

IgA 肾病的靶向治疗及其相关机制

范琦强, 王宗隅, 周芸

山西医科大学第五临床医学院肾内科, 山西 太原 030012

摘要: IgA 肾病被认为是全身免疫性疾病,其发病机制复杂,现有的治疗方法并不能完全控制 IgA 肾病的进展,约 40% 的患者会在 20 年后进入终末期肾功能衰竭。近年来,针对 IgA 肾病致病位点(特别是半乳糖缺陷 IgA1 的生成和免疫复合物引起的炎症反应)的靶向治疗正在积极开展。本文针对 IgA 肾病的发病机制,从黏膜免疫、B 细胞、IgA1 蛋白酶、补体途径、RNA 等方面介绍目前 IgA 肾病的靶向治疗方法及其相关机制,以期对未来 IgA 肾病的特异性治疗提供新的思路 and 方向。

关键词: IgA 肾病; 免疫; 发病机制; 靶向治疗; 半乳糖缺陷; B 细胞; 炎症反应

中图分类号: R692.6 R965 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0862-04

Targeted therapy and related mechanism of IgA nephropathy

FAN Qi-qiang, WANG Zong-yu, ZHOU Yun

Department of Nephrology, the Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: ZHOU Yun, E-mail: zhouyun_sx@163.com

Abstract: IgA Nephropathy (IgAN) is considered as a systemic immune disease with complex pathogenesis, the existing treatment methods cannot completely control the progression of IgAN, and about 40% of the patients reach end-stage renal failure after 20 years. In recent years, targeted therapy for the pathogenic loci of IgAN (especially the production of galactose-deficient IgA1 and the inflammatory response caused by immune complexes) has been actively developed. In this paper, the current targeted therapy of IgAN and its related mechanisms were introduced in detail from aspects of IgA1 protease, mucosal immunity, B cells, complement pathway and RNAs, in order to provide new ideas and directions for the specific treatment of IgAN in the future.

Keywords: IgA nephrology; Immune; Pathogenesis; Targeted therapy; Galactose deficiency; B cells; Inflammatory reaction

Fund program: Key Research and Development Program of Shanxi Provincial Department of Science and Technology(201803D31163); Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health and Family Planning Commission(201713); Graduate Education Innovation Project of Shanxi Province(2020SY279); "136" Promoting Medical Engineering Leading Clinical Scientific Research Project of Shanxi Province(xy2018003)

IgA 肾病(IgAN)在世界范围内被认为是最常见的原发性肾小球肾炎,是导致慢性肾脏病和终末期肾衰竭的重要原因^[1]。其发病机制目前较普遍接受是“四重打击学说”,即黏膜免疫中 B 淋巴细胞异常活化导致半乳糖缺乏的 IgA1(galactose-deficient IgA1,Gd-IgA1)生成过多;合成针对 Gd-IgA1 的自身抗体;Gd-IgA1 与自身抗体形成的免疫复合物在系膜区沉积;系膜细胞活化增殖和补体系统及炎症因子激活最终导致肾脏的炎症损伤和纤维化^[2]。IgAN 的治疗主要包括支持治疗(肾素-血管紧张素系统抑制剂),激素及免疫抑制剂的使用等^[3],通过控制血压、减少尿蛋白和减轻免疫炎症反应来延缓肾脏损伤的进展,但无法从根本上阻止或清除 Gd-IgA1 及其免疫复合物的形成以及系膜区的沉积,此外免疫抑制剂治疗

较单纯使用支持治疗并不能明显改善 IgAN 患者的预后^[4]。本文将对目前已发现的可能的 IgAN 靶向治疗方法及其相关机制进行综述,以进一步研究 IgAN 靶向治疗,探寻有效缓解 IgAN 病情的治疗方法。

1 减少 Gd-IgA1 的生成

1.1 针对黏膜免疫的靶向治疗 人体中 IgA 分为血清型和分泌型,血清型以亲和力高的单体为主,分泌型以亲和力低的多聚体为主,其中黏膜来源的分泌型 IgA1 半乳糖基化程度相对较低,这与 IgAN 患者中 Gd-IgA1 的特征相吻合^[5-6]。此外,IgAN 患者中“感染同步性血尿”的典型临床表现也表明 Gd-IgA1 来源于黏膜 IgA 免疫系统。近年来,研究者们发现 IgAN 患者的肠道黏膜免疫系统对消化道抗原或微生物成分等黏膜

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.028

基金项目: 山西省科学技术厅重点研发计划项目(201803D31163); 山西省卫计委科研项目(201713); 山西省研究生教育创新项目(2020SY279); 山西省“136”兴医工程领军临床专科科研项目(xy2018003)

