

综述

慢性肾小球肾炎发病机制及动物成模和药物治疗研究进展

冯 康, 刘吉华*

(中国药科大学中药学院江苏省中药评价与转化重点实验室, 南京 211198)

摘要: 慢性肾病作为一种无法完全自愈的进行性疾病, 已经成为危害人类生命健康的巨大挑战。慢性肾小球肾炎是导致慢性肾病的第二大病因, 也是导致终末期肾病的重要原因。因此, 揭示慢性肾小球肾炎的发病机制对该病的临床治疗及新药研发具有重要意义。本文重点概述了近年来慢性肾小球肾炎发病机制、新药研发的研究成果, 以及常用的实验动物模型及其特点, 旨在为研究慢性肾小球肾炎及新型药物研发提供参考。

关键词: 慢性肾病; 慢性肾小球肾炎; 发病机制; 药物治疗; 动物成模

Research progress in the pathogenesis, animal models, and drug therapy of chronic glomerulonephritis

FENG Kang, LIU Jihua*

(Jiangsu Key Laboratory of TCM Evaluation and Translational Research, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Chronic kidney disease is a progressive disease that cannot fully self-healed and has become a significant challenge to human health. Chronic glomerulonephritis is the second leading cause of chronic kidney disease and a significant contributor to end-stage renal disease. Therefore, revealing the pathogenesis of chronic glomerulonephritis is crucial for the clinical treatment of this disease and the development of new drugs. This review summarizes the research findings on the pathogenesis of chronic glomerulonephritis and new drug discovery in the past years, as well as the commonly used experimental animal models and their characteristics, aiming to provide references for the study of chronic glomerulonephritis and the development of new drugs.

Key Words: chronic kidney disease; chronic glomerulonephritis; pathogenesis; drug therapy; animal model

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)作为一种进行性疾病, 在全球范围内的发病率和死亡率显著增加。据权威医学杂志《柳叶刀》报道, 2017年全球共有6.975亿CKD患者, 相比1990年增加了29.3%, 其中中国CKD患者人数最多, 达1.32亿。2017年全球因CKD死亡的人数达120万, 预计

到2040年, 可能会增加220~400万^[1]。在中国, 糖尿病及慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)是导致CKD的两大主要病因^[2]。CGN是肾单位中肾小球炎症介导的免疫性疾病的统称, 临床多表现为蛋白尿、血尿、水肿、高血压等症状。根据致病机制的不同, CGN可分为IgA肾病、膜性

收稿日期: 2023-12-29

基金项目: 中国药科大学“双一流”建设项目(CPU2018GY32)

第一作者: E-mail: fengkang0330@126.com

*通信作者: E-mail: jihualiu88@163.com

肾病、局灶节段性肾小球硬化、微小病变肾病等多种类型，IgA肾病和膜性肾病也是患病率最高的原发性CGN^[3,4]。因此，为指导疾病的临床治疗及推动特异性新型药物研发，本文重点介绍了CGN的发病机制和常用及在研的药物，并介绍了相关动物模型及特点。

1 慢性肾小球肾炎发病机制

1.1 IgA肾病

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是全球最普遍的原发性CGN，在亚太地区、欧洲、北美洲肾小球疾病患者中，IgAN患病率分别可达50%、20%、12%^[5]。大多数IgAN患者症状较轻，进程缓慢，约1/3的患者会发展为终末期肾病^[6]。肾活检下肾小球内IgA沉积是IgAN的典型病理特征。IgAN发病机制尚未完全阐明，相关机制的讨论主要包括四重打击学说、黏膜免疫、免疫细胞、补体系统及免疫复合物等。

1.1.1 四重打击学说

目前，IgAN较为公认的发病机制为四重打击学说：IgA1铰链区半乳糖缺陷的IgA1(galactose deficient-IgA1, Gd-IgA1)的形成；免疫系统激活、靶向Gd-IgA1的N-乙酰半乳糖胺表位的抗体产生；Gd-IgA1和抗体形成免疫复合物(immunocomplex, IC)沉积在肾小球系膜区；IC诱导补体系统激活、炎症级联反应和系膜细胞增殖，导致肾小球局部的炎症浸润和纤维化^[5]。然而，四重打击学说可能过分简化了致病事件的顺序，在IgAN患者中可能是多步骤同时进行，且其并未阐明Gd-IgA1如何产生、如何增多等关键问题。

1.1.2 黏膜免疫

黏膜免疫系统与Gd-IgA1产生密切相关。研究表明，IgAN患者在上呼吸道感染或结肠炎后出现血尿和肾炎加重，且在IgAN患者循环Gd-IgA1 B细胞中检测到λ轻链和黏膜归巢受体，而IgAN全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)也发现多个与肠道免疫、上皮屏障完整性和炎症性肠病相关的风险等位基因，从而推断出Gd-IgA1产生与黏膜免疫之间的联系^[7,8]。黏膜相关淋巴组织分为鼻相关淋巴组织和肠道相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)。为阐明

