布日期: 2026年1月12日

摘要

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是我国终末期肾病的首要原发因素, 传统激素联合免疫抑制剂疗效已达平台且副作用突出。近年来, 随着“多重打击”发病模型和肠-肾轴等概念的提出, 针对黏膜免疫、补体途径及肠道微生态的靶向干预迅速成为研究热点: 布地奈德靶向释放胶囊通过肠道-骨髓回路降低异常IgA1已获III期阳性结果, 抗CD20、抗B细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)等生物制剂正在早期试验中验证安全性; 抗C5、抗C5aR1和抗Factor B药物可快速抑制补体激活, 显著减少蛋白尿并稳定肾功能; 抗生素、益生菌甚至粪菌移植则通过重塑肠道菌群和短链脂肪酸代谢, 间接降低半乳糖缺陷型IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)生成和全身炎症。本文回顾上述三方面的最新机制与临床证据, 探讨多靶点联合策略的前景与挑战, 以期IgAN的精准治疗提供理论依据与临床实践新策略。

关键词

IgAN, 靶向治疗, 布地奈德, 补体抑制剂, 肠道微生态, 精准医学

A New Strategy of Targeted Therapy for IgA Nephropathy: A Comprehensive Perspective of Mucosal Immunity, Complement Pathway and Intestinal Microecology

Jiawei Lu*, Pengcheng Fu#

First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: December 7, 2025; accepted: January 1, 2026; published: January 12, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 卢嘉玮, 傅鹏程. IgA 肾病靶向治疗新策略: 黏膜免疫、补体途径与肠道微生态的综合视角[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 885-893. DOI: 10.12677/acm.2026.161117

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is the primary factor of end-stage renal disease in China. The efficacy of traditional hormone combined with immunosuppressive agents has reached a plateau and the side effects are prominent. In recent years, with the proposal of the “multiple hit” pathogenesis model and the concept of gut kidney axis, targeted intervention for mucosal immunity, complement pathway and intestinal microecology has rapidly become a research hotspot: Budesonide targeted release capsules have achieved phase III positive results in reducing abnormal IgA1 through the gut bone marrow circuit, and biological agents such as anti-CD20 and anti-B-cell activating factor (BAFF) are being tested in early trials to verify their safety; Anti-C5, anti-c5ar1 and anti factor B drugs can rapidly inhibit complement activation, significantly reduce proteinuria and stabilize renal function; Antibiotics, probiotics and even fecal bacteria transplantation indirectly reduce the production of galactose deficient IgA1 (gd-iga1) and systemic inflammation by remodeling the intestinal flora and short chain fatty acid metabolism. This article reviews the latest mechanism and clinical evidence of the above three aspects, and discusses the prospects and challenges of multi-target combination strategy, in order to provide theoretical basis and new strategies for clinical practice of precision treatment of IgAN.

Keywords

IgAN, Targeted Therapy, Budesonide, Complement Inhibitors, Intestinal Microecology, Precision Medicine

Copyright © 2026 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

IgAN 隐匿起病却逐步损害肾功能, 至今仍是我国 20~40 岁人群终末期肾病的首位原发疾病; 约 30% 患者在确诊后 20 年内步入透析, 给家庭与社会带来沉重经济和心理负担[1]。传统以肾素-血管紧张素系统抑制剂为核心的支持治疗虽能部分延缓进展, 但激素联合传统免疫抑制剂疗效已达平台, 且感染、代谢紊乱等副作用令医患双方顾虑重重[2]。近年来, 随着“多重打击”发病模型和“肠-肾轴”理论的日益完善, 焦点正从经验性免疫抑制转向精准靶向干预: 上游异常糖基化 IgA1 的过度生成、中游补体三条途径的失控激活以及下游肾小球炎症与纤维化, 均成为可供干预的新靶点[3]; 同时, 肠道微生态与黏膜免疫的交互作用为口服靶向药物提供了全新思路[4]。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、SGLT2 抑制剂等跨界药物在体重与血糖管理中已展现出显著心肾保护作用[5][6], 而布地奈德靶向释放胶囊、抗 C5a 受体抑制剂、粪菌移植等新兴手段也在 IgAN 领域展现出令人振奋的初步疗效[6][7]。面对这一治疗范式转换的关键窗口, 本文系统梳理针对黏膜免疫、补体途径及肠道微生态的靶向新策略, 探讨多靶点联合的前景与挑战, 旨在为临床医生和研究人员提供一幅清晰、可及的“精准路线图”, 让 IgAN 的管理真正步入“减量-精准-个体化”时代。

