

IgA 肾病的非临床药效学评价进展

Development of non-clinical pharmacodynamic evaluation of IgA nephropathy

许曾平, 王庆利, 陈美灵,
光红梅

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

XU Zeng-ping, WANG Qing-li,
CHEN Mei-ling,
GUANG Hong-mei

(Centre for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 许曾平(1990-), 男, 主管药师, 主要
从事新药药理毒理审评工作

通信作者: 光红梅, 主任药师

Tel: (010)68586572

E-mail: guanghm@cde.org.cn

摘要: 免疫球蛋白 A(IgA) 肾病是常见的一种原发性肾小球疾病。由于 IgA 肾病的发病机制目前尚未明确, 通过一种理想的非临床药效模型对 IgA 肾病进行药效学研究较为困难。本文通过介绍 IgA 肾病的非临床药效学研发进展, 近年来国外已上市产品的非临床药效模型、临床和非临床有效性评价指标等信息, 以期对 IgA 肾病药物的研发提供非临床药效研发参考。

关键词: 免疫球蛋白 A 肾病; 非临床药效学模型; 有效性评价

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.028

中图分类号: R97 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)06-0895-06

Abstract: Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is a common primary glomerular disease. Because the pathogenesis of IgA nephropathy is still unclear, it is difficult to study the pharmacodynamics of IgA nephropathy through an ideal non-clinical pharmacodynamic model. In order to provide non-clinical efficacy research and development reference for IgA nephropathy drugs, the non-clinical pharmacodynamic research and development of IgA nephropathy drugs, non-clinical efficacy model, clinical and non-clinical efficacy evaluation index of overseas marketed products in recent years are introduced in this paper.

Key words: immunoglobulin A nephropathy; non-clinical pharmacodynamic model; effectiveness evaluation

肾小球疾病是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的常见病因, 其中免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA) 肾病是常见的一种原发性肾小球疾病, 占原发性肾小球肾炎的 30%~50%^[1], 中国目前约有 200 万 IgA 肾病患者, 且预后不佳, 约 20%~40% 的患者在确诊后的 20 年内将会缓慢进展为终末期肾病, 并需要靠肾透析和肾移植维持生命, 给家庭和社会带来沉重的经济和医疗负担^[2]。IgA 肾病的发病机制目前尚不明确, 这导致临床仍缺少特异性治疗方案。相关药物研发的非临床评价中也存在非常多的挑战, 现有的非临床药效学评价不能完全模拟 IgA 肾病的临床特征。IgA 肾病药物研发中迫切需要更符合临床特征的非临床药效评价模型。

1 疾病介绍

IgA 肾病依赖于肾活检确诊, 特征性的病理表现为肾小球系膜区或毛细血管壁以 IgA 或 IgA 为主的免疫球蛋白复合物沉积, 可伴有补体蛋白 C3、IgG 或 IgM 的沉积。由于免疫沉积物会影响肾小球滤过屏障, 其临床表现为反复发作性肉眼血尿或镜下血尿, 可伴有不同

程度蛋白尿,部分患者可以出现严重高血压或者肾功能不全,是导致慢性肾病(chronic kidney diseases, CKD)和肾功能衰竭的主要病因。

IgA肾病的发病机制尚不明确,遗传、环境和免疫因素共同造成了IgA肾病的发生,目前“多重打击”致病机制学说逐渐被广泛接受^[3],即遗传易感因素以及肠道黏膜免疫异常等,导致个体循环中存在异常糖基化的IgA1分子(即O-半乳糖链缺失的IgA1, Galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)水平增高(“打击1”);机体产生能够识别Gd-IgA1的抗聚糖自身抗体(“打击2”);血清中异常升高的Gd-IgA1及特异性抗聚糖自身抗体形成免疫复合物沉积于肾组织(“打击3”);导致肾小球产生炎症反应,系膜细胞增殖和细胞外基质聚集,最终导致肾小球硬化和间质纤维化(“打击4”)。

