



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.004

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.004>

· 综述与讲座 ·

# IgA 肾病靶向新药的研究进展

陈娴 吕继成

**[摘要]** IgA 肾病是引起我国青年人肾衰竭最常见的病因,在过去五十多年的时间内缺乏特异性治疗措施,临床主要以支持治疗及糖皮质激素治疗为主,然而患者整体预后改善非常有限。在过去的数年,临床基于 IgA 肾病发病机制研发的特异性靶向新药有了突飞猛进的进展,该病也正在经历从传统的免疫抑制治疗时代进入基于发病机制的靶向治疗新时代转变,这些新药的研发有望大幅度减少 IgA 肾病未来发生肾衰竭的风险。本文将逐一综述这些新药的研究进展。

**[关键词]** IgA 肾病; 靶向治疗; Nefecon; Sparsentan;

**[中图分类号]** R692.3 **[文献标识码]** A

IgA 肾病是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,我国亦属高发地区,是引起青年人终末期肾病的最常见原因。对于该病现有治疗方式以非特异性治疗为主,2021 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南,对于 IgA 肾病的治疗建议为生活方式干预、良好的血压控制、最大耐受量血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)类药物,而高危患者可考虑予 6 个月的糖皮质激素治疗,但是需要谨慎评估其可能带来的风险。然而现有治疗策略对患者预后改善有限,新近英国学者通过对 2 299 例成人和 140 例儿童 IgA 肾病患者的随访分析发现,50% 的患者在随访期内发生肾衰竭,而在有生之年很少有 IgA 肾病患者能避免进入肾衰竭阶段<sup>[1]</sup>。在 TESTING 研究中也显示对于经过支持治疗后蛋白尿仍持续不缓解(>1 g/d)的患者即使加用激素后可大幅度减少肾功能进展的风险,但肾衰风险仍然高达 4.9%/年,近一半的患者在十年内进入终末期肾病,提示现有治疗策略对患者预后改善有限,新药研发仍是临床上的迫切需求<sup>[2]</sup>。所幸近年来有关 IgA 肾病的新药临床研究进展突飞猛进,在过去的 3 年内有两款药物批准用于 IgA 肾病治疗,而正处在 II ~ III 期的临床新药也超过了十余种, IgA 肾病正逐渐从传统的免疫抑制治疗时代向基于发病机制的靶向新药治疗时代转变。本文综述了有关 IgA 肾病新药的研究进展。

## 一、IgA 肾病发病机制及治疗靶点研究

IgA 肾病发病机制的经典学说为“四重打击”学说<sup>[3]</sup>。研究发现 IgA 肾病患者中调节性 B 细胞(CCR<sup>+</sup>β7 整合素<sup>+</sup>)、记忆性 B 细胞、IgA<sup>+</sup> 记忆性 B 细胞和总浆母细胞有更高水平的肠道归巢率,肠-肾轴在 IgA 肾病发病中起重要作用,为新型靶向治疗提供了重要的研究领域<sup>[4]</sup>。B 细胞活化因子(BAFF)/增殖诱导配体(APRIL)在激活黏膜固有免疫应答中起重要作用<sup>[5]</sup>。此外补体参与的作用也越来越被凸显,旁路途径、凝集素途径及终末通路均参与了 IgA 肾病的发生发展并与疾病严重性相关。这些研究结果均提示致病性 IgA 的产生与补体过度激活在 IgA 肾病发病或进展中发挥关键作用,也称为目前治疗研究中的重要靶点。