黏膜免疫-补体-肠道微生态三角环路

IgAN 的本质是“肠道-免疫-补体”自激式闭环(图 1): 菌群失调→Gd-IgA1 过量→补体暴走→肾损伤, 肾源性炎症介质又返回来加重菌群紊乱。欲打破该螺旋, 需同时在上、中、下游布点干预, 具体分子事件将在第 2 章详述。

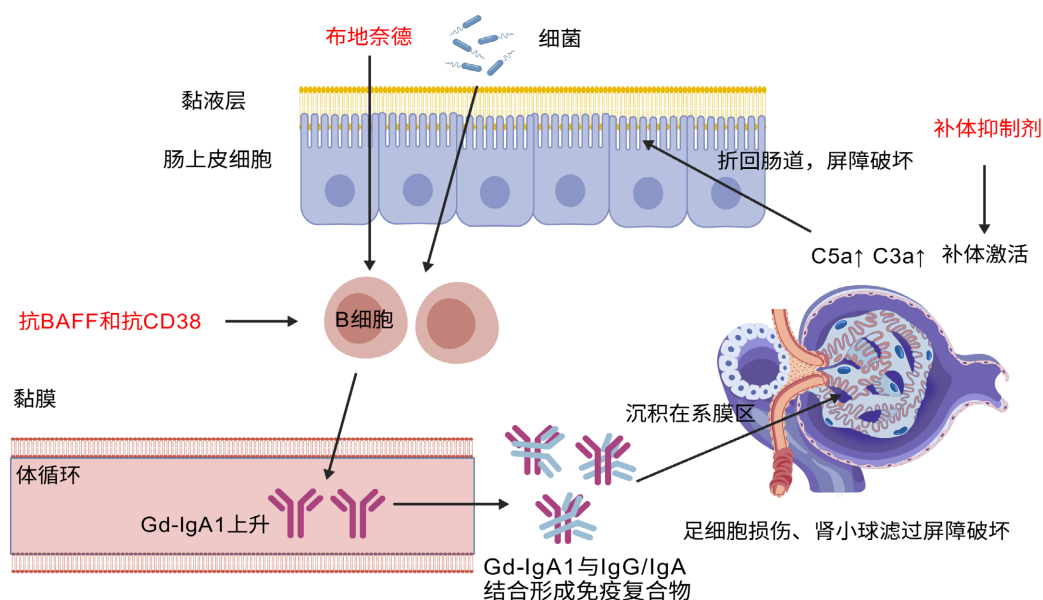


Figure 1. Pathogenesis of IgAN
图 1. IgAN 发病机制

2. IgAN 的发病机制

IgAN 被视为“多步骤、多部位、多分子”共同驱动的免疫-炎症网络疾病：首先在遗传易感背景下，肠道或扁桃体等黏膜淋巴组织产生的 IgA1 因半乳糖缺失而呈现异常糖基化(Gd-IgA1)；随后机体产生自身 IgG/IgA 抗体与之结合形成免疫复合物，这些复合物在循环中逃逸清除并沉积于肾小球系膜区；沉积物通过三条补体途径(经典、替代及凝集素)触发级联反应，激活系膜细胞分泌炎症因子、趋化因子，诱导局部巨噬细胞浸润和足细胞损伤[8]；同时，肠道菌群失调与短链脂肪酸减少进一步放大黏膜-骨髓 IgA 浆细胞异常增殖，形成“肠-肾轴”正反馈[9]；持续炎症最终演变为系膜细胞增殖、基质增多、肾小球硬化及间质纤维化，临床表现为血尿、蛋白尿乃至肾功能进行性下降[9]。上述复杂的网络机制，为下文所述的多靶点干预策略提供了理论基础。

3. 靶向黏膜免疫的新策略

3.1 扁桃体-肠道抗原去除：扁桃体切除术与无麸饮食

最新观点认为，鼻咽相关淋巴组织和肠道相关淋巴组织是 Gd-IgA1 的两大“源头”[10]。日本多项回顾性研究显示，扁桃体切除术可显著降低血清 Gd-IgA1 水平并减少血尿复发[11][12]，但欧洲两项随机对照试验未发现额外肾脏获益，且术后炎症性肠病风险增高，因此目前仅推荐用于反复扁桃体感染且病理分级 $\leq$ Hass II 的亚洲患者[12]。无麸饮食方面，病例报告和前瞻性研究表明，激素抵抗性肾病综合征的局灶节段性肾小球硬化患者也可能从无麸质饮食中受益，无麸质、以植物为主的低蛋白饮食适用于 IgA 肾病或局灶节段性肾小球硬化患者[13]。

