



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.003

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.003>

· 综述与讲座 ·

# IgA 肾病的免疫抑制治疗与非免疫抑制治疗

金是 丁小强

**[摘要]** IgA 肾病(IgAN)是全世界最常见的原发性肾小球疾病,导致肾衰竭风险高。但 IgAN 的治疗仍存在较多争议,既往以肾素-血管紧张素-醛固酮受体抑制剂和全身糖皮质激素为核心的治疗方案仍存在疾病进展风险。近年来关于 IgAN 的临床试验激增,越来越多的临床证据正在不断改写 IgAN 的治疗策略。本文将汇总最新的临床证据,总结 IgAN 的非免疫抑制治疗和免疫抑制治疗进展,并探讨新型药物的应用前景。

**[关键词]** IgA 肾病; 支持性治疗; 免疫抑制治疗

**[中图分类号]** R692.6 **[文献标识码]** A

IgA 肾病(IgAN)是全世界最常见的原发性肾小球肾炎,也是导致我国终末期肾病(ESRD)的主要病因<sup>[1]</sup>,20%~50%的患者在10~20年内会进展为肾衰竭<sup>[2]</sup>,亚洲人群预后更差。治疗 IgAN 的最大挑战是其临床表现和预后的异质性,需要个体化的治疗方法。2021 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布的肾小球肾炎指南<sup>[3]</sup>建议使用国际 IgAN 预测工具预测患者肾衰竭风险,结合预后制定个体化治疗方案。在过去的十年里,关于 IgAN 的临床试验激增,对传统药物的验证和靶向新药的探索大幅度改变了 IgAN 的治疗策略。本综述主要就 IgAN 的非免疫抑制治疗和免疫抑制治疗,结合最新临床研究结果浅谈 IgAN 的治疗进展。

## 一、IgAN 的非免疫抑制治疗

支持性治疗是所有 IgAN 治疗的基础,包括改变生活方式、严格控制血压、最大化抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)。近年来钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂(SGLT2i)和内皮素受体拮抗剂(ERA)在多种慢性肾小球疾病治疗包括 IgAN 中显示出较好的疗效,为 IgAN 的非免疫抑制治疗提供了新的选择。

### 1. 非药物治疗

基金项目:上海市临床重点专科项目(shslczdzk02501);上海市肾脏疾病临床医学研究中心项目(22MC1940100);上海市肾脏疾病与血液净化重点实验室项目(20DZ2271600);上海市申康医院发展中心“上海市肾脏内科联盟”项目(SHDC2202230)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院肾内科 上海市肾脏疾病临床医学研究中心 上海市肾脏疾病与血液净化重点实验室

通讯作者:丁小强,E-mail:ding.xiaoqiang@zs-hospital.sh.cn

生活方式的干预是所有 IgAN 患者非药物治疗的基石,包括戒烟、保持健康体重和定期锻炼。饮食方面遵循一般原则,包括低盐(钠摄入量 <2 g/d)和避免高蛋白饮食。补充鱼油的作用目前仍然存在争议。无麸质饮食有可能减少 IgA 免疫复合物的产生,但对无乳糖患者的长期肾功能保护未显示任何益处。扁桃体切除术仅在日本人群中显示出改善肾脏预后的作用。IgAN 患者的血压靶目标同其他肾小球疾病患者一致,应将血压控制在收缩压低于 120~130 mmHg 和舒张压低于 80 mmHg 的目标范围内。

### 2. 肾素-血管紧张素-醛固酮受体抑制剂(RAASi)

RAASi 通过降低血压和肾小球内高压发挥减少蛋白尿和下游肾小球损伤的作用。多项随机对照试验结果已经证实血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)<sup>[4-5]</sup>、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)<sup>[6]</sup>和双重 RAASi<sup>[7]</sup>对伴有高血压和显著蛋白尿的 IgAN 具有肾保护作用。一项 Cochrane 分析显示在 IgAN 的非免疫抑制疗法(包括降血压药物、鱼油、抗血小板药物/抗凝剂和扁桃体切除术)中,降血压治疗(主要是 RAASi)是唯一确证有临床益处的非免疫抑制治疗方法<sup>[8]</sup>。基于既往的研究结果,2021 年 KDIGO 指南<sup>[3]</sup>建议即使在血压正常情况下,蛋白尿 >0.5 g/d 的 IgAN 患者也应使用 ACEI 或 ARB 进行最大耐受性的 RAAS 阻断。然而相当多的 IgAN 患者在长期 RAASi 治疗后出现醛固酮突破,临床疗效下降。因此,甾体(螺内酯)和非甾体(非奈利酮)类盐皮质激素受体拮抗剂可能对 IgAN 具有额外的益处,但目前尚无盐皮质激素受体拮抗剂在 IgAN 中的临床试验。

