

IgA 肾病靶向治疗研究进展

方霄宇¹ 贾利敏^{2*}

1 承德医学院 2 沧州市人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10080

[摘要] IgA肾病(IgAN)是中国最常见的原发性肾小球疾病,也是导致终末期肾病的主要原因之一,目前没有特效治疗方法,临床上大多以支持疗法和免疫抑制疗法为主,但治疗作用局限,且毒副作用较大。近年来,随着对IgAN发病机理的深入研究,出现了许多针对发病机理的靶向新药。此类靶向新药有助于降低IgAN发展为慢性肾衰竭的可能性。以下是对IgA肾病靶向治疗新进展的综述。

[关键词] IgA肾病; 靶向药物; 治疗

中图分类号: R586 **文献标识码:** A

Research progress on targeted therapy for IgA nephropathy

Xiaoyu Fang¹ Limin Jia^{2*}

1 Chengde Medical College 2 Cangzhou People's Hospital

[Abstract] IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerular disease in China and one of the main causes of end-stage renal disease. Currently, there is no specific treatment method, and supportive therapy and immunosuppression are mostly used in clinical practice. Therapy is the main approach, but its therapeutic effect is limited and has significant toxic side effects. In recent years, with the in-depth study of the pathogenesis of IgAN, many targeted new drugs targeting the pathogenesis have emerged. This type of targeted new drug can help reduce the likelihood of IgAN developing into chronic kidney failure. The following is a review of new advances in targeted therapy for IgA nephropathy.

[Key words] IgA nephropathy; Targeted drugs; treatment

IgA肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)的病理变化主要集中在肾小球内。IgA与补体成分C3以及其他免疫球蛋白的沉积,形成免疫复合物,这些免疫复合物的沉积会引发一系列炎症反应,最终导致肾小球滤过功能受损,引起蛋白尿、血尿等临床表现。有20%-30%的IgA肾病患者在被确诊后的10-20年内会转变为终末期肾病^[1]。因此新药研发是临床上的迫切需求。本文综述了有关IgA肾病靶向治疗药物的最新进展。

1 针对补体活化的靶向药物

IgA肾病的病理特征体现在系膜区域显著积聚的C3补体成分与IgA免疫球蛋白的沉积上。IgAN病患在其肾脏组织中有多个补体成分呈阳性,如MASP、Bb、C4d、C3c、C1q等^[2]。补体成分激活导致机体发生免疫应答,从而影响了细胞代谢及功能。IgAN病患的尿液中有多种补体成分被激活^[3]。这些研究均表明,补体活化在IgAN发病和肾脏损害进程中发挥重要作用。因此,针对补体的靶向治疗是如今探索的热点,研究重点关注的补体成分包括凝集素途径及替代途径。

1.1 MASP-2抗体

在补体系统的凝集素活化途径中,血浆内的甘露聚糖结合

凝集素(MBL)首先识别并结合至病原体表面的特定糖类结构,随后促进了MBL与甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-1(MASP-1)的相互作用,进而引发一系列级联反应,最终激活甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2),实现补体系统的进一步活化与级联放大效应。OMS721,是一款针对MASP-2的人源化单克隆抗体,其特异性地与目标分子结合,从而调控补体系统的凝集素活化途径。OMS721采用抑制MASP-2的方法来治疗由补体凝集素途径引发的疾病。美国肾脏病学会发布的一项数据表明,OMS721对54例IgAN治疗31周后,治疗组尿蛋白下降至61%,肾小球滤过率(eGFR)均保持稳定且未发生严重不良反应。这一发现证实了OMS721的治疗方法是安全的,它不仅有效地减少蛋白尿的发生,还有助于维护肾脏功能的稳定性。

1.2 B因子抑制剂

在补体系统的替代激活途径中,B因子扮演着举足轻重的角色,它是该途径启动与放大的关键分子之一。LNP023属于一种口服小分子选择性B因子抑制剂,可以阻断替代途径中C3和C5转化酶的活性,从而抑制经典途径及凝集素途径以及替代途径的放大。Zhang H等评估了LNP023在IgAN患者治疗中的有效性及安全

