

中小市值

IgA 肾病专题：潜在需求庞大，耐赋康放量确定性高

IgAN 多发于中青年人群，患者基数大、进展风险高。免疫球蛋白 A 肾病（IgAN）是全球范围内最常见的一种原发性肾小球肾炎，80%的患者肾活检时年龄分布在 16-35 岁。患者男性多于女性，男女发病之比为 2:1-6:1。IgAN 发病率存在显著的地区差异，我国发病率约为 54.3%，高于全球平均水平。这一方面与种族有关；另一方面与饮食习惯等环境因素有关，同时也与不同地区间肾活检适应症的选择有关。根据艾昆玮测算，我国 IgAN 确诊患者约 130 万人，病患数约 500 万人。Berger 最初的 IgAN 研究认为其预后良好，但近些年大量临床研究显示 IgAN 进展风险较高，确诊后的 20 年内约有 20%-40% 的患者将进展至 ESRD。

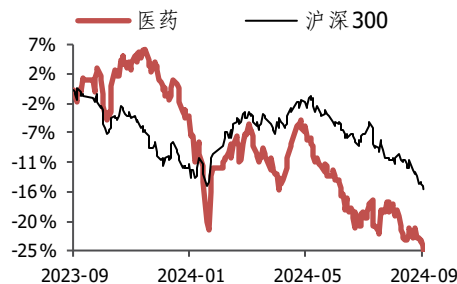
IgAN 源起于黏膜免疫异常，发病于肾小球系膜区。IgAN 病理特征是肾活检显示在肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫复合物沉积，以肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多为基本组织学改变。其临床表现多种多样，以血尿、蛋白尿、高血压等为主，还可能伴随有各种肾小球肾炎综合征。IgAN 发病机制尚未明晰，现有研究普遍认为 IgAN 的基本病变来自黏膜免疫异常、产生过量免疫原性 Gd-IgA1。其自发聚集并触发抗体应答，形成循环免疫复合物（IC）。IC 特殊的理化性质使其在肾小球系膜区沉积，激活肾小球部位补体通路和其他介质，刺激细胞增殖、分泌系膜基质、细胞因子等导致肾小球炎症反应，最终导致肾小球硬化和间质纤维化。

肾活检是确诊 IgAN 的“金标准”，减少蛋白尿、延缓肾衰竭是治疗重点。IgAN 的诊断过程是一个依赖于免疫病理的排除性诊断过程，在观察到肾小球系膜区有以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积后，若能排除引起继发性 IgA 沉积的因素，则原发性 IgAN 的诊断可以成立。确诊后，临床上一般采用 MEST-C 评分标准对患者进行分级管理；治疗阶段定期观察血尿、蛋白尿、估算肾小球过滤率等指标变化，尽可能减轻疾病严重程度、用药副作用，延缓肾功能进展。现有指南普遍建议低进展风险的患者首先采取支持性治疗，考虑使用 ACEi/ARB、SGLT2i 等降糖降压、改善代谢类药物。治疗 3 个月后蛋白尿仍持续超过 0.75-1.0g/d 且 eGFR \geq 30ml(min \times 1.73m 2)的患者，通常被认为是进展高风险的患者，需考虑启动免疫抑制治疗，通常采用糖皮质激素等药物。

IgAN 创新药聚焦于二线治疗，探索联合用药有望改善预后。热门靶点集中在第一重打击黏膜免疫环节，如 GR、APRIL/BAFF、CD38 等；第四重打击补体激活路径环节，如 C3、C5、CFB、MASP2 等。也有少数药企研制内皮素血管紧张素受体拮抗剂等非免疫抑制药物。目前已上市创新药有耐赋康、Sparsentan。Iptacopan 已获得美国 FDA 加速批准。泰它西普、Atrasentan、Ravulizumab 等已进入临床 3 期研究。从已公布的试验数据看，大部分免疫抑制药物在降低蛋白尿方面展现出积极疗效，并且能较好地延缓肾衰竭。Sparsentan 等非免疫抑制类新药，同样在降低蛋白尿上表现亮眼，但其对于肾功能维护略显不足。考虑到 IgAN 致病链链长，四重打击环环相扣，单一创新药很难做到让所有患者获益。因此我们判断未来联合用药将是主要治疗

强于大市（维持评级）

行业走势



作者

分析师 高海飞

执业证书编号：S1070524090001

邮箱：gaohaifei@cgws.com

分析师 刘鹏

执业证书编号：S1070520030002

邮箱：liupeng@cgws.com

分析师 陈玥桦

执业证书编号：S1070524090003

邮箱：chenyuehua@cgws.com

分析师 孙培德

执业证书编号：S1070523050003

邮箱：sunpeide@cgws.com

分析师 付浩

执业证书编号：S1070523030001

邮箱：fuhao@cgws.com

相关研究

手段。

投资建议：IgAN是自身免疫系统异常介导的一类肾小球疾病。发病率高，患者基数大。临床和病理表现各异，确诊难度较大。致病机制复杂，单一药物很难减轻病症。进展风险高，患者需要长期用药且较难治愈。因此，IgAN靶向药物开发难度大，目前仅有耐赋康、Sparsentan两款上市药物。但是在庞大市场需求驱动下，全球已有几十种IgAN创新药处于临床研究阶段。未来IgAN药物商业价值将逐步被验证。耐赋康作为第一款在美国和欧盟获得完全批准的IgAN药物，在降低高风险患者蛋白尿水平、延缓肾功能进展等方面展现出优异疗效。2024年5月在中国内地上市后，耐赋康有望快速放量，成为IgAN代表性药物。我们重点推荐拥有耐赋康大中华地区开发和商业化权益的云顶新耀（1952.HK，维持“买入”评级）。

风险提示：新药临床试验进展不及预期风险、市场竞争加剧风险、医保谈判价格及进展不及预期风险、市场推广不及预期风险、统计数据时效性风险

内容目录

1. IgAN 是一类慢性、原发性肾小球疾病，患者基数庞大、进展风险高	6
2. IgAN 病因：黏膜免疫异常导致 Gd-IgA1 过量并集聚于系膜区，激活补体途径导致肾损伤	11
2.1 Gd-IgA1 的产生、沉积与致病	12
2.2 黏膜免疫反应与 IgAN 的关联性	20
2.3 补体通路与 IgAN 的关联性	25
2.4 GWAS 发现的易感基因座	27
3. IgAN 诊治：肾活检是唯一依据，减少蛋白尿、延缓肾衰竭是治疗重点	30
3.1 IgAN 确诊依据及临床分型	30
3.2 IgAN 指南推荐的治疗方案	35
4. IgAN 创新药：上市及在研药物靶点以黏膜免疫、补体通路环节为主	40
4.1 GR 靶点：耐赋康已上市，多款仿药提交 IND	41
4.2 补体通路靶点：Iptacopan 获 FDA 加速批准，多款寡核苷酸药物被开发	47
4.3 B 细胞免疫靶点：多款药物进入临床 3 期，泰它西普走在前列	56
4.4 非免疫抑制疗法：Sparsentan 完全获批上市，Atrasentan 临床 3 期中期数据积极	65
5. 投资建议	69
风险提示	70

图表目录

图表 1: 慢性肾病临床分期	6
图表 2: 全球患者数量排名前五的慢性疾病	6
图表 3: 我国主要慢性病患者数量	6
图表 4: 我国终末期肾病患者死亡率	7
图表 5: 我国主要慢性疾病疾病负担情况	7
图表 6: 我国慢性肾病病因构成	7
图表 7: 原发性肾小球疾病分类	8
图表 8: 原发性肾小球疾病病因构成	8
图表 9: 原发性肾小球肾炎病因构成的时间序列变化	8
图表 10: 四种常见原发性肾小球疾病年龄结构	9
图表 11: 全球主要国家和地区 IgAN 患病率	9
图表 12: 我国 IgAN 确诊病患数估算	10
图表 13: IgAN 临床和病理表现	11
图表 14: IgAN 发病机制的“四重打击学说”	11
图表 15: 免疫球蛋白的主要生物学功能	12
图表 16: 人免疫球蛋白的主要理化性质和生物学功能	13
图表 17: IgA 典型的“Y”型免疫球蛋白结构	14
图表 18: IgA1 铰链区 O-糖链合成过程	15
图表 19: IgA1 和 IgA2 的代谢特征	16
图表 20: 黏膜免疫分泌 IgA 的过程	17
图表 21: IgA1 二聚体和分泌型 IgA1 结构	17
图表 22: C1GALT1 和 GALNT12 在糖基化过程的作用环节	18
图表 23: C1GALT1 和 GALNT12 之间的遗传交互作用	18
图表 24: IgAN 患者和正常人血清、黏膜 IgA 的特征	19

图表 25:	IgA1 免疫复合物引起肾损伤的机制.....	20
图表 26:	肠相关淋巴组织 (GALT) 结构.....	20
图表 27:	黏膜免疫反应效应细胞的分化及迁移.....	21
图表 28:	参与黏膜免疫应答的细胞因子类型及特点.....	22
图表 29:	细胞因子的作用方式.....	22
图表 30:	BAFF/APRIL 其受体结合关系.....	23
图表 31:	BAFF/APRIL 与不同受体结合后起到的作用.....	23
图表 32:	APRIL 参与 IgA 类别转换.....	24
图表 33:	三条补体激活途径之间的关系.....	26
图表 34:	补体系统参与 IgAN 发病进程的研究结论.....	26
图表 35:	与 IgAN 有关的基因易感位点.....	28
图表 36:	IgAN 诊断思路.....	30
图表 37:	IgAN 肾组织荧光 (免疫荧光染色 *400 倍).....	31
图表 38:	IgAN 肾小球不同程度系膜增生.....	31
图表 39:	IgAN 肾小球毛细血管内增生.....	32
图表 40:	IgAN 合并肾小球节段性硬化及球囊粘连.....	33
图表 41:	IgAN 与相似病理特征疾病的鉴别.....	33
图表 42:	三种常见的 IgAN 病理分级/分型标准.....	35
图表 43:	2024 版 KDIGO 指南草稿推荐的治疗方案.....	35
图表 44:	常用 ACEi 药物用法用量.....	36
图表 45:	常用 ARB 药物用法用量.....	37
图表 46:	常用 SGLT2i 药物用法用量.....	37
图表 47:	常用糖皮质激素药物用法用量.....	38
图表 48:	免疫抑制治疗 IgAN 的使用人群和注意事项.....	38
图表 49:	部分 IgAN 创新药临床数据汇总.....	40
图表 50:	耐赋康产品设计.....	41
图表 51:	耐赋康作用原理.....	42
图表 52:	耐赋康临床 3 期试验 UPCR 变化.....	43
图表 53:	耐赋康临床 3 期试验 UPCR 变化时, eGFR 较基线的平均绝对变化.....	44
图表 54:	耐赋康临床 3 期试验 eGFR 较基线的平均绝对变化.....	44
图表 55:	耐赋康临床 3 期试验耐赋康 VS 安慰剂组的镜下血尿的患者比例.....	45
图表 56:	耐赋康临床 3 期试验中国亚组和全球耐赋康 VS 安慰剂组的 UPCR 较基线的平均变化.....	45
图表 57:	耐赋康临床 3 期试验中国亚组和全球耐赋康 VS 安慰剂组的 eGFR 较基线的平均变化.....	46
图表 58:	耐赋康临床 3 期试验中国亚组和全球耐赋康 VS 安慰剂组的无镜下血尿的患者比例.....	47
图表 59:	GR 靶点在研创新药、仿制药情况.....	47
图表 60:	IgAN 补体通路靶点药物研发进展.....	47
图表 61:	Iptacopan 临床 3 期试验设计.....	48
图表 62:	APPLAUSE-IgAN 中期分析 UPCR 数据.....	49
图表 63:	Ravulizumab 临床 3 期试验设计.....	50
图表 64:	Ravulizumab 临床 2 期试验设计.....	50
图表 65:	Ravulizumab 临床 2 期给药剂量设计.....	50
图表 66:	Ravulizumab 临床 2 期主要终点结果.....	51
图表 67:	Ravulizumab 临床 2 期次要终点结果.....	51
图表 68:	RO7434656 作用机制.....	52
图表 69:	RO7434656 临床 3 期试验设计.....	52
图表 70:	RO7434656 临床 2 期试验中关键补体参数变化.....	53
图表 71:	RO7434656 临床 2 期试验 UPCR 较基线变化.....	53

图表 72: siRNA 作用机制.....	53
图表 73: Cemdisiran 临床 2 期试验设计.....	54
图表 74: Cemdisiran 临床 2 期试验 24 小时 UPCR 变化.....	54
图表 75: Cemdisiran 临床 2 期试验达到 24 小时 UCPR 阈值的患者比例.....	55
图表 76: Cemdisiran 临床 2 期试验患者血尿改善比例.....	55
图表 77: Cemdisiran 临床 2 期试验 eGFR 变化.....	55
图表 78: IgAN B 细胞免疫靶点药物研发进展.....	56
图表 79: 泰它西普简要结构.....	56
图表 80: 泰它西普作用机制.....	57
图表 81: 泰它西普临床 3 期试验设计.....	57
图表 82: 泰它西普临床 2 期试验设计.....	58
图表 83: 泰它西普临床 2 期试验 24 小时尿蛋白含量变化比例.....	58
图表 84: 泰它西普临床 2 期试验 eGFR 变化.....	59
图表 85: Sibeprenlimab 临床 2 期试验 24 小时 UPCR 变化比例.....	60
图表 86: Sibeprenlimab 临床 2 期试验 eGFR 变化.....	60
图表 87: Sibeprenlimab 临床 2 期不良事件发生频率.....	61
图表 88: Zigakibart 临床 1/2 期试验设计.....	62
图表 89: Zigakibart 临床 1/2 期试验 24 小时 UPCR 变动比例.....	62
图表 90: Atacicept 临床 2b 期试验设计.....	63
图表 91: Atacicept 临床 2b 期试验 24 小时 UPCR 变化比例.....	63
图表 92: Atacicept 临床 2b 期试验 eGFR 变化.....	64
图表 93: Povetacicept 临床 1b/2a 期试验设计.....	64
图表 94: Povetacicept 临床 1b/2a 期试验 UPCR、eGFR 变化.....	65
图表 95: Sparsentan 临床 3 期试验设计.....	66
图表 96: Sparsentan 临床 3 期试验 UPCR 变化.....	66
图表 97: Sparsentan 临床 3 期试验 eGFR 变化.....	67
图表 98: Sparsentan 临床 3 期试验延缓肾衰竭效果.....	67

1. IgAN 是一类慢性、原发性肾小球疾病，患者基数庞大、进展风险高

慢性肾病（CKD），也被称为慢性肾衰竭，是指肾脏结构或功能异常且对健康有影响，持续时间超过3个月。CKD患者肾小球滤过率下降，通常出现以下一种或多种肾损伤标志：白蛋白尿、尿沉渣异常、肾小管相关病变、组织学异常、影像学所见结构异常或肾移植病史。CKD临床依据肾功能的受损程度，分为1-5期，用以评估疾病进展情况。CKD临床分期标准为肾小球滤过功能状态，与细分疾病和病因无关。

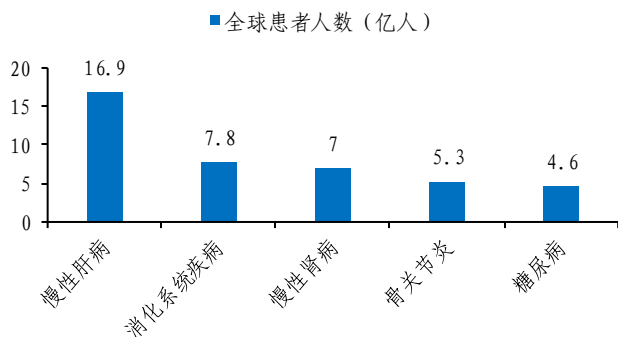
图表1: 慢性肾病临床分期

分期	肾小球滤过率 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	肾功能
G1期	≥ 90	正常或升高
G2期	60~89	轻度减退
G3a期	45~59	轻度~中度减退
G3b期	30~44	中度~重度减退
G4期	15~29	重度减退
G5期	< 15	肾衰竭

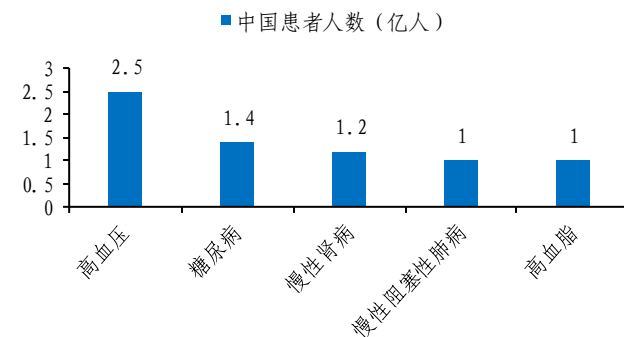
资料来源: 中华医学期刊网公众号, 长城证券产业金融研究院

全球CKD患者基数庞大，我国成人患病率约**10.8%**。根据艾昆玮援引华盛顿大学卫生计量与评估研究所（IHME）的数据，2019年全球约7亿CKD患者，为糖尿病患者数的约1.5倍。根据艾昆玮整理的国内流行病学调查数据，我国CKD患者数约1.25亿，位居全球首位；我国成人CKD患病率为10.8%，并预计会进一步增长。

图表2: 全球患者数量排名前五的慢性疾病



图表3: 我国主要慢性疾病患者数量



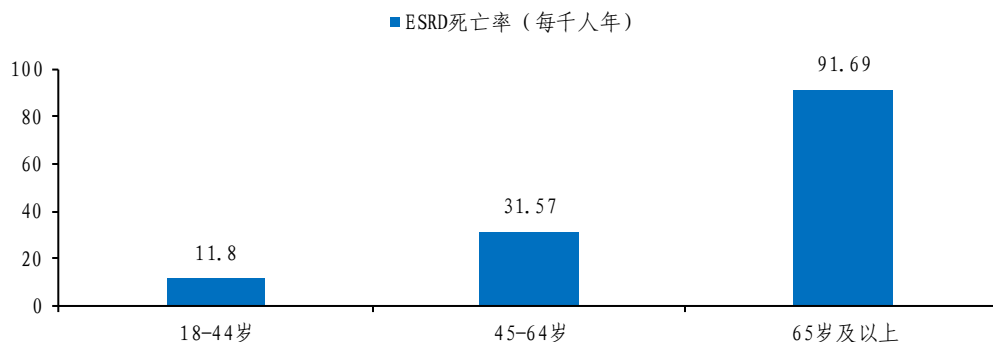
资料来源: 艾昆玮, 全球疾病负担 IHME 数据库, 长城证券产业金融研究院
注: 数据统计于2019年

资料来源: 艾昆玮, 中国心血管病健康和疾病报告, 国际糖尿病联盟 IDF, CCDRFS, CPH 研究, 长城证券产业金融研究院
注: 数据统计于2019年

我国CKD进展至终末期肾病（ESRD）的风险高。CKD合并心血管、糖尿病等疾病的发病率高、致死率高，对患者的劳动能力和生存质量有显著影响，CKD所致伤残负担亦日益加重。根据2015年中国肾脏疾病数据网络（CK-NET）统计数据，我国CKD透析患者

发病率为 122.19/百万人口。ESRD 患者死亡率随着年龄增长而快速增加，45-64 岁死亡率 31.57/千人年，65 岁以上死亡率 91.69/千人年。

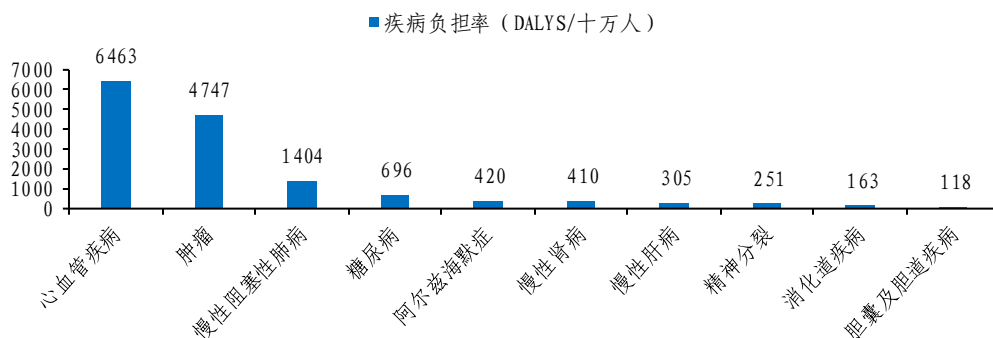
图表4: 我国终末期肾病患者死亡率



资料来源: 中国肾脏疾病数据网络, 长城证券产业金融研究院注: 数据统计于 2015 年

我国 CKD 患者费用负担难度高。根据 2015 年中国肾脏疾病数据网络 (CK-NET) 统计数据, 我国 CKD 患者的中位住院费用比非患者高 30%。根据艾昆玮援引华盛顿大学卫生计量与评估研究所 (IHME) 的数据, 2019 年 CKD 在我国所有慢性疾病负担排名中位列第 6 位; 我国 CKD 导致的伤残调整寿命年位居全球第二, 仅次于印度。

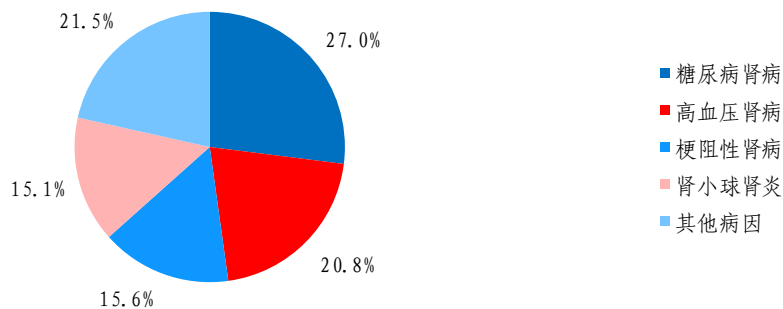
图表5: 我国主要慢性疾病疾病负担情况



资料来源: 艾昆玮, 全球疾病负担 IHME 数据库, 长城证券产业金融研究院注: 数据统计于 2019 年

糖尿病肾病是最常见的 CKD 病因。根据 2015 年中国肾脏疾病数据网络 (CK-NET) 统计数据, 在我国 CKD 患者中, 有 27% 的患者是糖尿病肾病、20.8% 是高血压肾病、15.6% 是梗阻性肾病、15.1% 是肾小球肾炎。

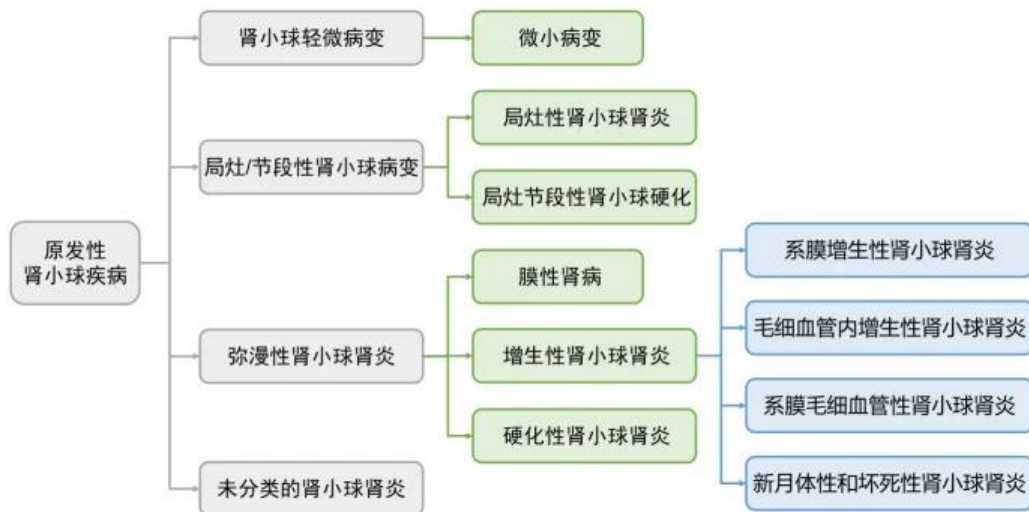
图表6: 我国慢性肾病病因构成



资料来源: 中国肾脏疾病数据网络, 长城证券产业金融研究院注: 数据统计于 2015 年

肾小球疾病是以肾小球为主要病变部位的疾病。根据 1995 年世界卫生组织（WHO）修订的肾小球疾病的病理分类方案，按照病理类型的不同，肾小球疾病可以分为原发性肾小球疾病、继发性肾小球疾病、肾小管间质性疾病、遗传性肾脏病和无法归类的肾脏疾病。其中，原发性肾小球疾病主要包括 IgA 肾病、膜性肾病、微小病变、局灶性节段性肾小球硬化症、膜性增生性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎、致密物沉积病、C3 肾小球肾炎、毛细血管内增生性肾小球肾炎等。

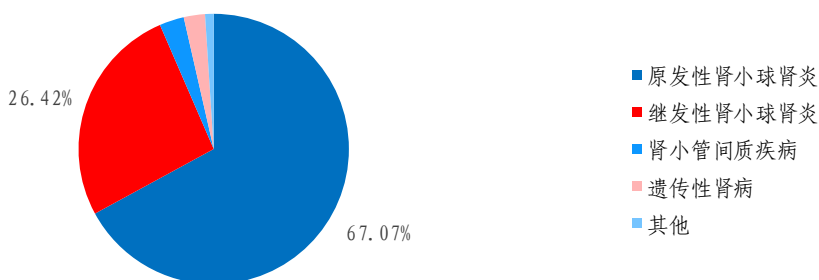
图表 7: 原发性肾小球疾病分类



资料来源: 中国医学论坛报公众号, 长城证券产业金融研究院

原发性肾小球肾炎（PGN）是最常见的一类肾小球疾病。根据一项 2003-2014 年我国单中心 40759 例肾活检病理诊断分析数据，原发性肾小球肾炎占比最高，约 67.07%。其次是继发性肾小球肾炎（26.42%）、肾小管间质疾病（2.94%）、遗传性肾病（2.54%）。

图表 8: 原发性肾小球疾病病因构成



资料来源: 《肾脏疾病谱的变迁: 基于 2003~2014 年中国单中心 40759 例肾活检病理诊断分析 (2017)》, 长城证券产业金融研究院

免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 是 PGN 最常见病因, 多发于中青年人群。根据一项 2003-2014 年我国单中心 40759 例肾活检病理诊断分析数据, 在原发性肾小球肾炎患者中, IgAN、膜性肾病 (MN)、微小病变 (MCD)、局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) 是常见的病因, 患者人数占比分别为 52.66%、18.42%、14.82%、7.34%。对比 1979-2002 年和 2003-2014 年的样本数据, IgAN、MN、MCD、FSGS 的患者人数占比均有提升, 其中 MCD、MN 增幅最大, 分别为 13.89%、8.53%。

图表 9: 原发性肾小球肾炎病因构成的时间序列变化

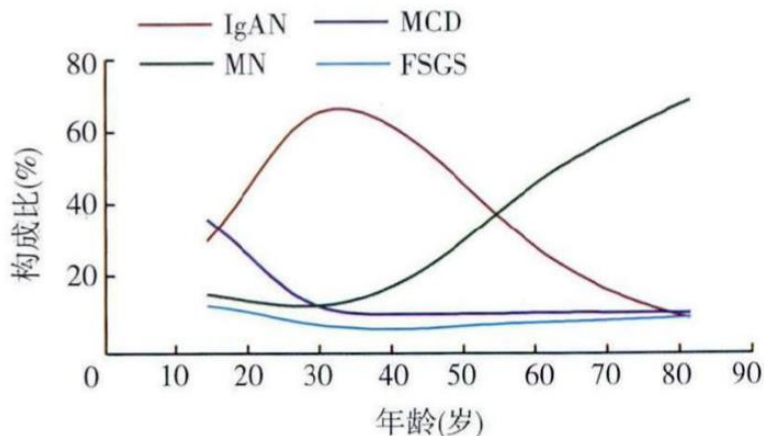
2003-2014 年	1979-2002 年	构成比变化
-------------	-------------	-------

	2003-2014 年	1979-2002 年	构成比变化
IgA 肾病	52.66%	45.26%	7.40%
膜性肾病	18.42%	9.89%	8.53%
微小病变	14.82%	0.93%	13.89%
局灶节段性肾小球硬化	7.34%	6.00%	1.34%
系膜增生性病变	2.74%	25.62%	-22.88%
膜增生性肾小球肾炎 (I 型和 III 型)	1.30%	3.38%	-2.08%
毛细血管内增生性肾小球肾炎	0.73%	2.75%	-2.02%
C3 肾小球肾炎	0.20%	0.00%	0.20%
致密物沉积病	0.05%	0.03%	0.02%

资料来源:《肾脏疾病谱的变迁:基于 2003~2014 年中国单中心 40759 例肾活检病理诊断分析(2017)》,长城证券产业金融研究院

从年龄结构看, IgAN 高发于中青年人群。随着年龄增长 MCD 和 FSGS 构成比减少, 在 30 岁以后趋于稳定。在 30 岁以后人群中, MN 患者人数占比呈快速增长趋势。

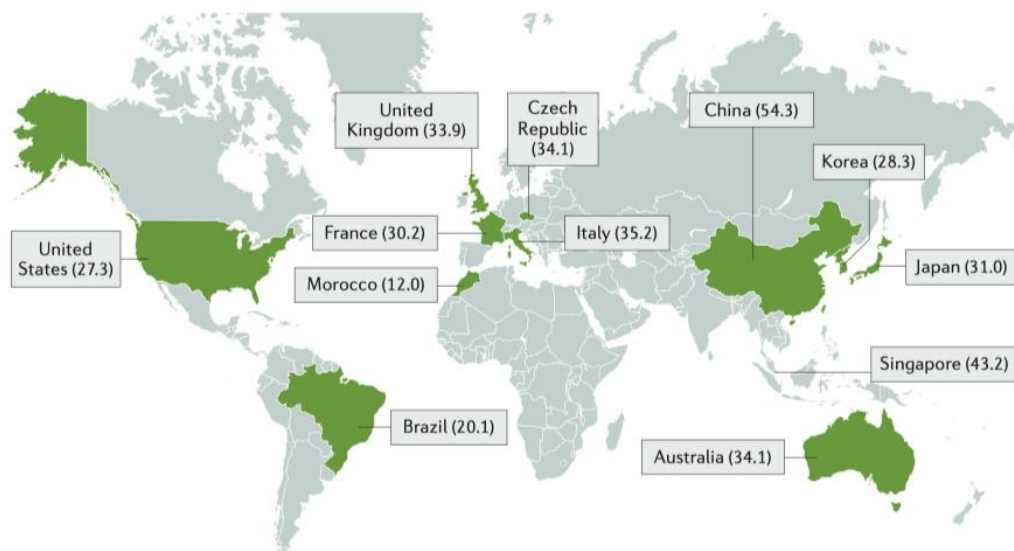
图表 10: 四种常见原发性肾小球疾病年龄结构



资料来源:《肾脏疾病谱的变迁:基于 2003~2014 年中国单中心 40759 例肾活检病理诊断分析(2017)》,长城证券产业金融研究院

中国 IgAN 患病率最高。根据 2016 年发表的《IgA Nephropathy》一文, 各国和地区的肾活检结果及单中心研究数据显示, IgAN 患病率存在地域差异。美国患病率适中, 在统计的肾活检样本中, IgAN 患者占原发性肾小球肾炎患者的比例为 10-20%。一些欧洲国家、日本、韩国等的患病率高于美国, 约 20-35%。中国、新加坡的患病率最高, 约为 54.3%、43.2%。IgAN 患病率的国别差异, 一方面可能表明 IgAN 发病存在种族差异; 另一方面, 这可能是由于一些发达国家、新兴发展中国家的医疗体系更完善、肾活检技术应用更广泛, 导致 IgAN 早期筛查做得更好。

图表 11: 全球主要国家和地区 IgAN 患病率



资料来源:《IgA nephropathy (2016)》, 长城证券产业金融研究院 注: IgAN 患病率以肾活检样本中 IgAN 样本数占原发性肾小球肾炎样本数的比例

我国 IgAN 确诊患者约 130 万人, 病患数约 500 万人。根据艾昆玮援引 2023 年发表的《The Incidence and Prevalence of IgA Nephropathy in Europe》一文对 1990-2020 年欧洲十国样本数据分析, 欧洲十国 IgAN 患病率为 2.53 每万人口。综合多项研究数据, 艾昆玮推测中国 IgAN 患病率约为欧洲的 1.5-2 倍, 由此估计我国 IgAN 患病人数约 500 万人左右。IgAN 确诊依赖于肾活检, 其侵入性风险导致实际接受度受限。早期 IgAN 患者临床表征普遍不明显, 体检意愿低以及相关资源区域分布不均, 使得 IgAN 很少被发现和重视。这些因素导致了我国 IgAN 确诊率偏低。据艾昆玮测算, 我国现有确诊 IgAN 的存量患者约有 130 万人。但是随着健康意识提高、体检和肾活检普及, IgAN 确诊病患数有望稳步增长, 到 2032 年预计增长至 300 万人, 2022-2032 年复合增长率约 8%。此外, 根据《IgA 肾病的遗传学研究进展》一文, IgAN 进展风险较高, 是慢性肾病和终末期肾衰竭的重要原因, 约 20-40% 的 IgAN 患者在 20 年内进展为终末期肾病, 需要接受透析或肾移植治疗。

图表 12: 我国 IgAN 确诊病患数估算



资料来源: 艾昆玮, 长城证券产业金融研究院

2. IgAN 病因：黏膜免疫异常导致 Gd-IgA1 过量并集聚于系膜区，激活补体途径导致肾损伤

IgAN 临床和病理表征多样化。免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 于 1968 年首先由法国学者 Berger 和 Hinglais 描述和命名，其特征是肾活检免疫病理显示在肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫复合物沉积，以肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多为基本组织学改变，因此也称为 Berger 病。其临床表现多种多样，以血尿、蛋白尿、高血压等为主，还可能伴随有各种肾小球肾炎综合征。其病理表现也呈现为多种多样，几乎涉及增生性肾小球肾炎的所有病理表现。因此，可以说 IgAN 实际上是一种具有特征性免疫病理表现，但由多种临床和病理表型组成的一组临床-病理综合征。