3.2 B 细胞/浆细胞耗竭：CD20、BAFF、CD38 单抗

抗 CD20(利妥昔单抗)通过细胞毒性、补体依赖性细胞毒性及诱导脂筏凋亡信号，可快速清除外周和滤泡 B 细胞，但无法耗竭已定居骨髓的长寿浆细胞；两项 IgAN 随机试验显示蛋白尿下降仅 20%且 6 个月复发，提示需联合策略[14]。抗 BAFF(伊那利尤单抗)可阻断 B 细胞存活信号并抑制新生浆细胞形

成, II 期试验中位 24 周蛋白尿下降 38%, 且耐受性良好[15]。抗 CD38 (达雷妥尤单抗) 直接靶向长寿浆细胞, 体外实验证实可显著减少 IgA 免疫复合物分泌, 并抑制淋巴细胞激活; 首例 IgAN 病例系列(n=5)报道 12 周时平均蛋白尿下降 62%, 未见明显感染并发症[16]。

3.3. 干预 IgA1 糖基化

核心酶 β -1,3-半乳糖基转移酶(Core 1 β -Galactosyltransferase 1, C1GALT1)及其伴侣 Cosmc 表达下调是 Gd-IgA1 产生关键[17]。最新研究表明糖基化具有高度遗传性, 并且糖肽结构具有性别特异性, 随着年龄的增长会发生显著变化, 两个专门调节 IgA O-糖基化的位点(C1GALT1 和 ST3 β -半乳糖苷 α -2,3-唾液酸转移酶 1)有望成为干预 IgA 糖基化的关键靶点[18]。表观遗传层面, 体外实验显示, DNA 甲基化抑制剂 5-aza-2'-deoxycytidine 或 miR-148a 拮抗剂可上调 C1GALT1 表达, 使 Gd-IgA1 下降约 35%, 为开发低毒性口服小分子去甲基化药物或肠道靶向 miRNA 拮抗剂提供了理论依据[19][20]; 但现有分子存在细胞毒性或递送障碍, 仍需结构优化或靶向递送技术才能进入临床。

3.4. 黏膜耐受疫苗: Nefecon 布地奈德靶向释放胶囊

Nefecon (Tarpeyo) 采用 pH 依赖微丸技术, 将布地奈德定点释放于远端回肠派尔集合淋巴结, 诱导黏膜免疫耐受并抑制 Gd-IgA1 进入体循环。NefIgArd 一项 III 期试验表明, 在优化 RAS 阻断基础上, 9 个月治疗组 24 小时尿蛋白较安慰剂下降 31%, eGFR 下降速率减缓 55%, 且全身糖皮质激素不良反应减少 50% [21]。基于上述结果, FDA 已给予加速批准, 并推荐用于成人具有进展风险(尿蛋白 ≥ 1 g/d)的 IgAN 患者; 中国桥接试验亦在同步进行, 预计 2026 年递交上市申请。

4. 靶向补体途径新药

4.1. 补体激活三条途径与 IgAN 病理分型

肾活检免疫组化显示 IgAN 系膜区普遍伴有 C3 沉积(>90%), 提示补体激活是疾病核心环节。经典途径成分(C1q)阳性率 < 10%, 而替代途径标志物 properdin、C3b 及终末 C5b-9 在 75%~100% 病例中共沉积; 凝集素途径识别分子 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MBL-associated serine protease, MASP)也在 17%~25% 活检中检出, 并与更严重的组织学分级相关[22]。据此, 2021 年 IgAN 病理分型提出“补体分型”概念: 替代途径(alternative pathway, AP)主导型(C3+properdin+, 无或少量 C4d)、凝集素途径(lectin pathway, LP)主导型(MBL/MASP+C4d+)和混合型, 为后续选择抗 C3、抗 C5 或抗 MASP 干预提供依据[23]。

