·综 述·

IgA 肾病诊断和治疗进展

阮一平，洪富源*
（福建省立医院肾内科，福建省医科大学省立临床医学院，福州 350001）

摘要：IgA 肾病是一种常见的原发性肾小球肾炎，肾活检是诊断 IgA 肾病的金标准，近年来出现的一些新的诊断标志物和新型治疗药物为疾病的诊断和治疗提供了新思路。目前尚缺乏特异性免疫抑制治疗方案。本文综述 IgA 肾病的诊断和治疗新进展。

关键词：IgA 肾病；诊断；治疗
中图分类号：R692；R44；R979.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2018)02-0080-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.002

Progress of the diagnosis and treatment for IgA（immunoglobin A）nephropathy

RUAN Yi-ping, HONG Fu-yuan*
(*Department of Nephrology, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China*)

Abstract: IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis. Renal biopsy remains the definitive diagnostic method of IgA nephropathy. Recently, the development of new diagnostic markers and therapeutic drugs provide some new ideas for the diagnosis and treatment of IgA nephropathy. There is still a lack of specific immunosuppressive therapy. This review describes the progress of IgA nephropathy diagnosis and its treatment.

Key words: IgA nephropathy; diagnosis; treatment

IgA 肾病临床表现多样，包括血尿、蛋白尿、高血压和肾功能不全等。随着对 IgA 肾病发病机制的深入了解以及众多临床研究的开展，一些 IgA 肾病的生物标志物如血清半乳糖缺乏的 IgA1(Gd-IgA1)、微小核糖核酸（miRNA）以及尿液蛋白质组等陆续被发现。IgA 肾病患者如仅为轻微尿检异常，其血压及肾小球滤过率（GFR）正常，患者预后良好，定期随访即可；对于不仅表现为轻微尿检异常还存在其他异常的患者，其治疗可使用肾素 - 血管紧张素系统（RAS）阻断剂联合降血脂药物、限制钠盐摄入和戒烟等非免疫抑制治疗，同时避免非甾体类抗炎药物和其他肾毒性药物等的摄入，其他非免疫治疗还包括使用鱼油和抗凝药物和扁桃体切除和降压治疗等[1]。目前尚缺乏针对 IgA 肾病的特异性免疫抑制治疗方案。近年来出现的一些新的诊断标志物和治疗药物为疾病的诊断和治疗提供了新思路。本文综述 IgA 肾病的诊断和治疗新进展。

收稿日期：2017-10-11；**修回日期**：2017-12-07
作者简介：阮一平，主治医师，主要研究方向为原发性肾小球疾病。
通信作者：洪富源，主任医师，硕士生导师，主要研究方向原发性肾小球疾病和肾脏病替代治疗。
基金项目：福建省临床重点专科建设项目(编号：闽卫医政函[2017]739)。

1 IgA 肾病的诊断

目前尚未发现任何可靠的实验室检查指标可用于诊断 IgA 肾病。初步的实验室检查结果可协助判断是否有肾活检的必要，但最终确诊仍需进行病理检查。

1.1 尿常规和肾功能

尿液检查可为 IgA 肾病诊断提供初步线索，镜下发现异形红细胞和红细胞管型则提示肾小球病变。单纯血尿并不是 IgA 肾病特有的表现，还可见于遗

传性肾病（X 连锁 Alport 综合征）和薄基底膜肾病（良性家族性血尿）。IgA 肾病尿蛋白测量可通过 24 h 尿蛋白定量或某个时间点尿蛋白肌酐比值来评估。大多数 IgA 肾病患者可通过检测内生肌酐清除率或每 6 个月测定一次肾小球滤过率估计值（eGFR）来评估肾功能。IgA 肾病患者中 eGFR ＜ 60 ml/(min·1.73 m^2) 者预后较 eGFR 正常者差，但也有部分合并轻至中度肾损伤的患者肾功能检查仍提示正常，尤其是经 RAS 阻断剂治疗的患者。IgA 肾病的预后也可通过肾脏的组织学损伤程度评估。研究发现，GFR 下降速率与肾小球硬化程度和肾小管萎缩 / 间质纤维化程度相关，且系膜增生和肾小管萎缩 / 间质纤维化是影响肾脏预后的危险因素之一 [2-3]。

