

• 综 述 •

IgA 肾病与肠黏膜免疫系统异常相关性及其治疗进展*

杨 凯 综述, 魏佳莉[△] 审校

(海南省人民医院/海南医学院附属海南医院, 海南 海口 570000)

[摘要] 免疫球蛋白 A(IgA)肾病是最常见的导致终末期肾病的原发性肾小球疾病,病因和发病机制尚不清楚,且由于该病临床和病理表现的多样性,尚无统一的治疗方案。目前,肠道黏膜免疫异常假说,也就是四重打击说被广泛认为与 IgA 肾病发病相关,靶向治疗成为未来治疗方向。

[关键词] 免疫球蛋白 A 肾病; 肠黏膜免疫; 肠黏膜靶向激素; 靶向治疗; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.023

中图法分类号: R593.9; R459.9

文章编号: 1009-5519(2023)08-1375-05

文献标识码: A

Correlation between IgA nephropathy and abnormal intestinal mucosal immune system and its treatment progress*YANG Kai, WEI Jiali[△]

(Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570000, China)

[Abstract] Immunoglobulin A(IgA) nephropathy is the most common primary glomerular disease leading to end-stage renal disease. The etiology and pathogenesis are still unknown, and due to the diversity of clinical and pathological manifestations of the disease, there is no unified treatment plan for the disease. At present, the hypothesis of intestinal mucosal immunity abnormality, that is the four-hits theory, is widely considered to be related to the pathogenesis of IgA nephropathy, and targeted therapy has become the future treatment direction.

[Key words] Immunoglobulin A nephropathy; Intestinal mucosal immunity; Intestinal mucosa targeting hormone; Targeted therapy; Review

免疫球蛋白 A(IgA)肾病(IgAN)由 Berger 和 Hinglais 提出,距今已 50 余年,以 IgA 为主的免疫复合物在肾小球系膜区沉积为特征,以肾小球系膜增生为基本组织学改变,全球成人发病率至少为每年 2.5/100 000^[1],1/4~1/3 的患者在确诊后 20 年内进展为终末期肾病^[2]。

IgAN 多见于中青年人,临床表现多种多样,主要表现为血尿、蛋白尿、高血压、肾功能受损等,是导致终末期肾病最常见的原发性肾小球疾病^[3]。

因为 IgA 是肾脏沉积物中主要的 Ig,主要由黏膜相关淋巴组织产生,并在黏膜分泌物中普遍存在,往往在 IgAN 患者发病前或发病同时伴有呼吸道或胃肠道感染,所以,早在 20 世纪 80 年代已观察到黏膜免疫与 IgAN 发病相关。与 IgAN 发病相关的黏膜感染学说主要有 3 个:(1)特点病原体假说,如幽门螺杆菌

菌感染引起胃黏膜异常;(2)慢性和持续黏膜感染,如呼吸道扁桃体感染;(3)肠道黏膜系统异常,如肠道菌群改变等。现将目前最为广泛接受的 IgAN 与肠道黏膜免疫系统异常相关性及其治疗进展综述如下。

1 IgA 的生物学特性

IgA 由 2 条相同的重链和 2 条相同的轻链构成,柔性铰链区将上述链分离成 2 个 Fab 区(结合抗原)和 1 个 Fc 区(介导作用)。人类 IgA 可分为 IgA1 和 IgA2。IgA1 分子铰链区含 19 个氨基酸和 6 个潜在的 O 型糖基化位点,而 IgA2 分子仅有 10 个氨基酸,且没有 O 型糖基化位点。IgA1 和 IgA2 在人体不同组织中的分泌比例也不同。血清中以 IgA1 为主,在分泌型淋巴组织(如肠道相关淋巴组织)中以 IgA2 为主。IgA 是黏膜免疫系统中主要的抗体,广泛存在于胃肠道、呼吸道、阴道、眼泪、唾液和初乳中。根据位

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160135)。

[△] 通信作者, E-mail: WJL525@163.com。

置, IgA 又可分为血清 IgA 与分泌型 IgA (sIgA)。黏膜中以二聚体或多聚体 sIgA 为主。将由 2 个单体 IgA、分泌片 and J 链组成的 IgA 亚型定义为 sIgA^[4], 是黏膜 IgA 的主要有效形式。J 链主要功能是通过倒数第 2 位二硫键将 2 个单体 IgA 连接为二聚体或多聚体。当 1 个二聚体 IgA 与上皮基底外侧的聚合 Ig 受体(pIgR)结合并转运到腔侧时, pIgR 的二聚体 IgA 结合部分被裂解形成 sIgA 分子^[5]。sIgA 的 pIgR 片段称为分泌片, 以支持 sIgA 的稳定性。