### 3. SGLT2i

SGLT2i 的肾脏保护作用不仅源于血糖和血压降低,还通过管-球反馈引起入球小动脉收缩和近端小管压增加,有助于降低肾小球内压和肾耗氧量,亦有研究结果显示 SGLT2i 可能对足细胞有直接保护作用。达格列净治疗慢性肾脏病(CKD)患者的 DAPA-CKD 研究<sup>[9]</sup>和恩格列净治疗 CKD 患者的 EMPA-Kidney 研究<sup>[10]</sup>明确了 SGLT2i 对蛋白尿型非糖尿病 CKD 的肾脏保护作用,甚至包括估算的肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 的人群。这两项试验都招募了大量 IgAN 患者(分别为 270 例和 817 例),并排除了最近接受免疫抑制治疗的患者。在 DAPA-CKD 的 IgAN 子队列的一项预先指定的事后分析中,达格列净在中位随访 2.1 年后,将主要复合终点(eGFR 持续下降超过 50%,ESRD、肾脏疾病相关或心血管原因死亡)的风险降低了 71%<sup>[11]</sup>。但 DAPA-CKD 研究也存在明显缺陷,IgAN 患者在进入研究前至少 90 天不再需要接受最大化 RAASi 治疗,并且使用国际 IgAN 风险预测工具对研究人群进行计算后发现,安慰剂组实际发病率约为预测发病率的两倍以上,达格列净组的实际发病率接近预测发病率,提示 DAPA-CKD 的阳性结果很可能受到支持治疗不充分的影响。因此,尽管 SGLT2i 已成为伴或不伴 2 型糖尿病 CKD 管理的标准治疗方案,但其在 IgAN 中的额外益处仍有待量化。

#### 4. ERA

内皮素 1(ET-1)通过激活内皮素 A 型受体参与 IgAN 病理生理学进展,包括血管收缩、足细胞功能障碍、肾小管损伤、炎症和纤维化。与 RAASi 类似,ERA 在各种肾小球疾病模型中显示出广泛的有益作用。Sparsentan 是一种新型选择性内皮素 A 型受体和血管紧张素 II 亚型 1 受体拮抗剂。PROTECT 研究是一项国际随机双盲的对照研究<sup>[12]</sup>,入组了 404 例最大限度 RAASi 治疗至少 12 周后仍有持续性蛋白尿(≥1 g/d)的 IgAN 患者,1:1 随机分配接受 Sparsentan 或厄贝沙坦治疗。治疗 36 周的中期分析结果显示 Sparsentan 组蛋白尿下降率显著高于厄贝沙坦组(49.8% 比 5.1%,组间差异为 41%),2 年期随访结果<sup>[13]</sup>进一步显示,治疗 110 周后 Sparsentan 组的蛋白尿下降率持续高于厄贝沙坦组(42.8% 比 4.4%),6 ~ 110 周的 eGFR 年下降率显著低于厄贝沙坦组[2.7 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 比 3.8 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]。两组不良事件发生率相似。Sparsentan 在降低蛋白尿和保护肾功能方面的显著优势已促使其加速获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准其上市用于降低有疾病快速进展风险(尿蛋白与肌酐比值 ≥ 1.5 g/g)的 IgAN 成人患者的蛋白尿。ERA 的一个常见并发症是液体潴留导致的水

肿和心力衰竭,联用 SGLT2i 可能有助于减轻液体潴留,正在进行的 PROTECT 子研究和 SPARTACUS 研究<sup>[14]</sup>拟评估 Sparsentan 联合 SGLT2i 治疗成人 IgAN 患者的安全性和有效性,预计将在 2024 年得出结果。