1.2 血清 IgA

大约 33% ～ 50% 的 IgA 肾病患者血清总 IgA 升高，但用于诊断 IgA 肾病缺乏敏感性和特异性，不能作为 IgA 肾病的特异性生物标志物，也不能用于评估疾病的预后和疾病进展。Gd-IgA1 及其自身抗体可作为诊断 IgA 肾病的生物标志物。研究显示，体内 Gd-IgA1 水平对美国白种人散发性 IgA 肾病有一定诊断价值，特异性达 90%，敏感性达 76%[4]。Gharavi 等 [7] 在小型家族性 IgA 肾病队列中观察到所有患者血清 Gd-IgA1 水平均升高，在亲属和与该家族婚配的成员中 Gd-IgA1 水平升高率分别为 47% 和 5%，而在散发性 IgA 肾病患者和他们的亲属中，Gd-IgA1 水平升高者分别占 78% 和 25%。Tam 等 [5] 针对汉族人群的研究也发现，散发性 IgA 肾病患者较家族性 IgA 肾病患者血清 Gd-IgA1 水平更高，肾脏病理改变更严重。由此推测，散发性 IgA 肾病患者、家族性 IgA 肾病患者及其亲属的血清 Gd-IgA1 水平均高于健康人群。此外，研究发现，经校正年龄、性别和家系后，Gd-IgA1 遗传率为 76%[6]。血清 Gd-IgA1 水平升高虽不直接致病，但 Gd-IgA1 水平升高可导致抗多聚糖抗体产生并形成免疫复合物引起 IgA 肾病的发生。有研究显示，抗多聚糖抗体有望成为诊断 IgA 肾病的生物标志物 [7-9]。

1.3 其他标志物

尿液生长因子和细胞因子用于 IgA 肾病预测仍处于研究阶段。单核细胞趋化蛋白 -1（MCP-1）、白介素 -2、白介素 -8 和表皮生长因子等用于预测疾病预后具有一定潜在价值 [10]。IgA 肾病患者的血液及尿液中 miRNA 和蛋白水平可作为诊断性生物标志物 [11]。尿液血管紧张素原是评价肾脏 RAS 活性的重要指标，其分泌量与肾功能相关 [12]。尿液补体因子 H 与 IgA 肾病活动程度密切相关 [13]。新月体型 IgA 肾病患者尿液中 IgG 与肾小球病变程度相关，并能够预测疾病预后 [14]。此外，尿液中 IgA 水平与患者组织学病变程度和尿蛋白含量相关，并可能成为评价肾脏病变的生物学标记。此外，通过免疫组化定量尿足细胞或其碎片也可用于评估 IgA 肾病进展。有潜力的生物标志物还有调节基因表达的 miRNA。Serino 等 [15] 发现 miRNA-148b 的表达以 *C1GALT1* 基因为潜在靶点，IgA 肾病患者体内 *C1GALT1* 表达较健康人群更低，与 miRNA-148b 表达呈负相关。此外，miRNA let-7b 和 miRNA-148b 作为 miRNA 生物标志物可用于诊断原发性 IgA 肾病 [16]。

2 IgA 肾病的治疗

2.1 常规治疗

RAS 阻断剂常用于治疗合并蛋白尿的 IgA 肾病。一项纳入 11 项随机临床研究、585 例患者的 Meta 分析显示，IgA 肾病接受血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）治疗，可保护肾脏并降低尿蛋白含量 [1]。相对于其他干预措施，降压药物尤其是 ACEI 和 ARB 类药物治疗 IgA 肾病可显著降低尿蛋白含量，缓解病情 [17]。阿利吉仑是口服直接肾素抑制剂，可以完全抑制 RAS，而 ACEI 或 ARB 治疗可能导致血浆肾素水平升高。目前有两项来自中国香港地区的研究证实，阿利吉仑与 ACEI 或 ARB 联合治疗 IgA 肾病，可降低蛋白尿含量 [18-19]。但该药长期使用对疾病预后的影响尚无报道。2012 年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）肾小球肾炎临床实践指南（以下简称 KDIGO 指南）