4.2. C5 阻断: 依库珠单抗与 Ravulizumab

C5 被裂解后生成的 C5a 是强趋化因子, C5b-7 则启动膜攻击复合物。首例儿童快速进展型 IgAN 报道显示, 抗 C5 单抗依库珠单抗(eculizumab)可在 4 周内显著降低蛋白尿并稳定 eGFR [24]; 最近有研究发现在肾移植后数月出现 Crescentic IgAN 复发的病例, 在一线高剂量激素治疗和 3 次血浆置换治疗后, 伴随恶性高血压和血栓微血管病变特征的移植器官衰竭急剧恶化, 开始使用依库珠单抗作为挽救治疗。首次临床对依库珠单抗的反应非常成功, 在 1 年的治疗后, 移植器官完全恢复且无复发。强烈需要进一步的临床研究来明确哪些患者可能从终末补体阻断中获益[25]。长效抗 C5 Ravulizumab (半衰期延长至 4 周)正在 IgAN 开展 II 期试验, 初步披露 8 周数据显示血清 sC5b-9 下降 > 90%, 安全性与依库珠单抗相当, 尚待 24 个月肾脏终点结果[26]。

4.3. C5a-C5aR1 轴: Avacopan

Avacopan 是口服小分子 C5aR1 拮抗剂, 可阻断 C5a 介导的中性粒细胞趋化、氧化爆发及足细胞线

粒体损伤[27]。2022 年发表的临床研究显示 UPCR 斜率有所改善, 其中 7 名 IgAN 患者中有 3 名 UPCR 数值改善约 50%。可能需要更长的阿伐可班治疗时间以获得最大益处[28]。

4.4. 替代途径选择性抑制: Iptacopan (抗 Factor B)

Iptacopan 是首个口服、高选择性抗 Factor B 小分子, 可阻断替代途径 C3 转化酶(C3bBb)组装, 而不影响经典或 lectin 途径, 理论上保留宿主防御功能[29]。2 期双盲试验(NCT04525392)纳入 60 例 UPCR $\geq$ 1 g/g 且 eGFR $\geq$ 30 mL/min 的 IgAN 患者, 随机接受 iptacopan 200 mg bid 或安慰剂 24 周; 结果显示治疗组 UPCR 下降 41%, 血清 Ba 片段(替代途径活性标志)降低 $> 80\%$, 而 C4d 水平无显著变化, 证实靶点特异性[30]。安全性方面, 未见脑膜炎球菌感染, 仅 1 例出现轻度上呼吸道感染; 目前全球 III 期 APPLAUSE-IgAN(NCT04578834)已完成招募[31], 预计 2025 年读出肾脏硬终点数据, 若阳性将成为首个替代途径选择性抑制剂获批用于 IgAN。

4.5. 新型补体靶点

IgAN 的补体治疗正经历从“终端阻断”向“上游精准调控”的深刻范式转移。Properdin 作为替代途径唯一的正向调节因子, 其单抗在食蟹猴模型中可显著减少系膜 C3 沉积并降低尿蛋白约 50%, 且早期临床试验显示单剂给药后活性下降 $> 90\%$ 未见突破性感染[32]; Factor D (CFD)抑制剂(如 Danicopan)通过阻断 AP 放大回路限速酶, 小样本研究已证实其能有效降低血浆 Bb 片段及尿蛋白[33]; 尽管全面抑制枢纽蛋白 C3 (如 Pegcetacoplan)在 C3 肾小球病中疗效显著, 但在 IgAN 中因黏膜感染风险而受限, 提示需在清除致病性 C3 沉积与保留宿主防御功能之间寻找更精细的平衡[34]。

4.6 补体抑制疗效预测生物标志物

准确识别“补体高激活”患者是实现精准抑制的前提。血浆 C3 下降、C3b/iC3b 升高、Ba 片段 $>$ 中位值及尿液 sC5b-9 升高均与更大蛋白尿和更快 eGFR 下降相关[35]; 系膜 C3c/C4d 共沉积评分(C3c + C4d ≥ 2)可区分 LP 与 AP 主导型, 指导选择抗 MASP-2 或抗 Factor B 治疗。此外, CFH-rs6677604、CFHR3-1 缺失等遗传变异导致替代途径抑制减弱, 与血浆 Ba 水平升高及 iptacopan 疗效更佳相关; 结合临床 - 组织学 - 遗传 - 生物标志物多维模型, 可将患者分为“补体驱动型”与“非补体型”, 实现补体抑制剂的个体化应用。