图表 13: IgAN 临床和病理表现

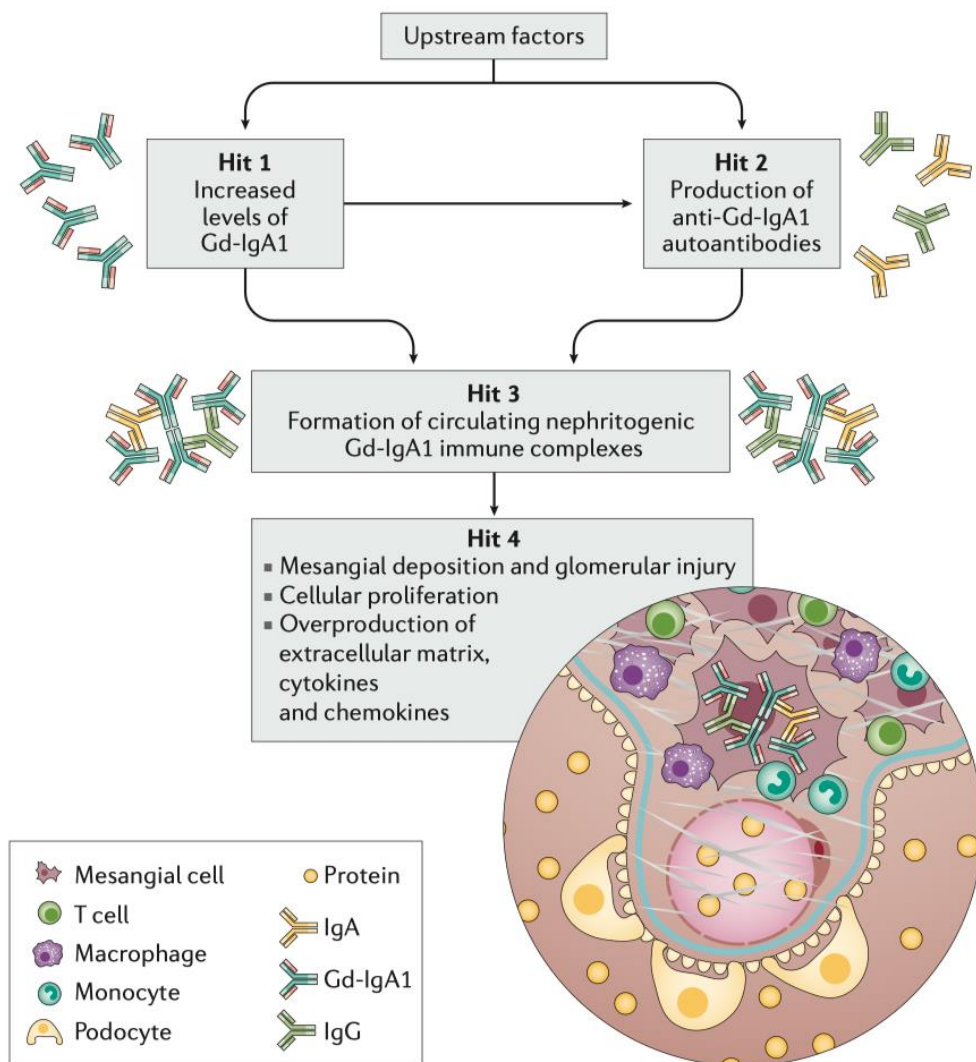
疾病表现	主要情况
疾病特征	肾活检免疫病理显示在肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫复合物沉积，以肾小球系膜细胞增生和系膜基质增多为基本组织学改变
临床表现	主要为血尿、可伴有不同程度的蛋白尿、高血压和肾脏功能受损；还可能有肾炎综合征、肾病综合征、急性肾炎综合征甚至慢性肾衰竭综合征等肾小球肾炎的各种临床综合征
病理表现	包括肾小球轻微病变、系膜增生性病变、局灶节段性病变、毛细血管内增生性病变、系膜毛细血管性病变、新月体性病变及硬化性病变等几乎涉及增生性肾小球肾炎的所有病理表型

资料来源:《肾脏病学(第4版)(2021)》, 长城证券产业金融研究院

发病机制尚未明晰，主流观点是“四重打击学说”。随着肾活检的开展和免疫组化/免疫荧光技术的进展，IgAN 才逐渐被认识。由于多种因素参与 IgAN 的发生及进展，目前其确切发病机制尚未阐明。过去的研究基本达成以下共识：1) 系膜区 IgA 沉积物主要是 IgA1 亚型，而非 IgA2，并且是以多聚 IgA1 (pIgA1) 为主；2) IgAN 患者外周血中 IgA1 水平明显升高，而且升高的 IgA1 分子存在显著的半乳糖缺失；3) 半乳糖缺陷 IgA1 分子 (Gd-IgA1) 可作为自身抗原诱发自身抗体 (称为抗糖抗体) 的产生，形成循环免疫复合物在肾脏沉积从而诱发 IgAN 发病和进展；4) 多个全基因组关联研究 (GWAS) 显示的显著关联位点主要参与抗原加工提呈、补体系统、黏膜先天免疫、黏膜 IgA 产生的调节、免疫应答和炎症反应等。

基于已有研究成果，研究者提出了 IgAN 发病机制的“四重打击学说”。首先是在遗传易感性的基础上，个体在细菌或病毒感染后激发黏膜免疫反应，身体免疫应答出现失调后产生 Gd-IgA1 (第一重打击)，其触发异常抗聚糖抗体应答产生抗 Gd-IgA1 的抗糖抗体 (第二重打击)，随后形成免疫复合物并沉积在肾小球系膜中 (第三重打击)，激活补体系统和其他介质，刺激系膜细胞增殖、分泌系膜基质、细胞因子等导致肾小球炎症反应，最终导致肾小球硬化和间质纤维化 (第四重打击)。

图表 14: IgAN 发病机制的“四重打击学说”

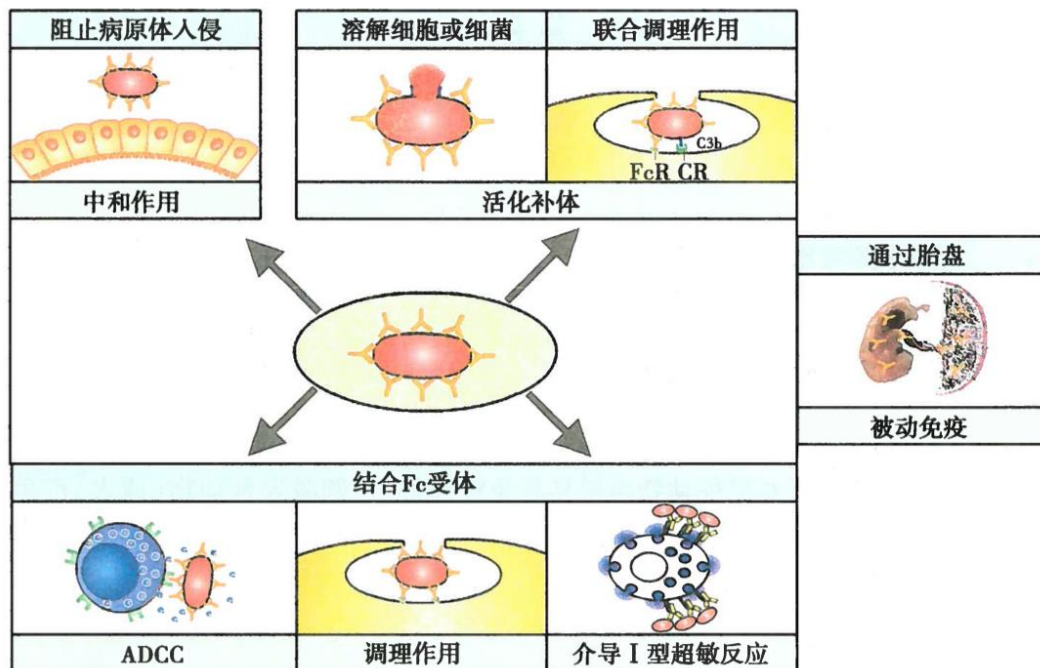


资料来源:《IgA Nephropathy (2016)》, 长城证券产业金融研究院

2.1 Gd-IgA1 的产生、沉积与致病

免疫球蛋白 (Ig), 又称为抗体 (Ab), 由 B 细胞或记忆 B 细胞增殖分化成的浆细胞所产生的、可与相应抗原发生特异性结合, 主要分布在血清中, 也分布于组织液、外分泌液及某些细胞膜表面。其基本结构是由两条完全相同的重链 (H) 和两条完全相同的轻链 (L) 通过二硫键连接的呈 Y 形的单体, 轻链和重链又分为可变区和恒定区。根据重链恒定区结构的不同, 可将免疫球蛋白分为 5 种类型: IgM、IgG、IgA、IgD、IgE。原始成熟 B 细胞仅产生 IgM 和 IgD。经过抗原激活的 B 细胞发生增殖, 在通过 CD40 受体捕获到特定的分子信号后 (均由 T 辅助细胞调节), 将会发生类型转换以产生 IgG、IgA 或 IgE。不同种型的免疫球蛋白扮演不同角色, 并引导免疫系统对所遇到的不同类型外来入侵物产生正确的免疫反应。

图表 15: 免疫球蛋白的主要生物学功能



资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

IgA 是人体产生最多的免疫球蛋白种型, 黏膜系统是产生 **IgA** 的主要部位。人类 **IgA** 免疫系统包括两部分: 黏膜相关的淋巴上皮细胞 (MALT) 和骨髓-浆细胞系统。黏膜和循环系统都可以产生 **IgA**, 并各有其独特的调控系统。在这两者之间存在一定的淋巴细胞迁移现象。

人体每天合成的各类免疫球蛋白中约 60% 是 **IgA**, 大部分都是在黏膜产生的, 约 66mg/kg。相对而言, 每天合成的 **IgG** 有 34mg/kg, **IgM** 只有 7.9mg/kg, 而 **IgD** 和 **IgE** 更是极其微量。但是血液循环中的 **IgA** 较 **IgG** 的水平相对较低, 因为有超过一半的 **IgA** 经受体介导的转运机制分泌至细胞外。另外 **IgA** 的分解代谢旺盛, 人类 **IgA** 的半衰期 (5-6 天) 要比 **IgG** (20-24 天) 短得多。

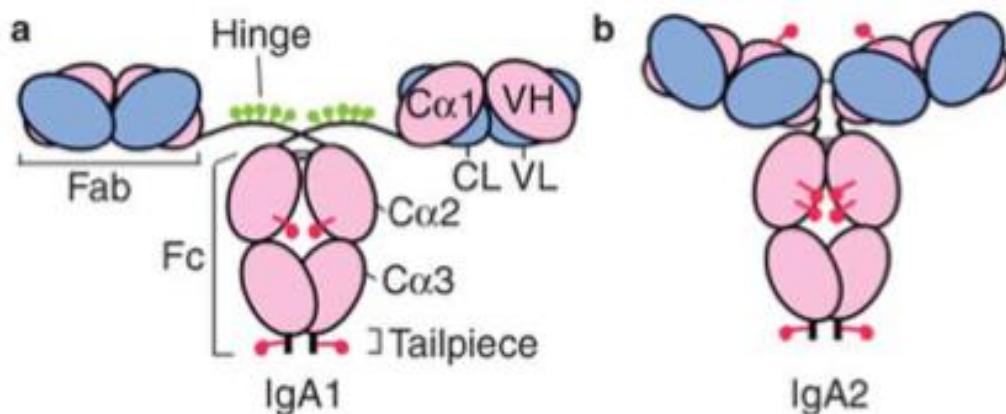
图表 16: 人免疫球蛋白的主要理化性质和生物学功能

性质	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
分子量(kD)	950	184	150	160	190
重链	μ	δ	γ	α	ϵ
亚类数	无	无	4	2	无
C区结构域数	4	3	3	3	4
辅助成分	J	无	无	J,SP	无
糖基化修饰率	10%	9%	3%	7%	13%
主要存在形式	五聚体	单体	单体	单体/二聚体	单体
开始合成时间	胚胎后期	随时	生后3个月	生后4~6个月	较晚
合成率[$\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]	7	0.4	33	65	0.016
占总血清Ig的比例	5%~10%	0.3%	75%~85%	10%~15%	0.02%
血清含量(mg/ml)	0.7~1.7	0.03	9.5~12.5	1.5~2.6	0.0003
半寿期(天)	10	3	23	6	2.5
抗原结合价	5	2	2	2,4	2
溶细菌作用	+	?	+	+	?
胎盘转运	-	-	+	-	-
结合吞噬细胞	-	-	+	+	-
结合肥大细胞、嗜碱性粒细胞	-	-	-	-	+
结合SPA	-	-	+	-	-
介导ADCC	-	-	+	\pm	-
经典途径补体激活	+	-	+	-	-
旁路途径补体激活	-	?	IgG4+	IgA1+	-
其他作用	初次应答 早期防御	B细胞标志	再次应答 抗感染	黏膜免疫	I型超敏反应 抗寄生虫

资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》,长城证券产业金融研究院

IgA 有两个亚型,二者最大区别在于 **IgA1** 具有高度糖基化的铰链区。大部分动物只有 1 种 **IgA** 类型,而人类的 **IgA** 则有 2 个亚型,分别是 **IgA1** 和 **IgA2**。**IgA2** 有 3 个异构体:**IgA2m(1)**、**IgA2m(2)**和 **IgA2n**。人类 **IgA1** 和 **IgA2** 的最大区别在于 **IgA1** 拥有 1 个含有 18 个氨基酸的铰链区,在这个铰链区内,有 10 个可以 O-糖基化位点。糖基在维持蛋白质的生物活性结构,减少免疫原性,保护蛋白质不被分解具有重要作用,而且能够作为细胞受体、酶、黏附分子以及细胞基质成分的配体。**IgA1** 更长且高度糖基化的铰链区使其能够与间隔较远的抗原形成更高亲和力的相互作用,因此在抗原识别方面更具优势。另一方面,更长的铰链区使 **IgA1** 更容易受到蛋白水解酶攻击。许多重要的致病菌,如肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌等,已经独立进化出 **IgA1** 铰链区中特异性切割的酶。这样会损害 **IgA1** 功能,从而使致病菌起效、引发感染。

图表 17: **IgA** 典型的“Y”型免疫球蛋白结构



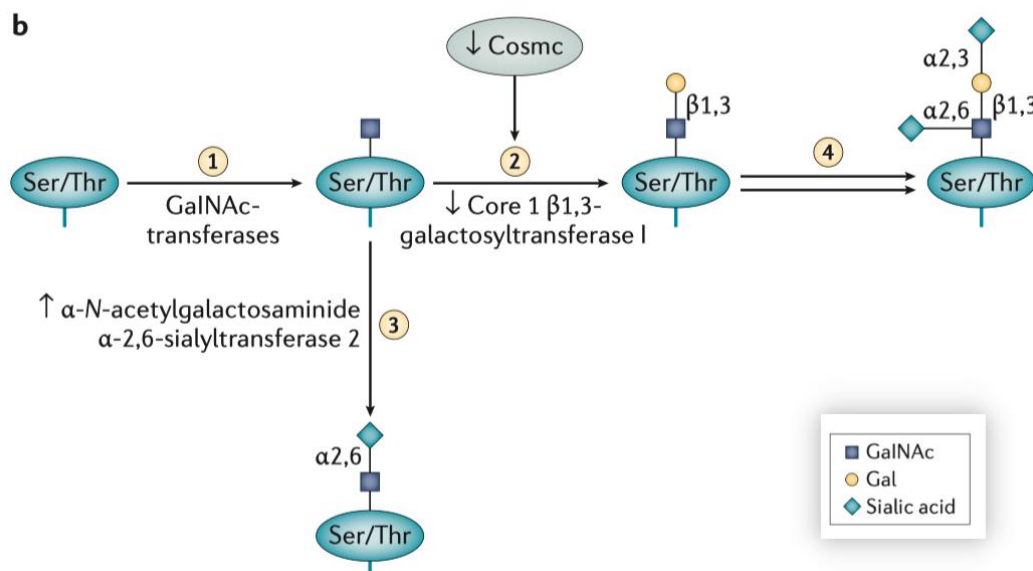
资料来源:《Structure and function relationships in IgA (2011)》, 长城证券产业金融研究院

GalNAc-Gal-SA 是 **IgA1** 铰链区的特征寡糖链, 其合成由转移酶及分子伴侣催化。IgA1 糖基化有两种形式, 各种糖基通过 **N-连接** (与冬氨酸残基相连) 和 **O-连接** (与丝氨酸和苏氨酸残基相连) 结合到蛋白上。含 **N-连接糖链** 是所有血清蛋白 (包括各种免疫球蛋白) 的共同特征; 而 **O-连接糖链** 是比较少见的。人 **IgA1** 是少数具有铰链区 **O-连接寡糖链** 的血清糖蛋白, 其他还有 **IgD**、**C1 抑制因子** 等。

IgA1 每个 **O-糖基** 的基本结构是由 **N-乙酰氨基半乳糖 (GalNAc)** 的异头碳与丝氨酸 (**Ser**) 或苏氨酸 (**Thr**) 的羟基形成的连接作为核心。**GalNAc** 通过 $\beta 1, 3$ 位与半乳糖 (**Gal**) 结合使糖链得到延伸, 进而唾液酸 (**NeuAc/SA**) 分别通过 $\alpha 2, 3$ -和 $\alpha 2, 6$ -键与 **Gal** 和 **GalNAc** 相连。由此 **IgA1** 铰链区可以产生多种不同的 **O-糖链** 结构。正常人 **IgA1** 最常见的糖基化类型是 **Gal-GalNAc** 组成的双糖及在此基础上通过 $\alpha 2, 3$ 和 $\alpha 2, 6$ 位结合一个或两个唾液酸的结构。

O-糖苷 合成是个逐步累加的过程。由尿嘧啶核苷二磷酸-**N-乙酰氨基半乳糖 (UDP-GalNAc)** 转移酶催化 **GalNAc** 连接到丝氨酸或苏氨酸开始, 这个酶家族中只有 **UDP-GalNAc 转移酶 T2** 是特异性针对 **IgA1** 的, 它启动了铰链区所有 **O-糖苷** 的合成。然后由 $\beta 1, 3$ 半乳糖转移酶 (**C1GALT1**) 催化 **Gal** 连接到 **GalNAc** 上, 这个酶活性的发挥依赖于分子伴侣 **Cosmc** 的相互作用。没有 **Cosmc**, 这个酶很快就会被降解, **Gal** 就不能连接到 **GalNAc** 上。接着唾液酸在唾液酸转移酶的作用下, 通过 $\alpha 2, 6$ 键连接到 **GalNAc** 上, 或者 $\alpha 2, 3$ 键连接到 **Gal** 上。**GalNAc** 和 **Gal** 生理条件下不带电荷, 而唾液酸带负电荷, 因此糖基化完全的 **IgA1** 分子带负电荷。

图表 18: **IgA1** 铰链区 **O-糖链** 合成过程



资料来源:《IgA Nephropathy (2016)》, 长城证券产业金融研究院

鼻黏膜分泌 **IgA1** 居多, 常以多聚体形式存在。在循环中, **IgA1** 占主体 (约 85%), **IgA2** 占 15% 左右。在外分泌中, **IgA1** 仍占大部分, 但所占比例相对减少。在黏膜组织中, 鼻黏膜主要产生 **IgA1**, 肠道黏膜则以 **IgA2** 为主, 特别是在远端小肠中, **IgA2** 比例显著升高。**IgA** 可以单体 (**mIgA**) 和多聚体 (**pIgA**) 形式存在。人体血液循环中 80%-90% 的 **IgA** 是以 **mIgA** 形式存在的, 分泌的 **IgA** 则以 **pIgA** 为主。骨髓是 **mIgA1** 最重要的产生部位。体外短期培养的人体骨髓细胞 (不含外周血细胞) 发现, 大量的浆细胞参与 **mIgA1** 的产生。黏膜中浆细胞分泌的 **IgA1** 以多聚体为主。

图表19: **IgA1** 和 **IgA2** 的代谢特征

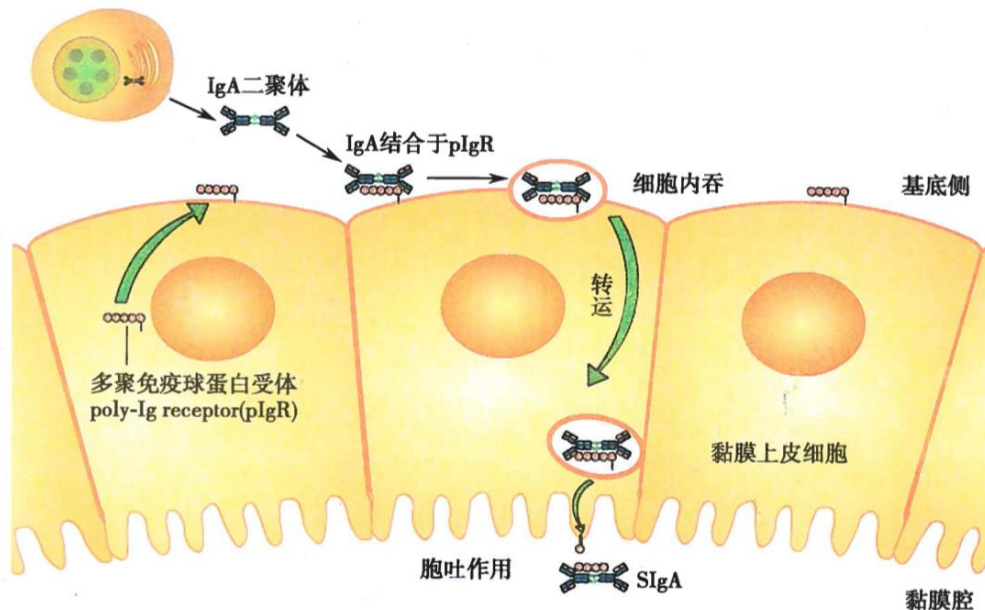
项目	IgA1	IgA2
血清水平/(mg*ml ⁻¹)	1.81	0.22
分布比例/%	80-90	10-20
循环池总量/(mg*kg ⁻¹)	101.0+/-26.5	14.0+/-4.4
人体总量/(mg*kg ⁻¹)	185.0+/-49.0	24.5+/-7.6
血管内占总量比例/%	54.6+/-3.7	57.3+/-2.1
日均合成量/(mg*kg ⁻¹ *d ⁻¹)	24.0+/-5.0	4.3+/-1.0
分解率/%	24+/-2	32+/-4
血浆半衰期/d	5.9+/-0.5	4.5+/-0.3

资料来源:《IgA 肾病 (第2版) (2022)》, 长城证券产业金融研究院

正常情况下, 黏膜多聚 **IgA** 通过多聚免疫球蛋白受体 (**pIgR**) 经上皮细胞转运至分泌部位, 与黏膜、抗菌肽等构成人体的第一道免疫防线。**pIgR** 的作用主要是识别含 J 链的免疫球蛋白, 一旦该受体与 **pIgA** 结合, 就会启动细胞内吞作用, 将复合物转运至上皮细胞腔侧。转运后, 该受体的胞外部分仍与 **pIgA** 结合, 称为分泌片 (**SC**), 进而形成分泌型 **IgA** (**sIgA**)。SC 是高度糖基化的, 糖基约占分子量 22%, 可以增强 **sIgA** 对蛋白水解酶的抵抗作用, 增加 **sIgA** 的稳定性但不影响其对细菌 **IgA** 蛋白酶的敏感性。**sIgA** 的主要作用是聚集及中和黏膜的病原体和毒素, 避免它们直接侵犯上皮或者接触到免疫系统的其他成分。

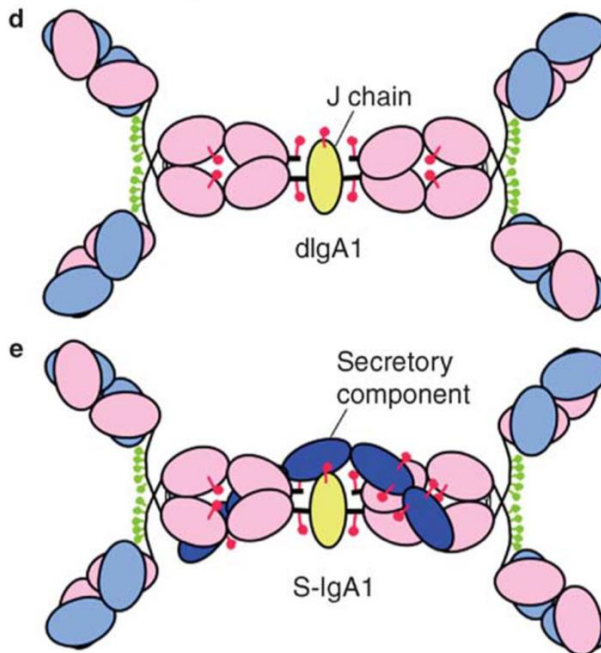
IgA 通过受体介导机制从循环中清除。**IgA** 特异性受体是 **Fca** 受体 (**FcaR/CD89**), 它广泛表达于髓系细胞, 在摄取和代谢 **IgA** 时被活化。肝在 **IgA** 的清除中也有一定作用, 可能是通过肝细胞受体, 包括肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体 (**ASGPR**) 和 **Kupffer** 细胞表达的 **FcaR** 来清除的。

图表20: 黏膜免疫分泌 IgA 的过程



资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

图表21: IgA1 二聚体和分泌型 IgA1 结构



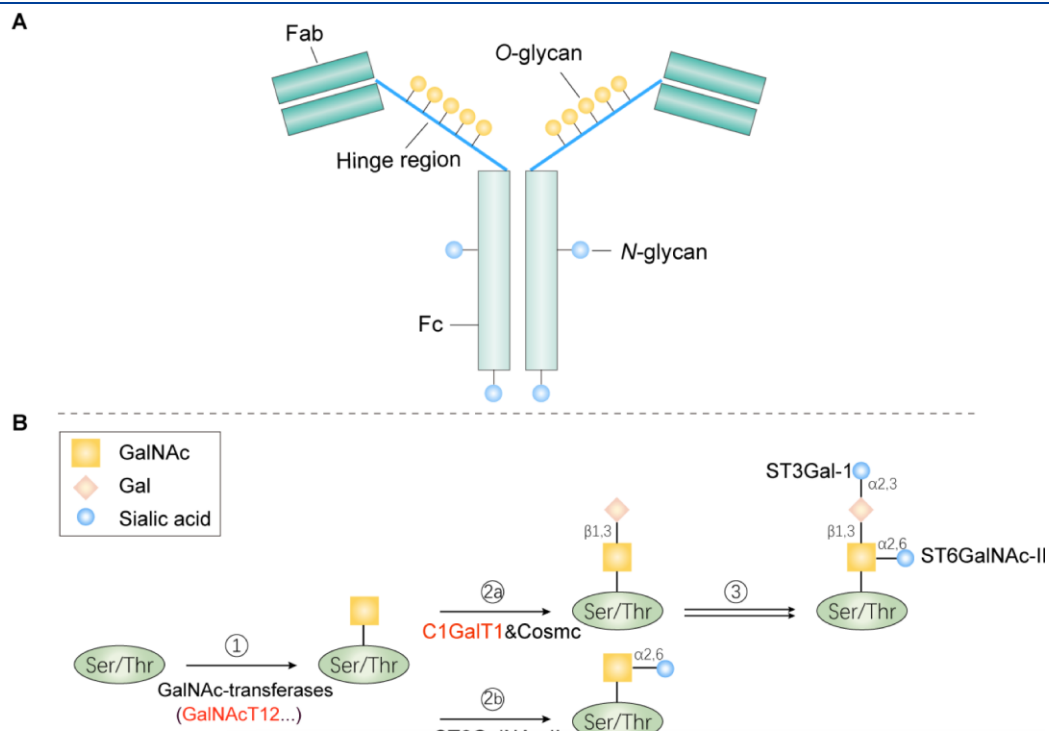
资料来源:《Structure and function relationships in IgA (2011)》, 长城证券产业金融研究院

IgAN 的起因是机体产生半乳糖缺陷的 **IgA1**, 相关转移酶异常表达可能是重要原因, 并且存在种族差异。经检测发现 **IgAN** 患者体内的 **C1** 抑制因子不存在糖基化缺陷, 因此推测 **IgA1** 分子糖基化缺陷并不是因为体外糖基水解酶造成的。有研究在 **IgAN** 患者扁桃体中发现, 白细胞介素 4 (**IL-4**) / 信号转导与转录激活因子 6 (**STAT6**) 高度的激活以及同源结构域相互作用蛋白激酶 2 (**HIPK2**) 升高, 使得编码 β 1,3 半乳糖转移酶 (**C1GALT1**) 及其分子伴侣 **Cosmc** 的基因表达显著降低, 并且与疾病的临床特征密切相关。

2021 年北大张宏教授团队在分析中国人群糖基化异常 **IgA1** 形成的遗传因素研究中再一次确证了影响 **Gd-IgA1** 水平的 **C1GALT1** 基因座; 但是发现中国人群 **C1GALT1** 的最关键遗传变异 (lead SNP) 与欧美 **GWAS** 报道的并非同一位点, 且二者之间不存在连锁关系, 提示该基因的作用存在种族差异。此外, 一个新的基因座位 **GALNT12** 被发现。研究认

为 C1GALT1 和 GALNT12 存在交互作用，对中国人群 Gd-IgA1 水平升高有更高的解释比例，并且还和疾病的进展风险相关。

图表22: C1GALT1 和 GALNT12 在糖基化过程的作用环节



资料来源:《Interaction between GALNT12 and C1GALT1 Associates with Galactose-Deficient IgA1 and IgA Nephropathy (2021)》, 长城证券产业金融研究院

图表23: C1GALT1 和 GALNT12 之间的遗传交互作用

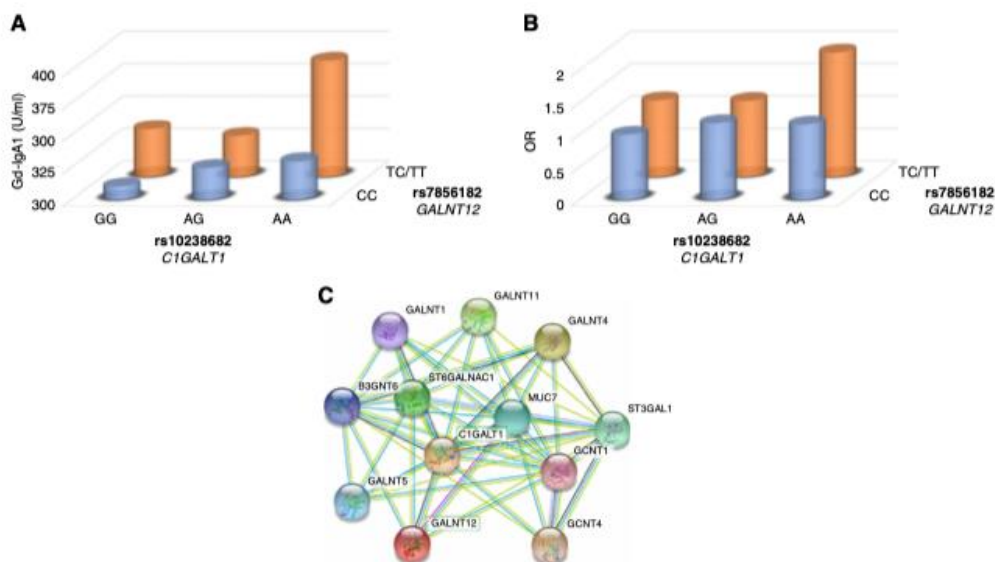


Figure 2. Genetic interactions between C1GALT1 and GALNT12. (A) Gd-IgA1 levels according to SNP and genotype combinations. The mean Gd-IgA1 level in patients with the AA/TC+TT genotype combination for rs10238682/rs7856182 was significantly higher than in patients with the GG/CC genotype combination (389.6 ± 121.9 versus 310.1 ± 38.9 U/ml; $P = 3.38 \times 10^{-3}$). (B) IgA1 risk according to SNP and genotype combinations. The combination of risk genotypes of the two SNPs (rs10238682/rs7856182: AA/TC+TT) conferred a 1.92-fold risk of IgAN compared with the GG/CC genotype combination ($P = 6.55 \times 10^{-3}$). (C) Interactive network analysis of C1GALT1 and GALNT12 and their ten most confident interactors. Each node represents a protein and each edge represents a high confidence interaction.