## 二、IgAN 的免疫抑制治疗

目前对 IgAN 发病机制的“四重打击”假说是基于黏膜免疫反应失调引发的自身免疫反应<sup>[15]</sup>。“第一次打击”:生态失调导致微生物功能的变化,免疫失衡使宿主易受肠道感染。“第二次打击”:肠道感染引发 B 淋巴细胞(简称 B 细胞)类别转换,导致糖基化异常的 IgA1(Gd-IgA1)过度产生。“第三次打击”:Gd-IgA1 作为抗原与自身抗体结合,免疫复合物沉积在肾小球系膜区。“第四次打击”:补体系统等一系列下游通路被激活,导致炎症及肾小球损伤。对于优化支持性治疗后仍有显著蛋白尿的高危 IgAN 患者,针对自身免疫反应的不同环节作用的免疫抑制药物是抑制疾病进展的重要手段。

### 1. 系统性糖皮质激素

过去的三十年里进行了相当多的临床试验探讨糖皮质激素治疗 IgAN 的安全性和有效性,2020 年一项 Cochrane 综述通过回顾 58 项随机对照试验<sup>[16]</sup>,发现在蛋白尿 > 1 g/d 的患者中,糖皮质激素在减少尿蛋白排泄、诱导完全缓解、降低 CKD 进展风险方面均优于安慰剂或标准支持性治疗。然而该系统回顾中纳入的许多历史研究因没有优化支持性护理和进行 RAAS 阻断而受到批判。近年来开展的两项大型临床研究——STOP-IgAN 试验<sup>[17]</sup>和 TESTING 试验<sup>[18]</sup>正是为了解决这些历史研究的缺陷,均招募了采用最大化支持治疗后仍有显著蛋白尿的患者。STOP-IgAN 研究在蛋白尿 > 0.75 g/d 的 IgAN 患者中观察到,糖皮质激素组的临床完全缓解率[尿蛋白与肌酐比值 < 0.2 g/g 且 eGFR 下降 5 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 以内]高于支持治疗组(17% 比 5%,OR 值为 4.82),但在 3 年 eGFR 下降超过 15 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 和年平均 eGFR 下降率方面均未见差异,并且免疫抑制组的不良事件发生率显著高于支持治疗组。STOP-IgAN 研究揭示糖皮质激素对于长期肾功能保护没有优势,但具有显著危害,被认为是一项阴性结果试验。随后的 TESTING 研究在初步报告<sup>[19]</sup>中同样显示了糖皮质激素显著的不良反应,尤其是致死和重症感染,均超过了早期观察到的减少蛋白尿和保护肾功能优势。尽管 TESTING 研究在减少激素剂量、预防性使用抗生素和扩大样本量后证明了适度减少激素剂量和疗程(甲基强的松龙 0.4 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>天,在至少 6 个月内缓慢减少)对保护肾

功能的有效性,但不良事件仍然显著。此外,对患者的长期随访表明,复发率和恢复进展率很高。因此,虽然糖皮质激素在高危 IgAN 人群中可能具有短期益处,但必须仔细考虑其不良反应,用药前需进行充分的感染筛查、接种疫苗及限制激素的剂量和疗程,以确保疗效和安全性。

## 2. 靶向释放布地奈德

Nefecon 是一种针对 IgAN“第一次打击”机制的新型糖皮质激素疗法,其通过特殊工艺制作的迟释胶囊将布地奈德精准输送至回肠末端的派尔集合淋巴结(Peyer's Patch)区域释放,将产生丰富 Gd-IgA1 的肠黏膜暴露于高水平的皮质类固醇。布地奈德在肝脏中经历广泛的首过代谢,显著减少了糖皮质激素的全身暴露。Nefecon 的 II 期试验 NEFIGAN<sup>[20-21]</sup> 和 III 期试验 NeflgArd<sup>[22-23]</sup> 均证实对于优化 RAASi 治疗后蛋白尿仍  $\geq 1$  g/d 的患者,9 个月 Nefecon 治疗在减少蛋白尿、减缓 eGFR 丢失方面均显著优于安慰剂,且 eGFR 和蛋白尿的受益可持续至两年时间,蛋白尿  $\geq 1.5$  g/d 的患者获益更加显著。我国亚组数据显示中国 IgAN 患者病情进展快于全球人群,而接受 Nefecon 治疗的中国人人群在减缓 eGFR 下降、减少蛋白尿和改善镜下血尿方面的疗效数据优于全球人群。Nefecon 组在 12 个月后开始出现蛋白尿增加,提示靶向释放布地奈德的有利作用会随时间推移而减弱,与口服糖皮质激素类似。Nefecon 的不良反应与系统性糖皮质激素类似,但程度较轻。Nefecon 已在美国和欧盟加速获得批准用于有疾病快速进展风险、尿蛋白与肌酐比值  $\geq 1.5$  g/g 的原发性 IgAN 成人患者,近期也获得了我国国家药品监督管理局批准上市。但靶向释放布地奈德这种新型且更昂贵的药物配方与传统布地奈德相比是否具有不同的药代动力学、药效学或疗效还有待进一步研究证明。