通信作者: 周芸, E-mail: zhouyun_sx@163.com

出版日期: 2022-06-20

抗原具有高反应性,另一方面肠道免疫的激活可能导致 IgA 合成失调^[7]。

有研究者对一种作用于回肠远端派尔集合淋巴结的布地奈德新型靶向释放制剂(TRF-布地奈德)进行了随机双盲安慰剂对照试验(NEFIGAN)^[8],发现经过 TRF-布地奈德治疗后的 IgAN 患者尿白蛋白水平显著降低,血清肌酐轻微降低,肾小球滤过率基本不变,不良反应的发生较全身使用类固醇更低,提示 IgAN 患者通过干预黏膜免疫可获得较好疗效,是治疗 IgAN 的潜在新靶点之一^[9]。该实验还提出局部皮质类固醇在 IgAN 中的作用机制与全身皮质类固醇不同,但并未发现 IgAN 患者治疗前后血清中 IgA 的变化,而且没有将肾脏病理以及相关炎症因子的变化纳入观察指标。目前,该药物的口服制剂 Nefecon 缓释胶囊正在同步开展随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心 III 期临床试验,以评估 Nefecon 缓释胶囊在 IgAN 患者中的疗效、安全性和耐受性,有望成为第一个专门设计用环的途径。

1.2 抗 B 细胞疗法 IgAN 的发病过程中,B 细胞的参与是必不可少的,其黏膜反应涉及增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)和 B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF),它们表达于 T 细胞、树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞,而不表达于 B 细胞,但参与 B 细胞的存活、成熟、增殖和分化,是 B 细胞稳态的两个重要因素。既往研究表明,血清 BAFF 和 APRIL 水平在 IgAN 患者中明显升高,可以促进 Gd-IgA1 的产生,并且与临床和病理特征的严重程度有关^[10-11]。APRIL 和 BAFF 共用跨膜激活剂和钙调节剂亲环素配体相互作用因子(TACI)和 B 细胞成熟抗原(BCMA)两个受体,另外 BAFF 还有一个独特的受体——BAFF 受体^[12]。

Myette^[13]等利用鼠源性抗 APRIL 单克隆抗体 mAb 4540 定向中和 ddY 小鼠(一种早发性 IgAN 疾病模型)体内的 APRIL 后发现,小鼠的尿蛋白以及血清 IgA 和循环免疫复合物水平降低,肾脏 IgA、IgG 和 C3 在系膜区的沉积显著减少。但是鼠源性 mAb 4540 并不适用于人类,因此,研究人员使用了一种针对同时中和人 APRIL 的全人源化抗 APRIL 抗体 VIS649(IgG2 κ 抗体)在食蟹猴中进行相关试验,发现 VIS649 以剂量依赖性的方式有效降低血清 IgA 水平达 70%,在给药或恢复期均未观察到不良的临床反应或病理学改变。同时还发现,VIS649 在体外可以抑制核因子(nuclear factor)- κ B 途径的 APRIL 依赖性激活和 B 细胞的增殖,可以有效阻断 APRIL 与受体的相互作用。

用贝利尤单抗(belimumab,抑制 BAFF 的单克隆抗体)、blisibimod(BAFF 的选择性蛋白拮抗剂)和 atacicept(含有 TACI 细胞外配体结合域的融合蛋白)阻断 BAFF 和 APRIL 信号,在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的 II/III 期试验中已证明有效^[14]。贝利尤单抗是 IgG 的 Fc 部分与一个肽序列之间的融合,该肽序列与 BAFF 有较高的亲和力,能够结合可溶性 BAFF 和膜结合 BAFF。鉴于贝利尤单抗治疗 SLE 的有效性,(BRIGHT-SC)研究^[15]于 2013 年开始从亚洲和欧洲招募患者,该研究是一项国际性多中心、随机、双

盲、安慰剂对照的 II/III 期试验,目的是检验贝利尤单抗对 IgAN 患者的疗效和安全性,主要终点是 24 周时尿蛋白的变化,目前尚在研究中。

TACI-抗体融合蛋白(泰它西普)治疗 IgAN 患者的国内多中心 II 期临床试验目前已经完成,其是将受体 TACI 与人 IgG1 的 Fc 部分构建成融合蛋白,通过阻止 BAFF 和 APRIL 与受体间的相互作用,抑制 B 细胞的增殖,达到治疗该疾病的目的。其在 2021 年美国肾脏病学会上的公布数据显示,泰它西普可以减少高风险 IgAN 患者的蛋白尿,有效降低 IgAN 的进展风险,且安全性良好,有望成为 IgAN 治疗的新选择,开启 IgAN 生物制剂靶向治疗新时代。此外,研究发现利妥昔单抗(B 细胞单克隆抗体)不能改善 IgAN 患者肾功能或蛋白尿,也不能降低血清中 Gd-IgA1 和抗 Gd-IgA1 抗体的水平^[16]。