IgA肾病的发病机制目前尚未十分明确导致临床仍缺少特异性治疗方案。国际上最常参考的IgA肾病治疗指南是改善全球肾病预后组织临床实践指南^[4],IgA肾病治疗策略以非免疫抑制治疗(又称支持性治疗)为基础,以减缓疾病进展。主要使用足量血管紧张素转化酶抑制药(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(angiotensinⅡ receptor antagonist, ARB)抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),通过降血压、降尿蛋白和抑制肾纤维化等机制延缓肾病进展。对于单纯使用支持治疗(ARB/ACEI)后患者病情缓解不好的患者,被建议用其他非免疫抑制方法来达到降低尿蛋白的目的,未能达标者再考虑使用糖皮质激素治疗。支持治疗中RAAS阻断药证据级别较高,大量随机临床研究证实ACEI和ARB能降低蛋白尿,但效果有限(降低约18%左右),且缺乏长期随访研究证实能减少ESRD的发生。

目前IgA肾病新药开发的主要研究靶点包括免疫抑制药方向的靶向释放的激素药物和补体抑制药及非免疫抑制药的內皮素受体A拮抗药和內皮素受体A/血管紧张素受体双重拮抗药。根据公开的文献,最近5年美国食品药品监督管理局获批的IgA肾病药物有美国百时美施贵宝的Sparsentan和美国阿斯利康的Budesonide,还有多项产品处于临床研发阶段;国内目前为止尚未有获批上市的IgA肾病治疗药物。

2 IgA肾病有效性评价

2.1 临床有效性评价

国内外对于IgA肾病进行了较多研究,许多学者

就发病机制提出了多种学说,但IgA肾病的确切发病机制迄今尚未完全阐明,且IgA肾病患者在不同种族人群中的流行病学、临床表现、肾进展和长期预后等方面均表现出明显的异质性。IgA肾病的临床有效性评价指标如下。

①与其他评价指标相比,肾活检时的尿常规、24 h尿蛋白定量、血压、肾功能等临床指标与ESRD的关系研究广泛,结果确切,得到广泛认可^[5]。②病理指标包括多数肾小球球性和/或节段性硬化、肾小管间质病变、半定量评分时高的肾小球和/或肾小管间质半定量积分,以及在分级系统中属于病变程度最严重的级别均是多数研究中证实的影响预后的独立危险因素^[6]。③毛细血管外增生(新月体)病变、小动脉玻璃样变性仅在部分多因素分析中与ESRD独立相关。④尿液指标:尿液检查取材方便,且包含大量来自肾的有用信息,作为无创指标具有良好的前景。在检测尿总蛋白、白蛋白量的基础之上,目前的研究致力于更精细地分析某种蛋白含量或某一组蛋白的变化。此外,检测脱落到尿中的足细胞可以特异地反映肾小球的损伤程度^[6]。蛋白水平的检测定量方法成熟,综合反映了肾小球、肾小管损伤情况;细胞水平的检测定位明确,但不能除外部分细胞破碎可能影响结果的准确性,且尚未建立高通量的客观检测方法。二者可互为补充,从不同角度反映IgA肾病的进展情况。⑤其他指标:目前发展最快的IgA肾病研究主题是遗传学^[7]。目前发现可能与IgA肾病进展相关的遗传学指标包括:肾素-血管紧张素系统相关基因、T细胞受体 α 和 β 链、內皮一氧化氮合酶、白细胞介素1受体拮抗药、干扰素 λ 和白细胞介素4、子宫珠蛋白等基因多态性^[8]。IgA1分子的糖基化异常是IgA肾病的可能发病机制之一^[9-10],也成为候选的血清学评价指标。国外学者发现患者血清中半乳糖缺乏的IgA1分子水平明显高于正常对照,对于诊断IgA肾病具有较好的特异性,可作为鉴别诊断IgA肾病的无创性指标^[11]。

2.2 非临床有效性评价

由于发病机制目前尚未明确,IgA肾病在不同种族人群的临床表现、疾病进展不同,难以通过建立一种理想的研究模型对IgA肾病进行药效研究,这也影响了IgA肾病药物的研发进程。目前用于模拟IgA肾病所建立的研究模型种类较多,以下总结了近年IgA肾病药效研究模型。