Gd-IgA1的主要诱导位点，Kano等^[9]在无菌条件下饲养自发IgAN的ddY小鼠，鼻腔刺激可引起小鼠肾损伤加重，伴有系膜IgA沉积，而接受粪便移植的小鼠却未发生IgAN，表明鼻相关淋巴组织可能是小鼠IgAN中产生异常糖基化IgA的主要诱导位点。但与之相矛盾的是过表达B细胞活化因子(the B cell activating factor, BAFF)小鼠(可表现出与IgAN相似的病理学特征)在无肠道微生物群条件下，并不产生Gd-IgA1和肾脏损伤^[10]。推测跟个体之间遗传和肠道微生物差异有关，这被不同地区治疗IgAN存在差异所佐证。在日本，扁桃体切除术在IgAN患者中显示出较好临床疗效；但在欧洲，扁桃体切除术治疗效果并不显著，相反通过减少麸质饮食摄入，改善肠道菌群、减弱炎症性肠病可显著降低IgAN的风险^[11,12]。肠道免疫刺激可通过T细胞依赖性和非依赖性途径激活肠道淋巴结内的B细胞，并通过激活B细胞上的转化生长因子β信号转导完成向IgA1类浆细胞的转化^[13]。布地奈德缓释胶囊可靶向肠道淋巴结内的B细胞，减少Gd-IgA1产生，治疗IgAN^[14]。

肠道微生物群的改变可能是导致GALT产生IgA1的原因之一。通过比较IgAN患者与正常人的肠道微生物群，发现IgAN患者肠道菌群内双歧杆菌等益生菌水平降低、有害菌志贺氏菌含量升高；降低志贺氏菌含量或用含双歧杆菌的益生菌处理IgAN小鼠，可改善肾小球内IgA沉积并降低蛋白尿^[15,16]。通过粪便移植等方法改变肠道微生物群可能是治疗IgAN的新方法。

1.1.3 免疫细胞

GWAS研究表明，免疫细胞(如B细胞、T细胞和巨噬细胞等)作为IgAN的潜在致病细胞具有重要作用^[7]。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)参与对外源性抗原的先天免疫反应。TLR刺激可促使BAFF的分泌，诱导B细胞成熟并向浆细胞转化，TLR过度激活和BAFF过度分泌可能诱导Gd-IgA1的产生^[17]。增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)可指导B细胞向浆细胞转变。研究发现，IgAN患者血清APRIL水平升高，重组APRIL刺激可促使浆细胞产生更多的Gd-IgA1^[18]。此外，TLR9的激活可通过APRIL和白介素-6途径，导致Gd-IgA1的过量产生^[18]。越来越多的证据

表明,巨噬细胞浸润是IgAN的一种生物标志物。中国的一项研究发现,肾小球中分化簇68⁺(cluster of differentiation 68⁺, CD68⁺)和CD206⁺巨噬细胞在IgAN中浸润增加,且浸润强度可预测IgAN患者对免疫抑制治疗的反应^[19]。

1.1.4 免疫复合物及补体系统

在IgAN中,IC的形成在引发肾小球炎症中发挥重要作用。IgAN的产生需要含有特异性IgG的IC,而不仅是Gd-IgA1^[20]。在目前广泛接受的IgAN发病机制中,IgG被认为是识别Gd-IgA1为抗原的自身抗体,但有研究称,Gd-IgA1-IgM也存在于IgAN患者的IC中,并且这些IC含有高水平的补体C3和补体C4d^[21,22]。此外,IC中也鉴别出替代途径、凝集素途径等多个补体成分,补体系统激活导致膜攻击复合物C5b-9的形成并引发肾小球损伤,但尚不清楚IC在系膜区域激活补体途径的位置^[12]。

1.2 膜性肾病

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是患病率仅低于IgAN的原发性CGN。近年来,MN在中国发病率逐渐上升,在华中地区CGN患者中,MN的患病率从2009—2013年的15.98%上升至2014—2018年的30.81%,几乎翻了一番^[23]。MN患者中,约80%为未知原因诱发的原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN),其余为其他疾病导致的继发性膜性肾病。靶抗原呈递到免疫细胞形成抗体以及抗原-抗体IC形成,激活补体系统是MN的主要致病机制^[24]。

1.2.1 抗体及抗原呈递

免疫系统识别靶抗原产生抗体是MN发病机制的关键步骤。近二十年,PMN靶抗原的发现取得了突破性进展。中性内肽酶是第一个被发现的人类足细胞靶抗原^[25]。此后,在此基础上发现的M型磷脂酶A2受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)开辟了PMN临床诊断、监测、治疗的新思路^[26]。PLA2R已是普遍认可的PMN主要靶抗原,其定位于足细胞,在70%~80%的PMN患者中可检测到PLA2R的抗体^[27]。1型血小板反应蛋白7A域(thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A)是继PLA2R后发现的另一个重要的足细胞靶抗原,在2%~3%的PMN患者体内可检测到

THSD7A的抗体^[28]。近年来,通过激光显微切割、免疫共沉淀等串联质谱分析的新方法又发现神经表皮生长因子样蛋白1、信号素3B、原钙黏蛋白7、神经细胞黏附分子1、丝氨酸蛋白酶1、非典型钙黏蛋白1及轴突生长趋向因子G1等多个新型MN靶抗原^[24,29-31]。