1.3 IgA1 蛋白酶的应用 正常 IgA1 分子的铰链区含有以丝氨酸和苏氨酸残基为主的 17 个氨基酸序列,作为多达 9 个潜在的 O-聚糖的附着位点,通常其中有 3 到 6 个是 O-糖基化的。O-聚糖由 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)与半乳糖(Gal)连接而成,GalNAc-Gal 二糖可在 GalNAc、Gal 或两个位点同时进行唾液酸化^[17]。在 IgAN 患者中,当唾液酸结合在不含 Gal 的 GalNAc 上时会阻止 Gal 的连接,导致 IgA1 缺乏 Gal,形成 Gd-IgA1,目前 Gd-IgA1 被广泛认为是 IgAN 发病的关键所在^[18]。

IgA1 蛋白酶由流感嗜血杆菌等致病菌分泌,可特异性裂解人类 IgA1 的铰链区使 IgA1 失活,具有在人体肾脏中切割 IgA1 复合物的潜力^[19]。Lamm 等^[20]发现 IgA1 蛋白酶可以减少小鼠肾组织内 IgA1 的沉积,但是该实验研究的是正常的 IgA1 分子。王丽等^[21]在此基础上证实了 IgA1 酶能够有效清除小鼠 Gd-IgA1 及其免疫复合物,并观察到 IgA1 半乳糖的缺失虽然降低了 IgA1 蛋白酶的清除活性,但是大多数人工 Gd-IgA1 仍能被 IgA1 蛋白酶有效降解。但这两项研究均使用的小鼠被动 IgAN 模型(即人为向小鼠体内注射 IgA1),IgA1 复合物和 IgA1 蛋白酶作用时间短,与人类 IgAN 相比,缺乏持续循环的 Gd-IgA1 免疫刺激并且无法直接观察到肾功能及炎症因子的变化。Lechner 等^[22]的研究中使用了 α 1KI-CD89Tg 小鼠,这种模型可以自发产生肾组织 IgA1 免疫复合物的沉积,在使用 IgA1 蛋白酶静脉注射治疗小鼠 1 周后,发现肾小球系膜 IgA1 沉积及其受体水平显著降低,C3 沉积、CD11b⁺浸润细胞和纤维蛋白水平也显著降低,同时治疗后血尿持续减少。若能解决 IgA1 蛋白酶非特异性裂解和免疫原性的副作用,进一步了解 IgA1 裂解产物的确切排泄途径并减少对人体的影响,IgA1 蛋白酶有望成为 IgAN 治疗上的新突破。

2 抑制肾脏炎症反应

2.1 补体途径单克隆抗体治疗 含有 Gd-IgA1 的免疫复合物在肾小球系膜区沉积,刺激系膜细胞,可导致细胞因子、趋化因子和补体的局部过量产生^[23]。补体活化被认为是 IgAN 的重要致病因素,通过对 IgAN 肾活检的微观解剖下肾小球的蛋白质组学分析,已经鉴定出大量的 C5 至 C9 蛋白质^[24],同时已经证实补体激活的凝集素途径和替代途径与 IgAN 的发病

密切相关^[25]。

依库珠单抗(eculizumab)是一种重组人源化选择性抑制C5的单克隆抗体,可以防止C5a释放和膜攻击复合物(membrane attack complex,MAC)的形成。Rosenblad和Ring团队已分别将依库珠单抗用于两名患有进行性IgAN的年轻患者^[26-27]。两名患者均在激素及免疫抑制剂等治疗无效的情况下开始使用依库珠单抗进行抢救性治疗,用药后发现蛋白尿或肾功能的改善,但在停药后病情迅速恶化。研究人员推测补体抑制剂在疾病过程中的应用可能太晚,无法成功抑制不可逆转的肾脏病变进展。依库珠单抗对于治疗IgAN的有效性还有待进一步的验证。另外,Zhang等^[28]通过仙台病毒诱发的IgAN小鼠模型发现C3a受体(C3a receptor,C3aR)/C5a受体(C5a receptor,C5aR)基因敲除小鼠的蛋白尿减少,肾小球C3和IgA沉积减少,肾脏组织学病变得到改善,而且C3aR和C5aR的缺乏均能显著抑制肾脏肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1,MCP-1)的表达。这一研究结果表明以C3aR/C5aR为靶点的药物治疗在IgAN中是有希望的,但未观察到与对照组小鼠之间肾功能的差异。