5. 调节肠道微生物的干预手段

5.1 肠 - 肾轴证据

近年来, 肠 - 肾轴在 IgAN 中的核心作用已逐渐成为研究热点。多项研究表明, IgAN 患者普遍存在肠道微生态失衡, 表现为双歧杆菌等有益菌丰度显著下降, 而厚壁菌门与拟杆菌门的比例发生改变[36]。这种菌群失调不仅削弱了肠道屏障功能, 导致脂多糖等毒素易位, 还通过激活先天免疫细胞(如 CD11c+ 树突状细胞)及上调 B 细胞活化因子(BAFF), 直接促进了异常糖基化 IgA1 的产生及其在肾小球系膜区的沉积[37]。值得注意的是, 针对这一机制的干预策略已初见成效: 益生菌补充剂可恢复肠道菌群稳态并降低蛋白尿水平; 动物实验表明, 粪便微生物群移植可将 IgAN 的病理表型传递给受体小鼠, 反之亦可通过调节菌群来缓解肾脏损伤[38]。这些证据强有力地支持了“从肠治肾”作为 IgAN 潜在治疗新靶点的理论基础。

5.2. 抗生素/益生菌随机对照试验

现有动物研究提示, 口服利福昔明可通过抑制 TLR4/NF- κ B-BAFF 轴、重塑肠道菌群, 显著减少人源

化 IgAN 小鼠的 Gd-IgA1-IC 沉积[39]; 此外有研究发现含双歧杆菌的益生菌补充可显著改善 IgAN 肠道菌群失调。益生菌及其短链脂肪酸代谢物可通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase 1 信号通路, 减轻 IgAN 的临床病理表现, 提示益生菌具有作为 IgAN 辅助治疗的潜力[40]。但两者在 IgAN 患者中的疗效与安全性仍待高质量随机对照试验验证。

5.3. 粪菌移植安全性与有效性

2024 年发表的首项粪菌移植-IgAN 随机试验($n = 15$)显示, 3 次口服微生物胶囊可在 3 个月内使中位尿蛋白下降约 45%, 且外周 B 细胞计数同步减少, 无严重不良事件, 初步提示粪菌移植通过重塑肠道菌群调节“肠-肾-免疫”轴安全有效, 但仍需大样本长期随访验证[41]。

5.4. 膳食与短链脂肪酸干预

最新研究表明, 高膳食纤维(≥ 30 g/d)可通过增加产丁酸菌的丰度, 提升结肠短链脂肪酸水平, 进而强化肠道上皮紧密连接、降低循环 LPS; 抑制全身 NF- κ B/NLRP3 炎症信号, 减少 Gd-IgA1 生成; 在慢性肾病及 IgAN 小鼠模型中显著减轻蛋白尿与肾间质纤维化。日本队列研究进一步指出, 高 n-3 PUFA、低盐、限制生鸡蛋及精制碳水化合物的膳食模式与 IgAN 进展风险降低相关, 提示以“高纤维 + 地中海式脂肪”为核心的肠道靶向饮食有望成为 IgAN 的辅助干预手段[42]。

6. 联合治疗策略

IgA 肾病的现代管理已确立以 RAS 抑制剂(RASi)和 SGLT2 抑制剂(SGLT2i)为基础的治疗格局, 二者通过改善肾小球血流动力学与代谢环境发挥确切的肾脏保护作用。然而, 对于高危或快速进展型患者, 仍需从疾病上游源头(黏膜免疫与肠道微生态)及核心炎症环节(补体系统)进行干预[3]。因此, 将新型靶向药物与 RASi/SGLT2i 联合应用, 形成“上游阻断病因-下游保护肾功能”的协同策略, 是实现深度疾病缓解的必然方向。

从机制上看, Nefecon、补体抑制剂等靶向药物旨在减少致病性 IgA1 的生成或阻断其下游炎症损伤, 而 RASi/SGLT2i 则侧重于减轻由此带来的肾小球高压、蛋白质超滤及间质纤维化[43]。这种多层次的干预有望产生叠加甚至协同的肾脏保护效应。

未来研究的关键在于探索最优的联合模式与时序。利用适应性平台试验, 可高效比较不同机制药物组合(如“基础治疗 + Nefecon”或“基础治疗 + 补体抑制剂”)的疗效与安全性。同时, 应建立基于动态生物标志物(如蛋白尿、Gd-IgA1、补体活性片段)的治疗应答评估体系, 以指导个体化的联合与降阶梯策略。明确联合治疗的长期安全性、成本效益及停药后的效应维持, 将是实现这一策略真正转化于临床的核心课题。

7. 未来展望与进展

随着对 IgAN 发病机制“黏膜-补体-微生态”三位一体认识的不断深入, 其治疗策略正经历从“广谱免疫抑制”到“病理生理驱动、多靶点协同干预”的深刻转型。未来的核心发展方向将聚焦于“精准分型”、“时序性联合”与“创新疗法的临床转化”, 旨在实现从“控制疾病”到“长期缓解乃至临床治愈”的跨越。