2 IgAN 与肠黏膜免疫系统异常相关性

2.1 肠道可能是 IgAN 发病的重要部位 2014 年 KRZYSZTOF 等^[6]进行的一项纳入 20 612 例 IgAN 患者的全基因组关联研究分析结果显示, IgAN 遗传风险因素最终汇聚在产生 IgA 的肠道免疫系统(基因集合重叠系数=25%, 富集 $P < 1.0 \times 10^{-16}$), 提示肠道黏膜免疫异常在 IgAN 发病中起着重要作用。

2.2 引发四重打击学说^[7], 最终导致 IgAN 第一重打击: 肠黏膜感染诱导在循环产生中缺陷型 IgA1 (Gd-IgA1) 是发病机制中第一步^[8]。SUZUKI 等^[9]研究表明, Gd-IgA1 水平可能是潜在的、早期识别 IgAN 和治疗反应的评价指标。血、尿高水平 Gd-IgA1 被认为与 IgAN 患者预后不良有关。第二重打击: Gd-IgA1 分子被体内其他抗体识别诱发自身抗体的产生。第三重打击: 抗原抗体形成免疫复合物在肾内沉积。第四重打击: 激活补体等造成进一步肾损害。

3 IgAN 治疗进展

3.1 传统治疗方式 IgAN 患者的主要传统治疗方式包括支持治疗(如 RAS 抑制剂)、扁桃体切除术, 以及给予激素、免疫抑制剂等。

3.1.1 RAS 抑制剂 RAS 抑制剂(ACEIs/ARB)能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 不仅有降低血压作用, 还能降低肾小球内压, 从而减少尿蛋白。已有许多研究证实, RAS 抑制剂可通过降低尿蛋白进而延缓 IgAN 进展, 是 IgAN 的一线治疗方案^[10-11]。虽然 RAS 抑制剂已被证明能减少蛋白尿和改善肾功能, 但其尚未被证明能降低终末期肾脏病发病率。虽然联合 RAS 抑制剂(如 ACEIs 加 ARB 或直接肾素抑制剂)可能显著降低蛋白尿, 但来自临床试验和荟萃分析的进一步证据表明, 双 RAS 阻断可引起包括严重低血压、高钾血症、肾功能衰竭等严重不良反应^[12]。因其长期肾脏获益不太确定, 故 2021 版《改善全球肾脏病预后组织》(2021KDIGO)指南不推荐 IgAN 患者使用双 RAS 阻断^[13]。

3.1.2 扁桃体切除术 扁桃体切除术作为一种手术选择, 以减少 IgAN 患者体内 IgA 产生位点的数量, 并减少高循环水平的 IgA。然而, 这种方法并不普

遍, 也没有在世界范围内得到常规应用。TETSUYA 等^[14]研究表明, 与单独使用类固醇脉冲比较, 扁桃体切除术联合类固醇脉冲治疗不会增加临床缓解率或减少血尿。由于扁桃体切除术在成人中存在风险, 在缺乏有效的随机对照试验的情况下, 2021KDIGO 指南并不建议使用^[13]。

3.1.3 糖皮质激素 IgAN 的发病机制中免疫机制和自身免疫反应的参与提示糖皮质激素对 IgAN 治疗有益, 但由于全身性糖皮质激素应用存在的不良反应较多, 因此, 对使用其治疗高风险进展的原发性 IgAN 患者仍存在争议。目前进行的一项针对疾病高进展风险 IgAN 患者的随机对照试验表明, 全身性糖皮质激素治疗具有显著益处, 但安全性问题引发顾虑, 当招募至 262 例患者时因过多的严重不良事件停止了入组^[15]。2021KDIGO 指南^[13]也更加关注全身性糖皮质激素的安全性, 指出对已给予最佳支持治疗但慢性肾脏病(CKD)进展风险较高者, 应考虑给予 6 个月的糖皮质激素治疗, 治疗前需与患者[尤其是肾小球滤过率估计值(eGFR) $< 50 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 者]讨论发生治疗不良反应的风险。