## 二、针对减少致病性 IgA1 及复合物的药物

1. 靶向释放的布地奈德:耐赋康(Nefecon)是一种新型的口服靶向释放皮质类固醇布地奈德制剂。一项 II a 期临床试验研究发现,16 例 IgA 肾病患者口服 Nefecon 每日 8 mg,共 6 个月,可见其蛋白尿水平明显下降<sup>[6]</sup>。NEFIGAN 是该药的随机、双盲、安慰剂对照的 II b 期临床试验,9 个月治疗期及 3 个月随访期共纳入 150 例患者,以 1:1:1 比例分配为 16 mg/日组、8 mg/日组及安慰剂组,结果显示 16 mg/日组的剂量加上优化的 RAS 阻断后,可减少 IgA 肾病患者的蛋白尿水平<sup>[7]</sup>。NeflgArd 是 Nefecon 的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验<sup>[8]</sup>,纳入 364 例 IgA 肾病患者,在优化的 RAS 阻断剂基础上,随机分配至 Nefecon 16 mg/日(治疗组)及安慰剂组治疗 9 个月,然后监测随访 15 个月,治疗

基金项目:国家杰出青年基金资助项目(81925006)

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院肾内科 肾脏病研究所

(陈娴、吕继成);河北医科大学第二医院肾内科(陈娴)

通讯作者:吕继成, E-mail:chenglv@263.net

组尿蛋白/肌酐比值(UPCR)在 9 个月降幅为 33.6%, 12 个月时为 51.3%, 24 个月时降幅仍达 30.7%, 减少镜下血尿风险 60%, 2 年内显著延缓估算的肾小球滤过率(eGFR)下降<sup>[9]</sup>。该药成为第 1 个美国食品药品监督管理局(FDA)批准治疗 IgA 肾病的新药。值得注意的是, 该药作用起效慢, 治疗 3 个月蛋白尿水平无显著下降, 6~9 个月能观察到蛋白尿水平显著下降; 尽管只有 10% 左右吸收量, 该药仍存在一定激素不良反应, 包括水肿(17%)、高血压(12%)、抽筋(12%)、痤疮(11%)和头痛(10%); 这些需要在治疗过程中注意。

2. BAFF/APRIL 受体阻断剂: 阿塞西普是一种跨膜激活剂、钙调节亲环蛋白配体相互作用体和 IgG1 的人重组融合蛋白, 是 B 细胞刺激因子(Blys)/APRIL 双靶点抑制剂, 可导致 B 细胞数量减少, 并干扰 B 细胞成熟、分化和效应功能<sup>[10]</sup>。JANUS 是评估阿塞西普治疗 IgA 肾病的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验, 共有 16 例患者按 1:1:1 的比例随机分配至阿塞西普 25 mg 治疗组(6 例)、阿塞西普 75 mg 治疗组(5 例)及安慰剂组(5 例), 每组均皮下注射、每周 1 次, 阿塞西普治疗组从 24 周起可观察到尿蛋白水平早期减少, 安慰剂组肾功能逐渐下降, 但阿塞西普治疗组肾功能保持稳定<sup>[11]</sup>。阿塞西普的 IIIb 期临床试验(ORIGN)正在进行中, 阿塞西普 150 mg 组在 24 周时蛋白尿水平较基线下降 41%, 较安慰剂组下降 34%; 在 36 周时, 较基线下降 47%, 较安慰剂组下降 48%。

泰它西普是我国独立开发的新药, 也是 BLys/APRIL 双靶点抑制剂, 在我国已经批准用于系统性红斑狼疮的治疗。目前已经在 IgA 肾病患者中完成 II 期临床试验, III 期临床试验目前正在进行中。II 期临床试验共纳入 44 例受试者, 随机分配至安慰剂组(14 例)、泰它西普 160 mg 组(16 例)和泰它西普 240 mg 组(14 例), 均为皮下注射、每周 1 次, 治疗 24 周后泰它西普 240 mg 组患者 24 小时尿蛋白定量较基线下降 59%, 在治疗过程中治疗组的 eGFR 保持稳定<sup>[12]</sup>。