性,经过90天的LNP023治疗后,与安慰剂组相比,在120天后,尿蛋白水平较安慰剂组下降了40%,这表明LNP023组具有持续的抗蛋白尿效果^[4]。

2 针对B淋巴细胞的靶向药物

循环中的半乳糖缺陷型IgA1 (Gd-IgA1) 水平的升高是IgA肾病的始动因素,B细胞构成了Gd-IgA1生成的基础。在IgA肾病的形成和进展中,B细胞被多种天然免疫信号激活,如B细胞激活因子(BAFF)、增殖诱导配体(APRIL)^[5]。因此,针对B细胞的靶向药物疗法已成为肾病研究领域的热门话题。

2.1 BAFF/APRIL抑制剂

2.1.1 VIS649

B细胞的成长和生存是基于BAFF和APRIL的。BAFF和APRIL已被确证与IgA肾病的发病有关^[6]。因此,VIS649,作为一种针对APRIL设计的人源化单克隆抗体,通过特异性地结合人类APRIL分子,有效抑制了由APRIL介导的B细胞活化过程。一项II期临床试验给予155例IgA肾病患者VIS649或安慰剂,治疗12个月时,VIS649患者血清IgA及Gd-IgA1较基线下降65%^[7]。这进一步印证了VIS649在IgA肾病治疗中作为潜在药物的重要性。

2.1.2 阿他西普

阿他西普是一种人类的重组融合蛋白,它能够单独或同时抑制BAFF和 APRIL,阻止它们与各自的受体结合,进而阻止下游信号通路的激活,从而减少B细胞数量,达到缓解IgAN的目的。在II期的一项研究中^[8],16名IgAN患者被按照1:1:1的比例随机分配至25mg、75mg阿他西普治疗组及安慰剂组。阿他西普治疗组从24周可有尿蛋白减少,阿他西普组肾功能稳定。所有病例均无其他不良反应发生。阿他西普为IgAN的治疗方法提供了宝贵的早期证据。另外还有泰它西普是我国独立开发的新药,也是BAFF和APRIL的双靶点抑制剂,在我国已经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期试验。

2.2 B细胞耗竭剂

利妥昔单抗(RTX)是一种被广泛使用的单克隆抗体,它能够特异性地与B细胞表面的CD20单抗结合,从而对CD20阳性B细胞造成杀伤,导致B细胞的消耗,从而降低Gd-IgA1循环水平以及抗Gd-IgA1自身抗体的生成^[9],因此,消耗产生抗体的B细胞可能是IgAN的一种潜在治疗方法。

3 与肠道相关的靶向药物

在IgAN患者中,Peyer斑的黏膜B淋巴细胞是Gd-IgA1的主要生成区域。Gd-IgA1分子与相应抗体相结合,会形成潜在有害的免疫复合物,沉积在肾小球系膜区,导致一系列炎症反应。因此,通过局部免疫抑制黏膜B淋巴细胞活化和Peyer斑增殖,可有效抑制Gd-IgA1的产生,进而减缓后续的病理生理变化,有助于改善患者的预后情况。另外IgAN患者的肠道微生物群落的变化与IgAN的临床表现有着紧密的联系。微生物的感染可能会对多种自体免疫反应产生影响。肠道菌群通过调节宿主免疫系统来维持正常状态。一项于2021年发布的、聚焦于肠道微生物群全基因组关联性的研究,深入剖析并揭示了9种独特的基因变异类型,

这些变异与IgA肾病(IgAN)的易感性之间存在显著关联。这些基因在正常人群中不存在差异,但随着个体或环境应激增加而升高。IgAN的发病年龄、Gd-IgA1的水平、血尿以及进展到慢性肾病晚期的风险,都与肠道菌群的变异有关。这些结果表明肠道菌群是决定疾病预后及药物治疗效果的关键因素之一。这意味着,调整肠道中的菌群结构可能对IgAN病患是有利的。^[10]

3.1 TRF-布地奈德(Nefecon)

Nefecon是一款新型的肠内靶向释放皮质类固醇的药物制剂,能够将药物输送到高度集中的回肠远端区域Peyer斑高度集中的回肠远端区域,通过局部给药的方式,可以显著降低口服皮质类固醇激素可能引发的全身性不良反应。根据SMERUD等人^[11]的一项研究报告指出,IgAN患者在接受Nefecon 8mg/d,为期6个月的治疗后,其尿蛋白水平明显下降,血肌酐略有下降,而eGFR也有所上升。该药成为第1个美国食品药品监督管理局批准治疗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,包括高血压、抽筋、痤疮和头痛,这些需要在治疗过程中注意。