3.1.4 霉酚酸酯 霉酚酸酯是一种高选择性免疫抑制剂, 可通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶的可逆性非竞争性和抑制鸟嘌呤核苷酸合成, 减少 T、B 淋巴细胞增殖与黏附因子表达的抗纤维化, 同时, 可发挥显著的抗炎效果, 对系膜增殖具有显著的抑制作用。2021KDIGO 指南推荐对正在考虑使用糖皮质激素的中国患者, 霉酚酸酯可用作减免疫激素的替代治疗^[13]。在中国进行的一项随机对照试验研究表明, 对增殖型 IgAN(E 或 C 病变伴或不伴坏死)且蛋白尿大于 1.0 g/d 的患者来说, 霉酚酸酯联合小剂量糖皮质激素的疗效不亚于标准剂量的糖皮质激素, 联合治疗组患者糖皮质激素相关不良反应明显减少^[16]。

3.1.5 羟氯喹 羟氯喹其通过抑制 Toll 样受体的激活抑制干扰素- α 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子的产生, 控制 B、T 淋巴细胞的激活, 以及减轻系膜细胞活化后引起的炎症级联反应, 从而减轻足细胞和肾小管损伤。对尽管采取最佳支持治疗仍处于高进展风险的 IgAN 中国患者, 2021KDIGO 指南推荐使用羟氯喹^[13]。在中国进行了一项关于原发性 IgAN 的小规模短期随机对照试验研究纳入已使用 RAS 抑制剂 3 个月的 IgAN 患者, 但其尿蛋白仍为 $0.75 \sim 3.50 \text{ g/d}$, 并且 $\text{eGFR} > 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 羟氯喹组按 eGFR 给予不同剂量羟氯喹治疗, 对照组给予支持治疗。治疗半年后羟氯喹组患者尿蛋白下降 48.4%, 对照组患者尿蛋白上升 10.0%, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。同时发现, 羟氯喹可优化

RAS 抑制剂的作用,安全地降低尿蛋白^[17]。目前,常用于治疗 IgAN 的免疫抑制剂还有环磷酰胺、来氟米特、环孢素、硫唑嘌呤等。在高危 IgAN 患者中激素联合免疫抑制剂治疗比单用激素或单用免疫抑制剂治疗效果更好,不良事件发生率更低^[18]。

3.2 基于 IgAN 发病机制“四重打击学说”,探索未来新的治疗方法 包括抑制肠道黏膜免疫;抑制致病性 IgA 产生;抑制肾脏补体活化;抑制炎症因子纤维化。目前,IgAN 的治疗方案进展包括 4 种方案:(1)靶向激素;(2)细胞因子[B 淋巴细胞活化因子(BAFF)/增殖诱导配体(APRIL)]抑制;(3)补体靶向治疗;(4)强化支持治疗。

3.2.1 口服靶向迟释布地奈德胶囊(Nefecon)在肠道治疗 IgAN 中的作用 Nefecon 是将布地奈德被包裹在 pH 敏感的淀粉胶囊中靶向释放于派尔集合淋巴结处,回肠末端是黏膜分泌型 IgA 产生的主要部位,在肠道黏膜免疫源头抑制致病性 IgA 的产生。FELLSTRÖM 等^[19]发表的 Nefecon2b 期研究数据表明,Nefecon 可显著降低 BAFF、B 细胞成熟抗原、亲环素配体相互作用因子水平,降低肠道通透性,降低血清 Gd-IgA1 及致病性 IgA-IC 免疫复合物水平,并对局部免疫高反应性起作用,减少全身不良反应(只有 10%达到全身循环)。目前,Nefecon 已被美国食品药品监督管理局审批用于治疗成人 IgAN。

3.2.2 细胞因子(BAFF/APRIL)抑制在 IgAN 中的作用 黏膜可通过 T 淋巴细胞依赖或非 T 淋巴细胞依赖产生 sIgA,而小肠中的派尔集合淋巴结包含了丰富的 B、T 淋巴细胞等,这 2 种机制可同时发生。B 淋巴细胞通过 T 淋巴细胞依赖或非 T 淋巴细胞依赖途径发生活化、分化和生成 sIgA。在 B 淋巴细胞分化并分泌 IgA 抗体过程中,APRIL 和 BAFF 通过与 B 淋巴细胞成熟抗原结合传导细胞刺激信号,参与 B 淋巴细胞和浆细胞的存活调控,并通过与亲环配体相互作用剂结合调控 IgA 的类别转化^[20]。BAFF、APRIL 与 IgAN 等多种自身免疫性疾病相关^[21]。BAFF 通过核因子- κ B 信号通路激活 B 淋巴细胞,分泌过量 IgA1,参与小鼠 IgAN 的发生^[22]。APRIL 过度表达诱导 IgAN 中 IgA1 异常糖基化^[23]。细胞因子(BAFF/APRIL)抑制剂(如泰它西普)是一种融合蛋白,与 BAFF 和 APRIL 结合,抑制 BAFF 和 APRIL 对 B 淋巴细胞的刺激,可降低患者血清 Gd-IgA1 水平,正在临床 2 期试验(NCT02808429)中进行评估。贝利尤是一种靶向可溶性 BAFF 单克隆抗体。FURIE 等^[24]发现,其可减少蛋白尿和保存肾功能,目前被广泛用于治疗狼疮性肾炎,正在对 IgAN 的双盲安慰剂对照 2 期研究中进行评估。抗 APRIL 抗体