首先, 精准医学将从“组织病理分期”迈向“动态多组学整合分型”。当前基于肾活检 C3/C4d 沉积的补体分型已迈出第一步, 但判读标准不一且仅反映静态片段。未来的方向是构建整合基因组易感特征(如 CFHR3-1 缺失)、动态血浆/尿液生物标志物谱(如 Gd-IgA1、Ba、sC5b-9)、肠道菌群宏基因组及人工智能(AI)辅助的数字病理特征的预测模型。这种多维、动态的分层体系, 能够更可靠地识别出以“黏膜异

常驱动”、“补体过度活化”或“菌群-免疫失调”为主导的患者亚型。例如,通过检测基线血浆 Ba 水平和肠道菌群构成,或可前瞻性地筛选出对 Iptacopan 或粪菌移植应答最佳的个体,从而在最早期实施最匹配的靶向治疗,真正实现“正确药物用于正确患者”。

其次,治疗策略将从“序贯尝试单药”升级为“机制协同的时序性联合与智能管理”。鉴于 IgAN 发病的多环节性,联合针对不同“打击位点”的药物已成为必然趋势。未来的临床试验设计将更倾向于采用适应性平台试验,以高效探索不同机制药物(如“Nefecon + Iptacopan”或“抗 BAFF + 抗 C5aR”)的协同效应、最佳序贯与安全性边界。同时,利用上述生物标志物进行连续治疗反应监测,实现治疗方案的动态调整。例如,在达到深度临床缓解(如蛋白尿持续 <0.5 g/d)后,可探索逐步减停联合方案中某一种药物(如补体抑制剂)的“降阶梯治疗”,从而在长期维持疗效的同时,最大程度地降低感染风险与患者经济负担。

最后,推动创新疗法的标准化与可及性是实现临床转化的关键。在微生态治疗领域,亟需建立供体筛选、菌液制备、递送途径及疗效评估的国际或国家共识,并积极研发特定工程菌株、合成微生物群落或短链脂肪酸靶向缓释制剂等更可控、更安全的下一代产品。对于已获批或即将上市的高效生物制剂(如 Nefecon、Iptacopan),通过真实世界研究积累长期安全性数据,并借助国家医保谈判、国产生物类似药研发以及基于风险的分层支付模式,是降低年均治疗费用、使其惠及更广大中国患者的根本路径。此外,探索将具有明确肾脏保护作用的“跨界药物”(如 SGLT2 抑制剂)与新型靶向药物早期联合使用,可能成为延缓疾病进展、性价比极高的基础策略。

8. 小结

IgAN 的管理前景已然清晰:通过多组学整合实现精准患者分层,以指导机制互补的时序性联合治疗,并借助适应性研究平台与卫生政策创新,推动治疗方案的标准化、可及性与智能化。这条路径有望在未来十年内,将 IgAN 从一种不可预测进展的疾病,转变为可通过精准干预实现长期稳定控制、甚至功能学治愈的慢性疾病状态。

利益冲突

本论文作者之间不存在利益冲突。

基金项目

江西省 2025 年度研究生创新专项资金项目(项目编号:YC2025-S234)。

参考文献

- [1] El Karoui, K., Fervenza, F.C. and De Vriese, A.S. (2023) Treatment of Iga Nephropathy: A Rapidly Evolving Field. *Journal of the American Society of Nephrology*, **35**, 103-116. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000000000242>
- [2] 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>
- [3] Ramsawak, S., Cohen, S., Linares, A. and Cavanaugh, C. (2025) IgA Nephropathy: Update on Pathogenesis and Treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **92**, 373-383. <https://doi.org/10.3949/ccjm.92a.24105>
- [4] Gesualdo, L., Di Leo, V. and Coppo, R. (2021) The Mucosal Immune System and IgA Nephropathy. *Seminars in Immunopathology*, **43**, 657-668. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00871-y>
- [5] Zhang, X., Shao, F., Zhu, L., Ze, Y., Zhu, D. and Bi, Y. (2018) Cardiovascular and Microvascular Outcomes of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Cardiovascular Outcome Trials with Trial Sequential Analysis. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **19**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0246-x>
- [6] Cheung, C.K., Rajasekaran, A., Barratt, J. and Rizk, D.V. (2021) An Update on the Current State of Management and