自身抗原呈递到免疫系统形成抗体的机制尚不完全清楚,可能跟抗原暴露、编码抗原基因的变化或抗原呈递分子的肽结合部位产生细微的变化有关^[32]。目前已报道了多个与MN相关的风险基因位点参与免疫系统中肽的呈递,如人白细胞抗原DQA1(rs9272729、rs2187668等)、人白细胞抗原DRB1(DRB1*1501、DRB1*0301等)和PLA2R1(rs4664308、rs17830558等),含有风险基因位点的个体,比无风险基因的个体发生MN的概率更高^[33]。研究发现,DRB1*1501编码的精氨酸13和丙氨酸71,以及DRB1*0301编码的赖氨酸71,有助于PLA2R表位的呈递,从而增强抗体的产生^[34]。此外,长期暴露于高浓度PM2.5的人群患MN的风险增加,因为PLA2R还存在于肺泡巨噬细胞、气道上皮细胞内,肺部PLA2R直接暴露于外界,易受PM2.5等环境影响导致肺部抗PLA2R抗体的产生^[35]。

抗原表位是抗原被抗体识别的特定区域,在抗原呈递中发挥关键作用。PLA2R的表位区域最初定位于半胱氨酸富集区域(cysteine-rich, CysR)、C型凝集素样区域1(C-type lectin domains 1, CTLD1)和CTLD7,识别表位不同与MN严重程度相关,识别表位CTLD1和CTLD7比识别CysR的患者蛋白尿更严重,疾病进展为终末期肾病更迅速^[33]。Zhang等^[36]研究确定了PLA2R上10条肽段(CysR1、CysR10、CysR12、CTLD3-9、CTLD3-10、CTLD3-11、CTLD5-2-1、CTLD7-1、CTLD7-2及Ⅱ型纤维连接蛋白区域)为MN的T细胞抗原表位,为深入理解该病的免疫紊乱发生机制、研发特异性治疗药物提供了重要依据。

1.2.2 免疫复合物及补体系统

MN是一种IC疾病,发病机制始于循环抗体与足细胞上抗原的结合。抗原-抗体IC在肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)的沉积是启动下游肾小球损伤的关键。随后,激活补体系

统、膜攻击复合物C5b-9插入足细胞膜,导致足细胞损伤和蛋白尿^[24]。研究发现,除C5b-9之外,过敏毒素C3a和C5a激活足细胞上的对应受体是导致足细胞损伤的潜在机制,阻断C3a和C5a受体可显著缓解足细胞损伤^[37]。补体系统三条途径(经典途径、替代途径、凝集素途径)究竟是哪条途径在MN发病机制中发挥关键作用仍有争议。由于MN的抗体主要是IgG4亚类(与补体C1q结合能力最低),且过往研究表明C1q很少在MN中沉积,促使经典途径在MN致病机制中的作用被减弱,但质谱分析发现MN中C1q呈阳性,说明MN中存在掩蔽C1q沉积的情况^[38]。Seifert等^[39]的研究结果也为MN中经典途径激活补体系统提供了证据。但Haddad等^[40]报道的不同糖基化模式的抗PLA2R1-IgG4可在体外直接结合凝集素,为凝集素途径激活补体系统提供了证据。

2 慢性肾小球肾炎动物模型

动物模型是深入探索人类CGN发病机制及治疗方法的重要手段。目前,国内外常用的CGN动物模型包括自发病型动物模型(IgAN的ddY小鼠、gddY小鼠)、转基因动物模型(人类PLA2R转基因小鼠)以及通过外源药物或抗体诱导的动物模型(Heymann肾炎模型、阳离子化牛血清白蛋白模型、抗胸腺细胞抗原-1肾炎模型、异种蛋白诱导法IgAN模型、抗GBM肾炎模型等)。尽管自发病型动物模型和转基因动物模型与疾病发病机制类似,但造模成本高限制了其使用范围,而外源药物或抗体诱导的动物模型既能较好地模拟人类CGN病理表现,且造模成本低,被医学界广泛接受。

2.1 Heymann肾炎模型

Heymann肾炎(heyman nephritis, HN)模型是使用最广泛的MN动物模型,多运用于大鼠中,通过将肾小管刷状缘免疫大鼠,使之产生抗刷状缘抗体,导致肾小球内IC的沉积,并激活补体系统引起肾炎。将肾小管刷状缘免疫异种动物,免疫后的血清再注射到大鼠体内称为被动型Heymann肾炎(passive heyman nephritis, PHN),将肾小管刷状缘直接免疫大鼠称为主动型Heymann肾炎(active heyman nephritis, AHN)。AHN与人类MN发病机

制更相似,但造模周期长,病变易恢复;而PHN更稳定,造模周期短,应用更广泛^[41]。

尽管HN模型与人类MN病理表现高度一致,包括GBM增厚、肾小球IgG和C3的免疫沉积、低白蛋白血症、高胆固醇血症和高甘油三酯血症等,但HN模型同样有不足之处。首先,HN模型不能精确地模拟人类PMN的发病机制,因为HN中肾小管刷状缘主要的靶抗原是巨蛋白和受体相关蛋白,而人类MN主要的靶抗原是PLA2R和THSD7A,HN与人类的靶抗原并不一致;其次,MN中IC主要沉积在GBM上皮侧,这是因为包括PLA2R和THSD7A在内的大多数MN靶抗原是由足细胞产生的,而HN模型中,靶抗原的来源是近曲小管,故造模后IC主要沉积在肾小管部位^[42]。因此,HN不能完全模拟人类MN中足细胞损伤的机制。