中肯定了 ACEI 或 ARB 的重要地位，并推荐每日尿蛋白＜ 1 g 的患者，血压应控制在 130/80 mmHg 以内，而每日尿蛋白≥ 1 g 的患者血压应控制在 125/75 mmHg 以内 [20]。

鱼油包含 ω-3 多不饱和脂肪酸，可通过减少炎症细胞因子和类花生酸从而减轻肾脏炎症反应 [21]。一项纳入 106 例 IgA 肾病患者的多中心研究结果显示，尽管鱼油治疗组体内肌酐增加超过 50% 的患者较少，但后续研究发现，鱼油并不能显著降低尿蛋白含量 [22-23]。但也有研究发现，与 RAS 阻断剂单药治疗相比，RAS 阻断剂联合多不饱和脂肪酸可更好地控制蛋白尿 [24]。因此，2012 年 KDIGO 指南建议，对于经过 3 ～ 6 个月优化支持治疗（包括 ACEI/ARB 以及血压控制）后每日尿蛋白仍＞ 1 g 的患者，可考虑选用鱼油治疗，但是对使用该种疗法后肾功能的远期获益仍不明确 [20]。

2.2 免疫抑制治疗

2.2.1 糖皮质激素

糖皮质激素目前仍是中重度持续性蛋白尿（每日尿蛋白＞ 0.5 ～ 1.0 g，持续 3 个月以上）患者的治疗选择之一。一项纳入 9 项随机对照试验（536 例每日尿蛋白＞ 1 g 且肾功能正常的 IgA 肾病患者）的 Meta 分析表明，短期大剂量使用糖皮质激素治疗有显著的肾脏保护作用，但长期低剂量使用却并无此作用 [25]。2012 年，KDIGO 指南推荐，每日尿蛋白持续＞ 1 g 且 GFR ＞ 50 ml/(min·1.73 m^2) 的 IgA 肾病患者除接受 ACEI/ARB 类药物控制血压的治疗外，还应接受 6 个月的糖皮质激素治疗 [20]。但针对 GFR 为 30 ～ 50 ml/(min·1.73 m^2) 的 IgA 肾病患者的临床研究较少。欧洲回顾性 VALIGA 队列研究显示，与仅接受 RAS 阻断剂治疗组相比，接受 RAS 阻断剂联合糖皮质激素治疗组患者尿蛋白含量降低，肾功能下降速率减慢，肾脏存活率较高；同时，对于 GFR ＜ 50 ml/(min·1.73 m^2) 的 IgA 肾病患者，治疗后尿蛋白含量显著降低，效果明显；同时，研究还发现糖皮质激素的延续效应，即短期糖皮质激素治疗（≤ 6 个月）后疗效可维持一段较长的时间（中位随访时间为 4.7 年）[26]。但是，该研究也存在一些问题，比如研究性质是回顾性研究、研究时使用糖皮质激素剂量范围不明确、频繁联合免疫抑制剂治疗、可能有潜在的不可测量因素和选择性偏倚等。