资料来源:《Interaction between GALNT12 and C1GALT1 Associates with Galactose-Deficient IgA1 and IgA Nephropathy (2021)》, 长城证券产业金融研究院

Gd-IgA1 无法被正常代谢,使得血清 IgA1 水平升高。约有 50%的 IgAN 患者血清 IgA1

水平是升高。一方面，这可能是由于黏膜免疫异常调节导致骨髓产生 IgA1 增多；另一方面，可能是 IgA1 糖基化异常导致无法与 FcαR 结合，从而无法完成正常代谢过程。在 IgA 的肝脏代谢过程中，被 ASGPR 摄取的先决条件是结构上必须有 Gal 或 SA。当 IgA1 出现 Gal 缺失时，这本身不会并不改变代谢过程。但是半乳糖缺失的 IgA1 (Gd-IgA1) 易形成大分子复合物，使得 α2, 6 糖苷键连接的 SA 或 GalNAc 被占位，导致 ASGPR 无法识别此类 IgA1，因此将难以被降解。由于上皮细胞体积相对较小，也无法清除这些大分子复合物。

图表24: IgAN患者和正常人血清、黏膜 IgA 的特征

IgA1 特征	正常对照		IgA 肾病	
	血清 IgA	黏膜 IgA	血清 IgA	黏膜 IgA
大小	多数为单体 IgA	多数为多聚体 IgA	多聚体 IgA 增多	多聚体 IgA
亚型	多数为 IgA1	IgA1 和 IgA2	IgA1 增多	IgA1
与正常血清 IgA 相比	-	不清	增加	增加
λ 轻链的比例	-	不清	增加	增加
与正常血清 IgA 相比	-	不清	负电荷	负电荷
所带电荷	-	不清	负电荷	负电荷
O-糖基化	高度 Gal 和 SA 糖基化	Gal 糖基化程度不清, SA 减少	Gal 减少, SA 增加或减少	Gal 和 SA 均减少

资料来源:《IgA 肾病(第2版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

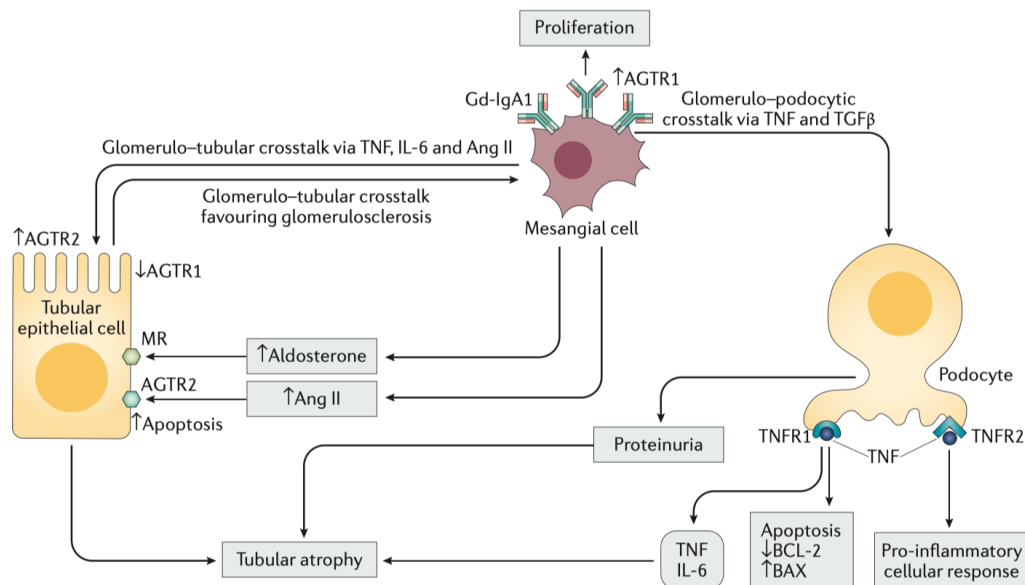
Gd-IgA1 可以自发凝集形成免疫复合物 (IC)，其特殊的理化特性可能是导致系膜区沉积的重要原因。IgA1 分子本身具有发生自发聚合的倾向，但是由于 SA 带有负电荷并且所占空间体积相对较大，由其产生的电荷相斥作用和空间位阻可以阻止 IgA1 的聚合。糖基化异常的 IgA1 会通过非特异的氢键或疏水键完成聚合。有研究发现人工制备的 Gd-IgA1 分子，易于与 IV 型胶原、纤黏连蛋白 (Fn) 和层粘连蛋白等细胞外基质 (ECM) 成分发生聚合，形成大分子 IgA1 复合物。此外，糖基化异常的 IgA1 暴露了 GalNAc 和/或铰链区的裸肽段，两者均可以作为新抗原被体内的 IgG 或 IgA 型抗体识别，从而形成 IgA1-IgA1 和 IgA1-IgG 复合物。

在 IgAN 患者的血液循环中能观察到循环大分子 IgA 增多。大分子 IgA1 本身不足以引起 IgA1 在系膜区的沉积，这些在多发性骨髓瘤及艾滋病患者中已得到证实。IgA 型多发性骨髓瘤患者极少发生 IgAN；艾滋病患者虽然循环中 pIgA 水平显著升高，但是仅偶尔发生 IgAN。从 IgAN 患者的饮食中除去可疑的食物抗原会降低 IgA-IC 的水平，但对 IgAN 的临床表现或疾病进展并无影响。虽然 IgAN 患者血清中 pIgA 水平的绝对值增加，但 pIgA 在血清总 IgA 中的比例下降。这提示除大分子 IgA 的大小和含量外，其组成的理化特性，尤其是其糖基化程度和所带电荷，可能是导致大分子 IgA1 在系膜区沉积的重要因素。

目前尚无证据表明 IgA 沉积与肾小球特异性抗原有关，但许多研究提示了受体-配体结合的特征。研究证实正常人 IgA1 与肾小球系膜细胞的结合具有剂量依赖性和饱和性，且不被人 IgG、IgM 及白蛋白所阻断。IgA1 与肾小球系膜细胞结合可激活酪氨酸激酶 PLCγ-IP3-Ca²⁺ 内流等信号转导通路，上调核转录因子 κB (NF-κB) 和 c-jun 表达，并诱发肾小球系膜细胞增殖，刺激系膜细胞分泌肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-8、转化生长因子 (TGF-β)、纤连蛋白 (FN) 和胶原，引起炎症反应和 ECM 堆积。这些研究提示 IgA1 与肾小球系膜细胞的结合具有特异性、饱和性、并能激活信号转导分子，产生多种生物学效应，显示了受体-配体结合的主要特征，提示 IgA1 与系膜细胞之间的受体-配体效应在 IgAN 的发病机制中可能起一定作用。

IgAN 患者肾损伤呈级联式反应放大炎症特征。 IgAN 患者肾损伤始于系膜细胞，免疫复合物激活细胞增殖，并释放细胞外基质蛋白、趋化因子和细胞因子，如前炎症因子和前纤维化因子（TNF、IL-6、血管紧张素 II、血小板源性生长因子），这些炎症因子改变足细胞基因表达，并通过肾小球滤过和血液运输至肾小球间质，刺激下一级细胞因子激活，激活肾小球上皮细胞，并呈级联式反应放大炎症过程。系膜区 IgA1 免疫复合物沉积可能通过以下三种机制导致肾损伤：1）肾小管间质单核细胞或巨噬细胞浸润；2）持续性蛋白尿导致小管间质损伤；3）肾小球-足细胞-肾小管“交互对话”，一个级联式反应环被激活。系膜细胞释放的炎症介质还可能改变足细胞裂孔隔膜，并通过它在不同的肾小球疾病中刺激趋化性和免疫细胞迁移。

图表 25: IgA1 免疫复合物引起肾损伤的机制



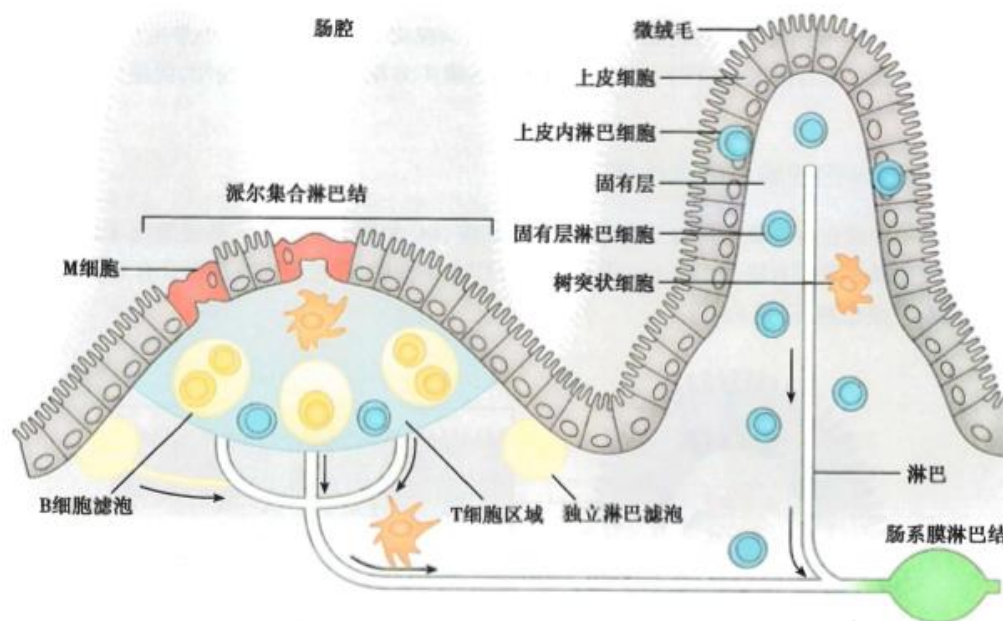
资料来源:《IgA Nephropathy (2016)》, 长城证券产业金融研究院

2.2 黏膜免疫反应与 IgAN 的关联性

黏膜免疫系统是由覆盖于黏膜系统内表面的黏膜上皮组织、黏膜相关淋巴组织(MALT)、肠上皮细胞和免疫细胞及其产生的分子或分泌物，以及黏膜正常栖息微生物群或“共生菌群”构成。MALT 是黏膜免疫系统主要组成部分，无规则分布于黏膜表面。根据分布部位的不同，MALT 主要包括肠黏膜相关淋巴组织(GALT)、鼻咽相关淋巴组织(NALT)、支气管黏膜相关淋巴组织(BALT)。它们在功能上通过“共同黏膜免疫系统”相互联系，即一个黏膜部位的抗原提呈 B 细胞活化会促使其他部位的 IgA 分泌。

GALT 是人体最大的黏膜相关淋巴组织，其组成部分包括小肠壁的派尔集合淋巴结(PP)、散在于整个肠道的独立淋巴滤泡、阑尾和韦氏环(Waldeyer's ring)。PP 是启动肠道免疫应答的重要部位，其上皮层下的区域富含树状细胞(DC)、T 细胞及 B 细胞滤泡。散在于肠道各处的独立淋巴滤泡主要为 B 淋巴细胞，与 PP 经淋巴管与引流的肠系膜淋巴结相连。肠系膜淋巴结是体内最大的淋巴结群，在启动针对于肠道抗原的免疫应答中起着关键作用。PP、独立淋巴滤泡、肠系膜淋巴结构成肠相关黏膜免疫应答的“诱导部位”(inductive site)。

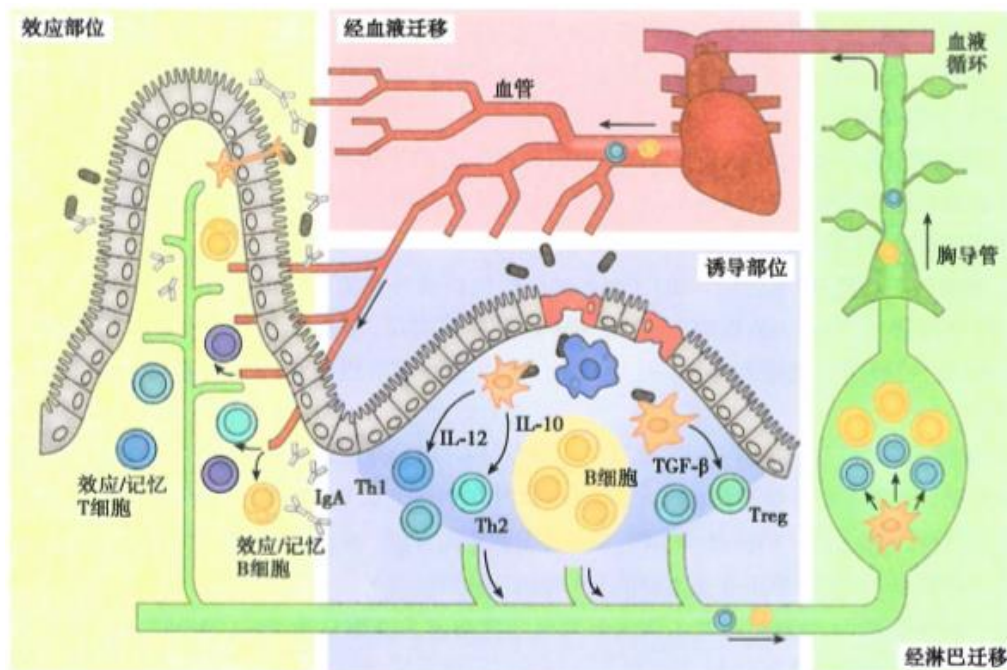
图表 26: 肠相关淋巴组织(GALT)结构



资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

位于黏膜 PP 的初始 T 细胞和 B 细胞表达 CC 趋化因子受体 7 (CCR7) 和归巢受体 L-选择素 (L-selectin)。当抗原入侵并刺激局部免疫反应后, 其 CCR7 和 L-selectin 的表达被抑制, 而 CD45RO (与记忆 T 细胞形成有关的一种跨膜蛋白)、 $\alpha 4 \beta 7$ 整合素、CC 趋化因子受体 9 (CCR9) 的表达显著升高。这些受抗原刺激的 T 细胞和 B 细胞会离开 PP, 经肠系膜淋巴结到达胸导管, 最终经血液迁移回到肠黏膜固有层或上皮层, 称为效应或记忆 T 细胞和 B 细胞。因此, 聚集了已分化的、抗原特异性的效应 T 细胞及浆细胞的肠黏膜固有层, 被称为黏膜反映的“效应部位”(effector site)。

图表27: 黏膜免疫反应效应细胞的分化及迁移



资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

整个黏膜免疫应答过程依赖于有效的细胞间信息交换, 细胞因子是免疫细胞之间传递信息的重要介质之一。细胞因子 (Cytokine) 是由免疫细胞及组织细胞分泌的在细胞间发挥相互调控作用的一类小分子可溶性蛋白质, 通过结合相应受体调节细胞生长分化和效

应，调控免疫应答，在一定条件下也参与炎症等多种疾病的发生。根据结构和功能的不同，可将其分为白细胞介素（IL）、集落刺激因子（CSF）、干扰素（IFN）、肿瘤坏死因子（TNF）、生长因子（GF）、趋化因子等六大类。

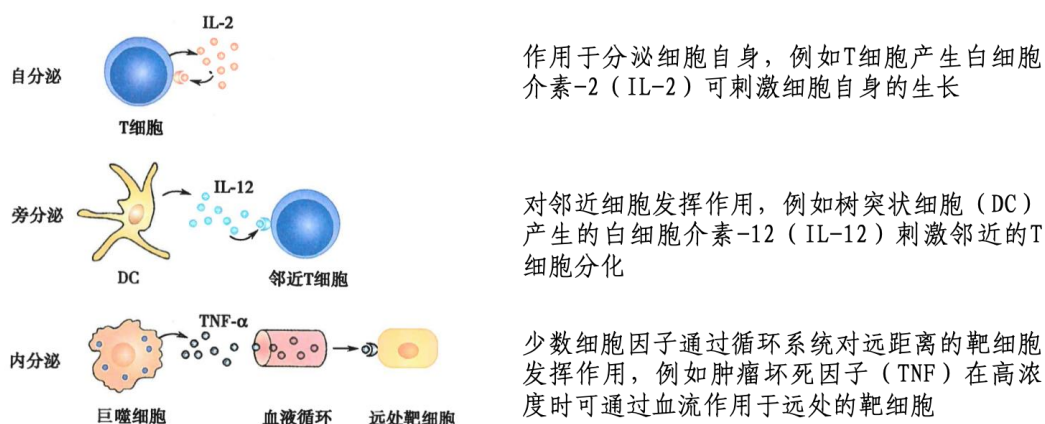
图表28: 参与黏膜免疫应答的细胞因子类型及特点

类型	特点
白细胞介素 (Interleukin,IL)	由白细胞产生又在白细胞间发挥调节作用
集落刺激因子 (Colony-stimulating factor,CSF)	能够刺激多能造血干细胞和不同发育分化阶段的造血祖细胞分化、增殖的细胞因子
干扰素 (Interferon,IFN)	因具有干扰病毒复制的功能而闻名。IFN根据其结构特征及生物学活性可以分为I型、II型、III型。I型主要由病毒感染的细胞、pDC细胞等产生；II型主要由活化T细胞和NK细胞产生；III型主要由DC细胞产生
肿瘤坏死因子家族 (Tumor necrosis factor,TNF)	因最初被发现其能造成肿瘤组织坏死而得名。TNF家族成员在调节免疫应答、杀伤靶细胞和诱导细胞凋亡等过程中发挥重要作用
生长因子 (Growth factor,GF)	泛指一类可促进相应细胞生长和分化的细胞因子，种类繁多
趋化因子 (Chemokine)	其除能介导免疫细胞定向迁移外，还能活化免疫细胞，参与淋巴器官形成及免疫细胞发育，参与炎症反应，并启动和调控适应性免疫应答，调节血管生成、细胞凋亡等，并在自身免疫疾病以及移植排斥反应等过程中发挥作用

资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

细胞因子与相应受体结合后启动细胞内的信号转导途径从而发挥效应。其可以通过自分泌或旁分泌的方式调节自身受体的表达，亦可诱导或抑制其他细胞因子受体的表达。细胞因子受体均为跨膜分子，由胞膜外区、跨膜区和胞质区组成，具有一般膜受体的特性。

图表29: 细胞因子的作用方式

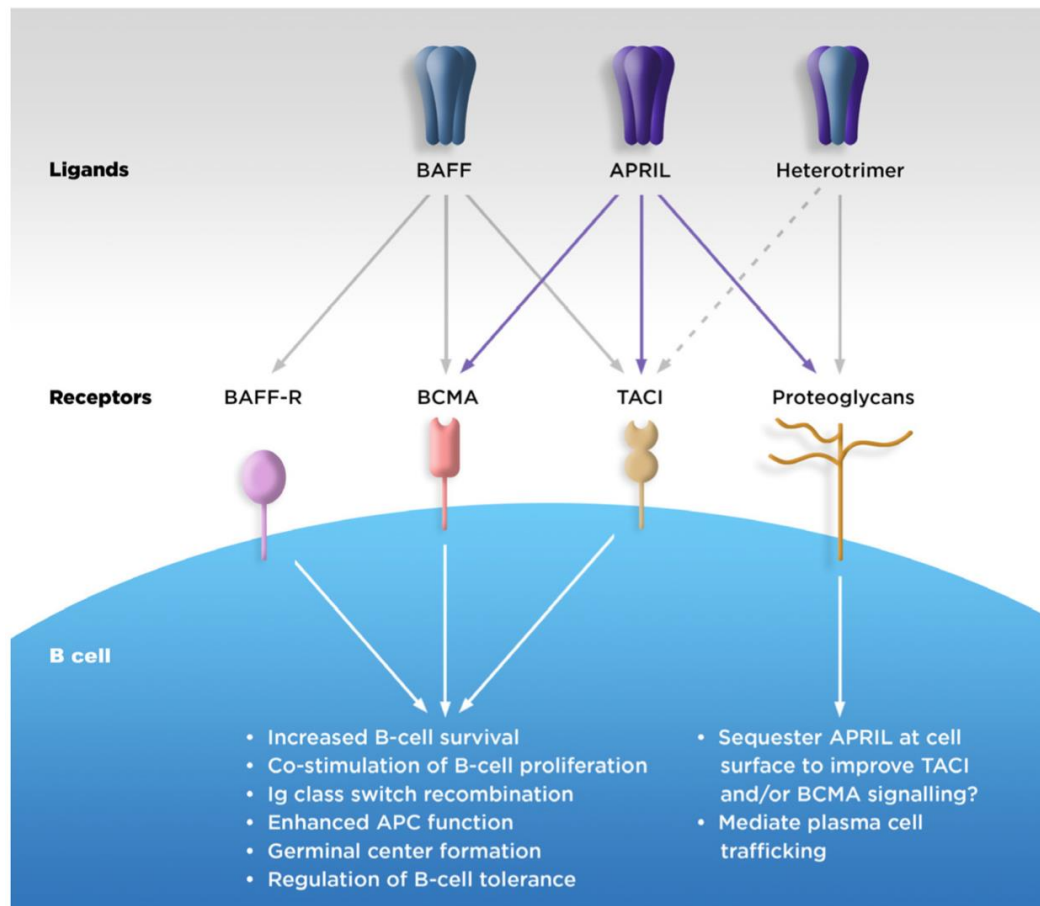


资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

TNFSF 成员 BAFF/APRIL 对促进 B 细胞成熟并实现其功能方面有着重要作用。 BAFF/APRIL 约有 30% 的序列同源，因此功能上有一定的相似性。BAFF/APRIL 主要在骨髓造血过程中，由单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等髓系细胞产生；也可以在肠道、扁桃体和皮肤的上皮细胞中受到刺激后表达。二者作为 II 型跨膜蛋白，在 Furin 蛋白酶位点被切割，并以可溶性分子形式释放到细胞外。BAFF 也可以膜结合形式存在，但只有

可溶性形式是 B 细胞稳态所必需的。BAFF/APRIL 都能与受体 TACI、BCMA 结合，BAFF 与 TACI 结合力更高，APRIL 与 BCMA 结合力度更高。二者不同的是，BAFF 可以与 BAFF-R 特异性结合，APRIL 能够与细胞表面的多糖蛋白结合。

图表30: BAFF/APRIL 其受体结合关系



资料来源:《A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) in the Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy - A Review of the Evidence (2023)》, 长城证券产业金融研究院

(1) BAFF 与 BAFF-R 的结合对 B 细胞发育成熟至关重要。有研究表明，缺乏活性 BAFF 的小鼠分化受损，成熟 B 细胞功能丧失，导致对抗原的体液反应受损。APRIL 过表达或不完全表达的小鼠脾脏中 B 细胞成熟不会受影响，但是 APRIL 是调节活化 B 细胞所必需的，并对骨髓中浆细胞的存活起着关键作用。

(2) BAFF/APRIL 参与 B 细胞中免疫球蛋白类别转换。二者在此过程中具有不重叠的作用，可以通过 APRIL-TACI 或 BAFF-BAFF-R/BAFF-TACI 结合独立诱导类别转换。APRIL-TACI 和 APRIL-多糖蛋白结合有助于 B 细胞调节 IgA 的产生和依赖性 T 细胞免疫反应。

(3) APRIL 与促进 T 细胞活化有关。虽然 APRIL 不直接促进 T 细胞活化，但是其下游信号通路与 CD4+ 细胞的活化有关。有研究证明，T 细胞和 B 细胞发育正常的小鼠在清除体内 APRIL 后，其具有更多的效应和记忆 T 细胞，扩大的生发中心以及更高的依赖性 T 细胞免疫反应产生的 IgG 水平。

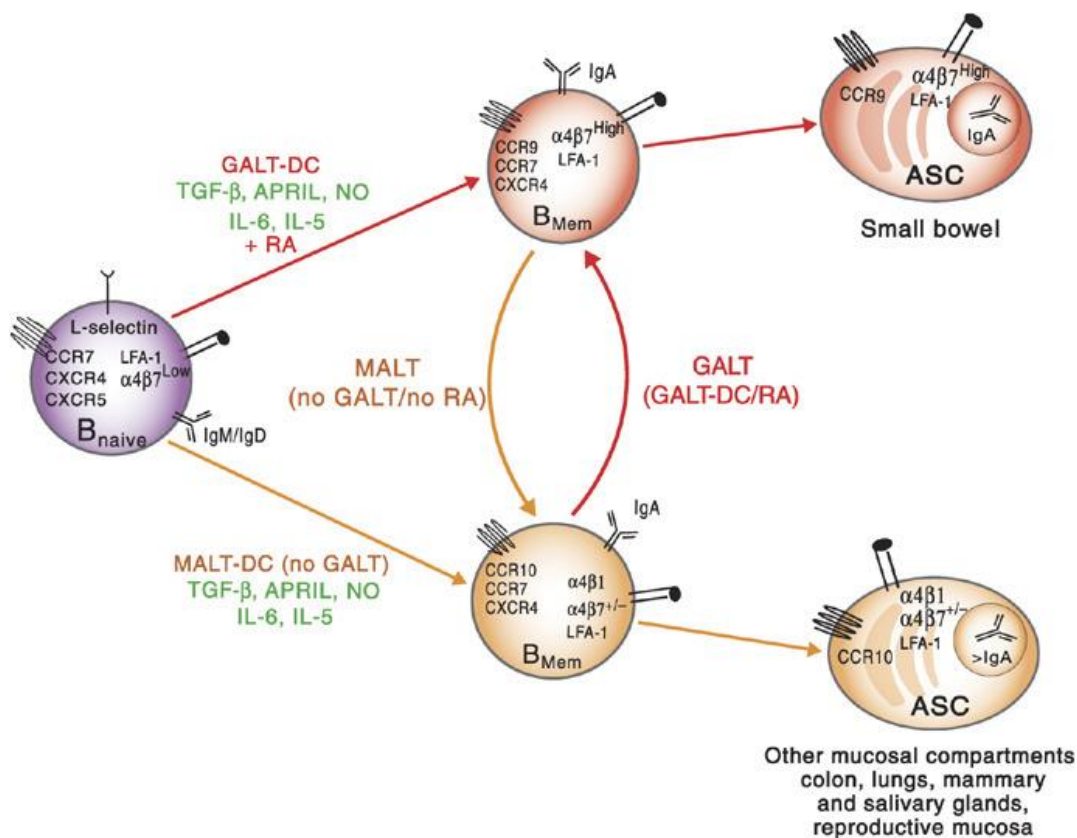
图表31: BAFF/APRIL 与不同受体结合后起到的作用

Function	APRIL	BAFF	Receptors Mediating These Functions			
			TACI	BCMA	BAFF-R	Proteoglycans
B-cell survival and maturation		X	X	X	X	
Plasma blast and plasma cell differentiation and survival	X			X		
Maintenance of B1 cell	X					X
T-cell-independent antibody response	X	X	X	X	X	
Antibody class switch and recombination	X		X			
Plasma cell trafficking	X					X

资料来源:《A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) in the Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy - A Review of the Evidence (2023)》, 长城证券产业金融研究院

有研究表明 APRIL 在 GALT 中表达, APRIL-TACI 与 IgA 类别转换有关。在对正常人人体肠道组织的检查中发现, APRIL 在 GALT、固有层和肠上皮中表达, 在靠近淋巴组织的区域表达特别强烈。据推测, APRIL 有助于维持黏膜屏障并促进黏膜浆细胞的存活。此外, APRIL/BAFF-TACI 已被证明在体外可以诱导 IgA 类别转换, 但是只有 APRIL 在体内可能具有这种作用。

图表32: APRIL 参与 IgA 类别转换



资料来源:《Differentiation and homing of IgA-secreting cells (2008)》, 长城证券产业金融研究院

APRIL 被认为与 Gd-IgA1 水平以及 IgAN 进展风险有关, 但 BAFF 的参与程度尚不明晰。在一项对 166 名 IgAN 患者和 77 名健康对照者的比较研究中, 观察到 IgAN 患者血清中 APRIL 水平升高, 并伴随着 B 细胞中 TACI 和 BCMA 表达增加以及 Gd-IgA1 的过量产生。另一项研究发现, IgAN 患者血清中 APRIL 水平与进展为终末期肾病的风险有关。

与 APRIL 相比, 在不同的实验中 BAFF 水平变化存在差异。一项加拿大的实验数据显示, IgAN 患者血清中 APRIL 水平升高, 但是 BAFF 水平没有差异。中国、意大利等国的研究

则显示，与健康对照组相比，IgAN 患者 BAFF 水平升高。因此还需要大规模的实验数据来解释 BAFF 水平变化是否和疾病进展以及 IgAN 患者的种族差异有关。

整体来说，血清中 Gd-IgA1 产生可能是黏膜 IgA1 定向 B 细胞受 BAFF/APRIL 等细胞因子异常调控，从黏膜处向全身免疫系统异常移动的结果。一般来说，黏膜产生的 IgA 主要以 sIgA 形式存在，不参与血液循环。但是由于机体黏膜免疫系统具有共同免疫特征，例如源自 NALT 的 IgA 和浆细胞不仅能进入呼吸道相关的局部分泌组织，而且在 L-selectin 和 CCR7 的作用下，IgA 和浆细胞还能进入全身免疫系统并在其他部位参与免疫反应。因此，普遍认为血清中异常升高的 IgA1 并非由黏膜产生，而是由黏膜内抗原特定的淋巴细胞或抗原呈递细胞进入骨髓腔，引起骨髓 B 细胞分泌 IgA 增加的结果。

2.3 补体通路与 IgAN 的关联性

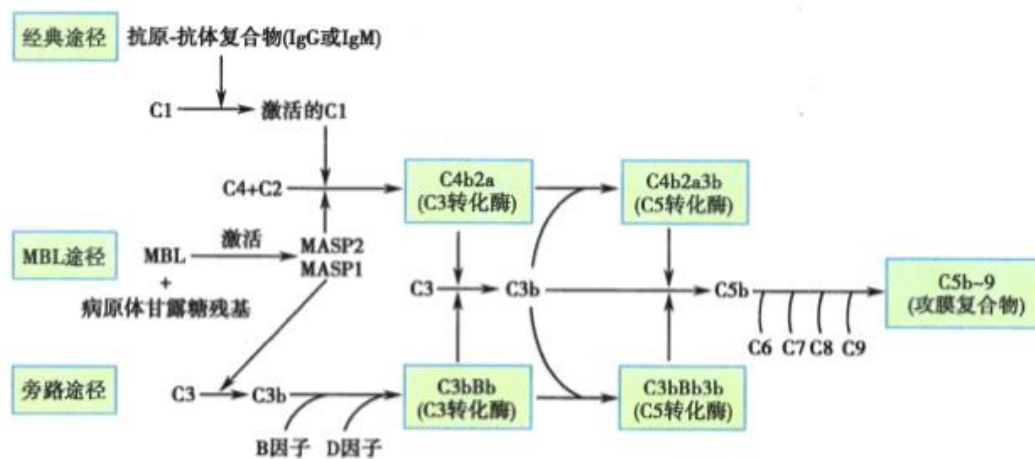
补体系统可由肝细胞、巨噬细胞、肠黏膜上皮细胞等多种细胞产生，是体内具有重要生物学作用的效应系统和效应放大系统。一般情况下，血浆中多数补体成分仅在被激活后才具有生物学功能。多种微生物成分、抗原-抗体复合物以及其他外源性或内源性物质可循三条既独立又交叉的途径，通过启动一系列丝氨酸蛋白酶的级联酶解反应而激活补体，所形成的活化产物具有调节吞噬、溶解细胞、介导炎症、调节免疫应答和清除免疫复合物等生物学功能。补体不仅是机体固有免疫防御体系的组成部分，也是抗体发挥免疫效应的重要机制之一，并在不同环节参与适应性免疫应答及其调节。补体缺陷、功能障碍或过度活化与多种疾病的发生和发展过程密切相关。

目前已知的补体激活途径主要有三条：经典途径、旁路途径、凝集素（MBL）途径。三条补体激活途径的启动机制和激活顺序不同，但是有共同补体成分 C3 以及共同的终末通路，即激活 C5 并最终形成攻膜复合物（MAC）。插入细胞膜的 MAC 通过破坏局部磷脂双层而形成“渗漏斑”或形成穿膜的亲水性孔道，可容许水、离子及可溶性小分子等经此孔道自由流动。由于胞内胶体渗透压较胞外高，故大量水分内流，导致胞内渗透压降低、细胞逐渐肿胀并最终破裂。

- ◆ **经典途径（Classic pathway）**：含有 IgG 或 IgM 的免疫复合物与 C1q 结合后 C1q 被活化并依次激活 C1r 和 C1s、依次裂解 C4 和 C2，形成 C3 转化酶（C4b2a）；C4b2a 裂解 C3，形成 C5 转化酶（C4b2a3b）。C1 通常以 C1q(C1r)₂(C1s)₂ 复合大分子形式存在于血浆中。C2 血浆浓度很低，是补体活化级联酶促反应的限速成分。C3 是血浆中浓度最高的补体成分。
- ◆ **旁路途径（Alternative pathway）**：又称为替代激活途径，其不依赖于抗体，而由微生物或外源异物直接激活 C3，后与 B 因子结合，在 Mg 离子存在下，结合的 B 因子被 D 因子裂解为 Ba 和 Bb，Bb 仍与 C3b 结合，形成 C3bBb，即旁路途径的 C3 转化酶。此外，备解素 P 因子可结合细菌表面，稳定 C3b 与 Bb 结合形成 C3 转化酶，防止其被降解。结合于激活物表面的 C3bBb 可裂解更多 C3 分子，新生的 C3b 又可与 Bb 结合为新的 C3bBb，形成旁路激活的正反馈放大效应。在生物进化的种系发生上，旁路途径是最早出现的补体活化途径，是抵御微生物感染的非特异性防线。
- ◆ **凝集素途径（Lectin pathway/MBL pathway）**：血浆中甘露糖结合凝集素（MBL）、纤维胶原素（FCN）可选择性识别多种病原体表面以甘露糖、甘露糖胺等为末端糖基的糖结构并活化 MBL 相关丝氨酸蛋白酶（MASP1-2）。活化的 MASP2 发挥其丝氨

酸蛋白酶活性，裂解 C4，所产生的 C4b 片段共价结合于病原体表面，随后与 C2 结合，后者也被 MASP2 裂解，生成与经典途径相同的 C3 转化酶（C4b2a），继之裂解 C3 产生 C5 转化酶（C4b2a3b）。活化的 MASP1 可直接裂解 C3 产生 C3b，在 D 因子和 P 因子参与下，激活补体旁路途径。因此，MBL 途径对经典途径和旁路途径的活化具有交叉促进作用。

图表33: 三条补体激活途径之间的关系



资料来源:《医学免疫学(第9版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

旁路途径及 MBL 途径被激活与 IgAN 发病进展有关。补体系统激活作为一把“双刃剑”，在宿主防御中发挥不可或缺的作用，但同时也能介导敏免疫损伤。在一项无症状 IgAN 的尸检分析中发现，这部分人群系膜区无 C3 沉积；而已有多项研究表明，IgAN 患者血 C3 水平的下降及系膜区 C3 的沉积强度，血 MBL 的缺乏及 MBL 在系膜区的沉积，均与不良的预后有关，这说明在疾病进展期，补体旁路途径、MBL 途径被激活，C3 及 MBL 被消耗较多。

- 旁路途径被认为是 IgAN 中补体激活的主要方式。在 75% 以上的患者中发现备解素等对旁路途径有正向调节作用的成分与 IgA、C3 在肾脏共沉积。IgA 单体不能激活补体反应，但多聚体 IgA 能直接激活旁路途径，但机制尚不明确。从 GWAS 研究结果来看，补体 H 因子相关蛋白(CFHR)1 和 3 基因的缺失可能对 IgAN 有保护作用。在分析 20612 例患者的荟萃分析中发现，单核苷酸多态性(SNP) rs6677604 位点的突变具有保护作用。单个等位基因的缺失可减少 26% 的 IgAN 患病概率，两个等位基因均缺失可减少 45% 的患病概率。CFHR5 被发现与更严重的 IgAN 进展有关。在一项中国人群的研究中，IgAN 与正常人群相比，外周血 CFHR5 水平显著升高，且高水平的血 CFHR5 与 eGFR、高血压、肾小管萎缩/间质纤维化、新月体形成有关，可作为 IgAN 进展的独立危险因素。
- 凝集素途径也在 IgAN 发病机制中起作用。从 IgAN 患者血清中提取的 pIgA 可激活凝集素途径。有研究发现 25% 的 IgAN 有 MBL 及 MASP 的沉积，而正常人没有，且 MBL 沉积的频率高于其他肾小球肾炎。另一项研究认为 sIgA 有可能是 MBL 的配体。前者重链 N-聚糖有 N-乙酰葡萄糖胺和甘露糖残基，有可能被 MBL 和纤维凝胶蛋白识别，从而启动凝集素途径。此外，MBL/MASP 沉积的 IgAN 患者，年龄更小，肾穿刺前病程更短，且肾穿刺提示更严重的肾脏损害，如系膜增生、新月体形成、肾小球硬化和间质纤维化等。

图表34: 补体系统参与 IgAN 发病进程的研究结论

Complement Protein		Evidence in IgA Nephropathy	
Lectin Pathway	C4d	Glomerular deposits associate with IgAN severity and worse renal outcomes.	
	MBL	Glomerular deposits associate with IgAN severity. Low of high plasma levels associate with IgAN severity. Altered levels in urine.	
	L-ficolin	Found in glomerular deposits. Increased plasma levels	
	M-ficolin	Increased plasma levels.	
	MASP-1	Found in glomerular deposits. Increased plasma levels.	
	MASP-2	Found in glomerular deposits.	
	MASP-3	Found in glomerular deposits. Reduced plasma levels correlate with IgAN severity	
	Map19	Increased plasma levels correlate with IgAN severity	
	Alternative Pathway	C3 and C3 activation fragments	C3 deposits correlate with IgAN severity and progression. Low C3 in plasma correlates with worse renal outcomes. Increase plasma of iC3b and C3d correlate with worse outcomes. iC3b, C3c, and C3dg observed in IgA1-IC complexes.
		Factor H	Found in glomerular deposits (30%-90%). Partial deficiencies. Variants in 4 of 5 cases affect expression. Increase levels in urine correlate with worse renal damage.
FHR1		Found in glomerular deposits. Absence confers protection (delCFHR3-1). Elevated plasma levels correlated with IgAN progression	
FHR3		Absence confers protection (delCFHR3-1).	
FHR5		Found in glomerular deposits FHR-5 variants resulting in increased binding to C3b. Elevated plasma levels correlated with worse renal outcome Glomerular FHR5 deposition associate with IgAN progression	
Properdin		Found in glomerular deposits (30%-90%). Anecdotal cases with partial deficiency.	
Terminal Pathway	Factor I	Anecdotal cases with partial deficiency.	
	C3a	Induce secretory phenotype in mesangial cells.	
	C5b9 (MAC)	Found in glomerular deposits Correlation with severity of renal injury and tissue inflammation.	
	C5a	Mesangial activation and histological IgAN markers associated with C5aR activation.	

