·综 述·

免疫球蛋白 A 肾病非免疫治疗热点药物的应用与进展

梁永利，任璐彤，张丽新，张晓娟，斯日古楞*
（内蒙古自治区人民医院药学部，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：免疫球蛋白 A 肾病（immunoglobulin A nephropathy，IgAN）是全球最常见的原发性肾小球疾病，传统治疗效果欠佳，且存在较多不良反应。近年来，非免疫治疗药物不断涌现，通过多靶点干预突破传统单一机制限制。该文系统综述内皮素受体拮抗剂、钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂及非甾体盐皮质激素受体拮抗剂这 3 类非免疫治疗热点药物的药理学机制、关键临床证据及临床应用，以期为相关药物的临床应用提供参考。

关键词：免疫球蛋白 A 肾病；非免疫治疗；内皮素受体拮抗剂；钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂；非甾体盐皮质激素受体拮抗剂

中图分类号：R692；R589.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2026）05-0462-006

引用：梁永利，任璐彤，张丽新，等. 免疫球蛋白 A 肾病非免疫治疗热点药物的应用与进展[J]. 世界临床药物，2026，47（5）：462-467. DOI：10.13683/j.wph.2026.05.002

Application and progress of hotspot drugs in non-immunotherapy for immunoglobulin A nephropathy

LIANG Yongli, REN Lutong, ZHANG Lixin, ZHANG Xiaojuan, Siri Guleng*
（*Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China*）

Abstract: Immunoglobulin A nephropathy（IgAN） is the most prevalent primary glomerular disease worldwide. Traditional treatments have shown poor efficacy and are associated with numerous adverse reactions. Currently, the continuous emergence of non-immunosuppressive therapeutic drugs has broken the limitations of traditional single-mechanism approaches through multi-target intervention. This article systematically reviewed the pharmacological mechanisms, key clinical evidence, and clinical applications of three hot-spot non-immunosppressive therapeutic drugs such as endothelin receptor antagonists, sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors, and non-steroidal glucocorticoid receptor antagonists, in order to provide a reference for the clinical application.

Key words: immunoglobulin A nephropathy; non-immunosuppressive therapy; endothelin receptor antagonist; sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor; non steroidal mineralocorticoid receptor antagonists

免疫球蛋白A肾病（immunoglobulin A nephropathy，IgAN）是全球最常见的原发性肾小球疾病，也是导致青壮年终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的常见病因[1]。IgAN 临床症状多为血尿、蛋白尿及高血压等[2]。传统治疗以肾素 - 血管紧张素系统抑制剂（renin-angiotensin system inhibitor，RASI）及支持治疗为主，但部分患者疗效欠佳且存在较多不良反应。近年来，针对 IgAN 关键病理生理环节的非免疫治疗药物不断涌现。内皮素受体拮抗剂（endothelin receptor antagonist，

收稿日期：2026-02-17
作者简介：梁永利，副主任药师，研究方向：肾脏病合理用药。
通信作者：斯日古楞，主任药师，研究方向：临床药学及药事管理。
基金项目：内蒙古医师协会临床医学研究与临床新技术推广项目（YSXH2024KYD06）

ERA）、钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2（sodium-dependent glucose transporters 2，SGLT2）抑制剂及非甾体盐皮质激素受体拮抗剂这 3 类非免疫治疗热点药物通过多靶点干预，突破了传统单一机制限制，或可为 IgAN 患者的肾脏保护提供新策略。本文系统综述上述 3 类药物的药理学机制、关键临床证据及临床应用进展，以期为相关药物的临床应用提供参考。

1 ERA

内皮素（endothelin，ET）-1 作为一种强效血管活性肽，病理状态下通过激活其 A 型受体（ET A receptor，ETAR）驱动血管收缩、炎症反应、足细胞损伤及细胞外基质沉积，最终导致肾小球硬化、纤维化[3]。近年研究[4]证实，ET-1 信号通路的异常激活与糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）、IgAN 及局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis）等慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的进展密切相关。ET-1/ETAR 轴在 IgAN 进展中发挥关键作用，会促进肾小球炎症、系膜细胞增殖及纤维化，因此，双重受体阻断可协同抑制多重致病通路[5]。