德国 STOP-IgAN 研究 [27] 纳入经 6 个月支持治疗（使用 RAS 阻断剂控制血压＜ 125/75 mmHg）后 GFR ＞ 30 ml/(min·1.73 m^2) 且每日尿蛋白＞ 0.75 g 的 IgA 肾病患者，所有患者分为继续接受支持治疗组和支持治疗联合免疫抑制剂治疗组，其中联合免疫抑制剂治疗方案为：如果 eGFR 为 60 ～ 89 ml/(min·1.73 m^2) 则单用糖皮质激素治疗；如果 eGFR 为 30 ～ 59 ml/(min·1.73 m^2) 则先给予环磷酰胺治疗 3 个月之后给予硫唑嘌呤治疗，结果显示，与继续支持治疗组相比，联合免疫抑制剂治疗组临床缓解率高，但两组年 eGFR 下降水平无明显差异；12 个月时，联合免疫抑制剂治疗组平均尿蛋白含量低于继续支持治疗组，但 36 个月时，两组平均尿蛋白含量相同，提示，在强化支持治疗基础上联合免疫抑制剂治疗未能改善患者预后。该研究结果也存在一些争议，如研究缺乏基于患者病理的分析，大剂量免疫抑制剂治疗对更高慢性肾脏病分期患者是否有益，以及治疗过程中出现短期蛋白尿减少是否可延缓疾病进展等均有待明确。TESTING 研究是一项大型国际性多中心双盲随机对照临床研究，旨在评价糖皮质激素治疗 IgA 肾病的临床疗效，纳入 eGFR 为 20 ～ 90 ml/(min·1.73 m^2) 的患者，研究过程中，其中 262 例汉族 IgA 肾病患者由于不良反应显著增加而提前终止治疗，但其他患者接受糖皮质激素治疗后可显著降低发生复合终点［eGFR 下降、终末期肾脏病（ESRD）以及死亡的风险］，同时减少尿蛋白含量 [28]。但该研究纳入患者 eGFR 较低，未来Ⅱ期 TESTING 研究将纳入更多人种，比较更低剂量糖皮质激素和安慰剂之间的疗效，疗效有待进一步验证。

2.2.2 环磷酰胺

IgA 肾病患者中如出现肾功能快速恶化者病程进展较快，病理上表现为肾小球新月体形成，可称为新月体型 IgA 肾病。国外研究显示，糖皮质激素联合环磷酰胺的治疗方案对于新月体型 IgA 肾病有一定疗效 [29-30]。国内一项纳入 8 家医院共 113 例受试者的研究表明，糖皮质激素冲击联合环磷酰胺治疗方案可降低新月体型 IgA 肾病进展至 ESRD 的风险 [31]。2012 年 KDIGO 指南建议，新月体型 IgA 肾病患者可接受糖皮质激素和环磷酰胺治疗 [28]。

2.2.3 麦考酚酸酯

麦考酚酸酯用于亚裔 IgA 肾病患者可明显缓解病情，有研究显示，与激素治疗相比，每日尿蛋白＞ 2 g 的 IgA 肾病患者，接受麦考酚酸酯治疗后患者蛋白尿和血脂水平得到显著改善 [1]。另一项研究纳入了 40 例经过 RAS 阻断剂治疗后仍持续每日尿蛋白＞ 1 g 且合并轻度肾小管间质损伤的 IgA 肾病患者，接受麦考酚酸酯治疗 6 个月，患者尿蛋白含量显著减少，随访 6 年发现，与单用 RAS 阻断剂相比，接受麦考酚酸酯治疗可明显改善肾脏预后 [32-33]。此外，有研究对比糖皮质激素治疗基础上使用麦考酚酸酯和环磷酰胺治疗 IgA 肾病的疗效，结果显示，使用麦考酚酸酯治疗组病情缓解率更高、尿蛋白含量下降程度和肾功能改善更显著且不良反应少 [34]。然而，麦考酚酸酯用于治疗白种人群 IgA 肾病的疗效不理想。一项来自比利时的研究纳入了 21 例合并肾功能受损、病变严重且有高血压的 IgA 肾病患者，接受严格限盐和 ACEI 治疗后随机给予高剂量麦考酚酸酯治疗，治疗后随访 3 年病情未好转 [35]。另一项来自美国的研究，纳入患者肾功能较差且均接受 ACEI 或 ARB 治疗，其中 35% 的患者曾使用鱼油治疗，16% 的患者曾接受过糖皮质激素治疗，结果显示，患者接受麦考酚酸酯作为挽救治疗的治疗结局更差 [36]。一项来自美国和加拿大的研究中，纳入的 52 例 IgA 肾病患者均先接受 ACEI 或 ARB 治疗，后联合 ω-3 鱼油治疗 3 个月，对于持续尿蛋白肌酐比升高的患者接受麦考酚酸酯治疗后不能降低尿蛋白含量，且研究提前终止 [37]。但一项来自意大利的研究显示，IgA 肾病患者接受麦考酚酸酯和糖皮质激素治疗 6 个月，可显著减少尿蛋白含量并可逆转肾功能衰竭 [38]。综上所述，关于麦考酚酸酯治疗不同种族的临床研究结论不一致，麦考酚酸酯疗效仍不明确。因此，2012 年 KDIGO 指南并不推荐将麦考酚酸酯用于 IgA 肾病治疗 [20]。