2.2.1 体外有效性评价

IgA肾病为免疫复合物型肾炎,其病理特征在于

多聚 IgA1 分子及其免疫复合物在肾小球系膜区沉积,引起肾小球系膜细胞 (glomerular mesangial cell, GMCs) 增生、扩张,系膜基质增加。系膜细胞在肾炎过程中起至关重要的作用,可产生多种细胞因子,通过自分泌和旁分泌途径参与肾小球炎症反应,还是肾小球中最活跃的固有细胞成分,是多种细胞因子作用的靶点。系膜细胞可以建立 IgA 肾病细胞研究模型。CHEN 等^[12]将源自 MOPC-315 浆细胞瘤的 IgA 抗二硝基苯基和二硝基苯基化牛血清白蛋白等量混合制备 IgA 免疫复合物,并产生相应的抗原或抗体,后将其与人 GMCs 一起转移至培养皿于恒温培养箱孵育,其中 IgA 免疫复合物及抗原或抗体溶液 0.5 mL,试验观察到人 GMCs 增殖,产生免疫化学介质和超氧阴离子,成功建立 IgA 肾病细胞模型。LAI 等^[13]将从 IgA 肾病患者血清中分离提纯出来的 IgA 直接刺激人 GMCs。而后 ZUO 等^[14]从 C57BL/6 小鼠的原代细胞培养中获得小鼠 GMCs,小鼠 IgA 通过在 63 °C 孵育 150 min 进行热聚集,得到聚集的 IgA,聚集的 IgA 刺激 GMCs 从而建立细胞模型。XIA 等^[15]利用同样的方法获得聚集的 IgA,将人 GMCs 在无血清培养液中饥饿 12 h 后,加 25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度的聚集 IgA1 孵育 24 h,构建 IgA 肾病系膜细胞模型。

越来越多研究表明,铰链区半乳糖缺失或不足的 IgA1 分子为黏膜异常的外周血 B 淋巴细胞分泌,故可以利用 B 细胞建立 IgA 肾病细胞模型。因从外周血中分离出来的 B 淋巴细胞数量有限,限制了体外细胞学进一步机制研究的开展。有研究发现,人类疱疹病毒 4 型转化可使 IgA 肾病患者 B 淋巴细胞获得永生化的增殖,同时保持 IgA1 分子糖基化水平不受影响,因此可作为开展糖基化异常 IgA1 分子产生机制研究的体外细胞模型^[16]。但目前该类模型相关研究不多,其实用性还有待后续研究进一步阐明。

2.2.2 体内有效性评价

免疫诱导型动物模型 免疫诱导型 IgA 肾病的动物模型是指通过不同途径使用抗原或免疫复合物诱导循环免疫复合物在肾小球系膜区沉积,从而诱发产生类似 IgA 肾病的病理表现及临床特点。最常见的动物模型包括免疫复合物诱导动物模型、异种蛋白诱导动物模型和微生物成分诱导动物模型等。

IgA 肾病患者肾小球系膜区有包含 IgA 在内多种免疫复合物沉积,其血清 IgA 以各种不同的大分子形式存在,含大分子 IgA 的免疫复合物较易被系膜细胞捕获并沉积于系膜区,从而诱发 IgA 肾病。基于 IgA

肾病的发病机制及病理特点,在试验中通过形成免疫复合物诱导动物模型得到广泛推广^[17-18]。1979 年 RIFAI 等^[19]首次将源自 MOPC-315 浆细胞瘤的 IgA 抗二硝基苯基和二硝基苯基化牛血清白蛋白在体外制备 IgA 免疫复合物,通过静脉注射至小鼠体内,发现有免疫复合物沉积在小鼠肾系膜区。1981 年 ISAACS 等^[20]证实二乙胺乙基-右旋糖酐作为抗原可成功诱导小鼠 IgA 肾病,但其不依赖于 T 细胞在抗体合成中的作用。

口服牛血清白蛋白可诱发机体产生 IgA 抗体。葡萄球菌肠毒素 (staphylococcal enterotoxins, SEB) 是一种外毒素,可破坏肝网状内皮系统,引起 IgA 清除不足,进而形成的循环免疫复合物在肾小球系膜区沉积。故给鼠类灌胃牛血清白蛋白联合尾静脉注射 SEB 可成功诱导血尿、蛋白尿及肾小球系膜区 IgA 免疫复合物沉积,是目前国内学者普遍采用的一种 IgA 肾病动物模型^[21-22]。早在 1989 年刘志红等^[23]用大鼠口服牛血清白蛋白联合尾静脉注射 SEB 的方法建立了 IgA 肾病动物模型。因 SEB 属外毒素,毒性较大,会对动物产生严重损伤,导致实验动物存活率低,且其价格昂贵,购买困难,故 SEB 应用受到限制。随着科学的发展,研究发现脂多糖也可以破坏肝内质网减少 IgA 的清除,且比 SEB 毒性较弱,减少了动物的死亡率。LI 等^[24]将大鼠隔日灌胃牛血清白蛋白 600 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连用 12 周,皮下注射蓖麻油 0.6 mL,每周 1 次连用 12 周;于第 6、8、10 周时尾静脉注射脂多糖 0.3 mL $\cdot$ 0.05 mg^{-1} ,观察 24 h 尿蛋白水平和显微镜下血尿,确定造模成功。