2.2 阳离子化牛血清白蛋白肾炎模型

阳离子化牛血清白蛋白(cationic bovine serum albumin, cBSA)动物模型因价格低廉、较好模拟人类MN补体系统激活和足细胞损伤等致病特点,是目前应用广泛的模型之一。该模型致病机制是带阳离子的cBSA与GBM阴离子位点结合,形成IC,激活补体系统,引起肾小球损伤。cBSA动物模型与人类MN病理表现高度相似,如蛋白尿、酯质代谢异常、GBM增厚、肾小球IgG和C3的免疫沉积等,可能是因为人类MN中,食物中的cBSA也是诱导MN的靶抗原之一^[43]。此动物模型操作方法是使用cBSA与弗氏佐剂的乳化液进行预免疫,随后持续4~6周隔日尾静脉注射cBSA 8~50 mg/kg进行诱导,大鼠和小鼠都适用^[41,44]。但小鼠中ICR和BALB/c小鼠更易发展为类似人类的MN典型病理特征。cBSA动物模型缺点是需要长期尾静脉注射,对动物损伤较大。另外,cBSA的剂量对成模影响较大,剂量过低造成的MN症状较容易自行恢复,剂量过大模型鼠容易出现过敏反应导致死亡,故成为此模型的局限之一。

2.3 抗肾小球基底膜肾炎动物模型

抗GBM肾炎模型与PHN造模方法类似,在大鼠中运用较多,通常使用大鼠的GBM原液刺激异种动物,免疫后的血清再注射入大鼠体内。GBM的主要抗原是Ⅳ型胶原 $\alpha 3$ 链的非胶原结构域1,也

可直接用此抗体免疫大鼠^[45,46]。该模型的优点是能较好地模拟人类以肾小球新月体形成为特征的抗GBM肾炎,且在免疫紊乱和足细胞损伤特点上与人类抗GBM肾炎高度一致。该模型的缺点是获得免疫血清的周期长、IV型胶原 $\alpha 3$ 链的非胶原结构域1抗体价格贵,以及C57BL/6等其他小鼠对GBM抗体有一定的抵抗性,存在模型损害不严重、重复性差等缺点^[41]。

2.4 抗胸腺细胞抗原-1肾炎大鼠模型

抗胸腺细胞抗原-1(thymus cell antigen-1, Thy-1)肾炎大鼠模型是广泛用作系膜增生性肾小球肾炎的动物模型,通过尾静脉注射抗Thy-1抗体,特异性识别大鼠肾小球系膜细胞表面Thy-1抗原,导致系膜细胞损伤、系膜增生、细胞外基质增多、炎症级联反应、蛋白尿等病理特征^[47]。由于大鼠中Thy-1抗原在系膜细胞中表达,其主要优点是靶向系膜细胞、对其他肾脏细胞损伤小。肾小球肾炎模型广泛适用于靶向系膜损伤的药物开发。

2.5 异种蛋白诱导法IgAN模型

异种蛋白诱导法IgAN模型是目前国内广泛使用的IgAN动物模型,通过口服牛血清白蛋白(cationic bovine serum albumin, BSA)诱导动物体内产生过量IgA抗体导致IgAN。为了更符合人类IgAN的病理特征,常用BSA联合其他药物使用,如葡萄球菌肠毒素B(staphylococcal enterotoxin B, SEB)、脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、四氯化碳(CCl_4)等。SEB、LPS及 CCl_4 的作用是破坏肝脏网状内皮系统,降低体内IgA的清除。但SEB毒性较大,导致动物死亡率增高且价格昂贵,目前使用较少;而LPS及 CCl_4 相较SEB肝毒性低、价格实惠且动物死亡率低,被广泛使用^[48,49]。因此,异种蛋白诱导IgAN模型常用的方法是“BSA+ CCl_4 +LPS”联合用药,该模型的优点是与人类IgAN病理表现相似、能较好地模拟IgAN慢性变化的病理过程、对动物肝脏损害较轻、成模率高、可重复性强,但存在操作复杂、造模剂量不统一等缺点。

3 慢性肾小球肾炎药物治疗

CGN的临床治疗以抑制炎症、抑制免疫系统、保护肾脏功能为基本依据,传统的药物包括

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂及免疫抑制剂等。但随着CGN发病率逐渐上升,靶向性强、效果性好的特异性药物在临床上的需求逐渐攀升。使用特异性抑制剂靶向阻断免疫细胞、特异性促炎因子和免疫调节蛋白,如CD20、BAFF/APRIL、补体蛋白等,逐渐成为CGN新型药物研发的重要方向。

3.1 支持治疗

所有CGN的治疗都需通过降低血压、蛋白尿等支持疗法延缓肾病进程。除了日常限制高钠、高蛋白的饮食之外,使用RAAS抑制剂是降低血压和蛋白尿的普遍选择。血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)和血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)是该系统常用的两类药物,如厄贝沙坦、贝那普利等。研究发现,ACEI和ARB联合用药是降低蛋白尿和血压的最有效疗法,但单独给予ACEI是保护IgAN患者肾功能的最优选择^[50]。目前,RAAS抑制剂因安全性相对较高已是CGN临床常用药物,但其缺点是单独使用难以达到理想的治疗效果。