## 3. 霉酚酸酯(MMF)

MMF 作为一种主要抑制 B 细胞产生抗体的免疫抑制剂,在不同人群中发表的随机对照试验结果不一,主要在我国人群中显示出临床获益。最近的一项随机对照试验 MAIN 研究<sup>[24]</sup> 纳入了 170 例 RAASi 优化支持性治疗后蛋白尿仍  $> 0.75$  g/d 的中国患者,结果显示 MMF 口服  $1.5$  g/d 持续 1 年、序贯  $0.75 \sim 1.00$  g/d 维持 6 个月的治疗方案可降低 77% 的 CKD 进展风险。一项多中心随机对照试验<sup>[25]</sup> 显示在 174 例 IgAN 患者中,6 个月的 MMF 联合低剂量皮质类固醇治疗并不劣于标准剂量皮质类固醇,且类固醇相关不良反应的风险显著降低。但在欧洲和北美地区进行的 MMF 治疗 IgAN 的研究却未能显示出类似显著效果,提示种族或地理因素可能通过遗传或环境影响疗效。考虑到不同

种族群体的混合结果,KDIGO 指南只建议我国人群使用 MMF 从而减少或替代糖皮质激素治疗高危 IgAN。

## 4. 羟氯喹(HCQ)

HCQ 是一种抗疟药物,具有多效性免疫调节作用,包括抑制炎症细胞的活化、抑制自身抗原呈递、抑制 Toll 样受体和细胞因子或趋化因子的产生,广泛用于类风湿关节炎和系统性红斑狼疮患者。一项小型短期随机对照试验<sup>[26]</sup> 纳入了 60 例 RAASi 优化支持性治疗后蛋白尿仍为  $0.75 \sim 3.50$  g/d 的中国患者,HCQ 治疗 6 个月后蛋白尿减少了 48%,而使用安慰剂增加了 10%,来自同一中心的更大规模的随机对照试验目前正在进行中(NCT02765594),有望为 HCQ 治疗中国 IgAN 患者提供更有力的证据。由于在非中国人群中尚无评估 HCQ 的相关研究,KDIGO 指南建议 HCQ 可考虑用于优化支持治疗后仍有高危进展风险的中国 IgAN 患者。

## 5. 其他免疫抑制剂

环磷酰胺、钙调神经磷酸酶抑制、咪唑立宾和来氟米特等其他免疫抑制剂也在 IgAN 中进行了一些研究,但疗效和安全性未得到充分验证。环磷酰胺只适用于新月体性肾小球病变和表现为快速进展性肾小球肾炎(RPGN)的成人和儿童 IgAN 患者<sup>[27-28]</sup>。早期关于钙调磷酸酶抑制剂治疗 IgAN 的研究未证实疗效或安全性,一项包含 472 例患者的 10 项相关研究的 Meta 分析显示,与未使用皮质类固醇患者相比,他克莫司联合皮质类固醇可显著降低蛋白尿水平且不增加不良事件发生率<sup>[29]</sup>,其在 IgAN 中的长期疗效和安全性还有待更严谨设计的研究验证。