2.2.4 肠溶型布地奈德

肠溶型布地奈德 Nefecon 即布地奈德的缓释剂型，其给药方式是将药物置于患者回盲部的派伊尔结，此种给药方式较少出现全身不良反应。一项纳入 16 例 IgA 肾病患者（患者表现为每日尿蛋白＞ 0.5 g 且肌酐＜ 200 μmol/L）的研究中，患者接受 Nefecon 治疗 6 个月并随访 3 个月，结果显示，该药可使尿蛋白含量减少 23%，eGFR 提高 8%[39]。2012 年 NEFIGAN 研究旨在评价 Nefecon 临床疗效以及安全性，结果显示，Nefecon 联合 RAS 阻断剂可减少 IgA 肾病患者的尿蛋白含量，延缓疾病进展为 ESRD[40]。

2.2.5 其他免疫抑制剂

针对 B 细胞的靶向药物是目前治疗 IgA 肾病的研究方向，但临床疗效并不佳。研究发现，与传统治疗相比，在给予 IgA 肾病患者单次剂量的利妥昔单抗（CD20 单抗）治疗后其尿蛋白含量并未减少 [41]。一项评估利妥昔单抗对进展型 IgA 肾病疗效的临床研究纳入 34 例 IgA 肾病患者，结果显示，利妥昔单抗治疗 12 个月时，患者 B 细胞清除但肾功能未明显改善，且无法减少尿蛋白含量和 Gd-IgA1 水平 [42]。但是，作为 B 细胞激活因子（BAFF）抑制剂 blisibimod 可显著改善系统性红斑狼疮患者的尿蛋白含量 [43]。由此可见，blisibimod 的疗效仍有待进一步验证，目前仍处于临床研究阶段。

硫唑嘌呤用于治疗 IgA 肾病的临床疗效不明确。一项纳入 207 例 IgA 肾病患者的随机研究中，所有患者随机分为单用糖皮质激素治疗组和糖皮质激素

联合硫唑嘌呤治疗组，治疗 6 个月，结果显示，联合组患者病情未缓解，并增加患者的不良反应症状如肝毒性、贫血和胃肠道反应[44]。目前 KDIGO 指南也不推荐硫唑嘌呤用于 IgA 肾病的治疗[20]。

2.3 其他治疗

部分 IgA 肾病患者在上呼吸道感染后继发肉眼血尿和肾功能不全，扁桃体切除作为非免疫治疗的一种，通过切除扁桃体可去除病原体繁殖部位即扁桃体隐窝，以及扁桃体淋巴滤泡。研究发现，IgA 肾病患者的扁桃体 B 细胞内参与 IgA1 糖基化的糖基转移酶基因表达下调，从而导致 IgA1 糖基化缺陷[45]。纳入 7 项非随机化研究（大多来自日本）、共涉及 858 例受试者（其中 534 例接受扁桃体切除手术，另外 324 例未接受手术）的 Meta 分析指出，与单纯接受扁桃体切除或糖皮质激素单药治疗相比，扁桃体切除联合糖皮质激素治疗可获得更高缓解率且长期预后良好[46]。但另一项多中心随机对照研究显示，扁桃体切除联合糖皮质激素治疗与单用糖皮质激素治疗相比，患者血尿和蛋白尿改善程度及患者的临床缓解率均无明显差异[47]。因此，2012 年 KDIGO 指南建议扁桃体切除不推荐用于 IgA 肾病治疗[20]。