1.1 司帕生坦（sparsentan）

司帕生坦作为全球首个口服 ETAR/ 血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）1 型受体双重拮抗剂，通过协同阻断 ET-1 及 Ang Ⅱ两条核心致病通路，有效降低尿蛋白水平，从而延缓 IgAN 进展[3]。司帕生坦具体作用机制包括：①抗炎作用，通过抑制炎症细胞浸润及促炎因子释放，减轻肾小球内皮细胞损伤。②抑制系膜细胞活化及细胞外基质沉积，从而发挥抗纤维化效应。③调节血流动力学，改善肾小球内压异常，维持足细胞结构完整。④多细胞靶点保护，涵盖肾小管上皮细胞、足细胞及间质成纤维细胞的多维度保护机制[6]。

司帕生坦的疗效已得到多项临床研究的证实，其中Ⅲ期临床试验 PROTECT 研究[7]具有里程碑意义。该研究为随机、双盲、阳性对照试验，共纳入 404 例 IgAN 患者，主要比较司帕生坦与厄贝沙坦（irbesartan）的疗效。结果显示，36 周时，司帕生坦组患者尿蛋白 - 肌酐比值（urinary protein-creatinine ratio，UPCR）较基线期下降 49.8%，显著优于厄贝沙坦组的 15.1%，组间相对降幅为 41%[95% 置信区间（confidence interval，CI）：0.51 ～ 0.69，P ＜ 0.000 1]，且司帕生坦对蛋白尿的改善优势可维持至 110 周[8]。此外，110 周随访数据分析表明，司帕生坦组估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）年下降率及复合肾脏终点事件发生率均低于厄贝沙坦组。安全性方面，两组低血压、高钾血症及水肿的发生率相近，但司帕生坦组因不良反应停药率略高，未出现药物相关死亡或肝毒性事件，总体安全性可控。SPARTAN 研究[9]结果显示，司帕生坦治疗 4 周后，新诊断 IgAN 患者尿蛋白较基线下降 61.9%（95%CI：−66.9 ～ −56.1），24 周总降幅达 70%，58% 患者实现尿蛋白＜ 0.3 g/d。值得关注的是，在 SPARTAN 研究中观察到，接受司帕生坦治疗的患者尿液中可溶性 CD163 迅速减少，提示司帕生坦具有抗炎作用。真实世界数据[10]表明，司帕生坦在已使用 SGLT2 抑制剂的患者中仍可显著降低尿蛋白水平，14 周后 UPCR 相对降幅达 62%，且耐受性良好。

基于 PROTECT 研究等临床证据，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准司帕生坦用于有疾病进展风险的 IgAN 患者，成为该领域首个非免疫抑制药物。改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，KDIGO）2024 版指南[11]将其列为支持治疗的新增推荐药物，证据等级为 2B。国内指南[1]建议有进行性肾功能下降风险的 IgAN 患者使用 ERA，包括司帕生坦或阿曲生坦（atrasentan）（证据级别：Ⅱ级，弱推荐）。

司帕生坦虽然疗效显著，但仍需重视用药安

全性，其常见不良反应包括低血压（14%）、头晕（13%）、高钾血症（13%）、外周水肿（14%）、贫血（5%）和急性肾损伤（4%）。由于存在血压过低等风险，司帕生坦禁止与血管紧张素受体阻断剂、其他ERA及阿利吉仑（aliskiren）联合使用。此外，美国FDA对司帕生坦加注的黑框警告包括肝毒性及胚胎-胎儿毒性，因此用药前必须检测血清转氨酶和胆红素水平，治疗期间应定期监测肝功能；育龄女性在开始治疗前必须排除妊娠，并且在治疗期间及停药后一段时间内采取高效的避孕措施，对于有生育计划的男性也应咨询医生。用药规范要求起始剂量为200 mg/d，14 d后如耐受良好可增至400 mg/d的目标剂量；若中断治疗超过7 d，需重新从起始剂量开始滴定。

1.2 阿曲生坦

选择性ETAR拮抗剂阿曲生坦于2025年获美国FDA加速批准用于有快速进展风险（UPCR ≥ 1.5 g/g）的IgAN成年患者以改善蛋白尿，其在中国的新药上市申请亦于2024年被国家药品监督管理局药品审评中心受理，并纳入优先审评。阿曲生坦可选择性阻断ETAR，通过阻断肾小球系膜细胞活化，直接发挥抗炎及抗纤维化作用，降低球囊内压力及肾小球滤过屏障大分子通透性，以减少IgAN患者尿蛋白。ALIGN研究[13-14]是一项随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验，主要研究对象为经活检确诊且接受最大耐受剂量RASI治疗的高危IgAN患者［基线UPCR ≥ 1 g/g，eGFR ≥ 30 mL/（min·1.73m^2）］。36周中期分析显示，阿曲生坦组24 h UPCR较基线期下降38.1%，而安慰剂组仅下降3.1%（P ＜ 0.000 1），该疗效在不同地域亚组中保持一致。此外，在接受SGLT2抑制剂治疗的患者中，阿曲生坦可进一步使UPCR降低37.4%。安全性方面，阿曲生坦组总体不良反应发生率与安慰剂组相当，虽然体液潴留及贫血发生率略高，但均未导致治疗中断，且无心力衰竭及严重水肿事件报告，提示其安全性可控。值得注意的是，贫血发生机制可能与ETA阻断诱导的血浆容量扩张相关，无需输血干预。既往ERA因体液潴留风险应用受限，但阿曲生坦通过优化剂量及联合SGLT2抑制剂可有效规避此风险[3]。