- Clinical Trials for IgA Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 2493. <https://doi.org/10.3390/jcm10112493>
- [7] Lauriero, G., Abbad, L., Vacca, M., Celano, G., Chemouny, J.M., Calasso, M., *et al.* (2021) Fecal Microbiota Transplantation Modulates Renal Phenotype in the Humanized Mouse Model of IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 694787. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.694787>
- [8] Floege, J. (2023) Iga-nephropathie. *Die Innere Medizin*, **64**, 961-969. <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01588-w>
- [9] Li, X., Li, C., Wu, P., Zhang, L., Zhou, P. and Ma, X. (2024) Recent Status and Trends of Innate Immunity and the Gut-Kidney Axis in IgAN: A Systematic Review and Bibliometric Analysis. *International Immunopharmacology*, **143**, Article ID: 113335. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113335>
- [10] Suzuki, Y., Monteiro, R.C., Coppo, R. and Suzuki, H. (2021) The Phenotypic Difference of IgA Nephropathy and Its Race/Gender-Dependent Molecular Mechanisms. *Kidney360*, **2**, 1339-1348. <https://doi.org/10.34067/kid.0002972021>
- [11] Nakata, J., Suzuki, Y., Suzuki, H., Sato, D., Kano, T., Yanagawa, H., *et al.* (2014) Changes in Nephritogenic Serum Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy Following Tonsillectomy and Steroid Therapy. *PLOS ONE*, **9**, e89707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089707>
- [12] Li, Y., Wan, Q., Lan, Z., Xia, M., Liu, H., Chen, G., *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>
- [13] Patel, J., Kalantar-Zadeh, K., Betz, M. and Joshi, S. (2023) A Low-Protein, Plant-Dominant Gluten-Free Diet for Immunoglobulin A Nephropathy and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Advances in Kidney Disease and Health*, **30**, 517-522. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2023.09.001>
- [14] Kaegi, C., Wuest, B., Schreiner, J., Steiner, U.C., Vultaggio, A., Matucci, A., *et al.* (2019) Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1990. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01990>
- [15] Cheung, C.K., Barratt, J., Liew, A., Zhang, H., Tesar, V. and Lafayette, R. (2024) The Role of BAFF and APRIL in IgA Nephropathy: Pathogenic Mechanisms and Targeted Therapies. *Frontiers in Nephrology*, **3**, Article ID: 1346769. <https://doi.org/10.3389/fneph.2023.1346769>
- [16] Zand, L., Rajkumar, S.V., Leung, N., Sethi, S., El Ters, M. and Fervenza, F.C. (2021) Safety and Efficacy of Daratumumab in Patients with Proliferative GN with Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 1163-1173. <https://doi.org/10.1681/asn.2020101541>
- [17] Xing, Y., Li, L., Zhang, Y., Wang, F., He, D., Liu, Y., *et al.* (2020) C1GALT1 Expression Is Associated with Galactosylation of IgA1 in Peripheral B Lymphocyte in Immunoglobulin A Nephropathy. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1675-5>
- [18] Visconti, A., Rossi, N., Bondt, A., Ederveen, A.H., Thareja, G., Koeleman, C.A.M., *et al.* (2024) The Genetics and Epidemiology of N- and O-Immunoglobulin A Glycomics. *Genome Medicine*, **16**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01369-6>
- [19] Sun, Q., Zhang, J., Zhou, N., Liu, X. and Shen, Y. (2015) DNA Methylation in Cosmc Promoter Region and Aberrantly Glycosylated IgA1 Associated with Pediatric IgA Nephropathy. *PLOS ONE*, **10**, e0112305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112305>
- [20] Liu, C., Li, X., Shuai, L., Dang, X., Peng, F., Zhao, M., *et al.* (2021) Astragaloside IV Inhibits Galactose-Deficient IgA1 Secretion via miR-98-5p in Pediatric IgA Nephropathy. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 658236. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.658236>
- [21] 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)
- [22] Cheung, C.K., Alexander, S., Reich, H.N., Selvakandan, H., Zhang, H. and Barratt, J. (2024) The Pathogenesis of IgA Nephropathy and Implications for Treatment. *Nature Reviews Nephrology*, **21**, 9-23. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00885-3>
- [23] Pattapornpisut, 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>
- [24] Willows, J., Brown, M. and Sheerin, N.S. (2020) The Role of Complement in Kidney Disease. *Clinical Medicine*, **20**, 156-160. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0452>
- [25] Duval, A., Olagne, J., Obrecht, A., Vargas, G.G., Perrin, P., Moulin, B., *et al.* (2023) Eculizumab as a Therapeutic Approach for Severe Crescentic Recurrence of Immunoglobulin A Nephropathy after Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **23**, 1626-1630. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.05.031>
- [26] Lafayette, R., Tumlin, J., Fenoglio, R., Kaufeld, J., Pérez Valdivia, M.Á., Wu, M., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of