3 结语

IgA 肾病临床表现多样，病程可急可缓，预后差异大。目前诊断金标准仍依靠肾脏病理学检查。尿液 miRNA 和蛋白质检测是未来最有前途的新型诊断手段，治疗强调以 ACEI 或 ARB 为基础以控制血压和减少尿蛋白，疗效欠佳可加用鱼油。对于合并明显蛋白尿且肾功能较好者，可加用糖皮质激素，但需要权衡不良反应和获益。对于合并肾功能快速恶化的新月体型 IgA 肾病，可联合环磷酰胺治疗，不推荐麦考酚酸酯、硫唑嘌呤和扁桃体切除治疗。肠溶型布地奈德有望成为新的治疗选择，其疗效明显，不良反应较少；利妥昔单抗的疗效尚未得到临床验证。未来，BAFF 抑制剂的疗效也值得期待，但仍需要更多临床研究支持。

参考文献：

[1] Cheng J, Zhang W, Zhang X H, *et al*. ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(6): 880-888.

[2] Cattran DC, Coppo R, Cook HT, *et al*. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. Kidney Int, 2009, 76(5): 534-545.

[3] Coppo R, Troyanov S, Bellur S, *et al*. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments[J]. Kidney Int, 2014, 86(4): 828-836.

[4] Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, *et al*. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels[J]. Kidney Int, 2007, 71(11): 1148-1154.

[5] Tam KY, Leung JC, Chan LY, *et al*. Macromolecular IgA1 taken from patients with familial IgA nephropathy or their asymptomatic relatives have higher reactivity to mesangial cells *in vitro*[J]. Kidney Int, 2009, 75(12): 1330-1339.

[6] Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, *et al*. Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. Kidney Int, 2011, 80(1): 79-87.

[7] Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, *et al*. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1[J]. J Clin Invest, 2008, 118(2): 629-639.

[8] Suzuki H, Fan R, Zhang Z, *et al*. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1668-1677.

[9] Novak J, Tomana M, Matousovic K, *et al*. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells[J]. Kidney Int, 2005, 67(2): 504-513.

[10] Stangou M, Alexopoulos E, Papagianni A, *et al*. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin a nephropathy[J]. Nephrology (Carlton), 2009, 14(6): 613-620.

[11] Szeto CC, Li PK. MicroRNAs in IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(5): 249-256.

[12] Nishiyama A, Konishi Y, Ohashi N, *et al*. Urinary angiotensinogen reflects the activity of intrarenal renin-

angiotensin system in patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(1): 170-177.

[13] Zhang JJ, Jiang L, Liu G, *et al.* Levels of urinary complement factor H in patients with IgA nephropathy are closely associated with disease activity[J]. Scand J Immunol, 2009, 69(5): 457-464.

[14] Bazzi C, Rizza V, Raimondi S, *et al*. In crescentic IgA nephropathy, fractional excretion of IgG in combination with nephron loss is the best predictor of progression and responsiveness to immunosuppression[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(5): 929-935.

[15] Serino G, Sallustio F, Cox SN, *et al.* Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(5): 814-824.

[16] 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.

[17] Reid S, Cawthon PM, Craig JC, *et al.* Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 16(3): CD003962.

[18] Tang SC, Lin M, Tam S, *et al*. Aliskiren combined with losartan in immunoglobulin A nephropathy: an open-labeled pilot study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(2): 613-618.

[19] Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, *et al*. The safety and short-term efficacy of aliskiren in the treatment of immunoglobulin a nephropathy-a randomized cross-over study[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62736.

[20] Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient[J]. Kidney Int, 2012, 82(8): 840-856.

[21] De Caterina R, Endres S, Kristensen SD, *et al*. n-3 fatty acids and renal diseases[J]. Am J Kidney Dis, 1994, 24(3): 397-415.

[22] Donadio JJ, Bergstralh EJ, Offord KP, *et al.* A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group[J]. N Engl J Med, 1994, 331(18): 1194-1199.

[23] Donadio JJ, Larson TS, Bergstralh EJ, *et al.* A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(4): 791-799.

[24] Ferraro PM, Ferraccioli GF, Gambaro G, *et al.* Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(1): 156-160.

[25] Lv J, Xu D, Perkovic V, *et al.* Corticosteroid therapy in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(6): 1108-1116.