3. APRIL 单克隆抗体: Sibeprenlimab(VIS649)是一种抗 APRIL 人源化 IgG2 单克隆抗体, I 期临床试验结果显示 VIS649 安全, 耐受性良好, 可逆地抑制 APRIL 和各种 Ig, 而不会失去抗原特异性反应。ENVISION 为 VIS649 的 II 期临床试验, 是一项多中心、双盲、随机、多剂量、安慰剂对照研究, 每月分别给予 155 例 IgA 肾病患者 2、4、8 mg/kg VIS649 或安慰剂, 治疗 12 个月时 24 小时 UPCR 较基线分别下降(47.2 ± 8.2)%、(58.8 ± 6.1)%、(62.0 ± 5.7)% 和 (20.0 ± 12.6)%, 与之对应的是 4 mg/kg 及 8 mg/kg VIS649 患者血清 IgA 及半乳糖缺陷 IgA1(Gd-IgA1)较基线下降 65%<sup>[13]</sup>。目前该

药物的 III 期临床试验正在进行中。

BION-1301 是抗 APRIL 的新型人源化 IgG4 单克隆抗体。BION-1301 的 I/II 期临床试验中期结果已经在 2022 年美国肾脏病年会肾脏周公布, 队列 1(10 例)为 450 mg 静脉注射, 每 2 周 1 次, 在 ≥24 周时转为 600 mg 皮下注射, 每 2 周 1 次, 最长用至 104 周, 队列 2(30 例)为 600 mg 皮下注射, 每 2 周 1 次, 最长用至 104 周。中期数据结果显示队列 2 与队列 1 患者初步应答一致, 耐受性良好, 在用药 100 周内, Gd-IgA1 和 IgA 水平持续降低<sup>[14]</sup>。

值得指出的是 APRIL 单抗主要抑制 IgA 产生, 对 IgG 下降作用较小, 而 BAFF/APRIL 双阻断后同时影响 B 细胞和浆细胞, 会显著降低包括 IgA 及 IgG 在内的各类 Ig 的产生。

4. 硼替佐米: 硼替佐米为一种靶向浆细胞的蛋白酶体抑制剂, 已被美国 FDA 批准用于多发性骨髓瘤的治疗<sup>[15]</sup>。有研究报道延长硼替佐米治疗与多发性骨髓瘤患者新发 IgA 肾病的缓解相关, 因此有学者进行了一项单中心开放标签的先驱性临床试验, 以探索硼替佐米对重度 IgA 肾病患者的疗效。该研究纳入 8 例 24 小时尿蛋白 >1 g 的 IgA 肾病患者, 每 2 周按体表面积予以 1.3 mg/m<sup>2</sup> 硼替佐米共 4 次, 随访 1 年后, 3 例患者完全缓解, 1 例患者失访, 4 例患者无反应, 其中 3 例完全缓解的受试者肾脏活检的牛津分类 T 评分为 0, 肾功能正常<sup>[16]</sup>。因此硼替佐米可能减少特定 IgA 肾病患者的蛋白尿水平。

5. 利妥昔单抗: 利妥昔单抗是一种由人源 IgG1 恒定区和鼠源 CD20 单抗可变区合成的人鼠嵌合单克隆抗体, 可特异性结合 B 细胞表面跨膜蛋白 CD20, 进而杀伤 CD20 阳性 B 细胞。为验证耗竭产生抗体的 B 细胞能否为 IgA 肾病提供新的治疗方法, 研究者进行了一项为期 1 年的多中心、开放标签的临床研究, 纳入 34 例 24 小时尿蛋白 >1 g 的 IgA 肾病患者, 1:1 随机分配为试验组及对照组, 试验组分别于第 1 天、15 天、168 天和 182 天各予 1 g 利妥昔单抗治疗, 与对照组相比, 利妥昔单抗对 IgA 肾病患者的蛋白尿水平和 eGFR 均无显著改善<sup>[17]</sup>。

6. 福他替尼: 福他替尼是一种小分子的脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂, 在肠道内可转化为活性代谢产物 R406, 可有效抑制 SYK 活性, 阻断 B 细胞受体介导的 B 细胞活化。研究发现肾小球中磷酸化 SYK<sup>+</sup> 细胞数量与 IgA 肾病患者蛋白尿水平呈正相关, 与肾功能呈负相关<sup>[18]</sup>。为研究福他替尼治疗 IgA 肾病的有效性和安全性, 研究者开展了一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验, 将患者随机分配至福他替尼 100 mg、