## 三、靶向生物制剂用于 IgAN 的治疗前景

除了非免疫抑制治疗和免疫抑制治疗,针对 IgAN 的“四重打击”假说的不同通路诞生了许多靶向生物制剂,与皮质类固醇及其他传统免疫抑制剂相比较,这些靶向新药可能对于抑制 IgAN 的发生发展更具有针对性,不良反应更少。根据作用机制的不同,新型靶向药物可分为调节 B 细胞和抑制补体系统两大类。调节 B 细胞的药物包括靶向 CD20 的利妥昔单抗、奥妥珠单抗,靶向 CD22 的依帕珠单抗、奥加依妥珠单抗,靶向 B 细胞活化因子(BAFF)的贝力尤单抗、他贝芦单抗,靶向增殖诱导配体(APRIL)的 Sibeprenilimab、Zigakibart 和靶向 BAFF/APRIL 的泰他西普、阿塞西普等。其中 Sibeprenilimab<sup>[30]</sup>、泰他西普<sup>[31]</sup> 和阿塞西普<sup>[32]</sup> 近期均宣布了 II 期临床试验阳性结果,提示可减轻 IgAN 蛋白尿、稳定肾功能。补体抑制剂主要包括靶向补体替代途径的 Iptacopan、Pegcetacoplan 和靶向

补体凝集素途径的 narsoplimab 等,部分药物在小型临床试验中显示出一定疗效,仍待 III 期临床试验进一步验证。基于发病机制研发的靶向生物制剂展现出了极大的研究和应用前景,我们期待更多大规模、长程随访的临床研究为 IgAN 的精准治疗提供循证医学依据,推动 IgAN 的治疗进入新时代。

#### 四、总结

IgAN 治疗的主要挑战是评估疾病活动程度和先前存在的慢性损伤程度,并预测持续炎症或 CKD 进展导致肾功能下降的风险。所有患者都应接受生活方式改变和最大限度 RAAS 阻断治疗。SGLT2i 和内皮素 A 型受体拮抗剂作为新型非免疫抑制治疗用药具有非常良好的应用前景。在优化支持治疗的基础上,高危 IgAN 还需要免疫调节和抗炎疗法来抑制致病性 IgA 的产生和控制肾小球炎症。为了避免全身糖皮质激素的不良反应,改良免疫抑制治疗方案和新型靶向药物正得到越来越多的关注,尤其是靶向释放的布地奈德有望成为一种安全、有效的治疗手段。为控制疾病活动和预防 CKD 进展,多靶点联合的综合治疗可能是未来 IgAN 治疗的趋势。

#### 参 考 文 献

- [1] Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923.
- [2] Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18: 727-738.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [4] Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(6): 1578-1583.
- [5] Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(6): 1880-1888.
- [6] Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(5): 751-760.
- [7] Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(1): 18-25.
- [8] Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 3: CD003962.
- [9] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [10] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 117-127.
- [11] Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 215-224.
- [12] Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a ran-

- domised, double-blind, active-controlled clinical trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10388): 1584-1594.
- [13] Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10417): 2077-2090.
- [14] Travers Therapeutics, Inc. A Study to Investigate Safety and Effect of Sparsentan in Combination With SGLT2 Inhibition in Participants With IgA (SPARTACUS) [EB/OL]. (2023-09-15). [2023-12-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05856760?term=SPARTACUS&rank=5>
- [15] Lai KN, Tang SC, Schema FP, et al. IgA nephropathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16001.
- [16] Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD003965.
- [17] Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2225-2236.
- [18] Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(19): 1888-1898.
- [19] Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(5): 432-442.
- [20] Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10084): 2117-2127.
- [21] Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeFIGard trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 391-402.
- [22] Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled NeFIGard trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2022, 103(2): 391-402.
- [23] Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2023, 402(10405): 859-870.
- [24] Hou FF, Xie D, Wang J, et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e2254054.
- [25] Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 788-795.
- [26] Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(1): 15-22.
- [27] Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 142-148.
- [28] Mitsuiki K, Harada A, Okura T, et al. Histologically advanced IgA nephropathy treated successfully with prednisolone and cyclophosphamide [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2007, 11(4): 297-303.
- [29] Zhang Y, Luo J, Hu B, et al. Efficacy and safety of tacrolimus combined with glucocorticoid treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(8): 3236-3250.
- [30] Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2023. [Epub ahead of print]
- [31] Lv J, Liu L, Hao C, et al. Randomized Phase 2 Trial of Telitacicept in Patients With IgA Nephropathy With Persistent Proteinuria [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 8(3): 499-506.
- [32] Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, et al. Randomized Phase II JANUS Study of Atacicept in Patients With IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(8): 1831-1841.

(收稿日期: 2023-12-06)

(本文编辑: 余晓曼)