3.2 免疫抑制剂治疗

免疫抑制剂主要包括糖皮质激素、环磷酰胺、钙调神经磷酸酶抑制剂和霉酚酸酯等,通过抑制CGN的免疫系统发挥治疗作用,但这类药物因不良反应多,并不建议长期使用或症状较轻时使用^[3]。

3.2.1 糖皮质激素

糖皮质激素(glucocorticoids, GC)类药物如泼尼松、甲强龙等,因具有快速的抗炎作用、强效的免疫抑制作用、低成本和广泛的可用性等特点,是自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病治疗的基石^[51]。尽管GC在CGN临床治疗中发挥了巨大作用,但会带来肥胖、糖尿病、骨质疏松症和感染等不良反应。研究发现,与全剂量治疗相比,6~9个月的减剂量GC可有效降低IgAN患者的肾衰竭风险及不良反应^[52]。

3.2.2 环磷酰胺

环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC)是一种烷化剂,已被证明可预防肾衰竭,CYC与GC周期性联合给药是改善全球肾脏病预后组织推荐的用于

治疗CGN的常用治疗方案^[3]。但CYC存在感染、贫血、致癌等不良反应，因此，CYC的总累积使用剂量不应超过25 g，且使用的范围应限制在肾衰竭等高风险患者中^[27]。与口服相比，静脉注射CYC方案安全有效，显示出更低的不良反应，但缺乏足够大的临床试验验证。

3.2.3 钙调神经磷酸酶抑制剂

钙调神经磷酸酶抑制剂(如环孢素和他克莫司)可通过抑制T细胞激活和稳定足细胞肌动蛋白细胞骨架减少蛋白尿两方面治疗CGN^[53]。虽然钙调磷酸酶抑制剂存在肾毒性、神经毒性等不良反应，但与CYC相比其安全性相对较高，然而其停药后会产生更高的复发率，尤其是在尚未达到免疫缓解的情况下。因此，推荐在CGN中度进展风险的情况下使用，或与利妥昔单抗等药物联合使用^[3,27]。

3.2.4 霉酚酸酯

霉酚酸酯是一种抑制B细胞和T细胞增殖的免疫抑制药物。与CYC类似，霉酚酸酯使用范围同样限制在高风险患者中，但此类药物的复发风险更高，在治疗MN等肾炎中，效果相较CYC也并不突出，但在狼疮性肾炎、抗GBM肾炎等肾炎中使用较为普遍^[3,54]。

3.3 靶向治疗

3.3.1 内皮素/血管紧张素受体拮抗剂

在CKD中内皮素-1通过激活内皮素受体导致血管收缩、足细胞功能障碍、肾小管损伤、炎症和纤维化等症状，靶向抑制内皮素是治疗CKD的方法之一，但在CGN中表现出的治疗效果却并不显著^[55]。司帕生坦是靶向内皮素受体和血管紧张素受体的新型双靶点拮抗剂。一项Ⅲ期临床试验(NCT03762850)显示，司帕生坦治疗36周后，相较基线24 h尿蛋白/肌酐比(urine protein/creatinine ratio, UPCR)降低了49.8%，而厄贝沙坦仅降低了15.1%，在治疗110周时，司帕生坦组的UPCR比厄贝沙坦组低40%，且未造成严重不良反应^[56]。此外，在治疗局灶节段性肾小球硬化中，司帕生坦也显示出良好的治疗效果。一项Ⅲ期临床试验(NCT03493685)显示，司帕生坦在治疗局灶节段性肾小球硬化患者中，蛋白尿缓解的患者为42.0%，而厄贝沙坦仅为26.0%^[57]。相较于传统ARB，靶向

内皮素和血管紧张素受体的双靶点抑制剂在治疗CGN中具有更好的临床疗效。

3.3.2 黏膜免疫抑制剂

GALT是黏膜IgA的主要来源，肠道集合淋巴结是GALT的主要抗原识别和呈递位点，也是黏膜B细胞的关键来源，而黏膜B细胞被刺激错误产生Gd-IgA1，靶向肠道集合淋巴结是在发病机制上游阻断Gd-IgA1产生的特异性治疗方法^[14]。耐赋康是全球首个获批的专门治疗IgAN的药物，通过精准释放于回肠末端，靶向肠道集合淋巴结发挥治疗作用。一项Ⅲ期临床试验结果表明，与安慰剂相比，耐赋康治疗后，IgAN患者的UPCR降低了40.9%，尿白蛋白/肌酐比降低了46.3%，肾功能恶化患者减少了50%^[14]。目前，耐赋康已被美国食品药品监督管理局获批上市用于治疗IgAN。