OMS721是一种抗甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶2(MASP-2)的单克隆抗体,不对经典补体激活途径产生干扰。在前期实验中已经证实其可以显著降低4例IgAN患者的24h尿蛋白,并且随着给药时间的不同,不同程度的降低了8例IgAN患者的24h尿蛋白^[29]。目前该药物正在进行III期的双盲、随机和安慰剂对照研究(NCT0330833),进一步评估其对IgAN患者的安全性和有效性。针对补体旁路途径B因子的抑制剂Iptacopan(LNP023)也正在原发性IgAN患者中开展多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行分组的III期研究(NCT04578834),通过观察尿蛋白肌酐比值和估计肾小球滤过率的变化评估LNP023治疗IgAN安全性和有效性。另外,C5aR抑制剂Avacopan(CCX168)、长效C5抑制剂ALN-CC5(NCT04564339)和C3激活抑制剂的衍生物APL-2(NCT03453619)都在进行IgAN相关的临床试验,并已证明Avacopan在其他补体介导的疾病如ANCA相关性血管炎中的有效性^[30]。当前补体途径参与IgAN发病机制的观点已经建立,仍需进一步明确补体激活的机制以及对肾小球炎症和损伤的程度。补体激活标志物可以识别IgAN患者可能进展为严重肾损害的时机,补体抑制剂则可能成为预防和减轻IgAN肾小球损伤的有效方法。

2.2 RNA相关的治疗 Serino等^[31]发现,IgAN中外周血单核细胞的两个miRNA分子let7b和miR-148b的上调,可以调节N-乙酰半乳糖基转移酶2(GALNT2)和C1半乳糖基转移酶1(C1GALT1)的活性导致IgA1分子中GalNAc和Gal的缺失,这一发现提示miRNA的治疗潜力。进一步研究表明,联合检测let7b和miR-148b可以区分IgAN患者和健康人以及其他形式的原发性肾小球肾炎(如微小病变型肾病、膜性肾病和局灶节段性肾小球硬化)患者,对于预测IgAN的发生可能是一种

新的、可靠的、无创的检测方法。

此外,miRNA还可以通过调节炎症细胞因子的释放在IgAN的发病过程中发挥重要作用。循环免疫复合物的沉积可以激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和NF- κ B活性,进而促进TNF- α 和IL-6等炎症细胞因子的表达,最终导致致病性细胞反应。p38 α MAPK是p38 MAPK信号通路中的主要参与者,可通过对外界刺激(如应激和炎症细胞因子)的反应来诱导炎症;p65是NF- κ B家族的核心成员,在炎症激活中起中心作用,可能作用于p38 MAPK通路的下游。降低p38 α MAPK和p65的水平可以有效地抑制炎症反应以延缓IgAN的进展。在最近的一项研究中,研究者将载有p38 α MAPK和p65的小干扰RNA(siRNA;类似于miRNA)肾小球靶向脂质体纳米粒成功导入IgAN小鼠体内,有效沉默了p38 α MAPK和p65基因,并最终减轻了小鼠模型中的蛋白尿、肾脏炎症和细胞外基质过度沉积,延缓了肾脏纤维化进程^[32]。尽管该研究发现脂质体siRNA共传递系统在体外和体内均显示出低毒性,但对于miRNAs抑制剂治疗IgAN必须要注意,每个miRNAs都有可能调节成百上千的转录物,因此,miRNAs特异性治疗必须谨慎进行,尽量减少与IgAN无关的转录物的意外抑制和可能由此产生的“非靶点”效应。

3 其他靶向治疗方法

脾脏酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase,SYK)抑制剂Fostamatinib不能有效减低IgAN患者的蛋白尿^[33]。蛋白酶抑制剂硼替佐米可以减少部分IgAN患者的蛋白尿,但无法确定这种变化是硼替佐米还是自发缓解导致的^[34]。值得注意的是,IgAN患者的聚糖特异性IgG抗体具有诱导系膜细胞增殖的生物学效应,而且系膜IgG沉积与IgAN患者出现严重的临床表现和不良预后有关^[35]。在生物标志物方面,IgG较Gd-IgA1检测效果更好,灵敏度为89%,特异度为92%^[36]。所以,Gd-IgA1聚糖特异性抗体IgG有望成为未来研究IgAN靶向治疗的重要突破口。