VIS649 也被描述用于降低非人灵长类动物 IgA 血清水平^[25]。VIS649 是一种人源化 IgG2 单克隆抗体,可结合并阻断 APRIL 的生物学作用。一项在人体内进行的评估 VIS649 在健康受试者中安全性的 1 期临床研究结果显示,其安全且耐受性良好,能将游离血清 APRIL 抑制至较低的定量水平。血清 Gd-IgA1 与血清总 IgA 水平下降,在血清中再次出现游离 APRIL 后以剂量依赖性方式恢复,支持 VIS649 作为 IgAN 潜在治疗手段的进一步临床研发^[26]。

3.2.3 补体激活途径及靶向治疗在 IgAN 中的作用 近年来,越来越多的研究支持补体激活在 IgAN 发病和进展中的关键作用。补体系统由位于血浆、组织和细胞中的 50 种蛋白质的激活级联组成^[27]。蛋白质的级联障碍可能导致免疫缺陷或自身免疫表现。目前,已知补体激活的 3 种途径,即经典途径、凝集素途径和替代途径,均是由具有不同结构的补体蛋白相互作用而启动的。抗原与抗体复合物可激活经典途径。甘露聚糖结合凝集素(MBL)与病原菌相关的分子模式结合激活凝集素途径,激活丝氨酸蛋白酶(甘露醇相关丝氨酸蛋白酶),导致 C3 转化酶形成 C4b、C2b 和 C3。C3 与微生物表面共价结合,生成 C3b 启动替代途径。有研究表明,IgAN 中 C3、MBL 和 C5b-9 在系膜中沉积,C1q 却缺失,从而证实替代和凝集素途径而非经典途径的激活是 IgAN 重要的发病机制^[28]。替代途径和凝集素途径分别在 75%~90%和 17%~25%的 IgAN 患者中被激活^[29]。Iptacopan(LNP023)是一种旁路途径 B 淋巴细胞小分子抑制剂,阻断凝集素途径中 C3、C5 转换酶的活性,从而抑制补体激活途径。目前,Iptacopan 正被一项 2 期研究(CLNPO23X2203)评估,用于证实可能有效地减少蛋白尿。纳索利单抗是凝集素途径抗甘露聚糖相关凝集素结合丝氨酸蛋白酶-2 的单克隆抗体。LAFAYETTE 等^[30]进行的 2 期研究结果显示,其能降低晚期 IgAN 高危患者蛋白尿。目前,补体系统在 IgAN 发病机制和预后中的作用已取得了极大进展。补体激活标志物也正在成为 IgAN 患者预后严重程度风险评估工具。补体成分可能在促进免疫复合物形成和参与肾小球系膜沉积的炎症反应中发挥重要作用。一项针对 1 126 例 IgAN 患者的研究表明,循环补体 H 因子相关蛋白-5 水平较高与 IgAN 的进展相关^[31]。

3.2.4 强化支持治疗在 IgAN 中的作用 Sparsentan 是一种内皮素受体和 RAS 双重阻断剂,BARRATT 等^[32]研究发现,其可预防蛋白尿和肾小球硬化的发生。目前,该药正在进行 IgAN 的 3 期试验。达格列净是钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂,是一种新型的口服降糖药。有研究表明,达格列净应用于肾活检为

IgA 的慢性肾脏病患者能降低其肌酐、蛋白尿水平,从而保护肾脏功能,降低 IgAN 进展风险^[33],但其研究并非专门针对 IgAN 而设计的,且样本量较小,具有局限性。

综上所述,黏膜免疫通过多种机制在 IgAN 的发病机制中起关键作用,主要活跃于肠肾轴。遗传、环境和饮食因素能够共同导致肠道黏膜免疫系统的功能改变,促进 IgAN 的发生和进展。在传统治疗基础上,基于 IgAN 发病机制探索出许多新兴疗法可能会对这种疾病的治疗产生深远影响,靶向治疗或成为未来治疗方向。