[26] Tesar V, Troyanov S, Bellur S, *et al.* Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(9): 2248-2258.

[27] 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.

[28] 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]. J Am Med Assco, 2017, 318(5): 432-442.

[29] Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1): 142-148.

[30] 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.

[31] Lv J, Yang Y, Zhang H, *et al*. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(12): 2118-2125.

[32] 陈香美, 陈仆, 蔡广研, 等. 麦考酚酸酯治疗 IgA 肾病的随访对照观察[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(12): 796-801.

[33] Tang S, Leung JC, Chan LY, *et al*. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2005, 68(2): 802-812.

[34] Liu X, Dewei D, Sun S, *et al*. Treatment of severe IgA nephropathy: mycophenolate mofetil/prednisone compared to cyclophosphamide/prednisone[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2014, 52(2): 95-102.

[35] Maes BD, Oyen R, Claes K, *et al.* Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study[J]. Kidney Int, 2004, 65(5): 1842-1849.

[36] Frisch G, Lin J, Rosenstock J, *et al.* Mycophenolate mofetil (MMF) *vs* placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(10): 2139-2145.

[37] Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, *et al.* Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and

adults with IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(5): 783-791.

[38] Roccatello D, Rossi D, Marletto F, *et al.* Long-term effects of methylprednisolone pulses and mycophenolate mofetil in IgA nephropathy patients at risk of progression[J]. J Nephrol, 2012, 25(2): 198-203.

[39] Smerud HK, Barany P, Lindstrom 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.

[40] 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.

[41] Sugiura H, Takei T, Itabashi M, *et al.* Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 117(2): c98-c105.

[42] 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.

[43] Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9767): 721-731.

[44] Pozzi C, Andrulli S, Pani A, *et al.* Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(10): 1783-1790.

[45] Inoue T, Sugiyama H, Kitagawa M, *et al.* Abnormalities of glycogenes in tonsillar lymphocytes in IgA nephropathy[J]. Adv Otorhinolaryngol, 2011, 72(1): 71-74.

[46] Wang Y, Chen J, Wang Y, *et al.* A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(6): 1923-1931.

[47] Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, *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.

（责任编辑：雷　玲）

总局提示关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积的风险

(2017-12-06)[2018-02-01] http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1033/218164.html

国家药品不良反应监测中心拟发布《药品不良反应信息通报》，提示关注含钆对比剂重复使用可引起脑部钆沉积的风险。

钆对比剂(GBCA)是一种静脉内注射药物，主要用于磁共振成像(MRI)检查时增强内脏器官、血管和组织的影像质量。

2017年以来，美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)、加拿大卫生部等国外监管机构，相继发布了关于GBCA的安全性信息，提醒在进行多次增强造影MRI扫描后，可能会造成钆在脑部逐渐沉积的风险。三个国家的监管机构均对此采取了相应风险控制措施，EMA建议暂停钆双胺、钆喷酸和钆弗塞胺3种线性静脉注射制剂GBCA的上市，其他几种仍可继续在临床使用，FDA和加拿大确定修改药品说明书，完善相关安全性信息。

国家药品不良反应监测数据显示，未收到与脑部钆沉积相关的不良反应事件报告。国外已发表的研究表明，静脉注射GBCA后，脑部可检测出痕量钆，且线性GBCA给药后检出的浓度比大环类更高。

综上，国家药品不良反应监测中心建议如下：

1. 请医务人员关注国外相关研究发现的GBCA反复使用引起钆在脑部沉积的风险，现有的证据表明，线性和大环类GBCA均会在大脑中发生痕量钆沉积，但线性的沉积量比大环类高。应谨慎使用GBCA，在必须使用的情况下，应使用最低批准剂量，并在重复给药前仔细进行获益风险评估。

2. 患者在涉及使用GBCA的MRI检查中，对个人健康状况存在任何问题时，应询问医务人员。

3. 药品生产企业应当及时更新药品说明书，加大合理用药宣传，同时应加强上市后钆沉积的安全性监测与研究，并及时将相关安全性信息传达给医务人员和患者。