IgA 肾病患者常伴有上呼吸道感染等表现,其肾副流感嗜血杆菌 (*haemophilus parainfluenzae*, HP) 抗原检出率和血清 HP-IgA 滴度高于其他类型肾病^[25]。呼吸道 (和) 或消化道黏膜感染会损伤黏膜免疫系统,免疫复合物 IgA 由 B 细胞分泌,在抗原刺激下,黏膜免疫系统激活使 IgA 抗原进入血液引起机体免疫反应,导致以 IgA1 为主的免疫复合物沉积在肾小球系膜区诱发 IgA 肾病。目前最常用诱导 IgA 肾病的微生物是仙台病毒和穿通支原体 (*Mycoplasma perforates*, Mpe)。仙台病毒是一种鼠类副流感病毒,与人类副流感病毒有许多相似之处,小鼠注射后,体内辅助型 T 细胞 2 产生的细胞因子增加,造成 IgA 糖基化异常,使 IgA 免疫复合物在肾小球沉积。但由于仙台病毒并不是主要致病病毒,人类上呼吸道常驻病毒在 IgA 肾病中的作用将更有实用价值。Mpe 是从感染艾滋病病毒男性的尿道中提取出来的,其穿透力高并能进

入到细胞内,小鼠感染 Mpe 后生成 Mpe 相关的 IgA,与 IgA Fc 端受体结合能力减退,减少了 IgA 的清除,进一步促进了 IgA 复合物的大量沉积。金黄色葡萄球菌外膜抗原也可诱发 IgA 肾病,此外细菌壁成分(外膜蛋白、脂多糖)、细菌内毒素、真菌毒素等都可以诱导 IgA 肾病。2002 年 YAMAMOTO 等^[26]首次使用副流感嗜血杆菌外膜抗原建立 IgA 肾病模型,将 120 只小鼠口服或腹腔注射副流感嗜血杆菌外膜抗原,在 30、40 周龄时观察到 IgA 免疫复合物在肾小球系膜区沉积与系膜基质扩张,并表现出 IgA 肾病相关临床表现。JESSEN 等^[27]将小鼠感染仙台病毒后出现明显的蛋白尿和血尿,建立 IgA 肾病模型。而后 ZHANG 等^[28]将 BALB/c 小鼠鼻内注射灭活的仙台病毒悬浮液 0.2 mL,每周 1 次,分别在第 6 周和第 14 周尾静脉注射仙台病毒 1 次,第 14 周末,观察小鼠肾小球系膜颗粒 IgA 阳性染色并伴 C3 沉积,提示 IgA 肾病造模成功。JIANG 等^[29]将 Mpe 悬液经尿路感染 BALB/c 小鼠,每周 2 次,持续 6 周,在第 6 周和第 8 周经尾静脉注射灭活的 Mpe,第 14 周末成功诱导 IgA 肾病。金黄色葡萄球菌外膜抗原也可诱发 IgA 肾病模型。

继发病变型动物模型 在生理状况下,人体的肝会清除体内约 90% 的 IgA,若肝发生病变,其清除能力会下降,体内未被及时清除的 IgA 便容易形成免疫复合物,进而沉积在肾小球系膜区。继发病变型模型多采用肝切除或诱导动物肝硬化的方法使肝清除 IgA 的能力降低^[30],因此实验动物通常会表现出非常明显的 IgA 沉积。但是该模型容易导致动物出现严重的肝功能损害,且动物存活率较低^[30]。正是由于动物的高死亡率等弊端,目前该模型已很少使用。