每日 2 次治疗组、福他替尼 150 mg、每日 2 次治疗组及安慰剂组,共用药 24 周,目前 II 期临床试验已完成,福他替尼治疗组蛋白尿水平较基线相比均有下降,但差异无统计学意义,eGFR 较基线比较无显著变化,试验结果未达到主要终点<sup>[19]</sup>。

### 三、补体阻断剂

1. Iptacopan (LNP023): Iptacopan 是一种补体 B 因子靶向抑制剂,通过抑制 B 因子活性阻断旁路途径的放大循环起效。一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围的 II 期临床试验评估了 LNP023 治疗原发性 IgA 肾病的有效性和安全性,该试验纳入了 112 例 IgA 肾病患者,分为两个子研究,第 1 组中 46 例患者治疗 3 个月,第 2 组中 66 例患者治疗 6 个月,随机分配至安慰剂组或 LNP023 10 mg、50 mg、200 mg 治疗组,观察各自相应治疗期后对 UPCR 的降低效应,并对安全性和耐受性进行评估。LNP023 200 mg 治疗组每日 2 次治疗 3 个月后 UPCR 较安慰剂组减少 23%,治疗 6 个月后 UPCR 较安慰剂组减少 40%,达到主要终点<sup>[20]</sup>。目前 III 期临床试验 APPLAUSE-IgAN 中期分析已经完成,等待结果公布。

2. Narsoplimab (OMS721): Narsoplimab 是靶向甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2 (MASP-2) 的全人源单克隆抗体。MASP-2 是一种效应酶,参与补体凝集途径的激活。OMS721 通过抑制 MASP-2 来治疗由补体凝集途径介导的疾病。研究发现补体凝集途径的激活参与了 IgA 肾病的疾病进展<sup>[21]</sup>。一项多中心、单臂、开放标签的 II 期临床试验评估了 OMS721 治疗原发性 IgA 肾病的安全性和有效性。该研究包括 2 个子研究,子研究 1 纳入 4 例激素依赖性 IgA 肾病患者,予以 4 mg/kg OMS721 静脉注射,每周 1 次,持续 12 周,治疗的前 4 周维持原激素量,4 周后激素逐渐减量,子研究 2 纳入 12 例未接受激素治疗的 IgA 肾病患者,1:1 比例随机予以 370 mg OMS721 (OMS721 组) 或 5% 葡萄糖溶液 (葡萄糖组) 静脉注射,每周 1 次,持续 12 周;结果显示子研究 1 中患者 24 h 尿蛋白定量明显下降,肾功能保持稳定,子研究 2 中患者随访至 31 ~ 54 周时,OMS721 组中位尿蛋白较基线下降 61.4%,肾功能保持稳定<sup>[22]</sup>。然而 OMS721 治疗 IgA 肾病的 III 期临床试验最终于 2023 年年底公布结果,未发现 MASP-2 单抗较对照组有显著降低蛋白尿作用,该研究也成为 IgA 肾病新药研发中第一个失败的 III 期临床试验。尽管如此,白种人群中仅 20% ~ 30% 患者存在凝集素途径补体激活,而亚洲人群中该途径补体激活比例可达 50%,而本中心 58% 患者 MASP-2 阳性,因

此该药如考虑以 MASP-2 阳性作为入选指征或在我国人群中可能获得成功。

3. Avacopan (CCX168): Avacopan 是补体 5a 受体拮抗剂,主要用于治疗抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎和其他自身免疫性疾病,目前已被批准用于治疗 ANCA 相关性血管炎<sup>[23]</sup>。一项开放标签的 II 期临床试验评估了 CCX168 在最大耐受量 RASS 阻断的基础上仍有持续蛋白尿的 IgA 肾病患者中的安全性和有效性,7 例患者予以 CCX168 30 mg、每日 2 次用药 12 周后,其中 3 例 UPCR 较基线下降 50%,在 24 周时,5 例患者 UPCR 仍较基线下降<sup>[24]</sup>。