资料来源:《The role of complement in IgA nephropathy (2019)》, 长城证券产业金融研究院

肾内沉积的补体来源尚未明确,但系膜细胞补体被证明是局部补体驱动的肾小球炎症的参与者。目前认为肾内沉积的补体可能一部分来自循环,另一部分来自系膜区。IgAN患者中C3裂解产物的血清浓度升高,提示IgAN中补体激活的位置可能存在于外周循环。有研究在近端小管上皮细胞,肾小囊和肾间质浸润的单核细胞发现有C3、C4、B因子等的mRNA表达,这说明除了循环补体沉积外,肾脏固有细胞也可能产生补体成分。肾内补体沉积以及随后的局部补体活化可能会造成组织损伤。局部补体的生成可以被免疫复合物和肾小球固有细胞及炎症细胞产生的细胞因子诱导和调节。通过原位杂交实验证实,IgAN中肾小球系膜细胞衰变加速因子(DAF/CD55)和C3信使核糖核酸(mRNA)的表达与疾病的相对特异性有关。C3a可诱导体外培养的肾小球系膜细胞编码细胞外基质成分的基因表达增加,从而出现系膜增生。

2.4 GWAS发现的易感基因座

从全基因组关联研究(GWAS)来看,在过去的十多年中,已发现了30多个IgAN易感基因座,IgAN与抗原加工提呈、补体系统、黏膜先天免疫、黏膜IgA产生的调节、免疫应答和炎症反应等的作用关系逐渐清晰。

2010 年发表的欧洲人群进行的第一次 GWAS 在主要组织相容性区域（HLA-B、DRB1、DQA 和 DQB 位点）检测到一个强的全基因组显著信号，该位点对抗原的加工和呈递以及适应性免疫至关重要。

2011 年第二个 GWAS 在东亚和欧洲人的实验中都证实了 MHC 位点，同时还鉴定了两个非 MHC 位点，包括补体因子 H（CFHR1/3）和 HORMAD2 区段。CFHR1/3 基因编码的补体 H 因子相关肽，其能够调节补体旁路途径的活性。HORMAD2 编码黏膜免疫和炎症的相关细胞因子。随后发表的在中国人群中的实验还发现了 TNFSF13 和 DEFA 两个新的重要基因座，二者都与黏膜免疫相关。TNFSF13 和 DEFA 分别编码促进 IgA 产生的 B 细胞增殖诱导配体 APRIL 和黏膜表面分泌的对微生物病原体同先天防御的 α -防御素人抗菌肽。

2014 年发表的扩大样本的多种族样本研究分析了欧洲和东亚血统的 7658 例病例和 12954 例对照，发现了 VAV3、IT-GAM-ITGAX、CARD9 等新的基因座位，以及 HLA 和 DEFA 位点的新独立信号。VAV 蛋白是 B 细胞适应性免疫功能和 NF- κ B 激活所必需的鸟嘌呤核苷酸交换因子，这一过程刺激 IgA 的产生。2015 年对中国人群的研究发现了，ST6GAL1、ACCS、ODF1-KLF10 三个新的基因座，这可能是亚洲特异性的。2020 年、2023 年的研究相继发现了 TNFRSF13B 等 20 余个新的易感基因座。这些研究为 IgAN 发病机制的研究提供了新的思路。

关于 Gd-IgA1 的产生，2017 年的研究发现 C1GALT1、C1GALT1C1 两个基因座，它们是编码 IgA1 的 O-糖链所必需的转移酶及其分子伴侣。2021 年我国大样本人群全面分析了中国人糖基化异常 IgA1 形成的遗传因素，验证了 C1GALT1 基因座并发现了新基因座 GALNT12。两个基因均参与编码 O-糖链的糖基化转移酶，且存在相互作用，并与 IgAN 疾病进展有关。

图表 35: 与 IgAN 有关的基因易感位点

Study	Published Date	Ancestry	GWAS Population	Genome-Wide Significant Loci (Candidate Gene)
Susceptibility to IgA nephropathy				
Feehally et al. [42]	2010	European ancestry	244 cases and 4980 healthy controls	6p21 (HLA)
Gharavi et al. [43]	2011	Chinese and European ancestry	3144 cases and 2822 healthy controls	6p21 (HL-DQB1/DRB1; PSMB9/TAP1; HLA-DPA1/DPB2), 1q32 (CFHR3/R1), 22q12 (HORMAD2)
Yu et al. [44]	2011	Chinese ancestry	1434 cases and 4270 healthy controls	6p21 (HLA), 8p23 (DEFAs), 17p13 (TNFSF13), 22q12 (MTMR3)
Kirylyuk et al. [4]	2014	European and East Asian ancestry	7658 cases and 12,954 healthy controls	6p21 (HLA-DQ-HLA-DR; TAP1-PSMB8; HLA-DP), 1p13 (VAV3), 1q32 (CFHR3-CFHR1 deletion), 8p23 (DEFAs), 9q34 (CARD9), 16p11 (ITGAM-ITGAX), 17p13 (TNFSF13), 22q12 (HORMAD2)
Li et al. [46]	2015	Chinese ancestry	1434 cases and 10,661 healthy controls	6p21 (HLA), 3q27 (ST6GAL1), 8p23 (DEFA), 8q22 (ODF1-KLF10), 11p11 (ACCS), 16p11 (ITGAX-ITGAM), 22q12 (HORMAD2)
Jeong et al. [47]	2019	Korean ancestry	188 cases and 455 healthy controls	10p15 (ANKRD16) ($p = 0.0045$)
Li et al. [48]	2020	Chinese and European ancestry	2628 cases and 11,563 healthy controls	6p21 (HLA), 1q23 (FCRL3), 1p36 (PADI4), 6p25 (DUSP22/IRF4), 8p23 (DEFA), 16p11 (ITGAX-ITGAM), 17p13 (TNFSF12-TNFSF13), 22q12 (MTMR3/HORMAD2)
Zhou et al. [49]	2021	Chinese ancestry	601 cases and 4076 healthy controls	6p21 (GABBR1), suggestive genes (TGFB1, CCR6, STAT3, CFB)
Li et al. [50]	2023	Chinese ancestry	2378 cases and 15,642 healthy controls	6p21 (HLA), 6p21.1 (VEGFA), 16q22.2 (PKD1L3), 17p13 (TNFSF13)
Kirylyuk et al. [51]	2023	European and East Asian ancestry	10,146 cases and 28,751 healthy controls	6p21 (HLA), 8 known non-HLA loci (CFH, FCRL3, IRF4/DUSP22, DEFA1/4, CARD9, ITGAM/ITGAX, TNFSF13/12, MTMR3/HORMAD2/LIF/OSM), 16 new non-HLA loci (TNFSF4/18, CD28, REL, PF4V1, LY86, LYN, ANXA13, TNFSF8/15, ZMIZ1, REEP3, OVOL1/RELA, ETS1, IGH, IRF8, TNFRSF13B, and FCAR), CCR6 (only in the East Asian cohorts)
Serum Gd-IgA1 levels				
Gale et al. [52]	2017	European and Chinese ancestry	513 subjects	7p21 (C1GALT1)
Kirylyuk et al. [53]	2017	European and East Asian ancestry	2633 subjects	7p21 (C1GALT1), Xq24 (C1GALT1C1)
Wang et al. [54]	2021	Chinese ancestry	1127 patients with IgAN	7p22 (C1GALT1), 9q22 (GALNT12)

资料来源:《An Update on the Genetics of IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

3. IgAN 诊治：肾活检是唯一依据，减少蛋白尿、延缓肾衰竭是治疗重点

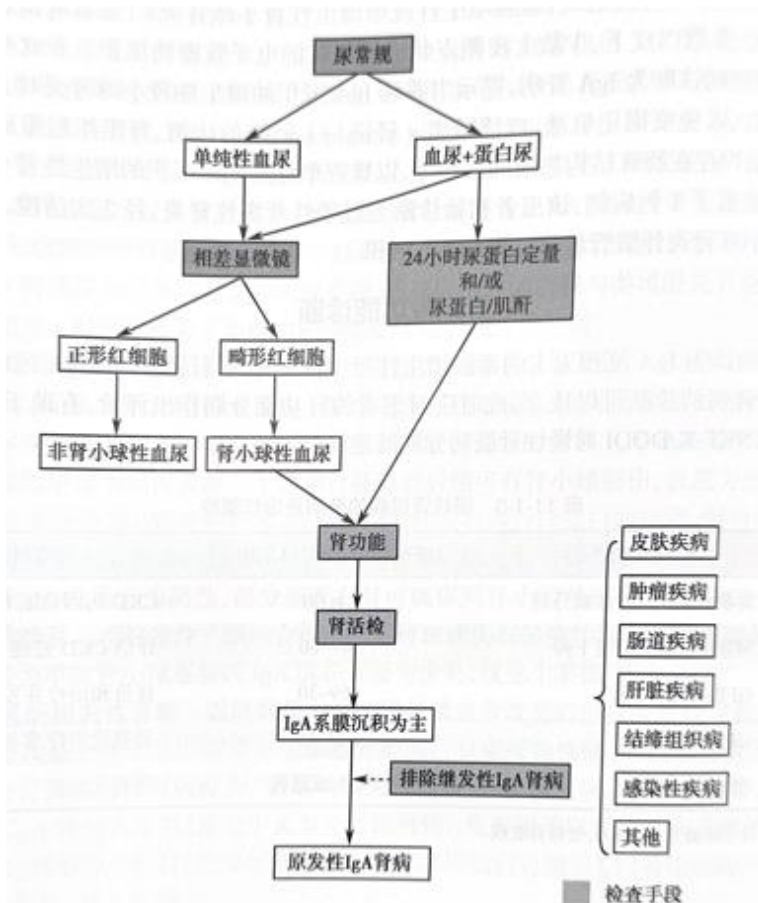
3.1 IgAN 确诊依据及临床分型

IgAN 的诊断过程是一个依赖于免疫病理的排除性诊断过程，在观察到肾小球系膜区有以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积后，若能排除引起继发性 IgA 沉积的因素，则原发性 IgAN 的诊断可以成立。

临床诊断 IgAN 的首要线索主要是新鲜晨尿检查，通常表现为持续性、反复发作的镜下或肉眼血尿，持续性或间歇性蛋白尿亦多见。对于单纯性血尿患者，利用相差显微镜检查，观察有无畸形红细胞是判断肾小球损伤的可靠指标，可据此区分出非肾小球源性和肾小球源性血尿。在肉眼血尿患者中，尿沉渣镜检若存在红细胞管型或异形红细胞则表明出血起源于肾小球。对于合并有蛋白尿的患者，应进一步测 24 小时尿蛋白定量，病明确尿蛋白性质；尿总蛋白/尿肌酐（UPCR）能更精确地反映尿蛋白情况。

在明确患者存在尿沉渣及尿蛋白异常后，应进一步检查肾功能、肾脏 B 超及进行肾活检。IgAN 的确诊只能依靠肾脏活组织检查，免疫荧光示肾小球系膜区有以 IgA 为主的免疫球蛋白的沉积。明确肾小球系膜区有 IgA 为主的免疫球蛋白沉积后，应根据患者年龄、性别结合全身其他表现以及特殊实验室检查排除继发性 IgA 沉积因素，方能诊断为原发性 IgAN。

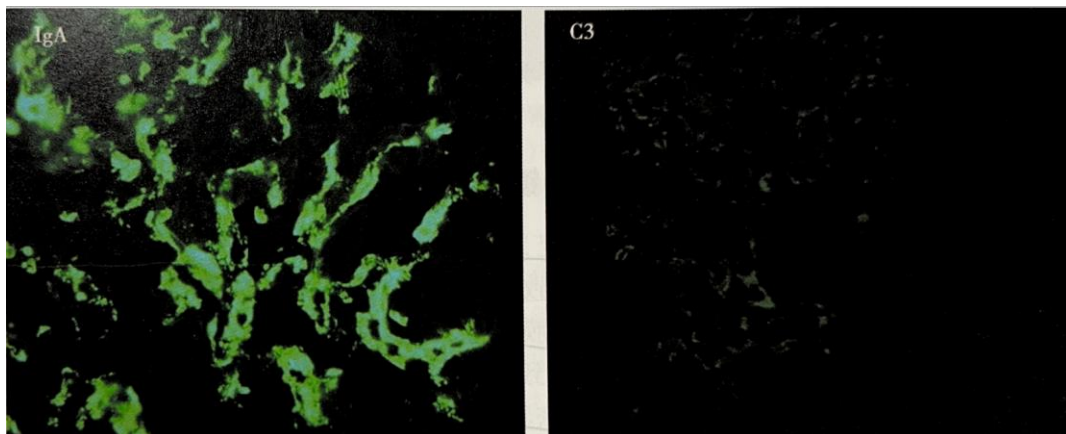
图表 36: IgAN 诊断思路



资料来源：《IgA 肾病（第 2 版）（2022）》，长城证券产业金融研究院

免疫病理诊断是确诊 IgAN 的“金标准”。从 IgAN 患者的肾组织免疫荧光或免疫组化可以见到，在肾小球系膜区、系膜旁区，IgA 呈弥漫性或节段性沉积。对 13 项研究进行荟萃分析结果显示，单纯 IgA 沉积仅占 IgAN 的不到 10%，合并 IgG 沉积的比例超过 40%，合并 IgM 沉积的比例超过 50%。肾中沉积也可见补体成分，研究显示超过 90% 的 IgAN 患者同时存在 C3 沉积，而仅有不足 10% 的患者同时存在 C1q 沉积。大约 30% 的患者存在 C4 沉积。部分患者的毛细血管壁有 IgA 沉积，常提示预后不良。

图表 37: IgAN 肾组织荧光 (免疫荧光染色 *400 倍)



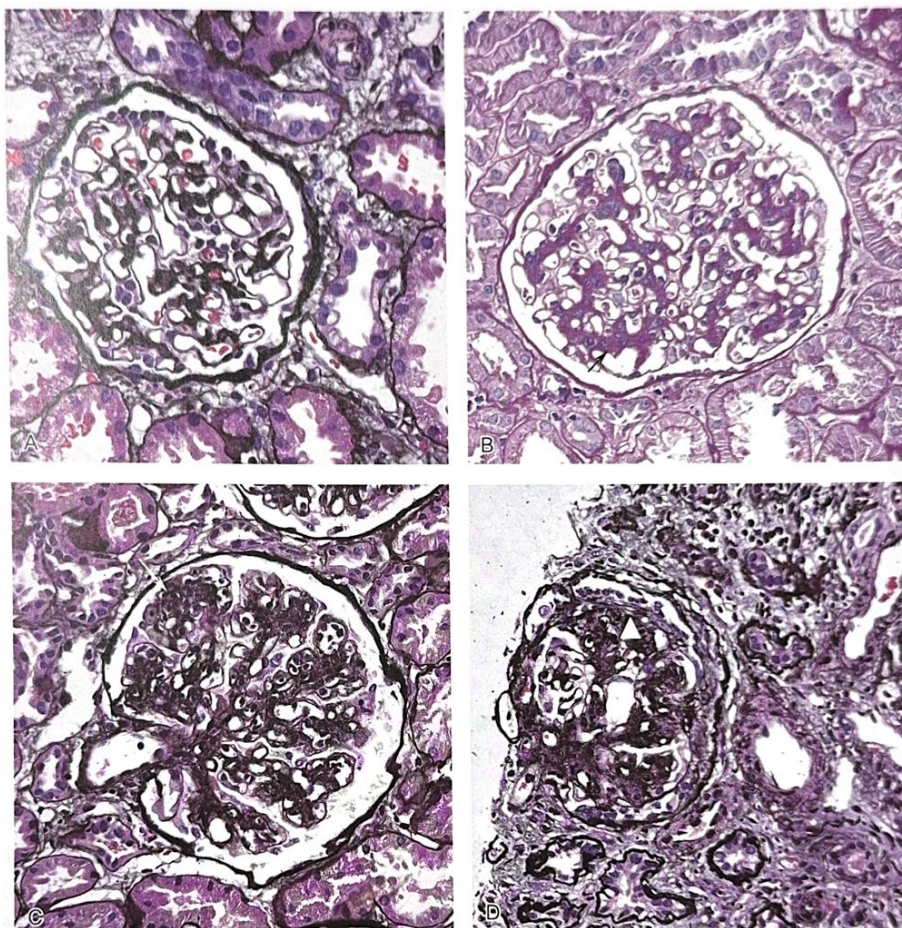
资料来源:《IgA 肾病 (第 2 版) (2022)》, 长城证券产业金融研究院

IgAN 病理学特点 变异性很大，光镜下系膜增生是主要特点。原发性 IgAN 的主要病变在于肾小球，局灶性或弥漫性肾小球系膜细胞及基质增多是最基本的病变。但是此改变并非 IgAN 特有，在糖尿病肾病、局灶节段性肾小球硬化及其他伴有肾小球损害的系统性疾病中均可观察到此改变。IgAN 也可表现为其他类型的病理改变，如弥漫性毛细血管内增生、节段性硬化、局灶坏死及细胞性新月体形成等。此外，IgAN 还常伴有肾小管间质的改变，如肾小管萎缩、肾间质纤维化和炎症细胞浸润。其基本病理改变可以概括为：

1) 不同程度的系膜增生，包括系膜细胞增生和系膜基质增宽；2) 毛细血管内增生，包括局灶节段性毛细血管和弥漫性毛细血管内增生，毛细血管内增生伴有系膜区增生，其细胞成分是系膜细胞、内皮细胞及浸润的白细胞；3) 节段性硬化与球囊粘连；4) 新月体形成；5) 毛细血管祥坏死。

- ◆ 系膜细胞增生和系膜基质增宽：系膜细胞增生的主要成分是系膜固有细胞，在新的牛津分型中，系膜增生被认为与 IgAN 患者的预后相关。系膜基质增宽程度与系膜增生程度并不完全一致，还与免疫复合物在系膜区的沉积有关。系膜细胞增生的光镜表现多数不明显，但在银染切片有时可见系膜区透亮小病灶，在 Masson 染色切片可见嗜复红蛋白沉积。

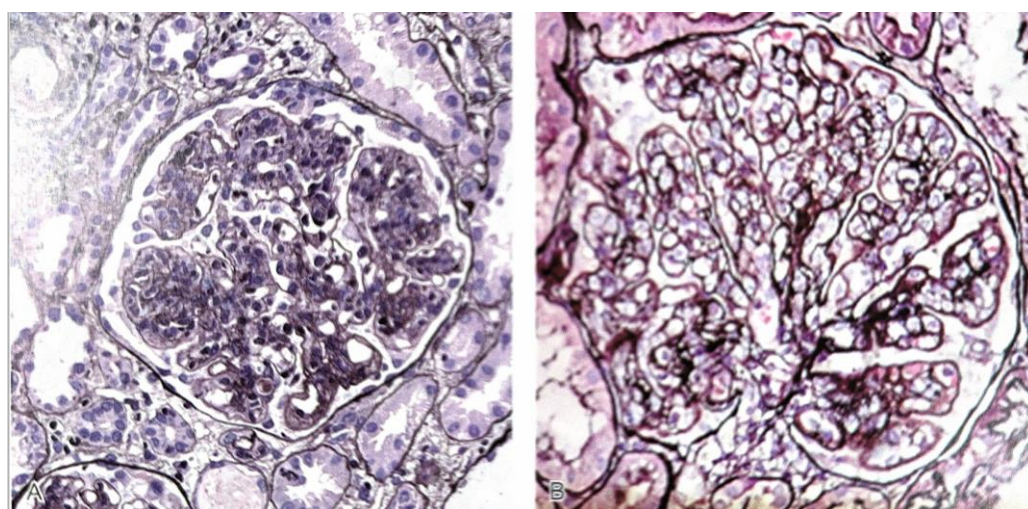
图表 38: IgAN 肾小球不同程度系膜增生



资料来源:《IgA 肾病(第2版)(2022)》,长城证券产业金融研究院注: A.正常肾小球(PASM染色 x400倍); B.轻度系膜增生(PAS染色 x400倍); C.中度系膜增生(PASM染色 x400倍); D.重度系膜增生(PASM染色 x400倍)

- ◆ 毛细血管内增生: 以局灶节段分布为主, 较少呈弥漫分布。毛细血管内增生多数伴有系膜区改变, 且毛细血管内增生时的系膜增生程度比单纯系膜区病变时更为明显。毛细血管内增生的一个重要后果是毛细血管袢阻塞, 影响肾小球滤过功能。

图表 39: IgAN 肾小球毛细血管内增生



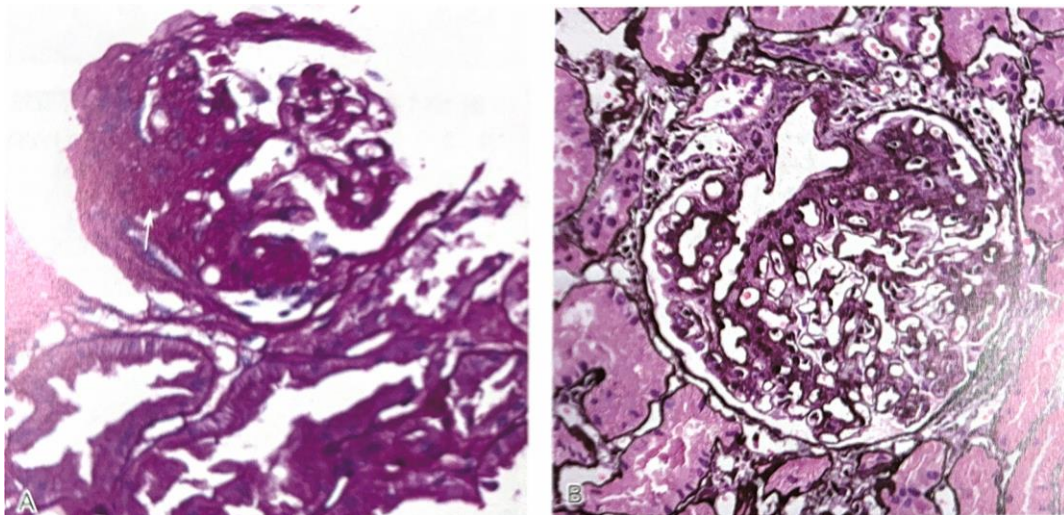
资料来源:《IgA 肾病(第2版)(2022)》,长城证券产业金融研究院注: A.伴有系膜增生的毛细血管内增生(PASM染色 x400倍); B.不伴有系膜增生的毛细血管内增生(PASM染色 x400倍)

- ◆ 毛细血管外增生: 包括毛细血管袢坏死和新月体形成, 两者在发生时通常相互关联。肾小囊腔内出现细胞或其他有形成分并挤压毛细血管袢时, 这种有形成分被称为新月体。新月体往往见于病变较严重的肾小球。当新月体累及>50%肾小球时, 称之

为新月体型 IgAN。这类 IgAN 并不常见，占总患者 3% 左右，但预后极差，可迅速进展为终末期肾病。

- ◆ 局灶节段性硬化及球囊粘连：硬化是指细胞外基质增多引起毛细血管腔闭塞。当某个肾小球毛细血管袢并非全部硬化时，则称为节段性硬化。球囊粘连是指毛细血管袢基底膜与肾小囊基底膜的融合，一般存在毛细血管外的病变或局部硬化。节段性硬化和球囊粘连既可以是毛细血管袢坏死性病变或毛细血管内细胞增生发展而来，也可能是由于足细胞损伤发展而来。其在 IgAN 肾活检病理中非常普遍，被认为预示着 IgAN 的不良预后。

图表 40: IgAN 合并肾小球节段性硬化及球囊粘连



资料来源:《IgA 肾病(第 2 版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院注: A. 肾小球节段性硬化 (PASM 染色 x400 倍); B. 肾小球球囊粘连 (PASM 染色 x400 倍)

系膜区观察到 IgA 沉积后，需要注意甄别并排除继发性 IgA 沉积因素。原发性肾小球疾病中，IgAN 需要与急性链球菌感染后肾小球肾炎、非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎、微小病变、膜性肾病、薄基底膜肾病、Alport 综合征和家族性 IgAN 等相鉴别。一般可通过肾脏组织检查甄别。继发性 IgAN 的病因包括结缔组织病、肠道疾病、皮肤病、肿瘤、血液系统疾病、肝脏疾病、感染等几大类，常见为过敏性紫癜性肾炎、狼疮性肾炎及肝脏疾病引起的肾损害等。除详细询问病史、仔细体格检查外，需结合血清学指标、透射电镜检查等进行鉴别。

图表 41: IgAN 与相似病理特征疾病的鉴别

疾病类型	病理特点	与 IgAN 的主要区别
	1. 原发性肾小球疾病相鉴别	
急性链球菌感染后肾小球肾炎	发病的高峰年龄在 2-6 岁的小儿，患者通常有咽炎、扁桃体炎等链球菌感染的前驱病史	与 IgAN 发作性肉眼血尿不同，它的潜伏期相对长，通常在 1-3 周后出现血尿、水肿及高血压等症状，且持续肉眼血尿时间较长，可从数天到数周
非 IgA 系膜增生性肾炎	常隐匿发病，以蛋白尿或肾病综合征为主要表现，光镜下特征性改变为弥漫性肾小球系膜细胞增多伴基质增生，小管、间质基本正常	主要鉴别点是，它的免疫荧光见系膜区以 IgG 或 IgM 沉积为主伴或不伴 C3 沉积或无免疫复合物沉积
薄基底膜肾病	常染色体显性遗传病，多起病于青少年时期，表现为良性家族性血尿，多为镜下血尿，肉眼血尿少见，大多无蛋白尿，或仅存在轻中度蛋白尿；免疫荧光偶尔见少量	它可合并 IgAN，此时电镜下见基底膜弥漫性变薄的同事，可以观察到系膜区高密度的电子致密物的沉积

疾病类型	病理特点	与 IgAN 的主要区别
Alport 综合征	IgA、IgM、IgG 等沉积 以血尿伴或不伴进行性肾功能减退、感音神经性耳聋和眼的前锥形晶状体和/或黄斑病为主要特征；镜下血尿呈持续性，伴发作性血尿，蛋白尿常为轻度	它为 X 连锁显性遗传型疾病，通过皮肤活检检测 IV 型胶原 α -5 链鉴别
合并微小病变	轻度系膜增生，电镜下见弥漫足突融合，毛细血管壁无免疫复合物沉积	IgAN 表现为肾病综合征的患者中若 MCD 症状，建议参考 MCD 治疗方案
2. 继发性肾小球肾炎相鉴别		
过敏性紫癜性肾炎	与 IgAN 高度相似	主要鉴别点是，它有典型的肾外表现，即皮肤紫癜、关节肿痛及腹痛、黑便等
狼疮性肾炎	光镜下显示系膜增生，且免疫荧光观察到 IgA、IgG、IgM 等同时沉积	主要鉴别点是，它有多种免疫球蛋白共同沉积，其中 IgG 多部位沉积
乙型肝炎病毒相关性肾炎	多表现为蛋白尿或肾病综合征，镜下血尿少见，起病时肾功能多正常。光镜表现以膜性肾病和膜增生性肾小球肾炎最为常见	主要鉴别点为免疫病理检查见乙型肝炎病毒标志物如 HbsAg、HbcAg
强直性脊柱炎相关的肾损害	肾脏临床表现为肾病综合征、蛋白尿、血尿、肾功能减退、肾小管功能异常	可通过临床表现及 X 线鉴别
类风湿关节炎相关的肾损害	部分患者可继发 IgAN，且系膜区 IgA 的沉积与疾病严重程度密切相关	可通过关节表现，RF 阳性及 X 线鉴别
银屑病相关性肾病	合并肾损伤以 IgAN 为常见	可结合典型的皮疹以及银屑病与肾损害消长存在的一致性鉴别
HIV 感染的相关肾损害	HIV 引起的肾损害较常见，多数由免疫复合物介导，以膜增生性肾小球肾炎最常见，IgAN 少见	主要鉴别点是，它的电镜下见管状包涵体，且临床上有明显的 HIV 感染特征

资料来源：《IgA 肾病（第 2 版）（2022）》，长城证券产业金融研究院

IgAN 病理评价一般采用 MEST-C 评分标准。长期以来临床上通过对肾小球、肾小管间质和血管病变的轻重对 IgAN 进行病理评分，以判断患者的病情程度和预后，从而指导临床治疗。Lee 分级、Haas 分型、牛津分型等多种 IgAN 病理分级和分型先后被提出。

- ◆ 1982 年提出的 Lee 分级结合系膜细胞增殖、肾小球硬化、新月体和肾小管间质病变来进行积分（未包含节段硬化），分为 5 级。临床验证研究表明 Lee 分级中广泛的肾小球硬化、新月体的程度、肾小管萎缩和间质纤维化预后不佳，尤其是肾小管萎缩和间质纤维化能独立于肾小球病变预测 IgAN 预后。
- ◆ 1997 年提出的 Haas 分型根据节段硬化、系膜细胞增殖和新月体，把 IgAN 分为 5 型。I 型和 II 型预后较好，III 型预后中等，IV 和 V 型预后最差。但该分型未对新月体区分细胞性、纤维细胞和纤维性，对增殖性肾小球肾炎未进行精准定义，而是包括系膜增生、毛细血管内增生和毛细血管外增生性病变更，使分型的可重复性及其临床相关性变异较大。
- ◆ 2009 年国际 IgAN 协作组和肾脏病理学会（RPS）制定的“IgAN 牛津分型”，获国际公认且有循证医学证据支持，由标准化、可重复性好、对患者预后有影响的四项指标组成：系膜细胞增殖（M），毛细血管内细胞增多（E），节段硬化或粘连（S），肾小管萎缩/间质纤维化（T），即“MEST 评分”。这一版本未把新月体纳入分型标准，而日后的研究表明伴新月体的病例更多地使用免疫抑制剂，在未使用免疫抑制剂的患者中，伴任何比例的新月体均预示更差的预后；如果新月体比例 >25%，无论是否接受免疫抑制剂均提示预后不佳。因此 2016 年 IgAN 牛津分型更新修订为

“MEST-C 评分”。

图表 42: 三种常见的 IgAN 病理分级/分型标准

Lee 分级 (1982)	Haas 分型 (1997)	牛津分型 (2009, 2016)
I: 正常或偶伴轻微系膜增殖, 无小管间质炎症和萎缩	I: 轻微病变	系膜细胞积分: M0≤0.5, M1>0.5
II: ≤50% 肾小球系膜增殖和硬化 (极少小新月体)	II: 局灶节段肾小球硬化, 伴系膜细胞增殖, 无新月体	毛细血管内细胞增多: E0 无, E1 有
III: 弥漫系膜增殖, 系膜区增宽, 伴局灶节段小新月体, 局灶间质水肿和炎症, 小灶性小管萎缩	III: 局灶 (≤50%) 增殖性肾炎 (可伴新月体)	肾小球节段硬化或粘连: S0 无, S1 有
IV: 弥漫系膜增殖和硬化, 新月体≤45%, 小管萎缩, 间质炎症	IV: 弥漫 (>50%) 增殖性肾炎 (可伴新月体)	肾小管萎缩/间质纤维化: T0 (0~25%), T1 (26%~50%), T2 (>50%)
V: 比 IV 重, 新月体>45%	V: 晚期慢性肾炎 (≥40% 硬化), ≥40% 肾小管萎缩	细胞性/纤维细胞性新月体: C0 无, C1≤25%, C2>25%