自发病变型动物模型 IgA 肾病具有一定的家族遗传倾向,已有研究发现与家族性 IgA 肾病连锁的基因位点^[31]。自发病变型 IgA 肾病动物模型常指某些纯系动物或转基因动物具有 IgA 肾病易感基因和(或)致病基因。故研究自发病变型小鼠模型可以更全面地评估 IgA 肾病的发病机制。ddY(Deutschland, Denken, and Yoken)小鼠为一种高 IgA 血清水平的纯系小鼠,是 1920 年之前从德国带来的非近交小鼠衍生的小鼠,在日本饲养的 ddY 小鼠在肾小球系膜中自发地发生了 IgA 显性沉积^[32]。有研究者用早发型 ddy 小鼠,通过选择性交配超过 20 代,从而产生一种新的 100% 早发型 ddY 小鼠模型^[33]。近年来,ddY 小鼠成为研究 IgA 肾病的热点。其他尚未成熟的自发

病变型动物模型包括子宫球蛋白缺陷小鼠的 IgA 肾病模型、B 淋巴细胞瘤-2 基因转基因小鼠模型和人类 CD89(cluster of differentiation89,一种穿膜糖蛋白)编码基因转基因小鼠模型等^[34]。

3 已上市药物有效性研究

参考已发表的文献和公开的美国食品药品监督管理局相关审评报告^[35],对 Sparsentan 的非临床研究和临床有效性研究总结如下。

3.1 Sparsentan 治疗 IgA 肾病的临床药效研究

Sparsentan 是一种治疗 IgA 肾病的新药,于 2023 年 2 月获得美国食品药品监督管理局加速批准上市,2024 年 4 月获欧洲药品管理局批准上市,目前国内未上市。Sparsentan 是一种双重内皮素-血管紧张素受体拮抗药,通过阻断内皮素 A 受体和血管紧张素 II 型 1 受体通路,发挥保护肾小球足细胞和减少蛋白尿的作用。2023 年 5 月 Sparsentan 治疗 IgA 肾病的 III 期临床研究结果在柳叶刀发表^[36]。临床有效性的评价指标包括规定时间的尿蛋白浓度变化、肾小球滤过率变化等,研究共纳入 404 例经 12 周最大 RAAS 阻断治疗后蛋白尿仍超过 $1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 IgA 肾病患者,平均年龄为 46 岁,平均肾小球滤过率为 $57.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,中位 24 h 尿蛋白为 $1.8 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。随访 36 周后发现,Sparsentan 组尿蛋白降幅高达 49.8%,而厄贝沙坦组仅 15.1%;Sparsentan 组完全缓解率为 21%,厄贝沙坦组为 8%;Sparsentan 组部分缓解率为 70%,厄贝沙坦组为 40%;2 组总药物不良反应发生率基本相当,Sparsentan 组低血压、水肿发生率更高,但没有患者因此退出。

3.2 Sparsentan 治疗 IgA 肾病的非临床药效研究

Sparsentan 申报美国食品药品监督管理局上市提交的非临床药效研究包括体外作用机制研究、体外药效研究和体内药效研究等。Sparsentan 对内皮素 A 受体[抑制常数(K_i) = $12.8 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$]和血管紧张素 II 型 1 受体(K_i = $0.36 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)具有高结合亲和力,相比内皮素 B 型和血管紧张素 II 型 2 受体具有 > 500 倍的选择性。Sparsentan 对血管紧张素 II 型 1 受体的亲和力比内皮素 A 受体高约 36 倍。用表达人内皮素 A 受体或血管紧张素 II 型 1 受体的细胞(Path-Hunter)来评估 Sparsentan 对受体功能的抑制作用,内皮素-I 刺激($5.6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和血管紧张素-II 刺激($1.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的钙动员被抑制,半抑制浓度分别为 $46.55 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $13.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$;内皮素-I 刺激($5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和血管紧张素-II 刺激