3.3.3 CD20抑制剂

CD20是B细胞表面的特异性标志分子，位于大约95%的B细胞表面，参与B细胞的成熟和分化，但在早期的Pro-B细胞或浆母细胞中并不存在。利妥昔单抗是临床常用的靶向B细胞免疫抑制剂，特异性结合B细胞表面CD20，通过抗体依赖细胞介导的毒性作用和补体依赖的细胞毒性作用等途径促进B细胞凋亡^[58,59]。利妥昔单抗在治疗CGN中已进行了多项研究，大部分接受治疗的患者实现了蛋白尿的部分和完全缓解，由于其良好的治愈效果和安全性，现已被认为是CGN的一线治疗选择，特别是在肾功能恶化的中度和高度风险患者中；但因其为静脉给药，可能存在过敏及输液反应的风险^[60,61]。在此基础上，靶向CD20的第二代、第三代单克隆抗体，如奥妥珠单抗、奥瑞珠单抗等在治疗CGN中也逐渐发挥重要作用^[58,59,62]。

3.3.4 BAFF/APRIL抑制剂

BAFF为B细胞活化因子，可诱导B细胞成熟和分化。APRIL是序列与BAFF高度重合的细胞因子，有助于成熟的B细胞分化为浆细胞并维持浆细胞的结构和功能^[63]。泰他西普是靶向BAFF和APRIL的双靶点抑制剂，一项治疗IgAN的Ⅱ期临床试验(NCT04291781)显示，与安慰剂相比，泰他西普治疗可持续降低患者血清IgA、IgG和IgM水平以及蛋白尿水平，且给药后未造成明显不良反

应^[64]。此外,有报道称,GC联合泰他西普治疗MN,可完全缓解患者尿蛋白水平^[65]。泰他西普对CGN的有效性及安全性仍需要更大规模的临床试验进一步证实。

3.3.5 补体B因子抑制剂

补体B因子是补体替代途径的关键调节因子,在补体C3转化酶的形成和替代途径的扩增中发挥重要催化作用。伊普可泮是靶向补体B因子的抑制剂,可抑制补体替代途径激活。一项针对IgAN的Ⅱ期临床试验(NCT03373461)结果显示,伊普可泮治疗三个月相较基线UPCR降低了23%,治疗六个月UPCR降低了40%,血液及尿液中补体生物标志物水平也持续降低,且未观察到严重不良反应^[66]。目前,伊普可泮治疗CGN的Ⅲ期临床试验正在进行。

3.4 中药治疗

相较于现代医学的单靶点治疗,中药可通过抗炎、抗纤维化、自噬等多靶点治疗CGN,具有良好的临床疗效^[67]。近年来,大量的数据也证实,中药在治疗CGN中发挥了良好效果。益肾化湿颗粒是由黄芪、人参、茯苓等多种中药组成的中成药,具有补脾益肾、利水消肿等功效,可用于治疗CGN脾虚湿盛证出现的蛋白尿、水肿等。研究发现,益肾化湿颗粒可通过抑制转化生长因子 β 信号通路抑制CGN的炎症和纤维化,改善肾脏损伤^[68]。黄葵胶囊也是临床上常用的治疗CGN的中成药,其主要成分是黄蜀葵花,具有抑制蛋白尿、保护肾功能等功效。研究表明,黄葵胶囊和ARB联合治疗CGN可达到更好的治疗效果,其疗效明显优于ARB或黄葵胶囊单独使用^[69]。芪藤消浊颗粒是由黄芪、雷公藤等中药组成的中成药。魏良兵等^[70]发现,芪藤消浊颗粒可降低CGN大鼠24 h尿蛋白、血肌酐和血尿素氮水平,抑制大鼠肾小球萎缩、GBM增厚及炎症细胞浸润等。此外,百令胶囊、小青龙汤、雷公藤等也在治疗CGN中显露出巨大潜力^[71-73]。尽管中药在治疗CGN中具有不良反应少、疗效稳定等优点,但也存在不足:首先,在临床应用中,中药的有效成分较难确定,而中药处方因包含多种中药,成分更复杂;其次,目前中药对CGN的治疗主要集中在药效作用方面的研究,关于机制的研究相对较少,这可

能与其成分复杂有关。

4 结语与展望

CGN发病机制复杂,涉及细胞免疫、体液免疫、补体系统及肾脏固有细胞损伤等多方面因素。尽管近年来对CGN的研究逐渐深入,对于CGN的病理、病机也取得了较大的进展,但在如下领域仍需深入研究:(1)尽管Gd-IgA1是IgAN致病的关键,但体内Gd-IgA1如何产生、如何增多这两个关键问题并未阐明;(2)近年来发现了多个MN新型靶抗原,但其致病机制仍不清楚,且仍然有部分靶抗原尚未发现;(3)补体系统的激活在CGN中非常普遍,但与CGN的关系、产生的作用并不清晰,且在CGN中,哪条途径发挥关键作用也存在争议;(4)临床诊断CGN主要是肾活检,对患者造成较大的创伤,急需发现更有效的生物标志物辅助诊断;(5)是否存在科学的方法判断CGN患者所处的疾病阶段,这有助于临床合理用药,降低因药物剂量等问题造成的不良反应。此外,关于CGN的临床治疗,传统药物(RAAS抑制剂及免疫抑制剂等)在治疗CGN中发挥重要作用,但存在效果不稳定、易复发、不良反应多等缺点。而特异性阻断关键靶细胞、靶标志物的新型药物,虽然可通过减少循环内抗体的产生、抑制免疫复合物的形成、保护肾脏固有细胞等途径治疗CGN,但此类药物在部分患者中也出现了代谢紊乱、免疫紊乱、肾毒性等不良反应,临床上如何合理规范用药也需要更深入的研究。