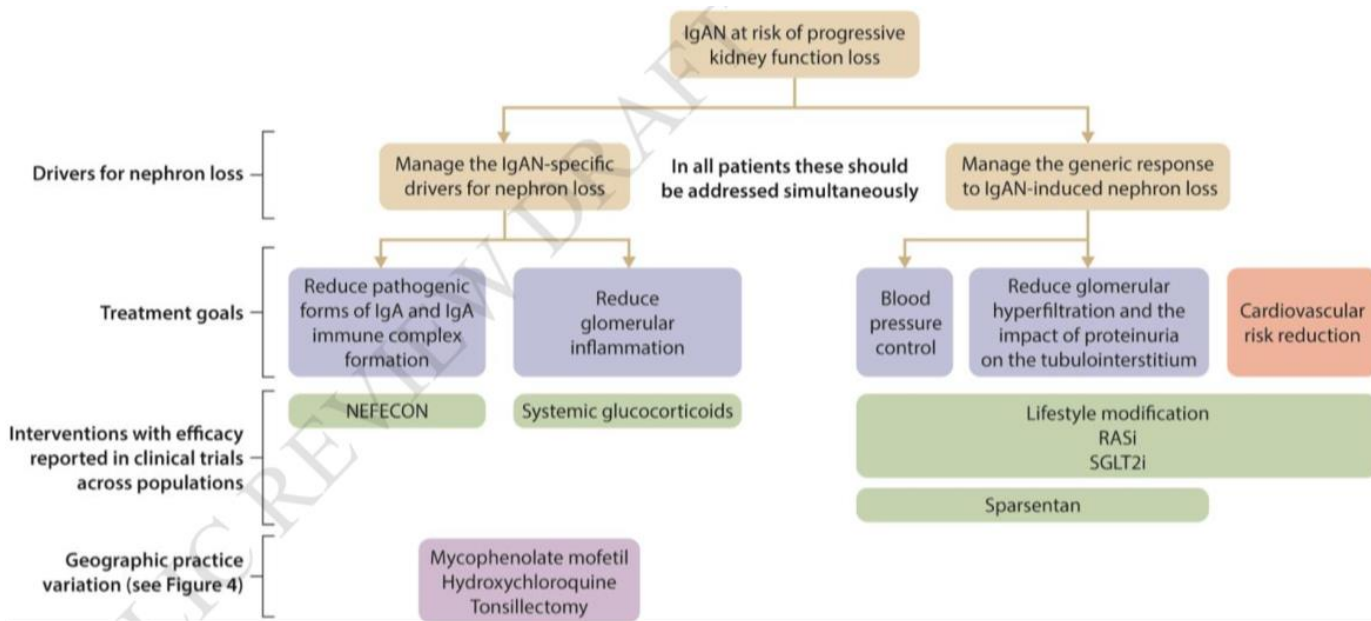
资料来源:《IgA 肾病病理评估 (2020)》, 长城证券产业金融研究院

3.2 IgAN 指南推荐的治疗方案

IgAN 的整体管理和治疗目标是尽可能减轻疾病严重程度, 减少复发, 延缓肾功能进展, 避免或尽量降低心肾时间风险, 提高患者生活质量。尿蛋白含量和 eGFR 是评价 IgAN 患者预后水平的唯二生物标志物。根据 2024 年发表的《原发性 IgA 肾病管理和治疗中国专家共识》一文, IgAN 患者早期阶段采取优化支持治疗, 生活方式干预是基础, 同时采用 ACEi/ARB、SGLT2i 等药物治疗。经至少 3 个月优化支持治疗且血压达到靶目标后, 蛋白尿仍持续超过 0.75-1.0g/d 且 eGFR ≥ 30ml(min*1.73m²) 的患者, 通常被认为是进展高风险的患者, 需考虑启动免疫抑制治疗, 通常采用糖皮质激素等药物。

2024 年 8 月发布的 2024 版 KDIGO 指南草稿强调, 早期阶段尿蛋白是帮助临床决策的唯一生物标志物, IgAN 患者的尿蛋白含量应控制在 0.5g/d, 最好是 0.3g/d。若无法达到此目标, 患者被认为具有肾功能进展风险。具有肾功能进展风险的 IgAN 患者的治疗目标是要延缓肾损伤, 控制 eGFR 年降幅小于 1ml/min。一方面, 应该预防或减少以 IgA 为主的循环免疫复合物的形成及其介导的肾小球损伤, 建议采用耐赋康、全身性糖皮质激素等药物。另一方面, 应该积极管理已发生的肾脏损伤及其进展风险, 建议采用 Sparsentan、ACEi/ARB、SGLT2i 等药物。需要注意的是, 两类药物应该联合使用。

图表 43: 2024 版 KDIGO 指南草稿推荐的治疗方案



资料来源：2024版 KIDGO 指南草稿，长城证券产业金融研究院

(1) 生活方式干预：低盐、减重、适度运动、戒烟、控制蛋白质摄入等

非透析成人 IgAN 患者建议保证足够能量摄入，每日 30-35kcal/kg（以理想体重计算），且应至少每半年完成常规营养筛查，以确定是否存在蛋白质-能量消耗。低盐（成人钠摄入 < 2g/d）、减重（对于 BMI > 28kg/m² 的患者，应当将体重控制在正常 BMI 范围内）和适度运动（中等强度运动，每周累计 150min；或者接受与其心血管和身体耐受性相适应的运动）都有助于控制患者血压、尿蛋白，从而延缓肾功能进展。戒烟可改善患者肾脏预后。鱼油也在一些研究中延缓了肾功能恶化，但需要关注用量和鱼油种类，并注意肝脏损伤者慎用。维生素 D 可作为 IgAN 的辅助治疗进一步降低尿蛋白。

在饮食方面，CKD1-2 期患者建议蛋白摄入量 0.8g/(kg*d)，CKD3-5 期患者建议在临床密切监测情况下，蛋白摄入应控制在 0.6g/(kg*d) 并加入 α-酮酸治疗。此外，CKD3-5 期患者应调整饮食中磷的摄入以维持血磷在正常范围。

(2) 支持性药物治疗：推荐 ACEi/ARB、SGLT2i 等

肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）是人体重要的体液调节系统，主要通过血管紧张素 II 调节水、盐代谢，维持血容量和血管张力，调节心脏和肾脏功能。ACEi/ARB 类药物是 IgAN 治疗的基础用药，对于蛋白尿 > 0.5g/d 的 IgAN 患者，无论是否伴有高血压，均推荐应用 ACEi/ARB，且建议滴定至可耐受最大剂量或说明书规定的最大剂量，但不推荐 ACEi 和 ARB 联用。ACEi/ARB 可能在短期引起血肌酐和血钾波动，建议在开始或加量应用后 2-4 周内监测血肌酐和血钾的变化。

图表 44: 常用 ACEi 药物用法用量

药物	用法	剂型	起始剂量	常规剂量
卡托普利	口服	片剂：12.5mg, 25mg	6.25-12.5mg，每天 2 次或 3 次	25-50mg，每天 2 次或 3 次
佐芬普利	口服	片剂：7.5mg, 15mg, 30mg, 60mg	7.5-15mg，每天 1 次	30mg，每天 1 次最大剂量 60mg/d
贝那普利	口服	片剂：5mg, 10mg	2.5mg，每天 1 次，每 2-4 周逐渐加量	20mg，每天 1 次或每天 2 次，最大剂量 40mg/d
依那普利	口服	片剂：2.5mg, 5mg, 10mg 胶囊：5mg, 10mg	2.5-5mg，每天 1 次或 2 次，每 2-4 周逐渐加量	20mg，每天 1 次或 2 次，最大剂量 40mg/d
培哚普利	口服	片剂：4mg, 8mg	1-2mg，每天 1 次，每 2-4 周逐渐加量	4mg，每天 1 次最大剂量 8mg

药物	用法	剂型	起始剂量	常规剂量
			渐加量	
雷米普利	口服	片剂: 2.5mg,5mg,10mg	1.25-2.5mg, 每天 1 次	10mg, 每天 1 次
赖诺普利	口服	片剂: 5mg,10mg,20mg 胶囊: 10mg	2.5-5mg, 每天 1 次	20-30mg, 每天 1 次
福辛普利	口服	片剂: 10mg,20mg	5-10mg, 每天 1 次	20-40mg, 每天 1 次

资料来源:《Iga 肾病(第2版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

图表 45: 常用 ARB 药物用法用量

药物	用法	剂型	起始剂量	常规剂量
缬沙坦	口服	片剂: 80mg,160mg 胶囊: 80mg	80mg, 每天 1 次	160-320mg, 每天 1 次
氯沙坦	口服	片剂: 50mg,100mg	25-50mg, 每天 1 次	50-100mg, 每天 1 次
厄贝沙坦	口服	片剂: 150mg	150mg, 每天 1 次	150-300mg, 每天 1 次
坎地沙坦	口服	片剂: 4mg	2-4mg, 每天 1 次	4-8mg, 必要时可逐渐加量至 32mg
替米沙坦	口服	片剂: 40mg,80mg	20-40mg, 每天 1 次	40-80mg, 每天 1 次

资料来源:《Iga 肾病(第2版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 最初以针对 II 型糖尿病的降糖药身份问世, 后发现其对心衰和慢性肾病的良好疗效。已知 SGLT2i 保护肾脏的机制包括: 通过恢复管-球反馈降低肾小球内压力、改善肾小管低氧状态、抑制肾脏炎症反应及纤维化等, 此外还有改善血糖、降低体重、降低血压、改善代谢等作用。在治疗 IgAN 中, 建议应用 SGLT2i 延缓 eGFR 下降速率、降低尿白蛋白肌酐比值 (UACR), 延缓疾病进展。当 eGFR \geq 20ml(min*1.73m²)或 25ml(min*1.73m²)时启动 SGLT2i 治疗安全且有益, 不建议在肾功能更差的患者中起始应用, 但如果患者在使用 SGLT2i 期间 eGFR 下降至 20ml(min*1.73m²)以下, 且可以耐受, 则可以继续维持使用, 但需密切监测肾功能。

图表 46: 常用 SGLT2i 药物用法用量

药物	推荐剂量	不同肾功能状态下使用剂量				
		eGFR > 60	45 < eGFR < 60	30 < eGFR < 45	eGFR < 30	ESRD/透析
卡格列净	100-300mg 口服, 1 次/d, 餐前	无需调整剂量	100mg/d	不推荐使用	禁用	禁用
达格列净	5-10mg 口服, 1 次/d	无需调整剂量	无需调整剂量	CKD: 10mg/d	CKD: 10mg/d	禁用
恩格列净	10-25mg 口服, 1 次/d	无需调整剂量	无需调整剂量	不推荐使用	禁用	禁用
艾托格列净	5mg 口服, 1 次/d	无需调整剂量	无需调整剂量	不推荐使用	禁用	禁用
恒格列净	5-10mg 口服, 1 次/d	无需调整剂量	无需调整剂量	无需调整剂量	禁用	禁用

资料来源:《老年 2 型糖尿病患者 SGLT2i 应用专家共识 (2023)》, 长城证券产业金融研究院

(3) 免疫抑制治疗: 推荐糖皮质激素、环磷酰胺、羟氯喹、吗替麦考酚酯、雷公藤制剂等

糖皮质激素: 对于进展高风险的 IgAN 患者, 应考虑接受 6 个月糖皮质激素治疗。激素治疗可采用足量激素疗法或减量激素方案。同时根据患者情况考虑是否需要预防性加用质子泵抑制剂和抗骨质疏松治疗药物。当患者出现以下情况时, 激素应特别谨慎或避免应用: 1) eGFR < 30ml(min*1.73m²); 2) 糖尿病; 3) 肥胖; 4) 潜在感染 (如病毒性肝炎、结核病); 5) 继发性疾病 (如肝硬化); 6) 活动性消化道溃疡; 7) 未控制的精神疾病; 8) 严重骨质疏松。

图表47: 常用糖皮质激素药物用法用量

药物	治疗目的	成人剂量
氢化可的松	替代治疗	20-30mg/d, 分两次口服, 上午 2/3, 傍晚 1/3
	药理治疗	起始 60-240mg/d, 分 2-3 次口服, 维持 20-40mg/d
	静脉治疗	100-500mg, 每天 1 次或每天 4 次
可的松	替代治疗	12.5-37.5mg/d, 分 2-4 次口服
	药理治疗	起始 75-300mg/d, 分 2-3 次口服, 维持 25-50mg/d
泼尼松	药理治疗	视病情需要 5-60mg, 每天 2 次或 3 次, 或 1mg/(kg*d)
泼尼松龙	药理治疗	视病情需要 20-40mg, 每天 2 次或 3 次, 或 1mg/(kg*d)
甲泼尼龙	药理治疗	视病情需要 8-12mg, 每天 2 次, 或 0.8mg/(kg*d); 冲击治疗静脉 10-15mg/(kg*d), 连续 3-5 天
地塞米松	药理治疗	0.75-3mg 每天 2 次或 3 次或 4 次; 严重休克、静脉推注 2-20mg 每天 2-6h 重复给药, 持续不超过 72h
倍他米松	药理治疗	1-4mg/d, 分次给药

资料来源:《IgA 肾病(第2版)(2022)》, 长城证券产业金融研究院

环磷酰胺: 对于临床表现为急进性肾炎综合征型的 IgAN 患者, 建议联合糖皮质激素及环磷酰胺治疗。环磷酰胺是一种烷基化抗细胞代谢药物, 具有抑制 B 细胞和 T 细胞的作用。

羟氯喹: 对于经优化治疗后仍存在蛋白尿 (0.75g/d) 的 IgAN 患者, 可考虑给予羟氯喹治疗。羟氯喹作用机制包括: 抑制非特异性免疫对 B 细胞的激活; 抑制 TNF- α 、IL-6、INF- γ 等细胞因子产生; 抑制 CD4+T 细胞的分化。

吗替麦考酚酯: 对于具有活动性病变且蛋白尿 $\geq 1\text{g/d}$, eGFR $> 30\text{ml}(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者, 可考虑使用糖皮质激素联合吗替麦考酚酯治疗。对于疾病进展高风险的患者, 若存在糖皮质激素使用禁忌症, 可考虑吗替麦考酚酯治疗, 若存在糖皮质激素不耐受, 可考虑吗替麦考酚酯作为糖皮质激素助减剂使用。吗替麦考酚酯是霉酚酸的 2-乙基酯类衍生物, 该药物一方面可抑制 B 细胞和 T 细胞, 另一方面也通过抑制 B 细胞增殖抑制抗体合成。在改善肾小球增殖病变、减少系膜区 IgA1 沉积等方面具有较好疗效。

雷公藤制剂: 有利于提高 IgAN 患者的缓解率, 减少蛋白尿。对于应用激素后蛋白尿消失迅速但镜下血尿长期不减的 IgAN 患, 应用该药物后可促进其消失。但是需要注意该药物的生殖毒性和肝毒性。雷公藤是卫矛科雷公藤属植物, 其有效成分可抑制白介素-2 (IL-2) 的产生及其受体效应, 诱导淋巴细胞凋亡, 影响淋巴细胞的增生, 以及抑制 NF- κB 的活性。

其他免疫抑制治疗: 疾病进展高风险的 IgAN 患者, 若单用激素疗效不佳, 可考虑联合来氟米特或钙调神经磷酸酶抑制剂来治疗。来氟米特是一种异恶唑类化合物, 目前被认为低剂量激素联合来氟米特有助于降低进展性 IgAN 患者的尿蛋白。钙调神经磷酸酶抑制剂来治疗包括环孢素和他克莫司, 能够抑制 IL-2 及其他细胞因子的转录, 阻断 T 细胞激活, 从而发挥抗炎、抑制免疫作用。

图表48: 免疫抑制治疗 IgAN 的使用人群和注意事项

药物名称	治疗机制	适用人群	用法用量	注意事项
糖皮质激素	抑制多种细胞因子的产生;抑制巨噬细胞;减少足细胞凋亡等	进展高风险的IgAN患者	足量疗法 ^a ;或减量方案 ^b ;或口服靶向迟释布地奈德 ^c	当患者出现下列情况,糖皮质激素应特别谨慎或避免应用:eGFR < 30 ml/(min · 1.73 m ²);糖尿病;肥胖;潜在感染(如病毒性肝炎、结核病);继发性疾病(如肝硬化);活动性消化道溃疡;未控制的精神疾病;严重骨质疏松
环磷酰胺	抑制 B 细胞和 T 细胞等	临床表现为急性肾炎综合征型的 IgAN 患者	环磷酰胺联合糖皮质激素治疗 ^d	警惕可能出现的不良反应:骨髓抑制,恶心、呕吐等消化道症状,继发性感染,泌尿系统毒性(出血性膀胱炎等),继发性恶性肿瘤以及对生殖系统的影响
羟氯喹	抑制 B 细胞的激活及多种细胞因子的产生等	经 ACEi/ARB 治疗后仍存在尿蛋白的 IgAN 患者	羟氯喹联合支持治疗 ^e	对肾脏的长期保护作用 and 安全性尚不确定;羟氯喹严重不良反应包括心肌毒性和视网膜病变,在治疗过程中应注意监测
吗替麦考酚酯	抑制 B 细胞和 T 细胞增殖;抑制抗体合成等	活动性病变 IgAN;糖皮质激素不耐受患者	吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗 ^f ;吗替麦考酚酯单独治疗 ^{g,h}	用药开始时每 2 周监测血常规、肝功能,之后每月定期检查血常规和肝功能;尽量避免孕妇及哺乳期妇女应用
雷公藤制剂	抑制 IL-2 的产生及其受体效应;诱导淋巴细胞凋亡;抑制核因子-κB 的活性等	经优化支持治疗后仍存在进展高风险的 IgAN 患者	雷公藤制剂联合支持治疗 ⁱ	注意生殖毒性;长期服用可能引起肝功能损害、白细胞减少、性腺抑制等,服药期间要定期检查肝功能、血常规

注:以下用法用量为各临床试验应用的剂量,实际临床中包括但不限于以下用法用量和疗程。^a强的松 0.8 ~ 1.0 mg/(kg · d),最大剂量不超过 60 mg/d(甲泼尼龙 0.6 ~ 0.8 mg/(kg · d),最大剂量不超过 48 mg/d),一般持续 8 周,此后每 2 ~ 4 周逐渐减少 0.2 mg/(kg · d)(强的松 5 ~ 10 mg/d,甲泼尼龙 4 ~ 8 mg/d)^[10, 15]; ^b强的松 0.5 mg/(kg · d)[或甲泼尼龙 0.4 mg/(kg · d)]持续 8 周,之后平均每月减少 5 mg/d(或甲泼尼龙 4 mg/d),总治疗期 6 个月^[10, 16]; ^c口服靶向迟释布地奈德 16 mg/d,治疗 9 个月^[17-18]; ^d泼尼松龙 40 mg/d(2 年后降至 10 mg/d),并在初始 3 个月给予环磷酰胺 1.5 mg/(kg · d),之后在患者同意的情况下,以同剂量的硫唑嘌呤继续治疗最少 2 年^[19]; ^e总治疗期 6 个月,eGFR > 60 ml/(min · 1.73 m²)的患者 0.2 g 2 次/d,eGFR 在 45 ~ 59 ml/(min · 1.73 m²)的患者 0.1 g 3 次/d,eGFR 在 30 ~ 44 ml/(min · 1.73 m²)的患者 0.1 g 2 次/d,eGFR 降低 > 25% 或 < 30 ml/(min · 1.73 m²)的患者每天减少 0.1 g,eGFR 下降 > 30% 的患者停止治疗^[20]; ^f吗替麦考酚酯 1.5 g/d 分两次口服,治疗 6 个月,联合强的松起始剂量 0.4 ~ 0.6 mg/(kg · d),治疗 2 个月,之后 4 个月以每月 20% 的速度逐渐减量^[21];或 ^g吗替麦考酚酯起始剂量 1.0 g/d(体重 < 50 kg)或 1.5 g/d(体重 > 50 kg),6 个月后减至 0.75 ~ 1.0 g/d,12 个月后可减至 0.5 ~ 0.75 g/d^[22]; ^h吗替麦考酚酯起始剂量 1.5 g/d,分两次口服,12 个月后可减至 0.75 ~ 1.0 g/d,持续至少 6 个月^[23]; ⁱ雷公藤制剂 20 mg/次 3 次/d,或双倍剂量起始剂量 2 mg/(kg · d),4 周后减至 1 mg/(kg · d),一般至少半年,最长可 3 年^[24]

资料来源:《原发性 IgA 肾病管理和治疗中国专家共识(2024)》,长城证券产业金融研究院

4. IgAN 创新药：上市及在研药物靶点以黏膜免疫、补体通路环节为主

全球在研创新药物主要布局 IgAN 二线治疗,热门靶点集中在第一重打击黏膜免疫环节,如 GR、APRIL/BAFF、CD38 等;第四重打击补体激活路径环节,如 C3、C5、CFB、MASP2 等。也有少数药企研制内皮素血管紧张素受体拮抗剂等非免疫抑制药物。目前已上市创新药有耐赋康、Sparsentan、Iptacopan 已获得美国 FDA 加速批准。泰它西普、Atrasentan、Ravulizumab 等已进入临床 3 期研究。值得注意的是,诺华制药收购 Chinook 和信瑞诺之后,将享有 ETA、CFB、APRIL 三款不同靶点药物的全球权益,目前已是全球肾病领域布局最全面的 MNC。

从已公布的试验数据看,大部分免疫抑制药物在降低蛋白尿方面展现出积极疗效,并且能较好地延缓肾衰竭。但是长期使用药物的耐药性问题以及用药安全性问题还需要进一步验证。Sparsentan 等非免疫抑制类新药,同样在降低蛋白尿上表现亮眼,但其对于肾功能维护略显不足。考虑到 IgAN 致病链链长,四重打击环环相扣,单一创新药很难做到让所有患者获益。举例来说,作用于第一重打击的药物能够更早地抑制 Gd-IgA1 的分泌、减少免疫复合物在肾小球系膜区的沉积。但是这类药物对于已经出现肾小球病变的中高进展风险的患者,在缓解肾小球炎症等方面的作用可能稍有逊色。2024 版 KDIGO 指南草稿也强调,预防和减少 Gd-IgA1 及其免疫复合物的产生和沉积类药物,和缓解已发生的肾损伤类药物应该一起使用。因此我们判断未来联合用药将是主要治疗手段。

图表 49: 部分 IgAN 创新药临床数据汇总

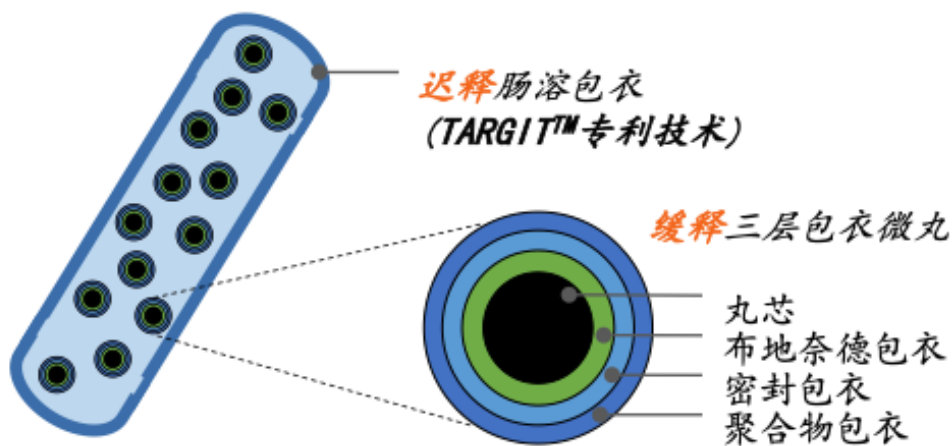
	最高研发阶段	研制公司	实验数据所处阶段	实验组用药	对照组用药	靶点	用药组人数	用药周期	剂量	PCR较基线变动/ %	eGFR较基线变动/ (mln*1.73m ²)
耐赋康	中国: 批准上市 美国: 批准上市	Calliditas 云顶新耀	临床3期	耐赋康+RAS	安慰剂+RAS	GR	182人	治疗9个月, 观察15个月	16mg/d, 口服	9个月下降 33.6%; 12个月下降 51.3%; 24个月下降 30.7%	9个月升高0.66ml; 12个月下降 1.52ml; 24个月下降6.11ml
Sparsentan	中国: 无申报 美国: 批准上市	Traverse Therapeutics	临床3期	Sparsentan+RAS	Irbesartan+RAS	AT1R/ETA	202人	治疗110周, 观察4周	第一周 200mg/d, 口 服, 若耐受第二周 起剂量翻倍	36周下降50%; 110周下降43%	110周下降5.8ml
Iptacopan	中国: 临床3期 美国: 加速批准	诺华制药	临床3期中期分析	Iptacopan+RAS	安慰剂+RAS	CFB	125人	治疗24个月	200mg b. i. d, 口服	9个月下降43.8%	-
Atrasentan	中国: 临床3期 美国: 临床3期	诺华制药	临床3期中期分析	Atrasentan+RAS	安慰剂+RAS	ETA	-	治疗132周	0.75mg/d, 口服	36周较安慰剂下 降36.1%	-
泰它西普	中国: 临床3期 美国: 临床3期	荣昌生物	临床2期	泰它西普+RAS	安慰剂+RAS	APRIL/BAFF	30人	治疗24周	160mg/240mg Q1W, 皮下注 射	24周160mg组蛋 白尿下降25% (P=0.389); 24周240mg组蛋 白尿下降49% (P=0.013)	24周160mg组升高 4.32ml; 24周240mg组升高 2.34ml
Ravulizumab	中国: 临床3期 美国: 临床3期	阿斯利康	临床2期	Ravulizumab+RAS	安慰剂+RAS	C5	43人	治疗50周	按体重给药, 静脉注射	26周下降40.3%	26周基本保持稳定
IONIS-FB-LRx	中国: 临床3期 美国: 临床3期	Ionis 罗氏制药	临床2期	R07434656+RAS	安慰剂+RAS	CFB	10人	治疗29周	第1、15、29 天70mg/d, 之 后Q4W, 皮下 注射	29周下降47%	29周基本保持稳定
Cemdisiran	中国: 无申报 美国: 临床2期	Alnylam 再生元	临床2期	Cemdisiran+RAS	安慰剂+RAS	C5	22人	治疗32周	600mg Q4W, 皮下注射	32周下降31.4%	32周基本保持稳定
Sibeprenlimab	中国: 临床3期 美国: 临床3期	大家制药	临床2期	Sibeprenlimab+RAS	安慰剂+RAS	APRIL	117人	治疗12个月, 观察4个月	2mg、4mg、 8mg/kg Q4W, 皮下注射	12个月 2mg/4mg/8mg组 分别下降 47.2%/58.8%/62 .0%	12个月2mg/4mg/8mg 组分别-2.7/0.2/- 1.5ml
Zigakibart	中国: 临床3期 美国: 临床3期	诺华制药	临床2期	Zigakibart+RAS	安慰剂+RAS	APRIL	35人	治疗104周	Cohort1: 1- 24周450mg Q2W, 静脉注 射, 24-104周 600mg Q2W, 皮下注射; Cohort2: 1- 104周600mg Q2W, 皮下注 射	24周下降39%; 52周下降67%; 100周下降72%	-
Atacicept	中国: 无申报 美国: 临床3期	Vera Therapeutics	临床2期	Atacicept+RAS	安慰剂+RAS	APRIL/BAFF	82人	治疗36周	25mg/75mg/15 0mg Q1W, 注 射	24周75mg/150mg 组分别下降 28%/33%; 36周75mg/150mg 组分别下降 34%/33%	36周75mg和150mg组 上升0.8ml
Povetacicept	中国: 临床 1b/2a 美国: 临床 1b/2a	Vertex	临床1b/2a期	Povetacicept+RAS	安慰剂+RAS	APRIL/BAFF	41人	治疗104周	80mg/240mg Q4W, 皮下注 射	36周80mg组下降 64.1%	36周80mg组基本保 持稳定

资料来源: 各公司官网, 长城证券产业金融研究院整理注: 数据统计截至 2024 年 9 月 11 日

4.1 GR 靶点: 耐赋康已上市, 多款仿药提交 IND

耐赋康是一种新型口服布地奈德肠溶胶囊, 其专为 IgAN 患者研制, 迟释胶囊含布地奈德 4mg, 通过特殊的制作工艺, 将布地奈德靶向释放于回肠末端的黏膜 B 细胞 (包括派尔集合淋巴结), 胶囊溶解后, 三层包衣微丸持续稳定释放布地奈德, 高浓度覆盖整个靶区域, 从而减少诱发 IgAN 的半乳糖缺陷的 IgA1 抗体 (Gd-IgA1) 产生, 进而干预发病机制上游阶段, 达到治疗 IgAN 的作用。耐赋康于 2023 年 11 月获得中国国家药监局批准用于治疗原发性 IgAN, 并于 2024 年 5 月在中国内地上市。

图表 50: 耐赋康产品设计

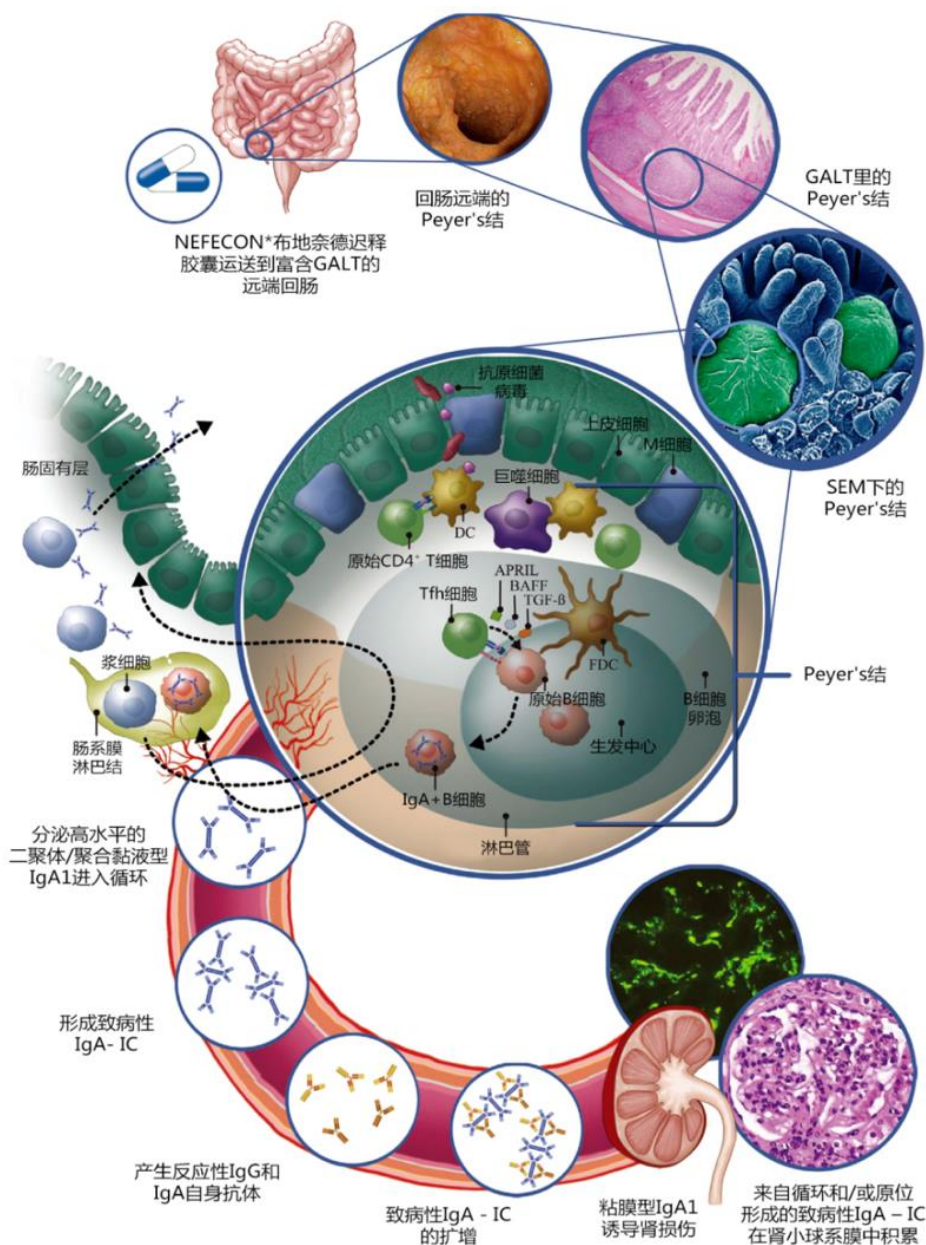


资料来源：云顶新耀公司官网，长城证券产业金融研究院

耐赋康作为全球首款获批的 IgAN 特效药，产品特殊工艺使其能直达病区；降低蛋白尿和延缓 eGFR 下降作用显著；使用后安全性良好。考虑到积极的临床结果，2024 版 KDIGO 指南草稿将耐赋康纳入治疗方案，未来有望成为所有患者可使用的特效药。

（1）肠溶胶囊设计，药物直达病区。耐赋康是一种迟释的布地奈德胶囊，经过门静脉循环时基本无活性，故而能最大限度地减少全身糖皮质激素相关的副作用风险。同时布地奈德直达病区后靶向释放，能够更精准、更高效的发挥作用。

图表 51：耐赋康作用原理

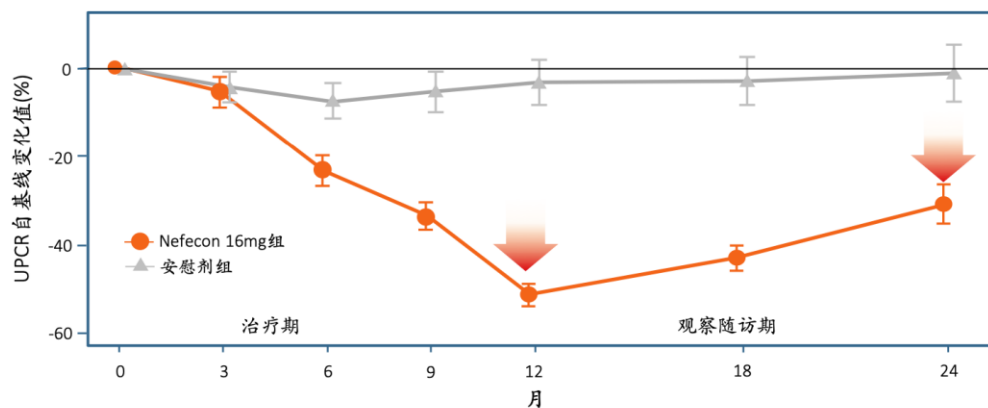


资料来源：医脉通，长城证券产业金融研究院

(2) 全球临床 3 期结果积极。 NefIgArd (NCT03643965) 是一项全球多中心进行的随机、双盲、安慰剂对照的临床 3 期试验，共纳入 365 例具有进展至终末期肾病风险的原发性 IgAN 患者。在目前标准的支持治疗（最大耐受剂量 RAS 抑制剂）基础上联合耐赋康 (16mg/d) 或安慰剂治疗 9 个月，之后停药监测 15 个月。主要终点为 9 个月时耐赋康组较基线 UPCR 变化比例、2 年研究期间 eGFR 的时间加权平均变化。

- 对降低蛋白尿具有明显的治疗获益：在 2 年时，Nefecon 治疗组 UPCR 与基线相比降低 30.7%，而安慰剂组仅降低 1%，这与治疗 9 个月时结果相一致（Nefecon 治疗组与安慰剂组 UPCR 降幅分别为 33.6% 和 5.2%），最大降幅在第 12 个月达 51.3%。这提示在治疗 9 个月之后即使停药 15 个月，仍观察到 Nefecon 治疗组尿蛋白保持降低的效果。