3.2 利福昔明

利福昔明,作为一种非吸收性的口服抗生素,其作用机制独特,它能特异性地与细菌的RNA聚合酶的 β 亚基结合,进而有效阻断细菌RNA的合成过程。这一特性使得利福昔明在应用中能够积极促进肠道微生物群的正向调整,对宿主产生有益影响。近年来,随着人们对利福昔明非特异性作用机制的认识不断深入,它已成为一个重要的免疫增强剂和抗肿瘤药物。利福昔明能够积极促进肠道微生物群的正向调整,对宿主产生有益影响。近年来,利福昔明非特异性作用机制的认识不断深入,一项研究结果表明,利福昔明能够通过降低小鼠体内B细胞活化因子(BAFF)和血清 IgA1的水平来有效降低尿蛋白水平,这表明利福昔明可能在IgAN的治疗中发挥重要作用^[12]。

4 总结与展望

近年来,IgA肾病发病机制不断被发现,越来越多的靶向药物被发现可以改善IgAN患者的症状及预后。本文中,我们归纳了几种对IgAN具有积极作用的药品。这批新型药物有潜力降低患者肾功能衰竭的可能性,从而为IgA肾病的治疗开启一个新的黄金时代。

[参考文献]

- [1]Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, Lee HY. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience.Nephrol Dial Transplant. 2009 Aug; 24(8): 2406-10.
- [2]Wei M, Guo WY, Xu BY, Shi SF, Liu LJ, Zhou XJ, Lv JC, Zhu L, Zhang H. Collectin11 and Complement Activation in IgA Nephropathy.Clin J Am Soc Nephrol.2021Dec;16(12):1840-1850.
- [3]Wang D, Wu C, Chen S, Li Y, Wang L, Zhang Y, Li G. Urinary

complement profile in IgA nephropathy and its correlation with the clinical and pathological characteristics. *Front Immunol*.2023 Mar20;14:1117995.

[4]Rizk DV, Rovin BH,Zhang H,Kashihara N, Maes B, Trimarchi H, Perkovic V, Meier M, Kollins D, Papachristofi O, Charney A, Barratt J. Targeting the Alternative Complement Pathway With Iptacopan to Treat IgA Nephropathy: Design and Rationale of the APPLAUSE-IgAN Study. *Kidney Int Rep*.2023Feb9;8(5):968–979.

[5]Samy E, Wax S, Huard B, Hess H, Schneider P. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases.*Int Rev Immunol*. 2017 Jan 2; 36(1):3–19.

[6]Mathur M, Barratt J,Suzuki Y.Safety,Tolerability,Pharmacokinetics,and Pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL–Neutralizing IgG2 Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers. *Kidney Int Rep*.2022 Feb 8;7(5):993–1003.

[7]Williams CEC, Lamond M. A narrative review of potential drug treatments for nephritis in children with IgA vasculitis (HSP).*Clin Rheumatol*.2023 Dec;42(12):3189–3200.

[8]Stefan G,Mircescu G.Hydroxychloroquine in IgA nephropathy:a systematic review.*Ren Fail*.2021Dec;43(1):1520–1527.

[9]Hartono C,Chung M,Perlman AS.Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2018 Mar11;3(4):861–866.

[10]Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, Békássy Z, Sartz L, Karpman D. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *PediatrNephrol*. 2014 Nov; 29(11): 2225–8.

[11]Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pahlsson P, Fellström B. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria.*Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct;26(10):3237–42.

[12]Di Leo V, Gleeson PJ, Sallustio F, Bounaix C, Da Silva J, Loreto G, Ben Mkaddem S, Monteiro RC. Rifaximin as a Potential Treatment for IgA Nephropathy in a Humanized Mice Model.*J Pers Med*.2021Apr16;11(4):309.

作者简介:

方霄宇(1999--),女,汉族,河北省邯郸市人,研究生在读,从事肾脏病方向研究。

*通讯作者:

贾利敏(1977--),女,汉族,河北省沧州市人,研究生,主任医师,从事肾脏病方向研究。