- Ravulizumab in IgA Nephropathy: A Phase 2 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **36**, 645-656. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000534>
- [27] Lee, A. (2021) Avacopan: First Approval. *Drugs*, **82**, 79-85. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01643-6>
- [28] Bruchfeld, A., Magin, H., Nachman, P., Parikh, S., Lafayette, R., Potarca, A., *et al.* (2022) C5a Receptor Inhibitor Avacopan in Immunoglobulin A Nephropathy—An Open-Label Pilot Study. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 922-928. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab294>
- [29] Caravaca-Fontán, F., Gutiérrez, E., Sevillano, Á.M. and Praga, M. (2023) Targeting Complement in IgA Nephropathy. *Clinical Kidney Journal*, **16**, ii28-ii39. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad198>
- [30] 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>
- [31] Perkovic, V., Barratt, J., Rovin, B., Kashihara, N., Maes, B., Zhang, H., *et al.* (2025) Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **392**, 531-543. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2410316>
- [32] Pauly, D., Nagel, B.M., Reinders, J., Killian, T., Wulf, M., Ackermann, S., *et al.* (2014) A Novel Antibody against Human Properdin Inhibits the Alternative Complement System and Specifically Detects Properdin from Blood Samples. *PLOS ONE*, **9**, e96371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096371>
- [33] Nester, C., Appel, G.B., Bomback, A.S., Bouman, K.P., Cook, H.T., Daina, E., *et al.* (2022) Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *American Journal of Nephrology*, **53**, 687-700. <https://doi.org/10.1159/000527167>
- [34] Dixon, B.P., Greenbaum, L.A., Huang, L., Rajan, S., Ke, C., Zhang, Y., *et al.* (2023) Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney International Reports*, **8**, 2284-2293. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.033>
- [35] Guzzo, G., Sadallah, S., Rousson, V., Herrera-Gómez, F., Pantaleo, G., Pascual, M., *et al.* (2024) Pilot Study of Sc5b-9 and Bb Fragment Plasma Levels in Crescentic Immunoglobulin a Nephropathy. *Kidney International Reports*, **9**, 1517-1520. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1400>
- [36] Nihei, Y., Suzuki, H. and Suzuki, Y. (2023) Current Understanding of IgA Antibodies in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1165394. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165394>
- [37] Scheurer, S., Junker, A., He, C., Schülke, S. and Toda, M. (2023) The Role of IgA in the Manifestation and Prevention of Allergic Immune Responses. *Current Allergy and Asthma Reports*, **23**, 589-600. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01105-x>
- [38] Liu, J., Chen, Y. and Wan, Q. (2025) Immune Cell Characteristics in a Gut-Kidney Axis-Induced Mouse Model of IgA Nephropathy: The Upregulated Dendritic Cells and Neutrophils. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 8579-8592. <https://doi.org/10.2147/jir.s519521>
- [39] Di Leo, V., Gleeson, P.J., Sallustio, F., Bounaïx, C., Da Silva, J., Loreto, G., *et al.* (2021) Rifaximin as a Potential Treatment for IgA Nephropathy in a Humanized Mice Model. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article No. 309. <https://doi.org/10.3390/jpm11040309>
- [40] Tan, J., Dong, L., Jiang, Z., Tan, L., Luo, X., Pei, G., *et al.* (2022) Probiotics Ameliorate IgA Nephropathy by Improving Gut Dysbiosis and Blunting NLRP3 Signaling. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 382. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03585-3>
- [41] Zhi, W., Li, A., Wang, Q., Yuan, X., Qing, J., Zhang, C., *et al.* (2024) Safety and Efficacy Assessment of Fecal Microbiota Transplantation as an Adjunctive Treatment for IgA Nephropathy: An Exploratory Clinical Trial. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 22935. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74171-4>
- [42] Dong, Z., Zhang, R., Shen, L., Ji, H., He, H., Ji, X., *et al.* (2025) Gut Microbiota and Immunoglobulin a Nephropathy: Exploration of Dietary Intervention and Treatment Strategies. *Food Science & Nutrition*, **13**, e70218. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70218>
- [43] Capolongo, G., Capasso, G. and Viggiano, D. (2022) A Shared Nephroprotective Mechanism for Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors, and Vasopressin Receptor Antagonists: Immunology Meets Hemodynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 3915. <https://doi.org/10.3390/ijms23073915>