图表 52：耐赋康临床 3 期试验 UPCR 变化

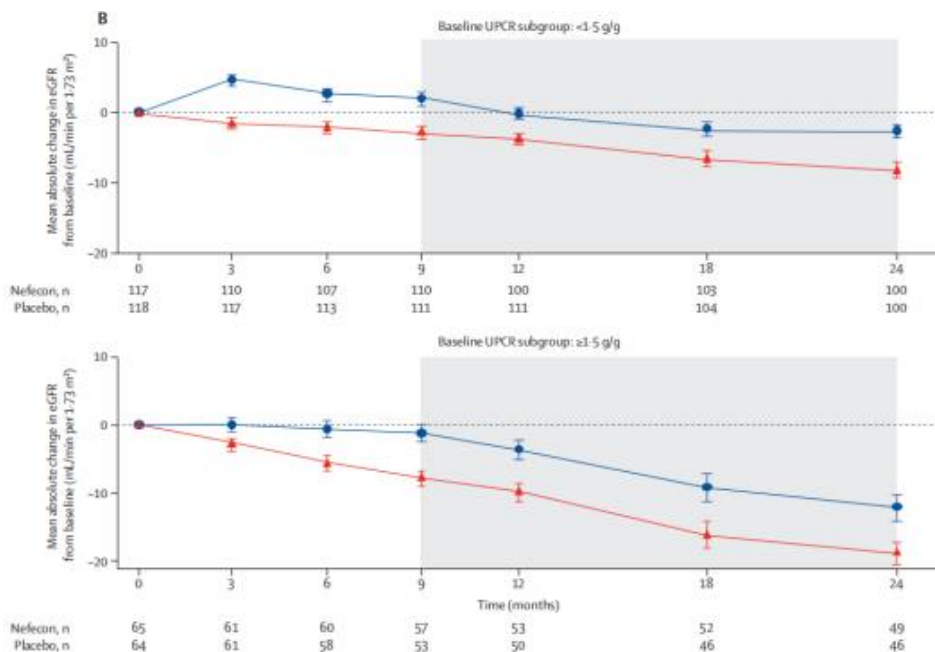


耐赋康® 16mg/天, %	-33.6	-51.3	-30.7
安慰剂组, %	-5.2	-3.2	-1.0
降低百分比%(95% CI)	30 (20-39)	50 (42-57)	30 (16-41)

资料来源: 云顶新耀公司官网, 长城证券产业金融研究院

- 无论基线时尿蛋白肌酐比 (UPCR) 水平如何 ($\geq 1.5\text{g/g}$ 或 $< 1.5\text{g/g}$), Nefecon 延缓肾功能衰退的获益保持一致。

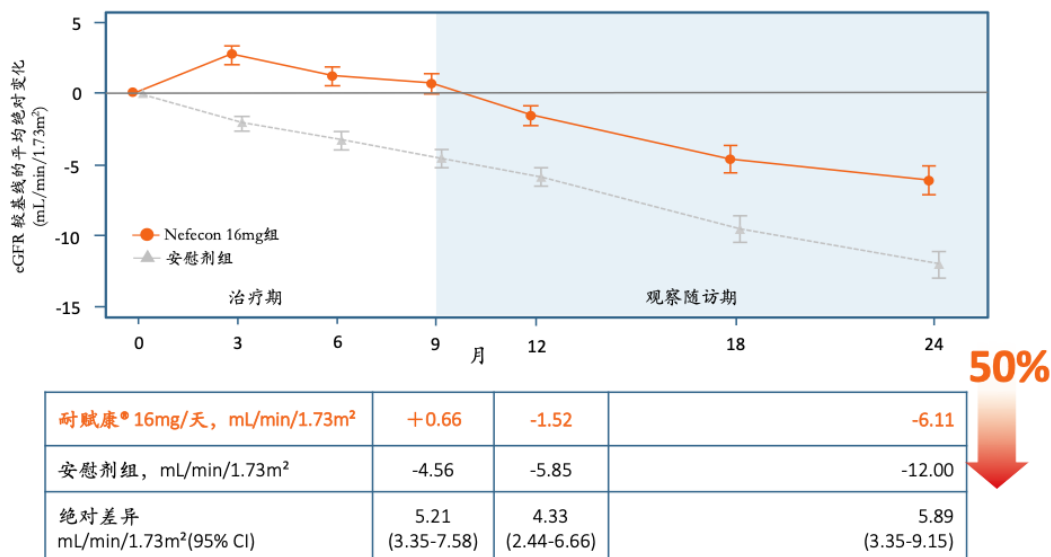
图表 53: 耐赋康临床 3 期试验 UPCR 变化时, eGFR 较基线的平均绝对变化



资料来源: 医学界肾病频道公众号, 长城证券产业金融研究院

- 对延缓 eGFR 下降具有明显的治疗获益: 治疗 9 个月时, 与基线相比, Nefecon 组 eGFR 平均升高 $0.66\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$, 而安慰剂组下降 $4.56\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$; 2 年研究期结束时, Nefecon 组 eGFR 自基线平均下降 $6.11\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$, 而安慰剂组自基线平均下降 $12.00\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$, 对应 2 年 eGFR 总斜率的组间差异为每年 $2.95\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ($P < 0.0001$), 提示 9 个月的 Nefecon 治疗在随访 2 年时可显著延缓肾功能衰退达 50%。

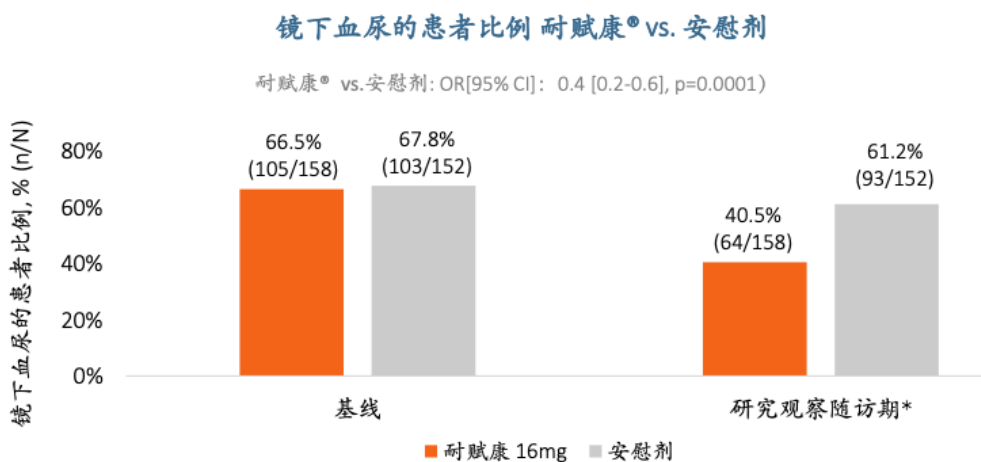
图表 54: 耐赋康临床 3 期试验 eGFR 较基线的平均绝对变化



资料来源: 云顶新耀公司官网, 长城证券产业金融研究院

- ◆ 镜下血尿患者比例显著下降: 在研究观察随访期, 耐赋康治疗组镜下血尿的患者比例从基线的 66.5% 降至 40.5%, 而安慰剂组仅从基线的 67.8% 降至 61.2%。镜下血尿患者比例在两组间的比值为 0.4 (OR[95%CI]:0.4[0.2-0.6], p=0.0001), 即经 9 个月的耐赋康治疗, 在之后 15 个月的随访期间, 与安慰剂相比, 耐赋康组患者伴有镜下血尿的风险减少 60%。

图表 55: 耐赋康临床 3 期试验耐赋康 VS 安慰剂组的镜下血尿的患者比例

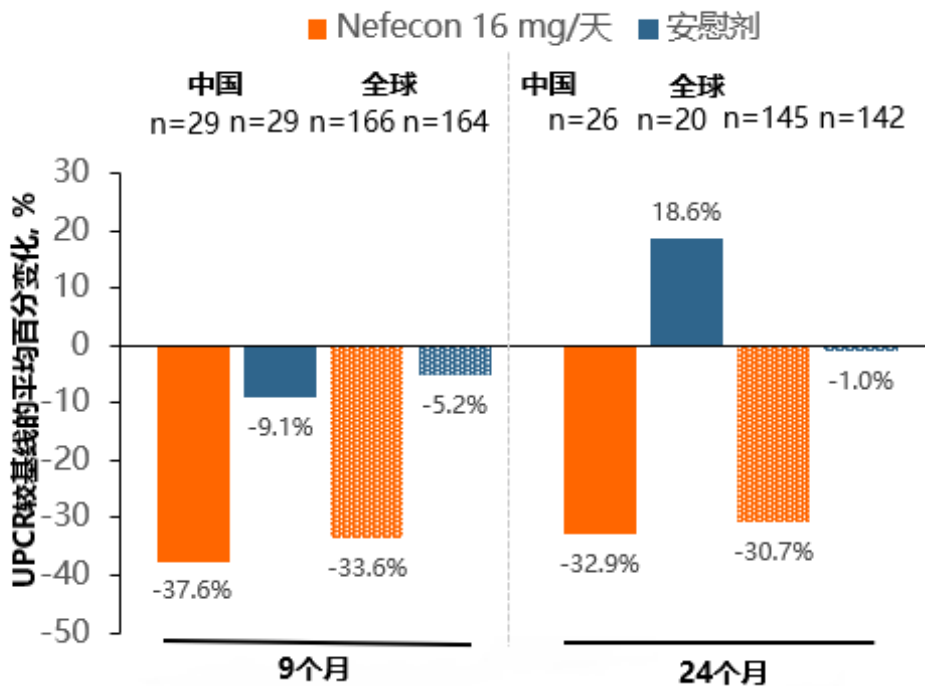


资料来源: 云顶新耀公司官网, 长城证券产业金融研究院

(3) 中国亚组数据表现优于全球。在肾功能保护、蛋白尿下降和镜下血尿改善等方面, 耐赋康临床 3 期结果中中国亚组数据比全球研究中数值上更好的疗效, 同时亦观察到在仅使用支持性治疗的中国患者对照组更快速的疾病进展。

- ◆ UPCR: 在 2 年研究期间观察到耐赋康治疗持久降低蛋白尿。与安慰剂相比, 9 个月的耐赋康 16mg/d 治疗分别在 9 个月和 24 个月时使 UPCR 降低 31% 和 43%, 而全球人群在 9 个月与 24 个月时 UPCR 约下降 30%。另外, 在安慰剂组, 中国人群在 24 个月时的平均 UPCR 自基线上升了 18.6%, 而全球人群却有轻微的下, 这也说明了中国人群的疾病进展相较于全球人群更快。

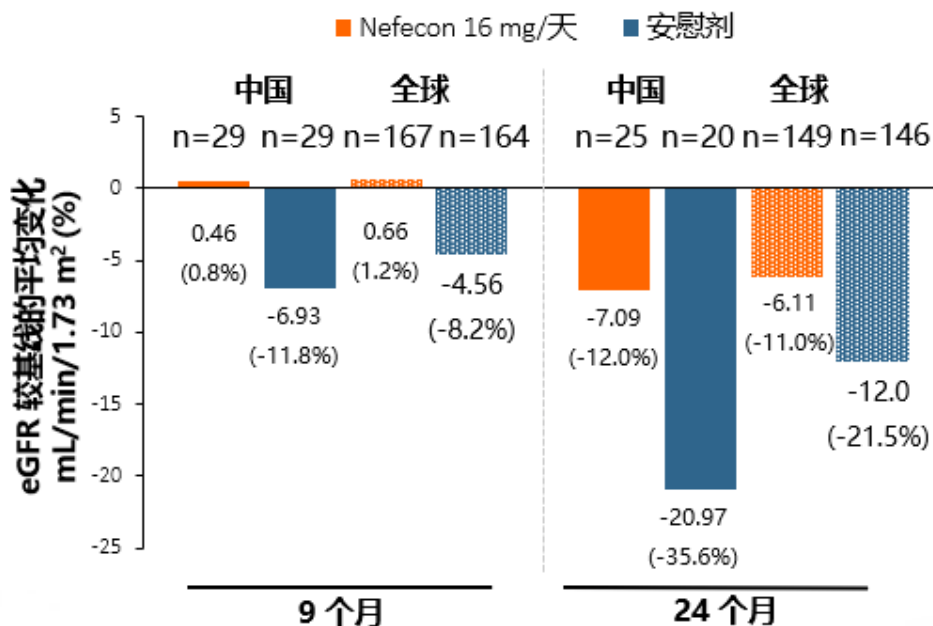
图表 56: 耐赋康临床 3 期试验中国亚组和全球耐赋康 VS 安慰剂组的 UPCR 较基线的平均变化



资料来源：肾医线公众号，长城证券产业金融研究院

- ◆ eGFR: 中国人群中, 治疗 9 个月时, 耐赋康组 eGFR 的平均绝对值变化较基线略有增加, 为 0.46ml/(min·1.73m²), 而安慰剂组的 eGFR 较基线明显下降, 为 -6.93ml/(min·1.73m²)。在 24 个月时, 耐赋康组 eGFR 下降了 7.09ml/(min·1.73m²), 而安慰剂组的 eGFR 下降了 20.97ml/(min·1.73m²)。这表明, 在 2 年期间 (9 个月治疗期和停止试验用药观察 15 个月), 耐赋康治疗的患者肾功能恶化程度较安慰剂减少了约 66%, 这一数值在全球人群约为 50%。

图表 57: 耐赋康临床 3 期试验中国亚组和全球耐赋康 VS 安慰剂组的 eGFR 较基线的平均变化

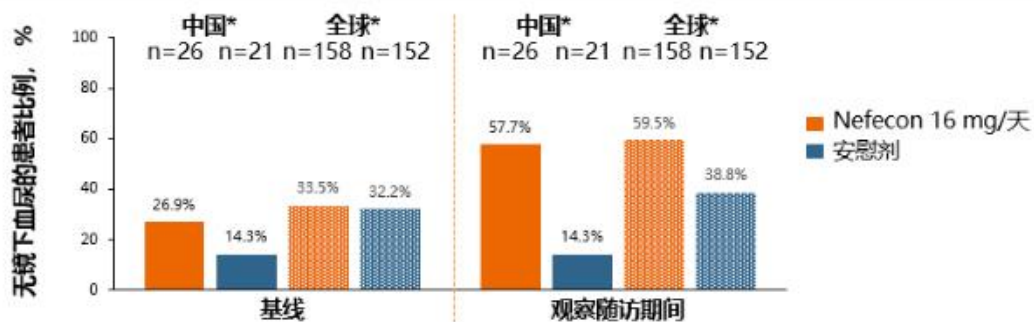


资料来源：肾医线公众号，长城证券产业金融研究院

- ◆ 镜下血尿: 在中国人群中, 与基线相比, 耐赋康组 2 年内无镜下血尿的患者比例从 26.9% 显著改善至 57.7%, 而安慰剂组几乎无变化。与安慰剂组相比, 耐赋康治疗

组 24 个月时无镜下血尿的患者比例明显更高。

图表 58: 耐赋康临床 3 期试验中国亚组和全球耐赋康 VS 安慰剂组的无镜下血尿的患者比例



资料来源: 肾医线公众号, 长城证券产业金融研究院

针对于 GR 靶点, 除耐赋康外, 在研药物较少, 以耐赋康仿制药为主。2024 年以来石药集团中诺药业、海南合瑞制药、南京三迭纪提交了布地奈德肠溶胶囊的仿制药注册申请, 前两款产品已进入生物等效性临床试验中。此外, 恒瑞制药 HR19042 胶囊也是一款针对于 GR 靶点药物, 正在进行临床 2/3 期试验, 已公布的临床数据较少。

图表 59: GR 靶点在研创新药、仿制药情况

公司名称	药物名称	临床实验登记号 / 受理号	首次公示日期	实验阶段	目标入组人数	临床研究机构	临床研究带头人
恒瑞制药	HR19042 胶囊	CTR20212072	2021-08-23	临床 2/3 期	309 人	南方医科大学南方医院等	侯凡凡
石药集团中诺药业	布地奈德肠溶胶囊	CTR20242071	2024-06-14	生物等效性试验	88 人	-	-
海南合瑞制药	布地奈德肠溶胶囊	CTR20241424	2024-04-28	生物等效性试验	60 人	-	-
南京三迭纪	布地奈德迟释片	CXHL2400036-38	-	-	-	-	-

资料来源: 国家药品监督管理局药品审评中心, 长城证券产业金融研究院注: 数据统计截至 2024 年 9 月 11 日

4.2 补体通路靶点: Iptacopan 获 FDA 加速批准, 多款寡核苷酸药物被开发

由于补体途径激活异常被认为与多种自身免疫性疾病有关, 补体通路相关靶点的潜在适应症广泛。当前多家国内外头部 Biotech 企业已布局该领域。针对于 IgAN, 诺华 Iptacopan、阿斯利康 Ravulizumab、罗氏制药 IONIS-FB-LRx 已经进入临床 3 期试验, 并且已公布的试验均表现积极。

图表 60: IgAN 补体通路靶点药物研发进展

原研药厂	亚洲地区权益拥有者	药物名称	药物类型	靶点	全球临床实验进度	中国临床实验进度	最新临床实验 (预计) 完成时间
诺华制药	诺华制药	伊普可泮 (Iptacopan)	小分子	CFB	获 FDA 加速批准	临床 3 期	2025-10-15
Alexion (2021 年阿斯利康收)	Alexion (2021 年阿斯利康收)	雷夫利珠单抗 (Ravulizumab)	单抗	C5	临床 3 期	临床 3 期	2029-10-25

原研药厂	亚洲地区权益拥有者	药物名称	药物类型	靶点	全球临床实验进度	中国临床实验进度	最新临床实验(预计)完成时间
购)	购)						
Ionis、罗氏制药	Ionis、罗氏制药	IONIS-FB-LRx 或 RG6299	反义寡核苷酸	CFB	临床 3 期	临床 3 期	2030-09-30
ChemoCentryx (2022 年安进收购)	CSL Vifor (2024 年转移至安进)	阿伐可泮 (Avacopan)	小分子	C5AR1	临床 2 期	无申报	2018-06-01
Alnylam、再生元	Alnylam、再生元	森迪西兰 (Cemdisiran)	siRNA	C5	临床 2 期	无申报	2023-06-27
Apellis	Apellis	培西考布仑 (Pegcetacoplan)	合成多肽	C3	临床 2 期	无申报	2023-08-26
科越医药	科越医药	KP104	抗体融合蛋白	C5/CFH	临床 2 期	临床 2 期	/
盛迪医药	盛迪医药	HRS-5965	小分子	CFB	临床 2 期	临床 2 期	2025-03-01
恒瑞医药	恒瑞医药	SHR-2010	抗体	MASP2	临床 2 期	临床 2 期	2026-04-30
Alexion (2020 年阿斯利康收购)	Alexion (2020 年阿斯利康收购)	Vemircopan 或 ALXN2050	小分子	CFD	临床 2 期	临床 2 期	2026-06-30
康诺亚	康诺亚	CM338	单抗	MASP2	临床 2 期	临床 2 期	2027-06-30
NovelMed	NovelMed	Ruxoprubart 或 NM8074	单抗	CFB	临床 2 期	无申报	2027-07-01

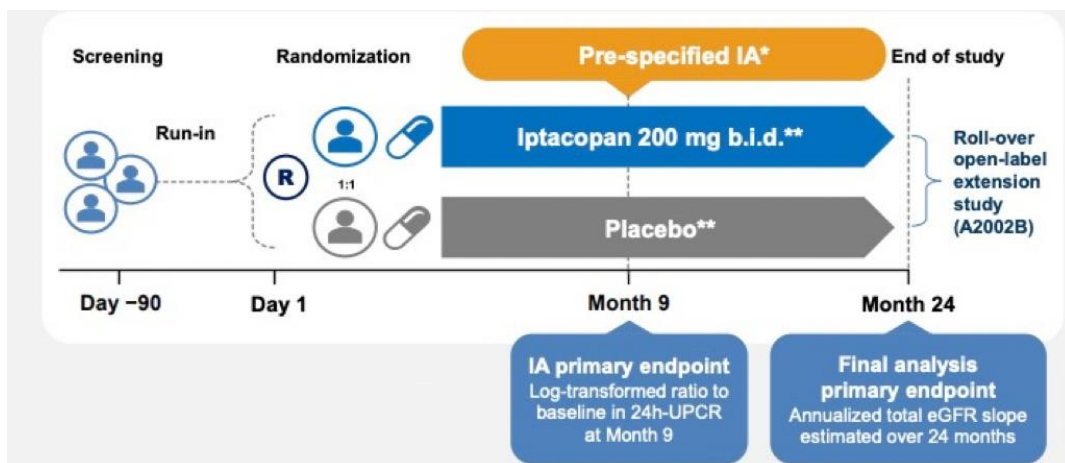
资料来源: 智慧芽, ClinicalTrials, 长城证券产业金融研究院注: 数据统计截至 2024 年 9 月 11 日

(1) 伊普可泮 (Iptacopan/LNP023, 商品名 Fabhalta®)

Iptacopan 是一款诺华制药原研的口服、小分子类型的补体替代途径 B 因子 (CFB) 抑制剂。目前该药物针对于成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH) 适应症, 已于 2023 年 12 月获得美国 FDA 批准。该药物正在开发的适应症包括 IgAN、C3 肾小球病 (C3G)、非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS)、免疫复合物膜增生性肾小球肾炎 (IC-MPGN) 和狼疮性肾炎 (LN)。关于 IgAN 适应症的研究已经于 2021 年 1 月启动全球临床 3 期试验。2024 年 4 月诺华制药公布了该试验的中期分析数据, 治疗 9 个月时 24 小时 UPCR 显著受益, 并且药物安全性良好。2024 年 8 月 7 日, 基于积极的中期数据, Iptacopan 获得美国 FDA 加速批准。

APPLAUSE-IgAN(NCT04578834)是一项全球多中心进行的随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的临床 3 期试验, 共纳入 519 例 IgAN 患者。在目前标准的支持治疗 (最大耐受剂量 RAS 抑制剂) 基础上联合 Iptacopan (200mg, 每日两次口服) 或安慰剂治疗 9 个月, 观察主要终点指标 24 小时 UPCR 较基线的变化比例。治疗到 24 个月时, 观察主要终点指标 2 年期间 eGFR 的时间加权平均变化。

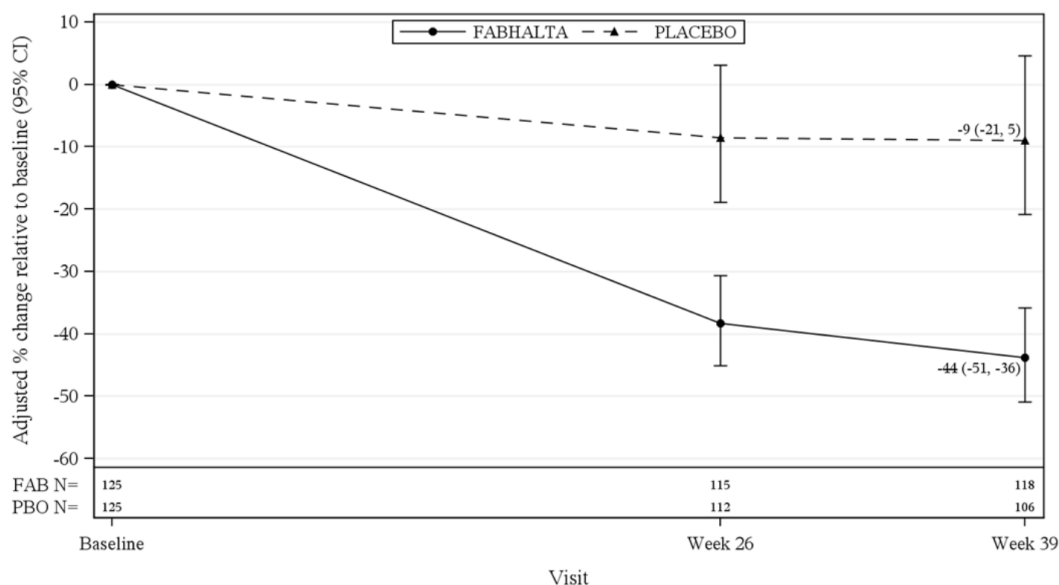
图表 61: Iptacopan 临床 3 期试验设计



资料来源:《Efficacy and safety of iptacopan in patients with IgA nephropathy: Interim results from the Phase 3 APPLAUSE-IgAN study (2024)》, 长城证券产业金融研究院

2024年4月 Iptacopan 中期分析数据公布, 结果表现积极。治疗9个月时, Iptacopan 组 24 小时 UPCR 较基线下降 43.8%。每日两次 200mg 的 Iptacopan 治疗安全性良好, 与既往研究中的数据一致。APPLAUSE-IgAN 预计于 2025 年 10 月获得最终结果。

图表 62: APPLAUSE-IgAN 中期分析 UPCR 数据



资料来源: FDA 官网, 长城证券产业金融研究院

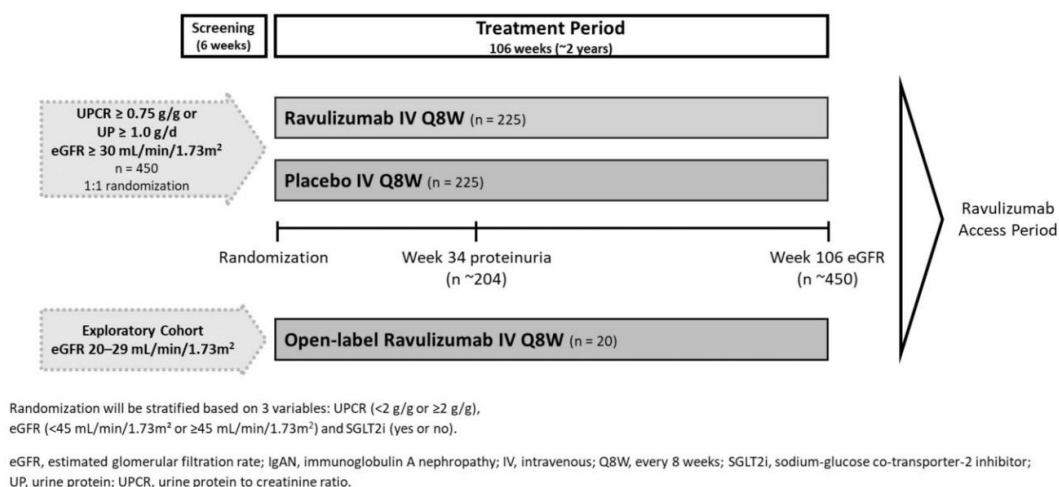
(2) 雷夫利珠单抗 (Ravulizumab, 商品名 ULTOMIRIS®)

Ravulizumab 是一款 Alexion 公司 (2021 年被阿斯利康收购) 原研的长效抗补体 C5 单克隆抗体。该药物已获得美国 FDA 批准的适应症有 AQP4-IgG 抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD, 2024 年获批)、全身性重症肌无力 (gMG, 2022 年获批)、非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS, 2019 年获批)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH, 2018 年获批)。该药物正在开发的适应症包括 IgAN、急性肾损伤、慢性肾病、科凯恩氏综合症、造血干细胞移植、狼疮性肾炎 (LN) 等。关于 IgAN 适应症的研究已经于 2024 年 3 月启动全球临床 3 期试验, 预计 2026 年 2 月获得主要数据。

I CAN (NCT06291376) 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的临床 3 期试验, 预计将纳入 470 例 IgAN 患者。在目前标准的支持治疗 (最大耐受剂量 RAS 抑制剂) 基础上联合 Ravulizumab (按照体重给定剂量, 每 8 周一次静脉注射) 或安慰剂治疗 34 周, 观察主要终点指标 24 小时 UPCR 较基线的变化比例, 该数据将在中期分析时公布。治疗

到 106 周时，观察主要终点指标 106 周期间 eGFR 的时间加权平均变化。此外，治疗 106 周后，约有 20 名 eGFR 在 $20-29\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者将被纳入探索性队列，并将接受开放性标签试验。

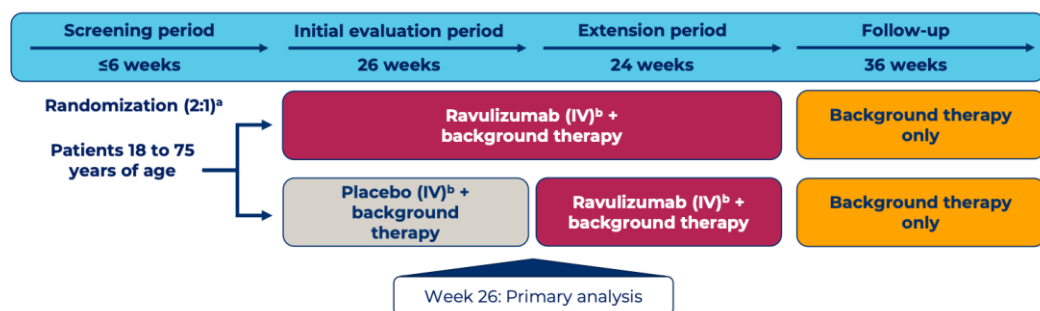
图表 63: Ravulizumab 临床 3 期试验设计



资料来源:《A phase 3 randomized controlled trial of ravulizumab in adult patients with IgA nephropathy (2024)》, 长城证券产业金融研究院

Ravulizumab 关于 IgAN 适应症的临床 2 期试验 (NCT04564339) 的主要终点数据于 2024 年 2 月公布，结果表现积极且安全性良好。临床 2 期试验分为四个阶段：6 周观察期、26 周初始评估期、24 周延长期和 36 周随访期。试验共招募 66 例 IgAN 患者，在观察期按照 2:1 的比例被随机分为 Ravulizumab 组和安慰剂组。在初始评估期，Ravulizumab 组在第 1 天按照 weight-based loading dose 剂量给药，在第 15 天按照 weight-based maintenance dose 剂量给药，此后按照 weight-based maintenance dose 剂量每 8 周给药一次。在延长期，即第 26 周时，初始评估期的 Ravulizumab 组给药剂量调整为 900mg；安慰剂组将按照 weight-based loading dose 剂量给药，并从第 28 周开始，以公开标签的形式按照 weight-based maintenance dose 剂量每 8 周给药一次。该试验主要终点为观察第 26 周时 24 小时 UPCR 较基线的变化比例。

图表 64: Ravulizumab 临床 2 期试验设计



资料来源:《Efficacy and safety of ravulizumab in a phase 2 randomized controlled trial in IgA nephropathy (2024)》, 长城证券产业金融研究院

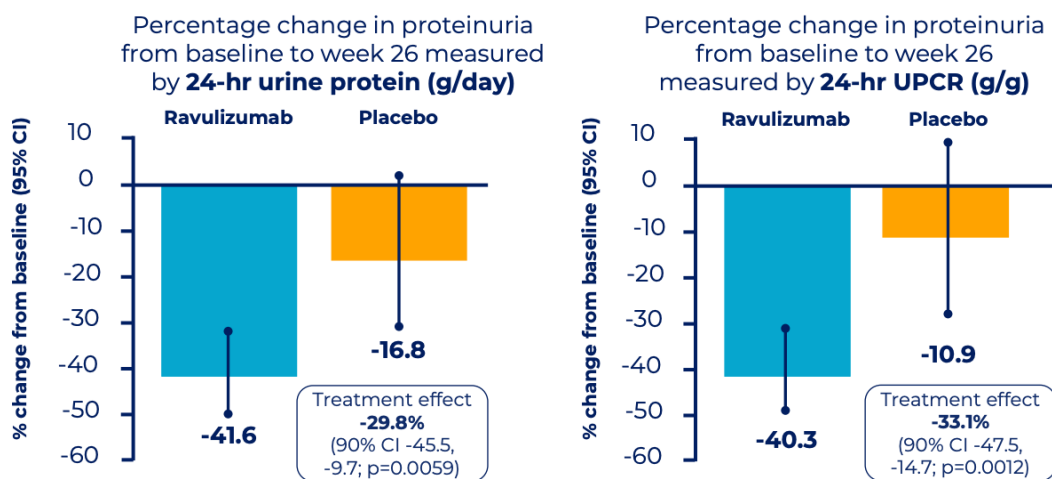
图表 65: Ravulizumab 临床 2 期给药剂量设计

Body weight range (kg)	Ravulizumab loading dose (mg)	Ravulizumab maintenance dose (mg)
≥ 40 to < 60	2400	3000
≥ 60 to < 100	2700	3900
≥ 100	3000	5400

资料来源:《Efficacy and safety of ravulizumab in a phase 2 randomized controlled trial in IgA nephropathy(2024)》, 长城证券产业金融研究院

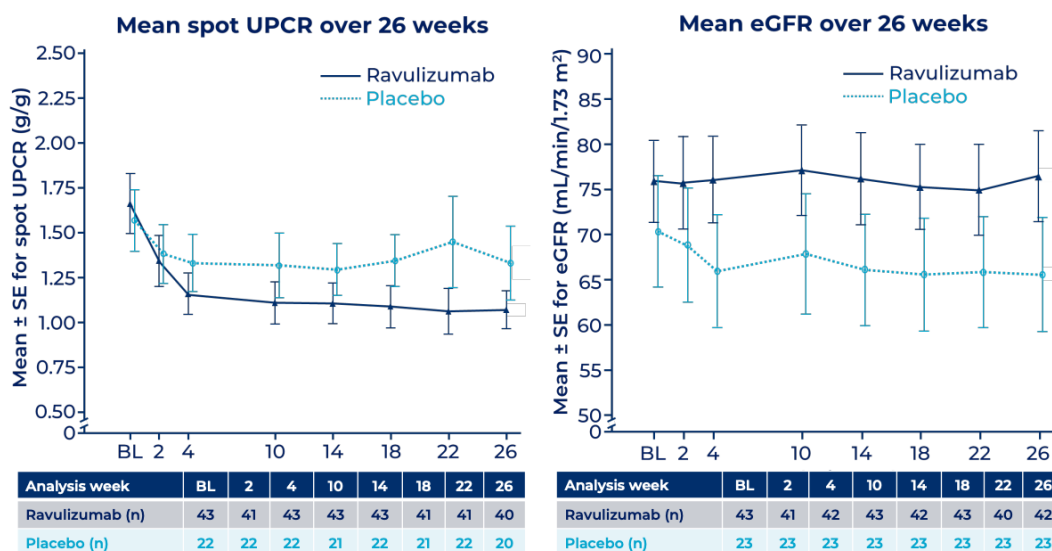
临床2期试验达到主要终点,第26周时 Ravulizumab 组 24 小时 UPCR 较基线下降 40.3%, 24 小时尿蛋白较基线下降 41.6%。26 周期间 Ravulizumab 组 eGFR 基本保持稳定。使用 Ravulizumab 的安全性良好, 26 周试验期间未发生特别关注的不良事件, 没有因不良事件而停药, 也没有与 Ravulizumab 使用相关的不良事件。