参考文献

- [1] Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in china. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905-906
- [3] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 753-779
- [4] Anders HJ, Kitching AR, Leung N, et al. Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(7): 453-471
- [5] Stamellou E, Seikrit C, Tang SCW, et al. IgA nephro-

- pathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 67
- [6] Floege J, Rauen T, Tang SCW. Current treatment of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 717-728
- [7] Kiryluk K, Sanchez-Rodriguez E, Zhou XJ, et al. Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy. *Nat Genet*, 2023, 55(7): 1091-1105
- [8] Zachova K, Jemelkova J, Kosztu P, et al. Galactose-deficient IgA1 B cells in the circulation of IgA nephropathy patients carry preferentially lambda light chains and mucosal homing receptors. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(5): 908-917
- [9] Kano T, Suzuki H, Makita Y, et al. Nasal-associated lymphoid tissue is the major induction site for nephritogenic IgA in murine IgA nephropathy. *Kidney Int*, 2021, 100(2): 364-376
- [10] McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 3991-4002
- [11] Nihei Y, Haniuda K, Higashiyama M, et al. Identification of IgA autoantibodies targeting mesangial cells redefines the pathogenesis of IgA nephropathy. *Sci Adv*, 2023, 9(12): eadd6734
- [12] Nihei Y, Suzuki H, Suzuki Y. Current understanding of IgA antibodies in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1165394
- [13] Haniuda K, Gommerman JL, Reich HN. The microbiome and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 649-656
- [14] Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2023, 402(10405): 859-870
- [15] Tan J, Dong L, Jiang Z, et al. Probiotics ameliorate IgA nephropathy by improving gut dysbiosis and blunting NLRP3 signaling. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 382
- [16] 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 Am Soc Nephrol*, 2022, 33(12): 2276-2292
- [17] Suzuki H, Novak J. IgA glycosylation and immune complex formation in IgAN. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 669-678
- [18] Makita Y, Suzuki H, Kano T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 340-349
- [19] Xie D, Zhao H, Xu X, et al. Intensity of macrophage infiltration in glomeruli predicts response to immunosuppressive therapy in patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(12): 3187-3196
- [20] Moldoveanu Z, Suzuki H, Reily C, et al. Experimental evidence of pathogenic role of IgG autoantibodies in IgA nephropathy. *J Autoimmunity*, 2021, 118: 102593
- [21] Matsumoto Y, Aryal RP, Heimbürg-Molinari J, et al. Identification and characterization of circulating immune complexes in IgA nephropathy. *Sci Adv*, 2022, 8(43): eabm8783
- [22] Jiang Y, Zan J, Shi S, et al. Glomerular C4d deposition and kidney disease progression in IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med*, 2021, 3(6): 1014-1021
- [23] Hu R, Quan S, Wang Y, et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10994
- [24] Hoxha E, Reinhard L, Stahl RAK. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(7): 466-478
- [25] Debiec H, Guignonis V, Mougenot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*, 2002, 346(26): 2053-2060
- [26] Beck Jr. LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-Type phospholipase A₂ receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21
- [27] Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 69
- [28] Godel M, Grahammer F, Huber TB. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1073
- [29] Caza TN, Storey AJ, Hassen SI, et al. Discovery of seven novel putative antigens in membranous nephropathy and membranous lupus nephritis identified by mass spectrometry. *Kidney Int*, 2023, 103(3): 593-606
- [30] Sethi S. New 'antigens' in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 268-278
- [31] Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 171-181
- [32] Liu W, Huang G, Rui H, et al. Course monitoring of membranous nephropathy: both autoantibodies and podocytes require multidimensional attention. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(2): 102976
- [33] Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 513
- [34] Cui Z, Xie L, Chen F, et al. MHC class II risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephro-