4. Cemdisiran: Cemdisiran 是一种 N-乙酰半乳糖胺偶联 RNA 干扰疗法,通过抑制肝脏产生补体 C5 蛋白来治疗补体介导的疾病。该药的 II 期临床试验共纳入 31 例患者,然后以 2:1 的比例随机分为治疗组和对照组;研究分 3 个阶段,第 1 阶段为 14 周磨合期,第 2 阶段为 32 周治疗期,在此期间,患者每 4 周服用 600 mg Cemdisiran 或安慰剂,第 3 阶段为 52 周的开放标签延长期,以评估其长期安全性。目前试验已达主要终点,32 周时 Cemdisiran 治疗组较安慰剂组 24 小时 UPCR 平均下降 37%,31.8% 接受 cemdisiran 治疗的患者在第 32 周 24 小时 UPCR 降低  $\geq 50%$ ,而安慰剂治疗的患者为 12.5%<sup>[25]</sup>。然而目前该药尚无开展 III 期试验的计划,仍待进一步研究。

5. IONIS-FB-LRx: IONIS-FB-LRx 是一种补体 B 因子的反义抑制剂,可靶向抑制肝脏补体 B 因子表达。一项开放标签、单臂的 II a 期临床研究评估了 IONIS-FB-LRx 在 IgA 肾病中的有效性和安全性;共纳入 10 例受试者,用药剂量未公布,每 4 周皮下注射 1 次,29 周时血浆补体 B 因子平均下降 69%,补体旁路途径活性平均降低 39%,血清尿蛋白较基线下降 44%,eGFR 没有变化,安全性良好<sup>[26]</sup>。这项研究为 IONIS-FB-LRx 降低 IgA 肾病患者补体和蛋白尿水平提供了初步的临床证据,目前该药在 III 期临床试验中。

### 四、其他新药研究

1. Sparsentan: Sparsentan 是一种口服的双效内皮素-血管紧张素受体拮抗剂,可双重阻断内皮素受体 A (ETA) 和血管紧张素 II (AT1) 受体。PROTECT 是一项全球、随机、多中心、双盲、平行对照的 III 期临床试验,将 Sparsentan 与厄贝沙坦用于治疗 IgA 肾病进行比较,共招募 406 例患者,1:1 随机分配至 Sparsentan 组 (400 mg、每日 1 次) 和厄贝沙坦组 (300 mg、每日 1 次) 治疗 114 周,随后 Sparsentan 开放标签 156 周;2 年研究结果显示 Sparsentan 组在 36 周时 UPCR 较基线平

均下降 49.8%，并一直持续到 24 个月，显著高于厄贝沙坦组 (15.1%)，同时该药治疗也显著减少 30% 肾衰竭的风险<sup>[27-28]</sup>。目前 Sparsentan 已获得美国 FDA 有条件上市许可。

2. 阿曲生坦:阿曲生坦是一种选择性的 ETA 抑制剂,可选择性阻断 ETA。AFFINITY 研究是一项全球、开放标签设计的 II 期临床试验,其中包括评估阿曲生坦对 IgA 肾病患者的疗效及安全性。IgA 肾病队列中共纳入 20 例患者,筛选前至少接受 12 周最大耐受剂量 RAS 阻断剂治疗,24 小时尿蛋白定量中位基线水平为 1.2 g/24 h,接受阿曲生坦 0.75 mg/日治疗 52 周并随访至 56 周结果显示,治疗 6 周时 UPCR 平均降低 38.1%,治疗 12 周时降低 48.3%,治疗 24 周时降低 54.7%。

3. Zibotentan 联合达格列净:由于 ETA 阻断剂可能带来水钠潴留和心力衰竭的风险,最新的 ZENITH-CKD 研究纳入 1 492 例慢性肾脏病患者,结果显示采用内皮素受体拮抗剂 Zibotentan 联合达格列净后可显著减少内皮素受体拮抗剂带来的水钠潴留风险<sup>[29]</sup>。