图表 66: Ravulizumab 临床 2 期主要终点结果



资料来源:《Efficacy and safety of ravulizumab in a phase 2 randomized controlled trial in IgA nephropathy(2024)》, 长城证券产业金融研究院

图表 67: Ravulizumab 临床 2 期次要终点结果



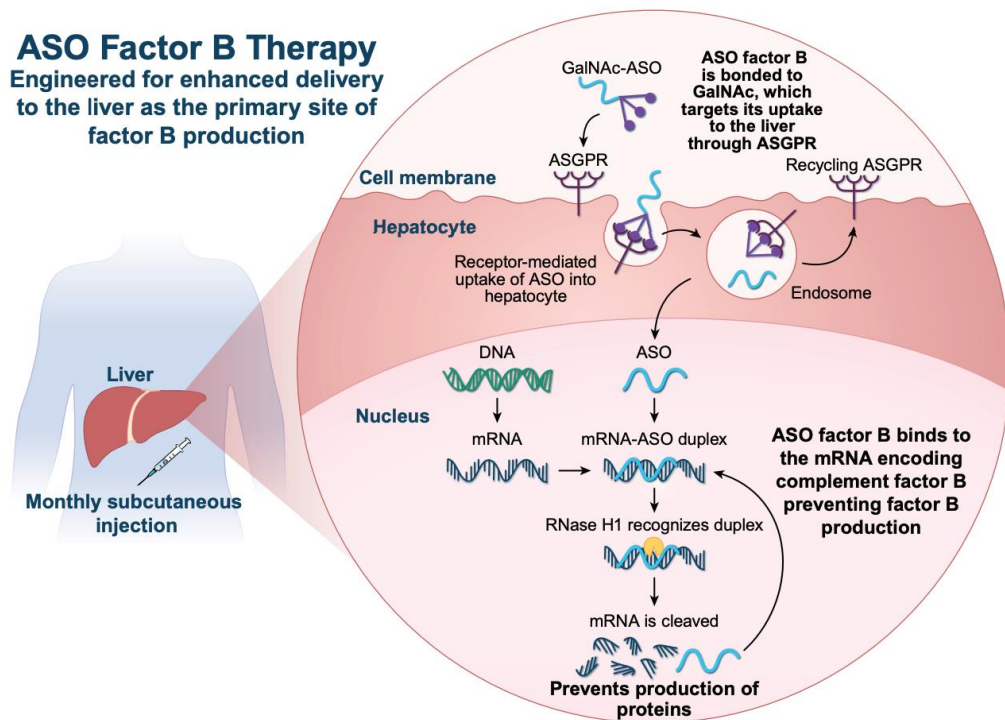
资料来源:《Efficacy and safety of ravulizumab in a phase 2 randomized controlled trial in IgA nephropathy(2024)》, 长城证券产业金融研究院

长城证券产业金融研究院

(3) Sefaxersen (IONIS-FB-LRx/RG6299/RO7434656)

RO7434656 是一款 Ionis 和罗氏制药联合研制的抗 CFB 补体因子的反义寡核苷酸药物。反义寡核苷酸 (ASO) 的作用机制是通过与其靶标 RNA 序列互补结合, 从而阻断 RNA 的功能。该药物暂无获批适应症, 在研适应症有 IgAN、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、地图样萎缩 (GA)。关于 IgAN 适应症的研究已经于 2023 年 8 月启动全球临床 3 期试验, 预计于 2026 年 9 月获得主要数据。

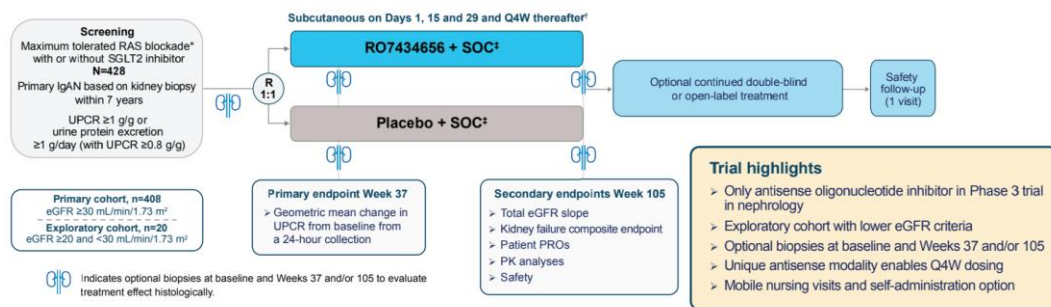
图表 68: RO7434656 作用机制



资料来源:《IMAGINATION: A Global Phase 3 Trial of RO7434656, an Antisense Oligonucleotide Inhibitor of Complement Factor B, in IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

IMAGINATION(NCT05797610)是一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的临床 3 期试验。预计将纳入 428 例 IgAN 患者, 按照 1:1 的比例随机分成 RO7434656 组和安慰剂组。在目前标准的支持治疗 (最大耐受剂量 RAS 抑制剂) 基础上联合 RO7434656 或安慰剂治疗 37 周, 患者将在第 1、15、29 天接受皮下注射 70mg 的 RO7434656 或安慰剂, 然后每四周一次给药。观察主要终点指标为 24 小时 UPCR 较基线的变化比例。治疗到 105 周时, 观察次要终点指标 eGFR 的时间加权平均变化等。

图表 69: RO7434656 临床 3 期试验设计



资料来源:《IMAGINATION: A Global Phase 3 Trial of RO7434656, an Antisense Oligonucleotide Inhibitor of Complement Factor B, in IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

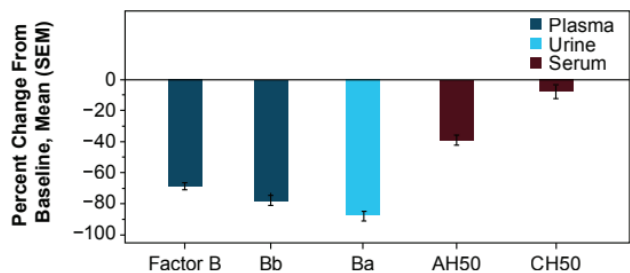
RO7434656 关于 IgAN 适应症的临床 2 期试验(NCT04014335)数据于 2022 年公布，结果显示能显著降低蛋白尿，试验期间 eGFR 表现稳定，药物安全性良好。临床 2 期试验是一项开放标签、单边性的试验，共纳入 23 例 IgAN 患者。在目前标准的支持治疗（最大耐受剂量 RAS 抑制剂）基础上联合 RO7434656 每月皮下注射一次，治疗 24 周。观察主要终点指标为第 29 周时 24 小时 UPCR 较基线的变化比例。

已公布的试验数据显示 29 周内血浆 CFB 因子、血清 AP 活性、尿液 Ba 含量、尿液 sC5b-9 含量平均下降 69%、36%、92%、26%。第 29 周时，24 小时尿蛋白较基线平均下降 47%。29 周内 eGFR 较基线基本保持稳定（mean±SD;BL=70±25;Wk29=72±22mL/min/1.73m²）。1 名参与者选择延长治疗时间，并继续治疗至第 61 周，观察到蛋白尿持续减少。1 名参与者在治疗 4 个月（最后一剂在第 17 周注射）后停止服药，开始服用 SGLT2i。最后一剂注射 RO7434656 后的 3 周至第 27 周的尿样结果显示，24 小时尿蛋白平均减少 41%。试验期间，没有出现特别关注的不良事件，唯一一例具有临床意义的安全信号（中度 TEAE）是一名参与者的可逆 ALT 升高，胆红素没有变化。

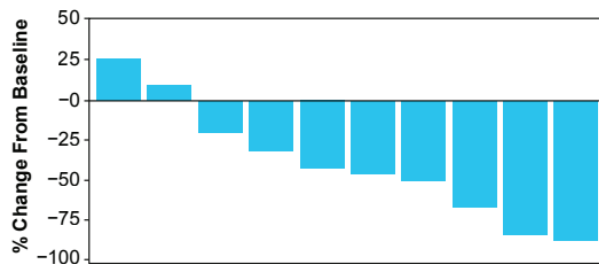
图表 70: RO7434656 临床 2 期试验中关键补体参数变化

图表 71: RO7434656 临床 2 期试验 UPCR 较基线变化

B. Changes in Key Complement Parameters at Steady-State From Baseline to Average of Weeks 21, 25 and 27



C. 24-h UPCR: Percent Change From Baseline to Week 29 by Patient*



资料来源:《IMAGINATION: A Global Phase 3 Trial of RO7434656, an Antisense Oligonucleotide Inhibitor of Complement Factor B, in IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

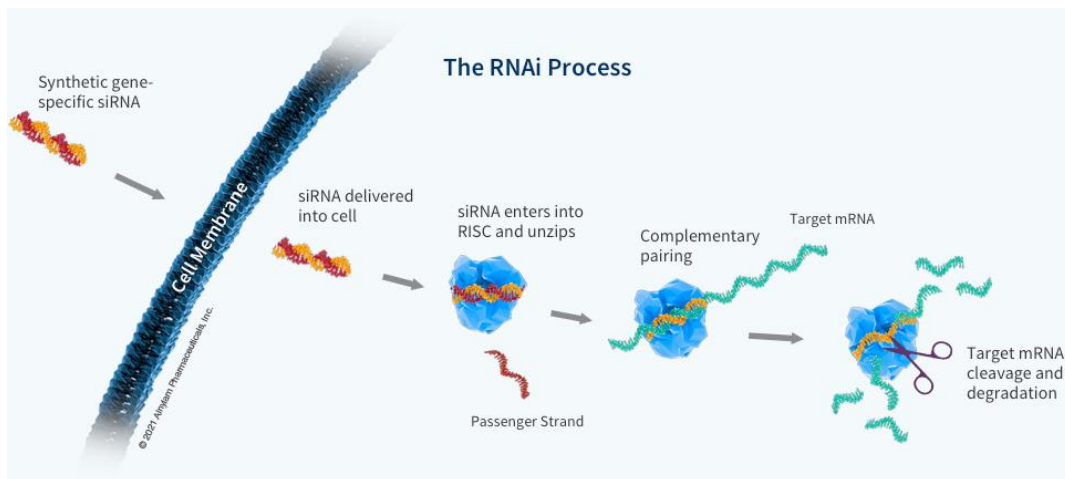
资料来源:《IMAGINATION: A Global Phase 3 Trial of RO7434656, an Antisense Oligonucleotide Inhibitor of Complement Factor B, in IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

(4) 森迪西兰 (Cemdisiran/ALN-CC5)

Cemdisiran 是一款 Alnylam 和再生元联合研制的抗 C5 补体因子的 siRNA 药物。RNAi 是一种天然存在的细胞内调控基因表达的机制，通过干预信使 RNA 表达，可以抵御外来核酸的入侵和控制基因表达。siRNA 是 RNAi 途径中的中间产物，其成熟后与 Argonaute-2 (AGO2) 蛋白等蛋白结合形成 RNA 诱导的沉默复合物 (RISC)。在 RISC 组装过程中，AGO2 将 siRNA 分离成两条单链：引导链 (guide strand) 和乘客链 (passenger strand)；并且会导致乘客链降解，引导链则被保留下来作为与 mRNA 比对的模板。与靶 mRNA 结合后，在 RISC 中的核酸内切酶作用下切割靶 mRNA，从而起到基因沉默的效果。合成 siRNA 可通过转染技术导入细胞内，并对特定基因产生具专一性的敲弱效果。由于原则上任何基因都可以被具有互补序列的合成 siRNA 敲弱，因此 siRNA 是在后基因组时代验证基因功能和药物靶向的重要工具。

该药物暂无获批适应症，在研适应症有 IgAN、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、地图样萎缩 (GA)、阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)、重症肌无力 (gMG)、非典型溶血性尿毒症综合征 (aHUS) 等。关于 IgAN 适应症的研究已经于 2022 年 11 月公布临床 2 期数据。

图表 72: siRNA 作用机制

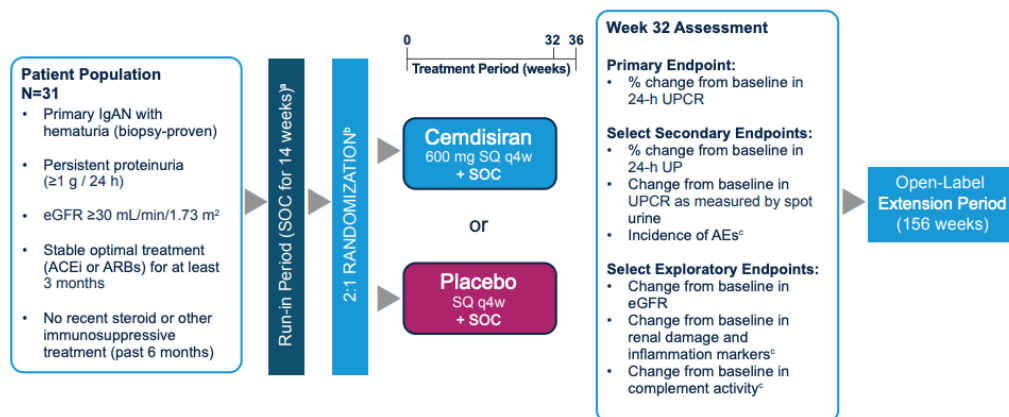


资料来源: Alnylam 公司官网, 长城证券产业金融研究院

Cemdisiran 临床 2 期试验 (NCT03841448) 采用随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的方法, 共纳入 31 例 IgAN 患者。在目前标准的支持治疗 (最大耐受剂量 RAS 抑制剂) 基础上联合 Cemdisiran (600mg, 每四周一次皮下注射) 或安慰剂治疗 32 周。观察主要终点指标为第 32 周时 24 小时 UPCR 较基线的变化比例。

图表 73: Cemdisiran 临床 2 期试验设计

Cemdisiran Phase 2 IgA Nephropathy Study Design

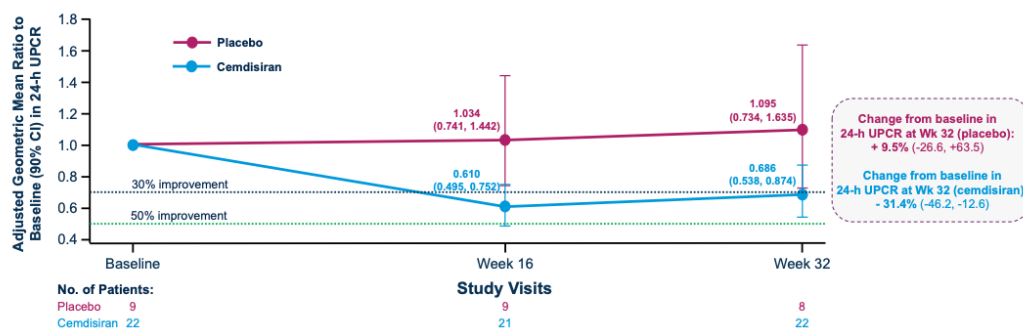


^aDuring the run-in period, patients' blood pressure, kidney function, hematuria, proteinuria, and treatment with SOC will be documented by the Investigator. SOC was considered to be ACEi or ARB. Patients with proteinuria ≥ 1 g/24 h within 2 weeks of the end of the run-in period, and who meet blood pressure and eGFR criteria, will be eligible to roll into the treatment period. ^bStratified by baseline urine proteinuria levels (≥ 1 g/24 h and < 2 g/24 h versus ≥ 2 g/24 h). ^cMonitored during the course of the study.

资料来源: 《Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy (2022)》, 长城证券产业金融研究院

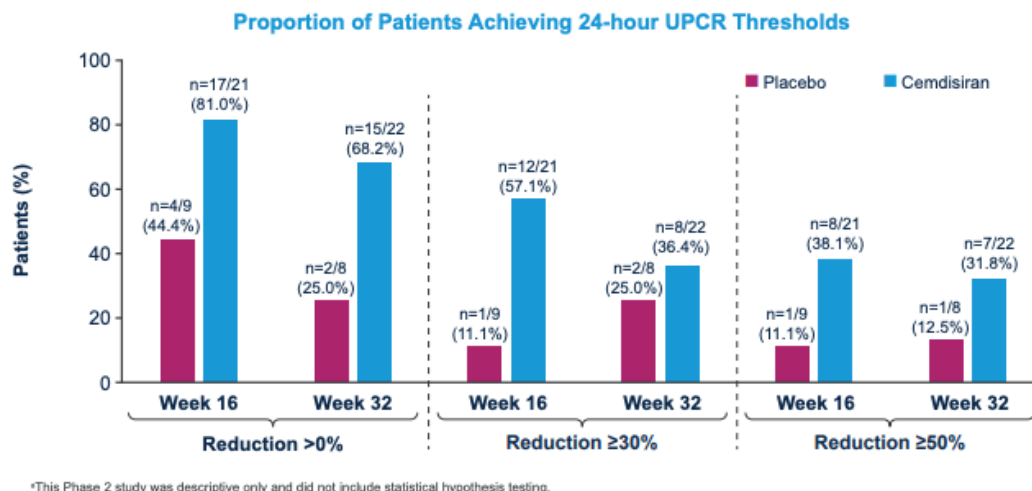
该试验达到主要终点指标, 药物安全性良好。研究结果显示第 32 周时 Cemdisiran 组 24 小时 UPCR 较基线下降 31.4%, 较安慰组下降 37.4%。其中 Cemdisiran 组 24 小时 UPCR 下降比例超过 50% 的患者比例达 31.8%, 安慰剂组仅有 12.5%。

图表 74: Cemdisiran 临床 2 期试验 24 小时 UPCR 变化



资料来源:《Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy (2022)》, 长城证券产业金融研究院

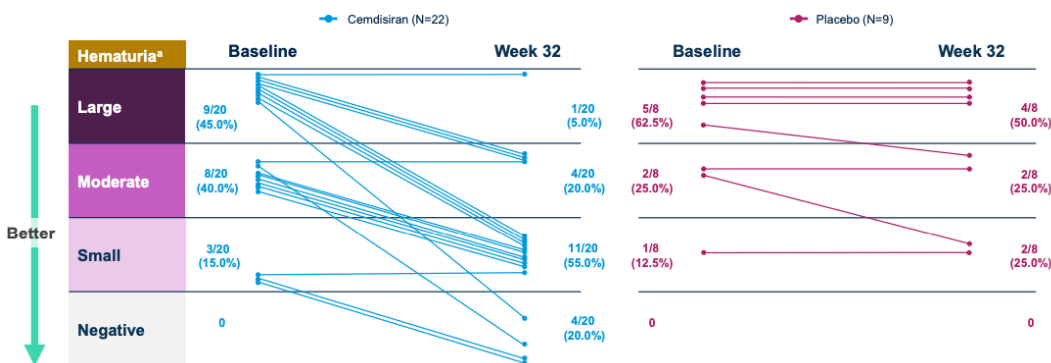
图表75: Cemdisiran 临床 2 期试验达到 24 小时 UCPR 阈值的患者比例



资料来源:《Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy (2022)》, 长城证券产业金融研究院

使用 Cemdisiran 的患者镜下血尿有明显改善。第 32 周时 Cemdisiran 组中有 77.2% 的患者能观察到血尿减少, 安慰剂组仅有 22.2%。

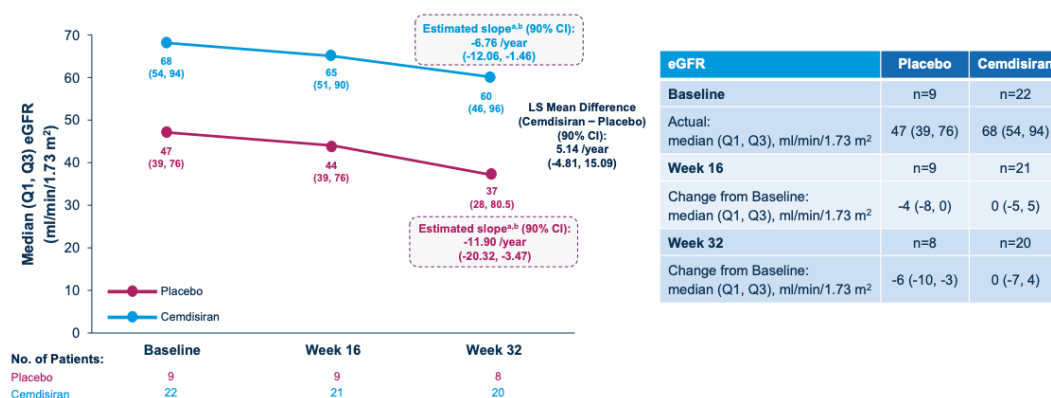
图表76: Cemdisiran 临床 2 期试验患者血尿改善比例



资料来源:《Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy (2022)》, 长城证券产业金融研究院

在基线时, Cemdisiran 组 eGFR 中位数为 68mL/min/1.73m²; 第 32 周时 eGFR 中位数为 60mL/min/1.73m²。32 周内 Cemdisiran 组 eGFR 中位数基本保持稳健。

图表77: Cemdisiran 临床 2 期试验 eGFR 变化



资料来源:《Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy (2022)》, 长城证券产业金融研究院

4.3 B 细胞免疫靶点: 多款药物进入临床 3 期, 泰它西普走在前列

黏膜免疫反应异常是 IgAN 发病机制的“第一重打击”, 相关靶点创新药的研制有望更直接地抑制 Gd-IgA1 的产生, 减轻肾小球部位的炎症反应。当前越来越多的实验证明由 APRIL/BAFF 介导的 T 细胞非依赖性 B 细胞活化与 Gd-IgA1 的产生有密切关系。使得 APRIL 和 BAFF 成为药物研发的重要靶点。此外, 有研究发现 CD38+B 细胞及其浆细胞水平升高与 Gd-IgA1 的产生存在联系。针对于 CD38 靶点的药物也处于开发阶段。

图表 78: IgAN B 细胞免疫靶点药物研发进展

原研药厂	亚洲地区权益拥有者	药物名称	药物类型	靶点	全球临床实验进度	中国临床实验进度	最新临床实验 (预计) 完成时间
荣昌生物	荣昌生物	泰它西普(Telitacicept)	融合蛋白	APRIL/BAFF	临床 3 期	临床 3 期	2025-12-01
Visterra (2018 年大冢制药收购)	Visterra (2018 年大冢制药收购)	斯贝利单抗 (Sibeprenlimab)	单抗	APRIL	临床 3 期	临床 3 期	2026-12-30
Aduro Biotech (2020 年与 Chinook 合并)	信瑞诺 (2024 年被诺华收购)	Zigakibart/BION-1301	单抗	APRIL	临床 3 期	临床 3 期	2028-05-08
ZymoGenetics	Vera (2020 年 Merck 转让权益)	阿塞西普(Atacicept)	融合蛋白	APRIL/BAFF	临床 3 期	无申报	2028-07-01
MorphoSys	天境生物	菲泽妥单抗 (Felzartamab)/MOR202	单抗	CD38	临床 2 期	临床 2 期	2024-05-06
Alpine (2024 年 Vertex 收购)	Alpine (2024 年 Vertex 收购)	Povetacicept/ALPN-303	融合蛋白	APRIL/BAFF	临床 1b/2a	临床 1b/2a	2026-01-01
Takeda	Takeda	Mezagitamab/TAK079	单抗	CD38	临床 1 期	无申报	2026-03-23

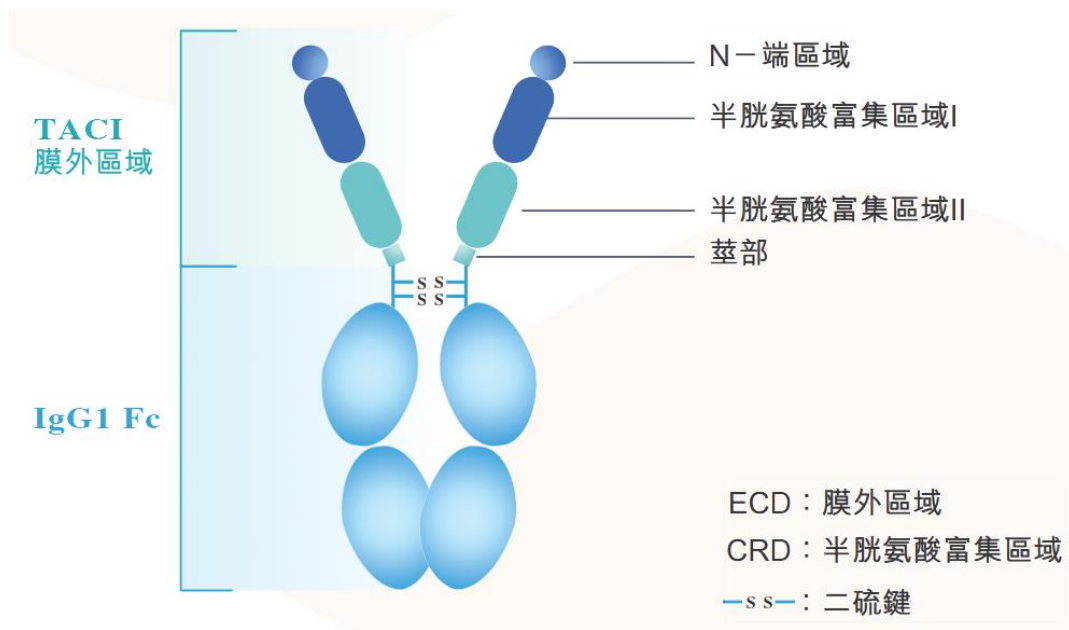
资料来源: 智慧芽, ClinicalTrials, 长城证券产业金融研究院注: 数据统计截至 2024 年 9 月 11 日

(1) 泰它西普 (Telitacicept/RC18, 商品名泰爱®)

泰它西普是一款荣昌生物原研、作用于 APRIL/BAFF 双靶点的融合蛋白药物。其由人跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用因子(TACI)受体的胞外域以及人免疫球蛋白 G(IgG)的可结晶片段(Fc)域构成。泰它西普通过靶向抑制 APRIL/BAFF 与其受体结合, 从而抑制成熟 B 细胞和浆细胞的发育和存活, 有效降低 B 细胞介导的自身免疫应答。

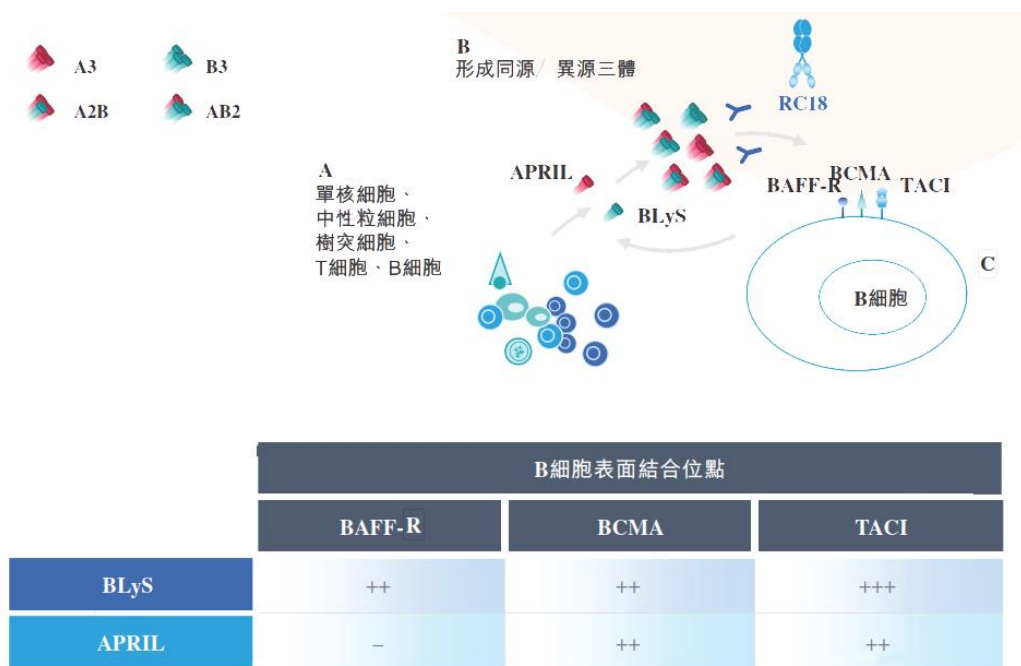
目前该药物针对于类风湿关节炎(RA)适应症, 已于 2024 年 7 月获得中国 NMPA 批准; 系统性红斑狼疮(SLE)适应症已于 2021 年 3 月获得中国 NMPA 批准。正在开发的适应症包括 IgAN、原发性干燥综合征(pSS)、重症肌无力(MG)、视神经脊髓炎频谱系疾病(NMOSD)、狼疮性肾炎(LN)、免疫球蛋白 G4 相关疾病(IgG4-RD)、膜性肾病(MN)等。关于 IgAN 适应症的研究已经于 2023 年 4 月启动全球临床 3 期试验, 预计 2025 年 10 月获得主要结果。

图表 79: 泰它西普简要结构



资料来源：荣昌生物公司官网，长城证券产业金融研究院

图表80：泰它西普作用机制



资料来源：荣昌生物公司官网，长城证券产业金融研究院

泰它西普临床 3 期试验(NCT05799287/CTR20230482)是一项全球多中心进行的随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的试验，预计将纳入 308 例 IgAN 患者。在目前标准的支持治疗（最大耐受剂量 RAS 抑制剂）基础上联合泰它西普（240mg，每周一次皮下注射）或安慰剂给药 39 剂，然后以每两周一次的频率给药 32 剂。观察主要终点指标为第 39 周时 24 小时 UPCR 较基线的变化比例，104 周内 eGFR 的时间加权平均变化。

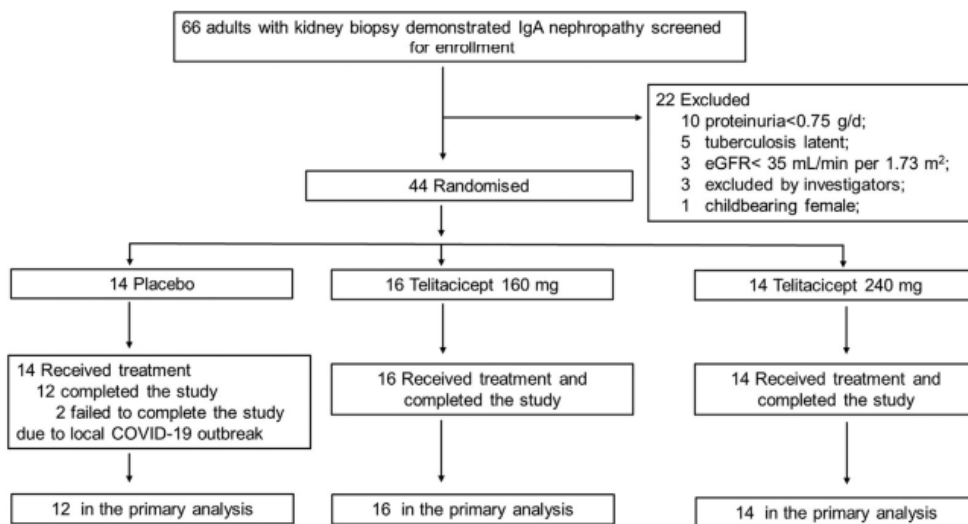
图表81：泰它西普临床 3 期试验设计



资料来源: 丁香园公众号, 长城证券产业金融研究院

泰它西普关于 IgAN 适应症的临床 2 期试验 (NCT04291781) 的试验数据于 2022 年 11 月发表, 结果显示该药物对降低蛋白尿具有临床意义。临床 2 期试验共纳入 44 例 IgAN 患者, 他们被分为三组: 泰它西普 160mg 组 (n=16)、泰它西普 240mg 组 (n=14)、安慰剂组 (n=14)。在目前标准的支持治疗 (最大耐受剂量 RAS 抑制剂) 基础上联合泰它西普 (160mg/240mg, 每周一次皮下注射) 或安慰剂给药 24 剂, 观察主要终点指标第 24 周时 24 小时蛋白尿含量变化比例。

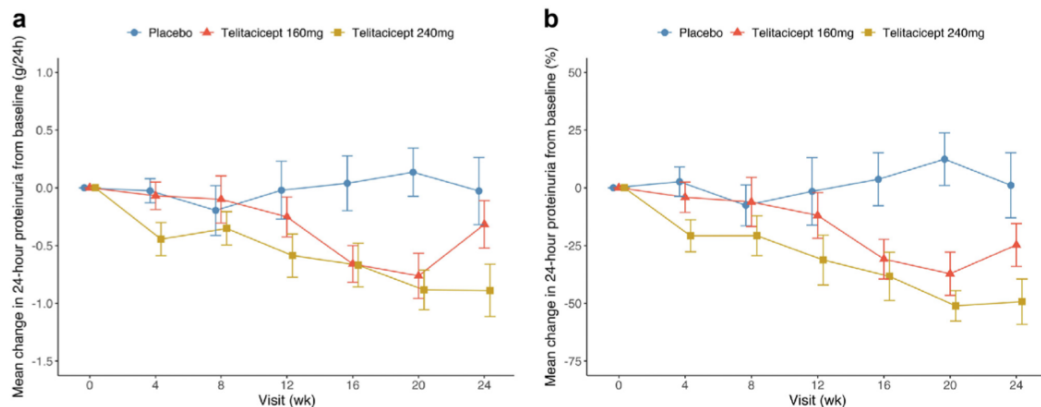
图表 82: 泰它西普临床 2 期试验设计



资料来源: 《Randomized Phase 2 Trial of Telitacicept in Patients With IgA Nephropathy With Persistent Proteinuria (2022)》, 长城证券产业金融研究院

试验数据显示第 24 周时泰它西普 240mg 组 24 小时尿蛋白含量较基线减少 49% (P=0.013), 泰它西普 160mg 组减少 25% (P=0.389)。