4 总结与展望

当前,针对传统免疫抑制剂和新型靶向抑制剂的高质量随机对照试验正在开展和进行,但是关于IgAN免疫机制的研究并不完善,有时甚至是相互矛盾的。对于Gd-IgA1的起源和形成过程、Gd-IgA1免疫复合物如何与肾小球细胞相互作用导致损伤、IgAN中发现的从明显的免疫耐受到终末期肾脏病的肾小球反应谱等问题还缺乏足够清楚的认识,一定程度上限制了IgAN特异性靶向治疗策略的发展。相信未来随着对IgAN发病机制的深入了解,新兴的治疗方法有望成为现实。

参考文献

- [1] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4):677-686.
- [2] Novak J, Barratt J, Julian BA, et al. Aberrant glycosylation of the IgA1 molecule in IgA nephropathy [J]. Semin Nephrol, 2018, 38(5):

- 461-476.
- [3] Maixnerova D, Tesar V. Emerging modes of treatment of IgA nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9064.
- [4] Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4):1044-1052.
- [5] Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(9):833-843.
- [6] Haniuda K, Gommerman JL, Reich HN. The microbiome and IgA nephropathy [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5):649-656.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(5):725-731.
- [10] Chang S, Li XK. The role of immune modulation in pathogenesis of IgA nephropathy [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:92.
- [11] Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy [J]. *Medicine*, 2016, 95(11):e3099.
- [12] Zheng NY, Fan JJ, Wang B, et al. Expression profile of BAFF in peripheral blood from patients of IgA nephropathy: correlation with clinical features and *Streptococcus pyogenes* infection [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):1925-1935.
- [13] 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.
- [14] Davidson A. The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(4):295-302.
- [15] Yeo SC, Liew A, Barratt J. Emerging therapies in immunoglobulin A nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(11):788-800.
- [16] 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.
- [17] Hansen AL, Reily C, Novak J, et al. Immunoglobulin A glycosylation and its role in disease [J]. *Exp Suppl*, 2021, 112:433-477.
- [18] Perše M, Večerić-Haler Ž. The role of IgA in the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6199.
- [19] Long SN, Phan E, Vellard MC. The expression of soluble and active recombinant *Haemophilus influenzae* IgA1 protease in *E. coli* [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010:253983.
- [20] Lamm ME, Emancipator SN, Robinson JK, et al. Microbial IgA protease removes IgA immune complexes from mouse glomeruli in vivo: potential therapy for IgA nephropathy [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(1):31-36.
- [21] Wang L, Li XY, Shen HC, et al. Bacterial IgA protease-mediated degradation of agIgA1 and agIgA1 immune complexes as a potential therapy for IgA Nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30964.
- [22] Lechner SM, Abbad L, Boedec E, et al. IgA1 protease treatment reverses mesangial deposits and hematuria in a model of IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9):2622-2629.
- [23] Poppelaars F, Faria B, Schwaeble W, et al. The contribution of complement to the pathogenesis of IgA nephropathy: are complement-targeted therapies moving from rare disorders to more common diseases? [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20):4715.
- [24] Paunas TIF, Finne K, Leh S, et al. Glomerular abundance of complement proteins characterized by proteomic analysis of laser-captured microdissected glomeruli associates with progressive disease in IgA nephropathy [J]. *Clin Proteomics*, 2017, 14:30.
- [25] le Stang MB, Gleeson PJ, Daha MR, et al. Is complement the main accomplice in IgA nephropathy? From initial observations to potential complement-targeted therapies [J]. *Mol Immunol*, 2021, 140:1-11.
- [26] Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(11):2225-2228.
- [27] Ring T, Pedersen BB, Salkus G, et al. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum? [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(5):489-491.
- [28] Zhang Y, Yan X, Zhao T, et al. Targeting C3a/C5a receptors inhibits human mesangial cell proliferation and alleviates immunoglobulin A nephropathy in mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(1):60-70.
- [29] 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.
- [30] Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7):599-609.
- [31] Serino G, Pesce F, Sallustio F, et al. In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3):683-692.
- [32] Wang YF, Wu QS, Wang JD, et al. Co-delivery of p38 α MAPK and p65 siRNA by novel liposomal Glomerulus-targeting nano carriers for effective immunoglobulin a nephropathy treatment [J]. *J Control Release*, 2020, 320:457-468.
- [33] Markham A. Fostamatinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(9):959-963.
- [34] 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.
- [35] Zhao YF, Zhu L, Liu LJ, et al. Pathogenic role of glycan-specific IgG antibodies in IgA nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):301.
- [36] Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e98081.