1.3 安立生坦（ambrisentan）

安立生坦原用于治疗肺动脉高压（pulmonary hypertension）。北京大学第一医院的一项回顾性研究[14]系统评估了安立生坦治疗IgAN的效果，结果显示，治疗第4、8及12周时，患者24 h尿蛋白水平较基线期分别下降40.5%、40.25%和38.9%；第12周时，50% ～ 59%的患者尿蛋白降幅超过30% ～ 40%；安立生坦的降尿蛋白作用，对于eGFR ＜ 30 mL/（min·1.73m^2）及无法耐受肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）抑制剂的患者同样有效。安立生坦的降尿蛋白作用不受激素及免疫抑制剂的影响，但其长期肾脏保护作用仍需在未来研究中进一步明确。安立生坦最常见的不良反应为水肿，主要发生在治疗开始的前2 ～ 4周，大部分并不严重，使用利尿剂可缓解，其他少见不良反应包括贫血、低血压及肝毒性等，大多轻微，仅极少部分患者因不良反应停药或减量，安全性较好。用药期间需注意监测转氨酶、胆红素、血常规及血压等。此外，安立生坦有胚胎毒性、可能减少精子数量，故妊娠期女性及备孕者均不建议使用，且在开始治疗前须排除妊娠情况。虽然有研究[14]为安立生坦“老药新用”治疗IgAN提供了初步证据，但其在IgAN中的应用仍属超适应证探索，有待更多前瞻性研究验证。

2 SGLT2抑制剂

SGLT2抑制剂包括恩格列净（empagliflozin）、达格列净（dapagliflozin）及卡格列净（canagliflozin）等，其肾脏保护作用已从DN扩展至其他CKD，涵盖IgAN等多种肾小球疾病。SGLT2抑制剂的作用机制主要包括修复管-球反馈降低肾小球内压，改

善肾小球高滤过和代谢紊乱[3]，恢复内皮糖萼完整性，减轻肾小管负荷，以及改善局部缺氧及细胞自噬增加等多个方面[15]。DAPA-CKD 研究[16]旨在评估达格列净在 CKD 患者中的疗效，该研究纳入 270 例 IgAN 患者的亚组分析结果，为 SGLT2 抑制剂在 IgAN 中的应用提供了高质量证据。亚组分析结果显示，与安慰剂组相比，达格列净 10 mg 组 UPCR 降幅达 26%，患者主要终点风险（eGFR 下降≥ 50%、ESRD 或肾脏 / 心血管相关死亡）降低 71%，同时 eGFR 下降延缓。这一结果支持达格列净作为 IgAN 患者肾脏保护治疗的重要补充，尤其是中重度蛋白尿和肾功能不全者。Meta 分析[17]证实，与安慰剂相比，SGLT2 抑制剂可使肾脏疾病进展风险降低 37%（相对危险度＝ 0.63，95%CI：0.58 ～ 0.69），急性肾损伤风险降低 23%（相对危险度＝ 0.77），且糖尿病与非糖尿病患者效果一致。另有研究[18]显示，接受足量 RAAS 抑制剂及血压控制等支持治疗的 IgAN 患者，在使用 SGLT2 抑制剂后，eGFR 平均下降 3 mL/（min·1.73 m^2），血清白蛋白上升 0.8 g/L，3 及 6 个月时尿蛋白分别降低 22.9% 和 27.1%，未观察到显著降压效果；同时分析数据发现，SGLT2 抑制剂的降尿蛋白作用独立于免疫抑制剂治疗、年龄、基线肾功能、蛋白尿水平及合并症。

SGLT2 抑制剂常见不良反应包括生殖泌尿道感染及容量不足相关事件（如低血压、头晕）等。个案报道[19]显示，进展期 CKD 患者可能发生渗透性肾小管病，导致不可逆的 eGFR 下降。渗透性肾小管病可能由 SGLT2 抑制剂诱导的肾小管上皮细胞糖原蓄积及代谢应激引发，加重原有 IgAN 病变。此类不良反应在 CKD 患者中虽罕见，但仍值得关注。临床需结合基线肾病特征调整监测方案，平衡治疗获益与风险。