上述研究提示在综合支持治疗策略中足量 RAAS 阻断剂治疗基础上达格列净联合内皮素受体拮抗剂有可能成为未来支持治疗三大基础。

## 五、总结

基于 IgA 肾病的发病机制开发的新药研究进展飞速,IgA 肾病治疗正在逐渐从传统的免疫抑制治疗时代向靶向治疗时代的转变,基于异常 IgA1 产生、补体激活阻断和内皮素受体拮抗治疗成为了未来新药研究重要靶点,基于这些靶点开发的新药取得非常大的成功,过去的 3 年已经批准了包括 Nefecon 和 Sparsentan 两款新药,随着其他新药 III 期临床试验的完成,短期内更多新药有望上市,而这些新的治疗措施将有望大幅度减少患者肾衰竭的风险,从而推动 IgA 肾病进入治疗研究的黄金时代。

## 参 考 文 献

- [1] Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(6): 727-738.
- [2] 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.
- [3] Stamellou E, Seikrit C, Tang SCW, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 30, 9(1): 67.
- [4] Sallustio F, Curci C, Chaoul N, et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A + B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(3): 452-464.
- [5] Myette JR, Kano T, Suzuki H, et al. A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2019, 96(1): 104-116.
- [6] Smerud HK, Bórány P, Lindström K, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(10): 3237-3242.

- [7] Fellström 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.
- [8] 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, 103(2): 391-402.
- [9] 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.
- [10] Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease[J]. Nature, 2000, 404(6781): 995-999.
- [11] Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, et al. Randomized Phase II JANUS Study of Ataccept in Patients With IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(8): 1831-1841.
- [12] 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.
- [13] Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy[J]. N Engl J Med, 2024, 390(1): 20-31.
- [14] Barratt J, Kim SG, Agha I, et al. WCN23-1175 Updated interim results of a phase 1/2 study of BION-1301 in patients with IgA nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(3): S280-S281.
- [15] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma[J]. N Engl J Med, 2003, 348(26): 2609-2617.
- [16] Hartono C, Chung M, Perlman AS, et al. Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(4): 861-866.
- [17] Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(4): 1306-1313.
- [18] Ryan J, Ma FY, Han Y, et al. Myeloid cell-mediated renal injury in rapidly progressive glomerulonephritis depends upon spleen tyrosine kinase[J]. J Pathol, 2016, 238(1): 10-20.
- [19] WK Tam F, Tumlin J, Barratt J, et al. SUN-036 Spleen tyrosine kinase (SYK) inhibition in IgA nephropathy: a global, phase II, randomised placebo-controlled trial of fostamatinib[J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(7): S168.
- [20] Barratt J, Rovin B, Zhang H, et al. POS-546 Efficacy and safety of Iptacopan in IgA nephropathy: results of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study at 6 months[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(2): S236.
- [21] Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(6): 1724-1734.
- [22] Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(11): 2032-2041.
- [23] Lee A. Avacopan: First Approval[J]. Drugs, 2022, 82(1): 79-85.
- [24] Bruchfeld A, Magin H, Nachman P, et al. C5a receptor inhibitor avacopan in immunoglobulin A nephropathy-an open-label pilot study[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(5): 922-928.
- [25] Barratt J, Yeo SC, Fernström A, et al. Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy[R]. Florida, American Society of Nephrology Kidney Week, 2022.
- [26] Barbour S, Hladunewich MA, Irvine JA, et al. An Exploratory Trial of an Investigational RNA Therapeutic, IONIS-FB-LRx, for Treatment of IgA Nephropathy[R]. Florida, American Society of Nephrology Kidney Week, 2022.
- [27] Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial[J]. Lancet, 2023, 401(10388): 1584-1594.
- [28] 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.
- [29] Heerspink HJL, Kiyosue A, Wheeler DC, et al. Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial[J]. Lancet, 2023, 402(10416): 2004-2017.

(收稿日期:2023-12-17)

(本文编辑:余晓曼)