- pathy. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1651-1664
- [35] Zhang P, Huang W, Zheng Q, et al. A novel insight into the role of PLA2R and THSD7A in membranous nephropathy. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8163298
- [36] Zhang X, Lin C, Cui Z, et al. Mapping the T cell epitopes of the M-type transmembrane phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2023, 103(3): 580-592
- [37] Gao S, Cui Z, Zhao M. Complement C3a and C3a receptor activation mediates podocyte injuries in the mechanism of primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(9): 1742-1756
- [38] Manral P, Caza TN, Storey AJ, et al. The alternative pathway is necessary and sufficient for complement activation by Anti-THSD7A autoantibodies, which are predominantly IgG4 in membranous nephropathy. *Front Immunol*, 2022, 13: 952235
- [39] Seifert L, Zahner G, Meyer-Schwesinger C, et al. The classical pathway triggers pathogenic complement activation in membranous nephropathy. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 473
- [40] Haddad G, Lorenzen JM, Ma H, et al. Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1-associated membranous nephropathy. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e140453
- [41] 杜方锦, 谢逸轩, 周欣欣, 等. 基于中西医临床病证特点的膜性肾病动物模型分析. *中药药理与临床*, 2023. doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20231010.003
- [42] Coyne MJ, Schultze AE, McCrann DJ, et al. Evaluation of renal injury and function biomarkers, including symmetric dimethylarginine (SDMA), in the rat passive Heymann nephritis (PHN) model. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0269085
- [43] Budge KL, Verlatto A, Bin S, et al. Decay-accelerating factor restrains complement activation and delays progression of murine cBSA-induced membranous nephropathy. *Kidney360*, 2023, 4(6): e769-e776
- [44] 孟曦, 丁伟, 王建美, 等. 膜肾1号方对大鼠肾脏病理及PI3K/Akt/mTOR信号通路表达的影响. *天津中医药*, 2023, 40(10): 1320-1326
- [45] 彭灿灿, 王惠明. 适合免疫治疗的大鼠抗肾小球基底膜肾炎模型的建立. *生物技术进展*, 2022, 12(3): 473-478
- [46] Torigoe M, Obata Y, Inoue H, et al. Hydroxychloroquine suppresses anti-GBM nephritis via inhibition of JNK/p38 MAPK signaling. *Clin Exp Nephrol*, 2023, 27(2): 110-121
- [47] Dong X, Tang Y. Ntrk1 promotes mesangial cell proliferation and inflammation in rat glomerulonephritis model by activating the STAT3 and p38/ERK MAPK signaling pathways. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 413
- [48] 陈明, 闫晓明, 王海艳, 等. 基于TLR4/BAFF/APRIL信号通路探讨肾炎止血丸对IgA肾病大鼠的作用机制. *中国中医药科技*, 2023, 30(6): 1061-1066
- [49] 吴晶魁, 陈冬平, 叶朝阳. 三七皂苷R₁干预肾脏氧化应激和Nrf2/HO-1信号通路改善IgA肾病模型鼠肾损伤的作用和机制. *中国中药杂志*, 2023, 48(14): 3839-3847
- [50] Huo Z, Ye H, Ye P, et al. Comparative efficacy of different renin angiotensin system blockade therapies in patients with IgA nephropathy: a Bayesian network meta-analysis of 17 RCTs. *PeerJ*, 2021, 9: e11661
- [51] Taves MD, Ashwell JD. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(4): 233-243
- [52] Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy. *JAMA*, 2017, 318(5): 432-442
- [53] Radhakrishnan Y, Zand L, Sethi S, et al. Membranous nephropathy treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(3): 403-413
- [54] Peritore L, Labbozzetta V, Maressa V, et al. How to choose the right treatment for membranous nephropathy. *Medicina*, 2023, 59(11): 1997
- [55] Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, et al. The role of endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Dis*, 2020, 6(1): 22-34
- [56] 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. *Lancet*, 2023, 402(10417): 2077-2090
- [57] Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al. Sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, 2023, 389(26): 2436-2445
- [58] Kaegi C, Wuest B, Crowley C, et al. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*, 2021, 12: 788830
- [59] Deng L, Xu G. Update on the application of monoclonal antibody therapy in primary membranous nephropathy. *Drugs*, 2023, 83(6): 507-530
- [60] Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AE, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 986-998
- [61] Krustev E, Clarke AE, Barber MRW. B cell depletion and inhibition in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(1): 55-70
- [62] Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled

- trial. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(1): 100-107
- [63] Wu L, Du X, Lu X. Role of telitacicept in the treatment of IgA nephropathy. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 369
- [64] Lv J, Liu L, Hao C, et al. Randomized phase 2 trial of telitacicept in patients with IgA nephropathy with persistent proteinuria. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(3): 499-506
- [65] Zhang L, Jin H, Wang D, et al. Case report: successful treatment of refractory membranous nephropathy with telitacicept. *Front Immunol*, 2023, 14: 1268929
- [66] Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney Int*, 2024, 105(1): 189-199
- [67] Ma S, Zhao M, Chang M, et al. Effects and mechanisms of Chinese herbal medicine on IgA nephropathy. *Phytomedicine*, 2023, 117: 154913
- [68] 许晓刚, 张春江, 付彦杰, 等. 益肾化湿颗粒对MsPGN大鼠肾组织TGF- β 1信号通路和ERK1/2磷酸化的影响. *中成药*, 2023, 45(12): 4137-4142
- [69] Dai Y, Chen X, Yang H, et al. Evidence construction of Huangkui capsule against chronic glomerulonephritis: a systematic review and network pharmacology. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154189
- [70] 魏良兵, 庄星星, 单莉, 等. 基于miR-194-5p/Syk/NF- κ B信号轴探讨芪藤消浊颗粒治疗慢性肾小球肾炎的机制研究. *时珍国医国药*, 2023, 34(7): 1608-1611
- [71] 陈秋源, 顾世杰, 孟凡航, 等. 基于网络药理学探讨雷公藤治疗慢性肾小球肾炎作用机制. *中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(8): 686-688, 758
- [72] 黄国顺, 王晓芳, 盛琴, 等. 百令胶囊联合血管紧张素受体阻滞药治疗慢性肾小球肾炎的系统评价. *世界中医药*, 2023, 18(4): 496-502
- [73] 柴希, 储开博, 赖永健, 等. 小青龙汤通过TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路抑制LPS诱导慢性肾小球肾炎的机制研究. *时珍国医国药*, 2023, 34(10): 2333-2337