参考文献

- [1] ANITA M, CASPER F M F, DE VRIES C S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 414-430.
- [2] MAGISTRONI R, D'AGATI V D, APPEL G B, et al. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 974-989.
- [3] ROSANNA C. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: An update in children, young and adult patients [J]. *J Nephrol*, 2017, 30(3): 339-346.
- [4] HERR A B. Secret(ory) revealed: The long-awaited structures of secretory IgA [J]. *Cell Res*, 2020, 30(7): 558-559.
- [5] KAETZEL C S, MESTECKY J, JOHANSEN F. Two cells, one antibody: The discovery of the cellular origins and transport of secretory IgA[J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 1765-1767.
- [6] KRZYSZTOF K, LI Y F, FRANCESCO S, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(11): 1187-1196.
- [7] SAM K, ANDREAS K, PURVA S, et al. Advances in understanding of pathogenesis and treatment of immune-mediated kidney disease: A review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 79(4): 582-600.
- [8] HUANG X, XU G S. An update on targeted treatment of IgA nephropathy: An autoimmune perspective [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 715253.
- [9] SUZUKI H, MOLDOVEANU Z, JULIAN B A, et al. Autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1 in IgA vasculitis with nephritis [J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(12): 1717-1724.
- [10] JI Y, YANG K, XIAO B, et al. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker therapy for IgA nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 1577-1588.
- [11] SOARES V D, LETÍCIA B, SIMAS P B, et al. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 37(3): 499-508.
- [12] DAVID P L, CLAUDIA S, STEPHANIE W, et al. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2020, 33(6): 1231-1239.
- [13] KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4 Suppl): S1-S276.
- [14] TETSUYA K, MITSUHIRO Y, YOICHI M, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(8): 1546-1553.
- [15] LV J C, ZHANG H, WONG M G, 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.
- [16] HOU J H, LE W B, 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.
- [17] LIU L J, YANG Y Z, SHI S F, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: A randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(1): 15-22.
- [18] ZHENG J L, GONG X Z, WU Z L. Immunosuppressive agents in the treatment of IgA ne-

- phropathy: A meta-analysis of clinical randomized controlled literature [J]. *Niger J Clin Pract*, 2020, 23(4): 437-449.
- [19] FELLSTRÖM B C, 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.
- [20] SI R, ZHAO P W, YU Z X, et al. Increased non-switched memory B cells are associated with plasmablasts, serum IL-6 levels and renal functional impairments in IgAN patients [J]. *Immunol Invest*, 2020, 49(1/2): 178-190.
- [21] EILEEN S, STEPHEN W, BERTRAND H, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases [J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1): 3-19.
- [22] CAO Y J, LU G Y, CHEN X L, et al. BAFF is involved in the pathogenesis of IgA nephropathy by activating the TRAF6/NF- κ B signaling pathway in glomerular mesangial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(2): 795-805.
- [23] ZHAI Y L, ZHU L, SHI S F, et al. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11): e3099.
- [24] FURIE R, ROVIN B H, HOUSSIAU F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12): 1117-1128.
- [25] MYETTE J R, 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.
- [26] MOHIT M, JONATHAN B, YUSUKE S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-neutralizing IgG2 monoclonal antibody, in healthy volunteers [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(5): 993-1003.
- [27] GEORGE H, REIS E S, MASTELLOS D C, et al. Novel mechanisms and functions of complement [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1288-1298.
- [28] SADAM Y, GREGORY D, THOMAS D, et al. Lectin pathway effector enzyme mannan-binding lectin-associated serine protease-2 can activate native complement C3 in absence of C4 and/or C2 [J]. *FASEB J*, 2017, 31(5): 2210-2219.
- [29] ROBERT T, CAMBIER A, HERTIG A. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(10): 991.
- [30] LAFAYETTE R A, ROVIN B H, REICH H N, 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.
- [31] IRENE G D, PILAR S. Contribution of functional and quantitative genetic variants of complement factor H and factor H-related (FHR) proteins on renal pathology [J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2022, 42(3): 280-289.
- [32] BARRATT J, ROVIN B, DIVA U, et al. Implementing the kidney health initiative surrogate efficacy endpoint in patients with IgA nephropathy (the PROTECT trial) [J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(11): 1633-1637.
- [33] HEERSPINK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.

(收稿日期: 2022-07-20 修回日期: 2022-12-29)