($3.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的 β -阻滯蛋白转运被抑制,半抑制浓度分别为 $521 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $7.86 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Sparsentan 进行了多个 IgA 肾病动物模型体内研究:①ddY 小鼠模型,该模型显示 IgA、IgG 和补体 3 的肾小球沉积导致的进行性肾系血管增殖性肾小球肾炎的早期发病阶段,以蛋白尿为标志。从 4 周龄开始,每天在饲料中给予 Sparsentan (180 或 $360 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),持续 12 d,可降低尿白蛋白水平升高和缓解肾小球硬化。②被动小鼠 IgA 肾病模型,该模型通过每隔 1 d 向裸鼠注射人聚合半乳糖缺陷 (Galactose-deficient, Gd) IgA1 蛋白和一种 Gd-IgA1 特异性重组人 IgG 自身抗体建立,共 12 d (共 6 次静脉注射),显示了 IgA 肾病相关肾病理的微观特征,并引发了肾系血管增生性损伤。Sparsentan 治疗 (60 或 $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 每天经口给药,共 12 d) 可减缓系膜细胞增多和肾小球增生,并改善血浆肌酐升高水平。③抗胸腺细胞血清诱导肾小球损伤大鼠模型,静脉注射给予 $0.6 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 抗胸腺细胞血清诱导系膜损伤,导致 IgA 肾病的特征,包括通过补体激活介导的系膜溶解、炎症、促纤维化介质间质扩张、基质积累和蛋白尿。Sparsentan 治疗 ($20, 60$ 或 $180 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 注射抗胸腺细胞血清后 24 h 开始每天经口给药,共给药 7 d), 剂量依赖性地减轻了抗胸腺细胞血清引起的蛋白尿升高、肾小球损伤和炎症反应。④在多个局灶节段性肾小球硬化症模型中评估了 Sparsentan 与单独的内皮素 A 受体或血管紧张素 II 型 1 受体拮抗药药效活性对比,尽管在 IgA 肾病和局灶节段性肾小球硬化症中引发肾小球损伤的发病机制不同,但这些局灶节段性肾小球硬化症模型确实表现出结构性和功能性肾损伤,可一定程度上模拟 IgA 的临床表征和病理特点。

4 讨论

IgA 肾病作用机制尚不清晰,其临床和病理组织学特征复杂。遗传、环境和免疫因素在 IgA 肾病发生和发展中起重要作用。目前仍然没有一种能够理想模拟人类 IgA 肾病临床表征及病理特点的非临床药效模型。本文介绍了 IgA 肾病的非临床药效学方面的研发进展,临床和非临床有效性评价指标的相关性信息。IgA 肾病临床试验期间需关注的有效性评价指标包括规定时间的尿蛋白浓度变化、肾小球滤过率变化等,与之对应的非临床研究需要尽可能的模拟 IgA 肾病的临床表征和病理特点,观察指标需相应的观察尿蛋白水平和肾小球的功能和病生理变化情况。由于现有的非临床动物模型如 ddY 小鼠模

型、被动小鼠 IgA 肾病模型和抗胸腺细胞血清诱导肾小球损伤大鼠模型等均不能完全模拟 IgA 肾病的临床特征,因此需综合考虑进行多个非临床体内药效模型研究。随着对 IgA 肾病病理机制的不断深入了解和现代科学的进步, IgA 肾病非临床药效评价模型会更加符合临床特征,非临床评价应继续关注临床相关性基础评估,以及临床意义较大的指标设置等,以便为受试物临床有效性研究提供充分的非临床有效性支持信息。

参考文献:

- [1] 金迪,张守琳,邹迪. IgA 肾病动物模型的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(5):1088—1092.
- [2] HE J W, ZHOU X J, LV J C, et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies [J]. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11462—11478.
- [3] LAI K N, TANG S C W, SCHENA F P, et al. IgA nephropathy [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016, 2(1): 1—20.
- [4] 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.
- [5] 林文业,许勇芝. IgA 肾病进展及预后评估指标的研究进展[J]. 系统医学, 2019, 4(6):189—191.
- [6] 温碧玉,王利华. IgA 肾病病情评估及预后判断生物标志物研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(22):4538—4543.
- [7] 王淦淦,郑可,李雪梅. IgA 肾病发病机制的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(3):225—230.
- [8] LIU K H, YANG Y Y, CHEN Y Y, et al. The therapeutic effect of dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) on an IgA nephropathy mouse model[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(2):399—407.
- [9] 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.
- [10] ORUC Z, OBLET C, BOUMEDIENE A, et al. IgA structure variations associate with immune stimulations and IgA mesangial deposition[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9):2748—2761.
- [11] LECHNER S M, ABBAD L, BOEDEEC 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.
- [12] CHEN A, CHEN W P, SHEU L F, et al. Pathogenesis of IgA nephropathy: in vitro activation of human mesangial cells by IgA immune complex leads to cytokine secretion[J]. *J Pathol*, 1994, 173(2): 119—126.
- [13] LAI K N, LEUNG J C K, CHAN L Y Y, et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(1): 62—72.
- [14] ZUO N, SUZUKI Y, SUGAYA T, et al. Protective effects of