多项指南[1,11,20]均推荐 eGFR ≥ 20 mL/（min·1.73 m^2）且有疾病进展风险（尿蛋白≥ 0.5 g/d）的 IgAN 成年患者应用 SGLT2 抑制剂，与 RASI 并列作为基础治疗药物，以延缓肾病进展、降低尿蛋白水平及心肾事件风险；若患者已使用 SGLT2 抑制剂，即使 eGFR 降至 20 mL/（min·1.73 m^2）以下仍可维持治疗，但需密切监测肾功能。

3 非甾体盐皮质激素受体拮抗剂

非奈利酮（finerenone）是高选择性非甾体盐皮质激素受体拮抗剂，能抑制盐皮质激素受体过度激活，发挥强效抗炎、抗纤维化作用，且无传统甾体类盐皮质激素受体拮抗剂的水钠潴留等不良反应[3]，主要用于治疗 DN，其针对 IgAN 的疗效证据不足。现有研究多为小样本探索性研究，存在一定局限性。一项多中心、回顾性研究[21]显示，RASI 联合非奈利酮组治疗 6 个月后，UPCR 较基线期下降 45.1%，显著高于 RASI 组的 32.5%；37.1% 的联合治疗组患者 UPCR 降至 0.3 g/g 以下，对照组仅 20.2%。安全性方面，联合治疗组血钾水平平均升高 0.17 mmol/L，未出现需干预的高钾血症，有 1 例患者出现无症状性低血压，两组总体不良反应发生率无显著差异。这提示 RASI 联用非奈利酮可显著降低 IgAN 患者尿蛋白水平，且安全性可控。一项单中心、前瞻性随机试验[22]验证了非奈利酮与达格列净的协同效应，二者联合治疗 8 周可使患者 UPCR 进一步降低 36%，收缩压协同降低 10 mmHg，联合用药降尿蛋白效果更优；安全性方面，联合组血钾水平未升高，无尿路感染报告，不良反应均为轻度，无患者因不良反应停药。另一项回顾性真实世界研究[23]显示，应用非奈利酮 3 个月后，患者 UACR 中位降幅达 42.29%；6 个月时维持 41.86% 的降幅；3 ～ 6 个月随访血钾水平正常，未有高钾血症发生。TANG 等[24]研究发现，加用非奈利酮 3 个月后，患者尿蛋白水平由基线期的 1.76 g/d 下降至 0.49 g/d，降幅达 72%，eGFR 波动无临床意义，无高钾血症事件。综上，非奈利酮治疗 IgAN 仍处于探索阶段，虽未被现行指南常规推荐，但短期研究显示其降尿蛋白效果好，

安全性佳。然而，目前研究多为小样本、回顾性或短期开放试验，未来需要开展更多大样本、多中心、随机对照、长期随访研究，以明确其在 IgAN 治疗中的有效性及安全性，为临床应用提供更坚实的证据。

4 结语

IgAN 的非免疫治疗已从单一 RAS 阻断迈入多靶点协同干预的新纪元。ERA（如阿曲生坦、司帕生坦）以其强大的降尿蛋白能力，为高残留风险患者开辟了新的治疗路径；SGLT2 抑制剂凭借其坚实的循证基础，已成为所有存在进展风险患者的基石疗法；非甾体盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮则展现出抗炎、抗纤维化潜力。三者均显示出优于传统免疫抑制剂的安全性特征，为临床提供了更具耐受性的治疗选择。然而，未来发展方向不应局限于单药应用，而应聚焦于个体化联合策略的构建。例如，SGLT2 抑制剂与非奈利酮联用可能抵消彼此的电解质紊乱风险，而司帕生坦与 SGLT2 抑制剂的组合或可实现更深层次的蛋白尿缓解。正如《IgA 肾病临床实践 60 问（2026 版）》[25] 所倡导“目前的治疗策略更加注重综合运用多种治疗措施，以期达到更优的治疗效果”，唯有整合药物特性、患者表型与风险分层，方能真正实现精准医疗愿景。未来亟需开展多中心、长期随访研究，明确各类药物在治疗序列中的定位及其联合方案的长期获益与风险，推动 IgAN 管理走向科学化、规范化与人性化。

参考文献：

[1] 中国 IgA 肾病协作组（IIgANN-China）科学委员会, 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国成人 IgA 肾病及 IgA 血管炎肾炎临床实践指南（2025）[J]. 中华内科杂志, 2025, 64（10）: 918-944.