- tubular liver – type fatty acid – binding protein against glomerular damage in murine IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(7): 2127–2137.
- [15] XIA M, LIU D, TANG X, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits the proliferation of IgAN mesangial cells through the mTOR signaling pathway [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 1–5. 2020-05-30 [2024-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31931362/>.
- [16] 刘建新, 唐鑫, 徐向宇, 等. 实验性 IgA 肾病动物模型的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 257–263.
- [17] 王宗隅, 范琦强, 周芸. IgA 肾病实验动物模型的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(12): 1020–1024.
- [18] SALLUSTIO F, CURCI C, LEO V D, *et al*. A new vision of IgA nephropathy: The missing link [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 1–15.
- [19] RIFAI A, SMALL JR P A, TEAGUE P O, *et al*. Experimental IgA nephropathy [J]. *J Exp Med*, 1979, 150(5): 1161–1173.
- [20] ISAACS K, MILLER F, LANE B. Experimental model for IgA nephropathy [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1981, 20(3): 419–426.
- [21] JASH R, MAPARU K, DAS S S. Decrypting the pathological pathways in IgA nephropathy [J]. *Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov*, 2024, 18(1): 43–56.
- [22] ROBERT T, BERTHELOT L, CAMBIER A, *et al*. Molecular insights into the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(12): 762–775.
- [23] 刘志红, 黎磊石. 葡萄球菌肠毒素诱发的 IgA 肾病模型[J]. 中华肾脏病杂志, 1989, 5(1): 6–10.
- [24] LI H, LU R, PANG Y, *et al*. Zhen – Wu – Tang protects IgA nephropathy in rats by regulating exosomes to inhibit NF – κ B/NLRP3 pathway [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1–14. 2020-07-16 [2024-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765277/>.
- [25] ZOU J N, XIAO J, HU S S, *et al*. Toll – like receptor 4 signaling pathway in the protective effect of pioglitazone on experimental immunoglobulin A nephropathy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(8): 906–913.
- [26] YAMAMOTO C, SUZUKI S, KIMURA H, *et al*. Experimental nephropathy induced by *Haemophilus parainfluenzae* antigens [J]. *Nephron*, 2002, 90(3): 320–327.
- [27] JESSEN R H, EMANCIPATOR S N, JACOBS G H, *et al*. Experimental IgA – IgG nephropathy induced by a viral respiratory pathogen. Dependence on antigen form and immune status [J]. *Lab Invest*, 1992, 67(3): 379–386.
- [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] JIANG X, LV Y Q, ZHANG J N, *et al*. Mycoplasma penetrans infection is a potential cause of immunoglobulin A nephropathy: A new animal model [J]. *J Nephrol*, 2012, 26(3): 470–475.
- [30] 张康, 赵婷婷, 张波, 等. 基于网络药理学探究布地奈德治疗 IgA 肾病的作用机制 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(35): 4453–4458.
- [31] ZHANG Y, YANG H, JIANG M, *et al*. Exploring the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy based on epigenetics [J]. *Epigenomics*, 2023, 15(19): 1017–1026.
- [32] ZHAO J, BAI M, NING X, *et al*. Expansion of *Escherichia – Shigella* in gut is associated with the onset and response to immunosuppressive therapy of IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(12): 2276–2292.
- [33] 陈娟, 吕继成. IgA 肾病靶向药物的治疗进展 [J]. 临床内科杂志, 2024, 41(1): 13–16.
- [34] 陈雯, 谢富华, 王润秀. IgA 肾病研究模型的最新进展 [J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(2): 212–218.
- [35] SYED Y Y. Sparsentan: First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(6): 563–568.
- [36] HEERSPINK H J L, RADHAKRISHNAN J, ALPERS C E, *et al*. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: A prespecified interim analysis from a randomised, double – blind, active – controlled clinical trial [J]. *The Lancet*, 2023, 401(10388): 1584–1594.

(收稿日期 2024-10-15)