[2] 阮一平, 洪富源. IgA 肾病诊断和治疗进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39（2）: 80-86.

[3] LONGHITANO E, CALABRESE V, CASUSCELLI C, *et al*. Proteinuria and progression of renal damage: the main pathogenetic mechanisms and pharmacological approach[J]. Medicina（Kaunas）, 2024, 60（11）: 1821.

[4] SMEIJER JD, KOHAN DE, DHAUN N, *et al*. Endothelin receptor antagonists in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2025, 21（3）: 175-188.

[5] NAGASAWA H, SUZUKI H, UEDA S, *et al*. Dual blockade of endothelin A and angiotensin Ⅱ type 1 receptors with sparsentan as a novel treatment strategy to alleviate IgA nephropathy[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2024, 33（11）: 1143-1152.

[6] KOHAN DE, BEDARD PW, JENKINSON C, *et al*. Mechanism of protective actions of sparsentan in the kidney: lessons from studies in models of chronic kidney disease[J]. Clin Sci（Lond）, 2024, 138（11）: 645-662.

[7] 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.

[8] 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.

[9] CHEUNG CK, MOODY S, DHAUN N, *et al*. WCN25-1884 sparsentan（SPAR） as first-line treatment of incident patients with iga nephropathy（IgAN）: interim analysis of the spartan trial[J]. Kidney Intl Rep, 10（2）: S204.

[10] SCHANZ M, SEIKRIT C, HOHENSTEIN B, *et al*. First real-world evidence of sparsentan efficacy in patients with IgA nephropathy treated with SGLT2 inhibitors[J]. Clin Kidney J, 2024, 18（1）: sfae394.

[11] Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO） Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of immunoglobulin A nephropathy（IgAN） and immunoglobulin A vasculitis（IgAV）[J]. Kidney Int, 2024, 105（Suppl）: S1-S314.

[12] HEERSPINK HJL, JARDINE M, KOHAN DE, *et al*. Atrasentan in patients with IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2025, 392（6）: 544-554.

[13] HEERSPINK HJL, JARDINE M, KOHAN DE, *et al*. Study design and baseline characteristics of ALIGN, a randomized controlled study of atrasentan in patients with

IgA nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2024, 10(1): 217-226.

[14] 李秉哲, 师素芳, 朱厉, 等. 安立生坦治疗 IgA 肾病的疗效及安全性分析[J]. 中国血液净化, 2024, 23(10): 741-746.

[15] SEN T, HEERSPINK HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Cell Metab, 2021, 33(4): 732-739.

[16] WHEELER DC, TOTO RD, STEFANSSON BV, *et al*. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2021, 100(1): 215-224.

[17] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials[J]. Lancet, 2022, 400(10365): 1788-1801.

[18] DONG YP, SHI SF, LIU LJ, *et al*. Effect of SGLT2 inhibitors on the proteinuria reduction in patients with IgA nephropathy[J]. Front Med(Lausanne), 2023, 10: 1242241.

[19] LIM CTS, FUAH KW, CHEW CL. Osmotic nephropathy triggered by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in a patient with IgA nephropathy[J]. Br Med J Case Rep, 2025, 18(3): e263859.

[20] 中国医药卫生文化协会肾病与血液净化专业委员会. 原发性 IgA 肾病管理和治疗中国专家共识[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2024, 13(1): 1-8.

[21] WANG QR, WU LL, HUANG J, *et al*. Efficacy and safety of finerenone in IgA nephropathy:an observational multicentre study[J]. Clin Kidney J, 2025, 18(5): sfaf125.

[22] MARUP FH, THOMSEN MB, BIRN H. Additive effects of dapagliflozin and finerenone on albuminuria in non-diabetic CKD: an open-label randomized clinical trial[J]. Clin Kidney J, 2023, 17(1): sfad249.

[23] GAO QQ, LIN HW, ZHAO ZW, *et al*. Effectiveness and safety of finerenone in the treatment of IgA nephrology patients:a retrospective, real-world study[J]. Int Urol Nephrol, 2025, 57(10): 3365-3371.

[24] TANG C, SI FL, CHEN P, *et al*. Effectiveness and safety of finerenone in non-diabetic patients with IgA nephropathy[J]. J Nephrol, 2025, 38(6): 1691-1693.

[25] 中国非公立医疗机构协会肾脏病透析专委会临床实践指南工作组. IgA 肾病临床实践 60 问(2026 版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2026, 42(1): 60-76.

(编辑：王 佳)