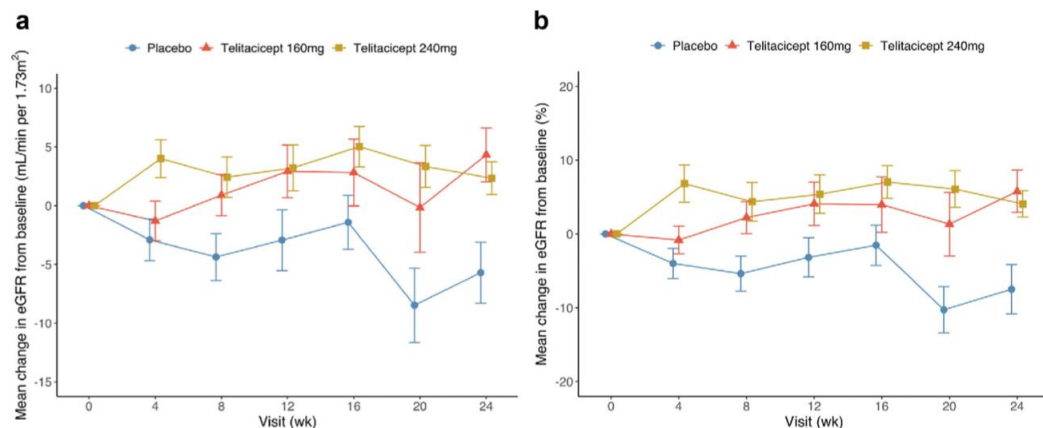
图表 83: 泰它西普临床 2 期试验 24 小时尿蛋白含量变化比例



资料来源:《Randomized Phase 2 Trial of Telitacicept in Patients With IgA Nephropathy With Persistent Proteinuria (2022)》, 长城证券产业金融研究院

24周内泰它西普 160mg、240mg 组 eGFR 保持稳健。第 24 周时,泰它西普 160mg 组的平均 eGFR 上升 4.32ml/(min*1.73m²),泰它西普 240mg 组的平均 eGFR 上升 2.34 ml/(min*1.73m²),而安慰剂组下降 5.70ml/(min*1.73m²)。

图表 84: 泰它西普临床 2 期试验 eGFR 变化



资料来源:《Randomized Phase 2 Trial of Telitacicept in Patients With IgA Nephropathy With Persistent Proteinuria (2022)》, 长城证券产业金融研究院

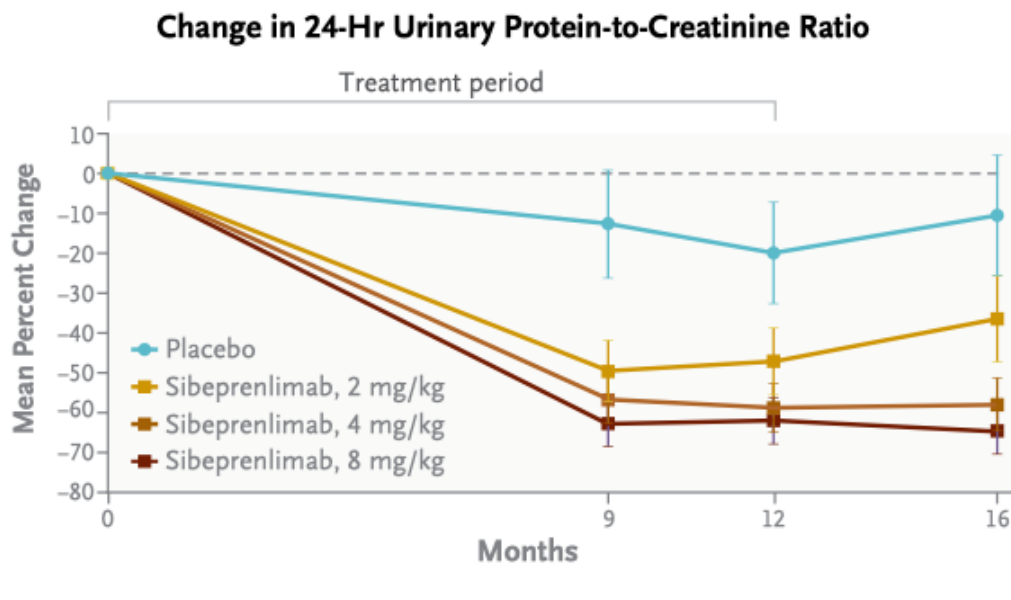
(2) 斯贝利单抗 (Sibeprenlimab/VIS649)

Sibeprenlimab 是一款 Visterra 公司(2018 年被大冢制药收购)原研的 IgG2 单克隆抗体,能够与 APRIL 细胞因子特异性结合,从而抑制其作用。该药物在研适应症仅有 IgAN,临床 3 期试验 (NCT05248646) 已于 2022 年 3 月启动,共纳入 530 例 IgAN 患者,预计 2026 年 12 月获得主要结果。所有参与者在目前标准的支持治疗(最大耐受剂量 RAS 抑制剂)基础上联合 Sibeprenlimab (400mg, 每 4 周一次皮下注射)或安慰剂治疗 9 个月,观察主要终点指标 24 小时 UPCR 较基线的变化比例。治疗到 24 个月时,观察次要终点指标 eGFR 的时间加权平均变化等。

Sibeprenlimab 临床 2 期试验 (NCT04287985) 共纳入 155 例 IgAN 患者,结果已经于 2023 年 11 月发表,结果表现积极。该试验采用随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的方案,共设计 3 个 Sibeprenlimab 剂量组别:2mg/kg (n=38)、4mg/kg (n=41)、8mg/kg (n=38)。所有参与者在目前标准的支持治疗(最大耐受剂量 RAS 抑制剂)基础上联合 Sibeprenlimab (Q4W)或安慰剂治疗 12 个月,观察主要终点指标 24 小时 UPCR 较基线的变化比例以及用药安全性事件发生情况。后随访至第 16 个月,观察次要终点指标 eGFR 的时间加权平均变化等。

试验结果显示第 12 个月时，Sibeprenlimab 的 2mg/kg、4mg/kg、8mg/kg 组 24 小时 UPCR 较基线分别下降 47.2%、58.8%、62.0%，安慰剂组下降 20.0%。到第 16 个月时，Sibeprenlimab 的 4mg/kg、8mg/kg 组 24 小时 UPCR 较基线的下降趋势仍然保持，但是 2mg/kg 组则有所反弹。

图表 85: Sibeprenlimab 临床 2 期试验 24 小时 UPCR 变化比例



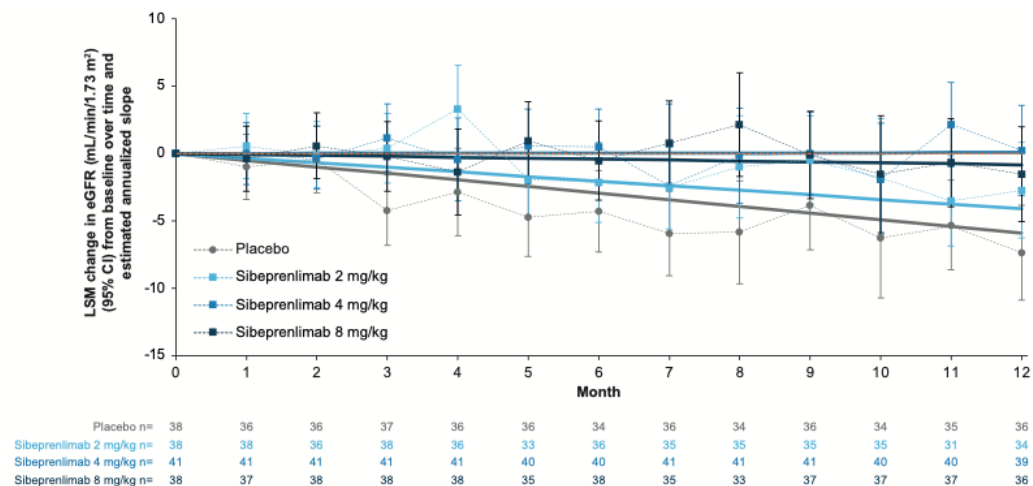
Geometric Mean Percent Reduction in 24-Hr Urinary Protein-to-Creatinine Ratio

End Point	Sibeprenlimab 2 mg/kg (N=38)	Sibeprenlimab 4 mg/kg (N=41)	Sibeprenlimab 8 mg/kg (N=38)	Placebo (N=38)
Month 9	49.6±7.7	56.7±6.2	62.8±5.5	12.7±13.4
Month 12	47.2±8.2	58.8±6.1	62.0±5.7	20.0±12.6
Month 16	36.5±10.6	58.0±6.6	64.6±5.7	10.6±15.0

资料来源:《A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

12 个月内 Sibeprenlimab 组 eGFR 保持稳健。第 12 个月时，Sibeprenlimab 2mg/kg、4mg/kg、8mg/kg 组加权平均后的 eGFR 较基线分别变化 -2.7/0.2/-1.5mL/min/1.73m²，安慰剂 eGFR 较基线减少 7.4mL/min/1.73m²。

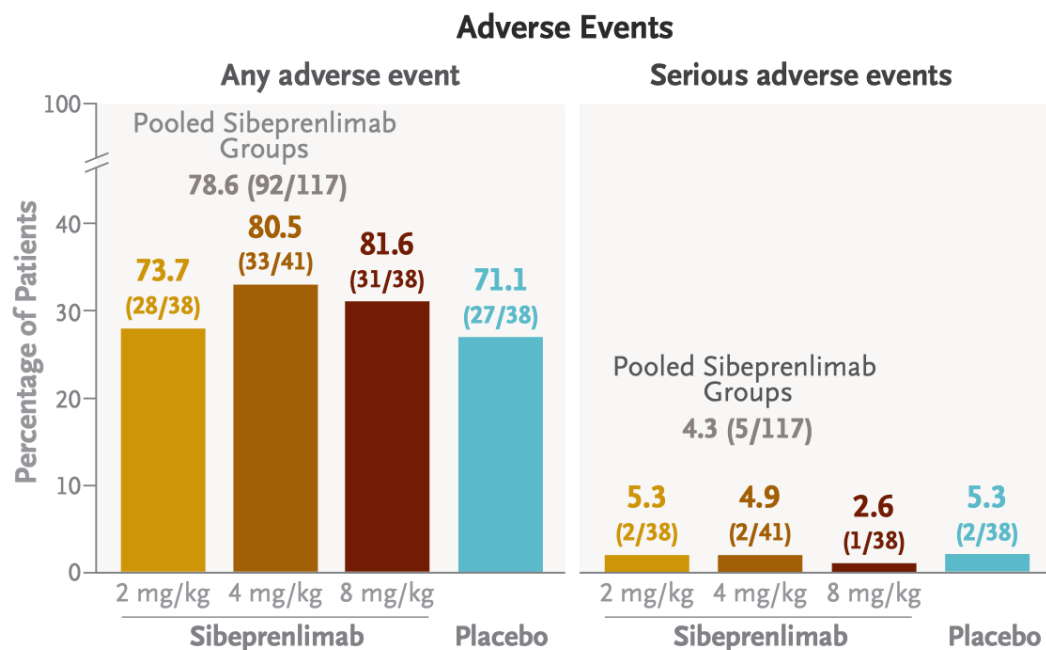
图表 86: Sibeprenlimab 临床 2 期试验 eGFR 变化



资料来源:《A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

Sibeprenlimab 组最常见的不良反应是 Covid-19、发热、鼻咽炎、上呼吸道感染、头疼等症状。Sibeprenlimab 组和安慰剂组发生严重不良事件的频率相近。试验中出现一例患有潜在慢性阻塞性肺病的患者因呼吸衰竭死亡。

图表87: Sibeprenlimab 临床 2 期不良事件发生频率



资料来源:《A Phase 2 Trial of Sibeprenlimab in Patients with IgA Nephropathy (2023)》, 长城证券产业金融研究院

(3) Zigakibart (BION-1301/FUB523)

Zigakibart 是一款 Aduro Biotech 公司 (2020 年与 Chinook 合并) 原研的 IgG4 单克隆抗体, 能够抑制 APIRL 细胞因子发挥作用。目前该药物暂无获批适应症, 针对于 IgAN 适应症的研究已经于 2023 年 7 月启动临床 3 期试验 (NCT05852938, The BEYOND study), 预计将纳入 292 例 IgAN 患者, 将于 2026 年 1 月获得主要结果。

Zigakibart 临床 1/2 期试验 (NCT03945318) 数据显示积极, 为后续试验奠定良好基础。该试验共纳入 40 例 IgAN 患者, 整个试验过程分为四部分, 第一、二部分采用随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的方案, 分别以单次递增剂量、多次递增剂量给药。第三、四部分为扩展性标签研究。

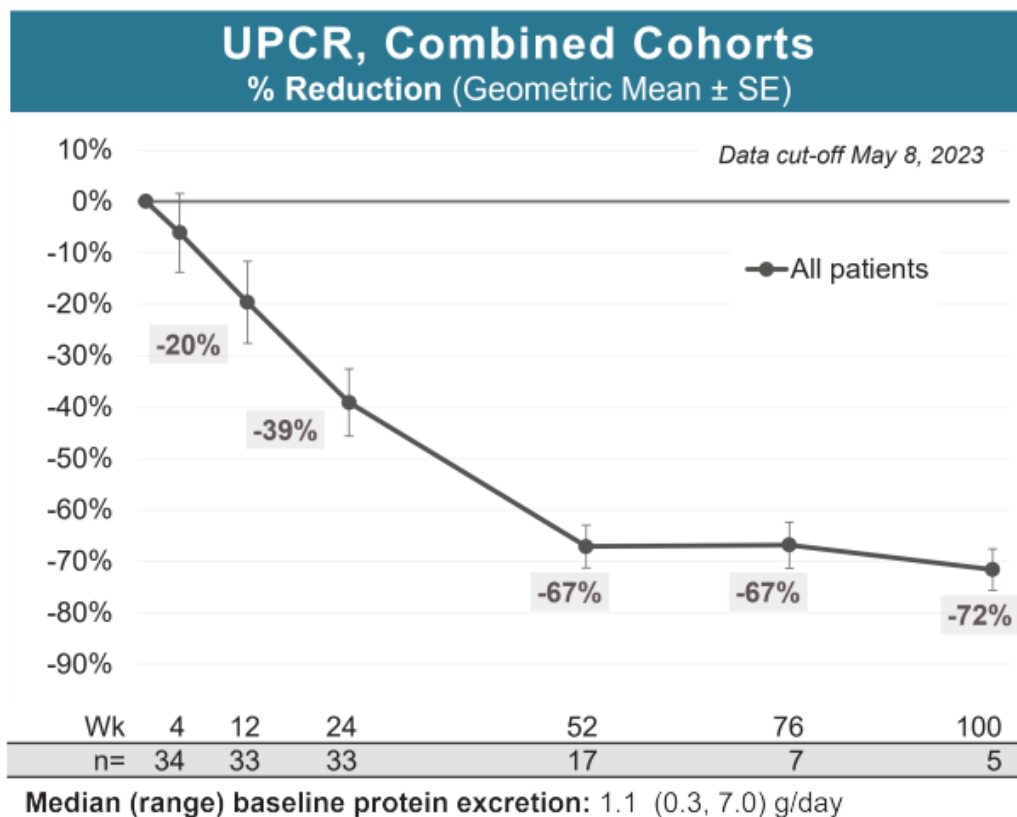
图表88: Zigakibart 临床 1/2 期试验设计

分组	试验设计	实验组入组人数
Cohort 1	1-24周：每两周静脉注射一剂 450mg 的 Zigakibart; 24-104周：每两周皮下注射一剂 600mg 的 Zigakibart;	8 (10) 人
Cohort 2	1-104周：每两周皮下注射一剂 600mg 的 Zigakibart	27 (30) 人

资料来源: Chinook 公司官网, 长城证券产业金融研究院

2023 年 6 月公布的数据显示, 使用 Zigakibart 治疗 IgAN 能够持续降低蛋白尿, 试验结果达到具有临床意义的主要终点。从第一、二部分合并数据看, 第 12 周时 24 小时 UPCR 较基线平均下降 20%, 第 24 周时下降 39%, 第 52 周时下降 67%, 第 100 周时下降 72%。

图表89: Zigakibart 临床 1/2 期试验 24 小时 UPCR 变动比例



资料来源: Chinook 公司官网, 长城证券产业金融研究院

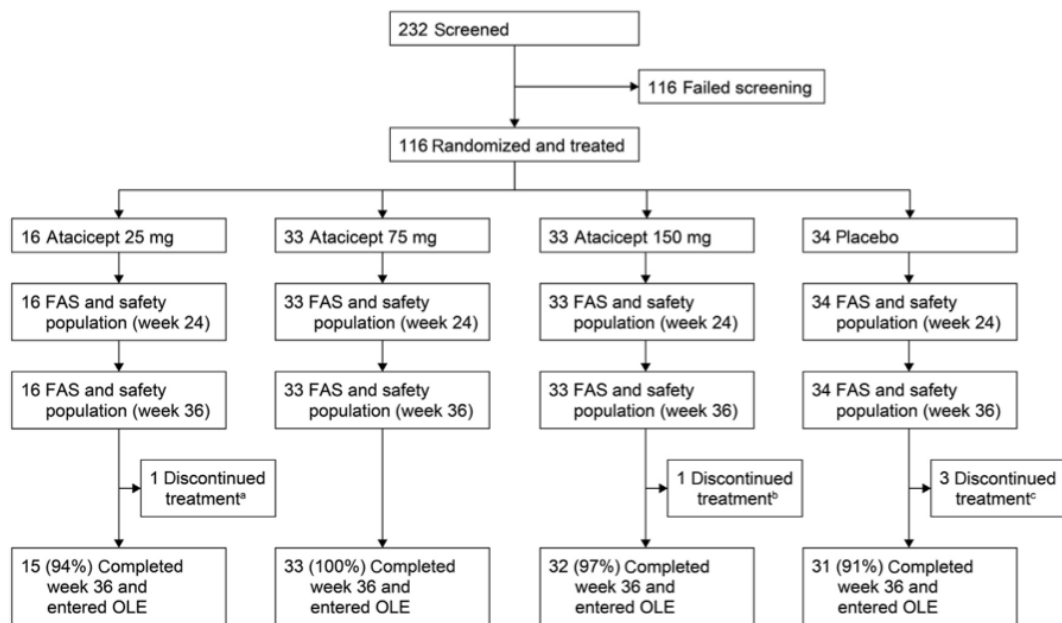
(4) 阿塞西普 (Atacicept)

Atacicept 是一款 ZymoGenetics 公司原研、作用于 APRIL/BAFF 双靶点的融合蛋白药物。2008 年德国默克获得全球独家开发和商业权, 并将 Atacicept 的临床研究推进至 2a 期。2020 年德国默克以 6.05 亿欧元里程碑费用、10% 股权以及商业化特许权费用的价格将该管线交易至 Vera Therapeutics。Vera Therapeutics 将推进 2b 期及以后阶段的临床试验。

目前该药物暂无获批适应症, IgAN 适应症的临床 3 期试验 (NCT04716231, ORIGIN 3) 已于 2023 年 5 月启动, 预计将纳入 376 例 IgAN 患者, 2025 年 5 月有望获得结果。临床 2b 期试验结果已经于 2024 年 3 月公布, 由于结果表现积极, 美国 FDA 授予 Atacicept 突破性治疗指定。该试验在全球多中心进行, 采用随机、双盲、安慰剂对照的方案, 共纳入 116 例 IgAN 患者。所有参与者按照 2:2:1:2 的比例分为四组: Atacicept 150mg、Atacicept 75mg、Atacicept 25mg 和安慰剂; 然后在目前标准的支持治疗 (最大耐受剂量 RAS 抑制剂) 基础上联合 Atacicept (每周一次注射) 或安慰剂治疗 36 周。观察主要

终点指标第 24 周时 24 小时 UPCR 变化，次要终点指标第 36 周时 24 小时 UPCR 变化。36 周双盲试验后，所有患者将公开接受 150mg 的 Atacicept 治疗 60 周。

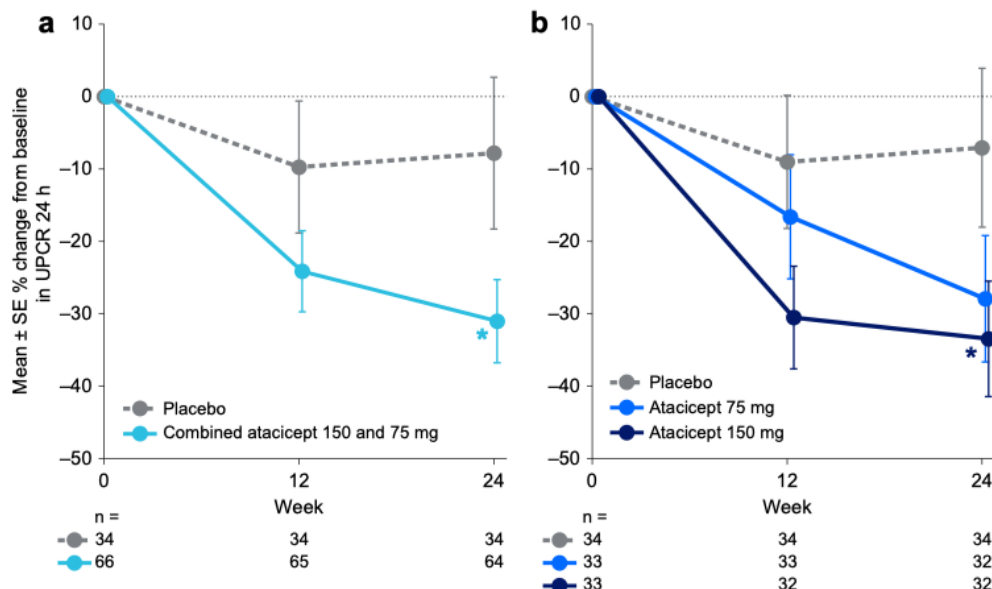
图表 90: Atacicept 临床 2b 期试验设计



资料来源:《A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of atacicept for treatment of IgA nephropathy (2024)》, 长城证券产业金融研究院

临床 2b 期试验达到主要终点，第 24 周时，Atacicept 150mg 的 24 小时 UPCR 较基线下降 33%，较安慰剂组下降 28% (P=0.047)；Atacicept 75mg 组较基线下降 28%，较安慰剂组下降 22% (P=non-significant)。

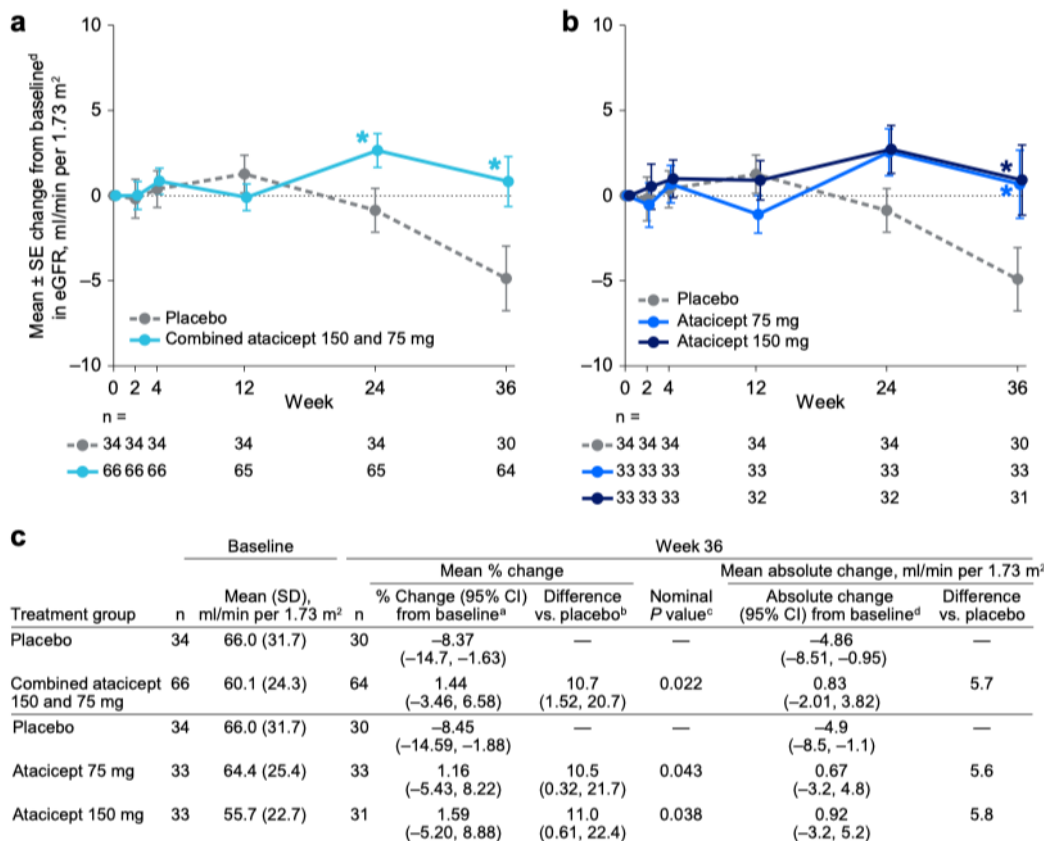
图表 91: Atacicept 临床 2b 期试验 24 小时 UPCR 变化比例



资料来源:《A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of atacicept for treatment of IgA nephropathy (2024)》, 长城证券产业金融研究院

试验也达到次要终点，第 36 周时 Atacicept 150mg 的 24 小时 UPCR 较基线平均下降 33%，较安慰剂组下降 35% (P=0.012)；Atacicept 75mg 组较基线平均下降 34%，较安慰剂组下降 36% (P=0.0085)。Atacicept 150mg 和 75mg 组 eGFR 较基线平均上升 0.8ml/(min*1.73m²)，安慰剂组下降 4.9ml/(min*1.73m²)。

图表 92: Atacicept 临床 2b 期试验 eGFR 变化



资料来源:《A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of atacicept for treatment of IgA nephropathy (2024)》, 长城证券产业金融研究院

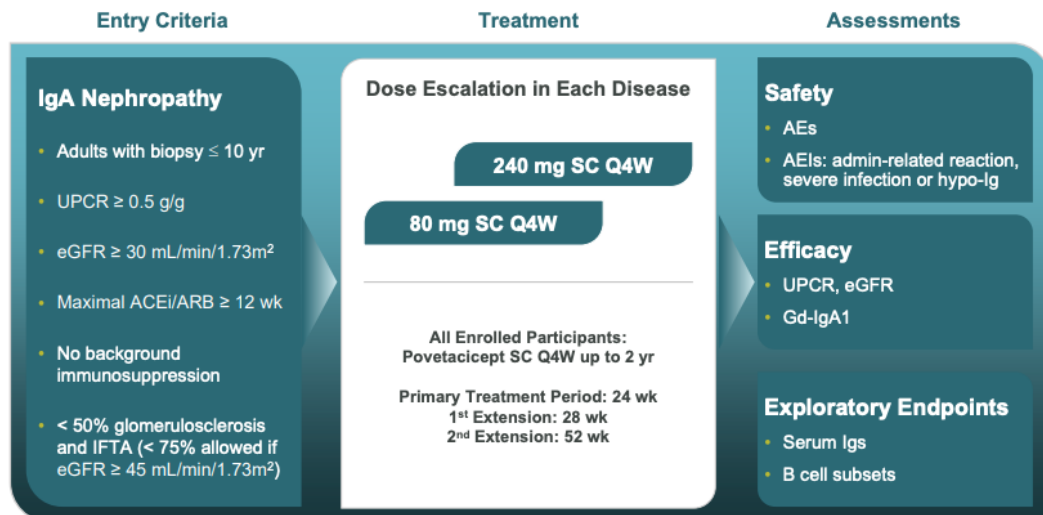
(5) Povetacicept (ALPN-303/ALPN-303)

Povetacicept 是一款 Alpine Immune Sciences 公司 (2024 年被 Vertex 收购) 原研的, 作用于 APRIL/BAFF 双靶点的融合蛋白药物。该药物暂无获批适应症, 公司计划开发 IgAN、SLE 等多种自身免疫性疾病。针对于 IgAN 适应症, 临床 1-2 期试验均取得积极疗效, 预计将于 2024 年下半年开展临床 3 期试验。

RUBY-3 (NCT05732402) 是一项公开标签、多次递增剂量的临床 1b/2a 期试验。总试验周期为 2 年, 主要治疗周期为 24 周, 第一个延长期为 28 周, 第二个延长期为 52 周。截至 2024 年 3 月 1 日, 共有 41 例 IgAN 患者接受 Povetacicept 治疗 (80 或 240mg, 每四周一次皮下注射)。

图表 93: Povetacicept 临床 1b/2a 期试验设计

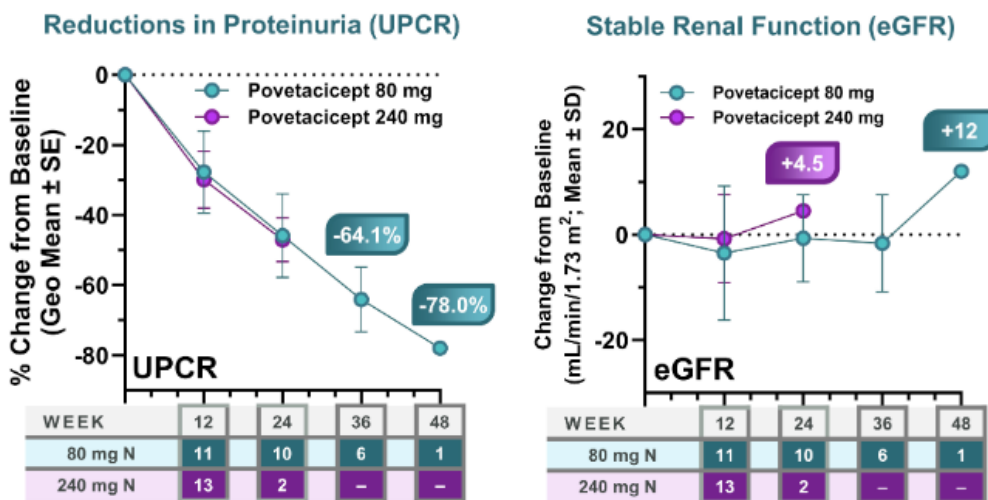
RUBY-3 Study Schema: IgAN Cohorts



资料来源:《Updated Results from the RUBY-3 Study of Povetacept, an Enhanced Dual BAFF/APRIL Antagonist, in IgA Nephropathy (2024)》, 长城证券产业金融研究院

已公布的试验数据显示疗效显著且安全性良好。第 36 周时, 所有患者的血尿症状均有缓解。80mg 的 Povetacept 组 (n=6) UPCR 较基线下降 64.1%, 且 eGFR 保持稳定。同时有 4 名患者达到临床意义上的症状缓解(UPCR<0.5g/g, 较基线下降 $\geq 50\%$, 且 eGFR 较基线下降 $\leq 25\%$)。

图表 94: Povetacept 临床 1b/2a 期试验 UPCR、eGFR 变化



资料来源:《Updated Results from the RUBY-3 Study of Povetacept, an Enhanced Dual BAFF/APRIL Antagonist, in IgA Nephropathy (2024)》, 长城证券产业金融研究院

4.4 非免疫抑制疗法: Sparsentan 完全获批上市, Atrasentan 临床 3 期中期数据积极

IgAN 的非免疫抑制药物主要为血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂, 常见于一线药物治疗方案。与免疫抑制药物相比, 非免疫抑制药物特异性较弱、副作用较大, 因此针对于 IgAN 适应症的在研药物较少, Sparsentan 和 Atrasentan 为代表性药物。结合现阶段在研药物特性以及治疗指南分析, 我们认为未来联合用药有望成为主要发展方

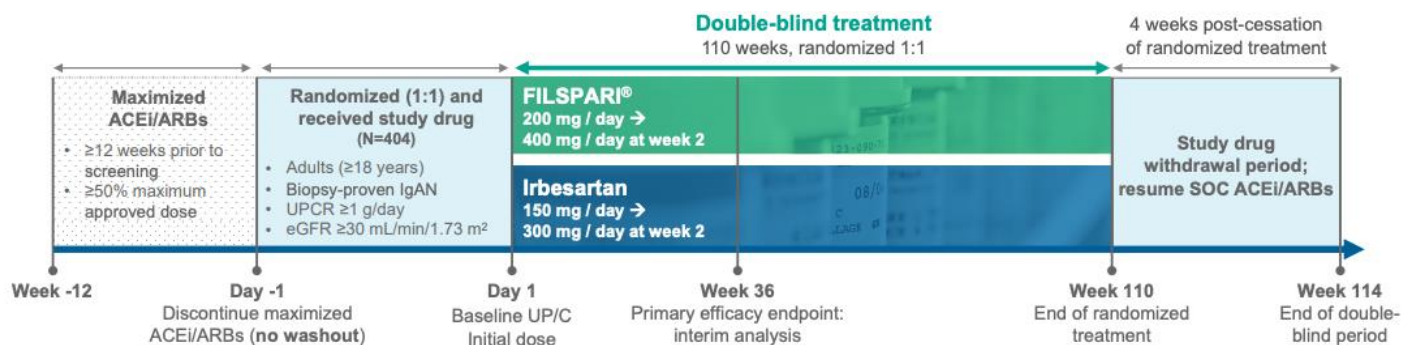
向，新型的非免疫抑制药物必不可少。

(1) 司帕生坦 (Sparsentan, 商品名 FILSPARI™)

Sparsentan 是一款 Traveo Therapeutics 公司原研的口服、小分子类型的内皮素血管紧张素受体拮抗剂，作用 AT1R 和 ETA 双靶点。该药物的 IgAN 适应症已于 2023 年 2 月获得 FDA 附条件加速批准，于 2024 年 4 月获得欧盟委员会批准（权益属于 CSL Vifor）。2024 年 3 月公司提交补充材料，争取获得全权批准；5 月该材料获得美国 FDA 优先审评。从已公布的临床 3 期数据可以看到，Sparsentan 在降低蛋白尿方面有较好的效果，延缓肾衰竭疗效好于 Irbesartan（厄贝沙坦）。

PROTECT (NCT03762850) 是一项随机、双盲、同类药物对照、平行组研究的临床 3 期试验，共纳入 404 例 IgAN 患者。所有参与者按照 1:1 的比例被分为两组：Sparsentan 组和 Irbesartan 组。所有参与者在目前标准的支持治疗（最大耐受剂量 RAS 抑制剂）基础上接受每日一片 200mg 的 Sparsentan 或 150mg 的 Irbesartan 治疗一周后，若患者表现耐受，则从第二周开始剂量翻倍，并持续至第 110 周。观察主要终点第 36 周时 24 小时 UPCR 较基线的变动比例，次要终点 110 周期间 eGFR 的时间加权平均变化。

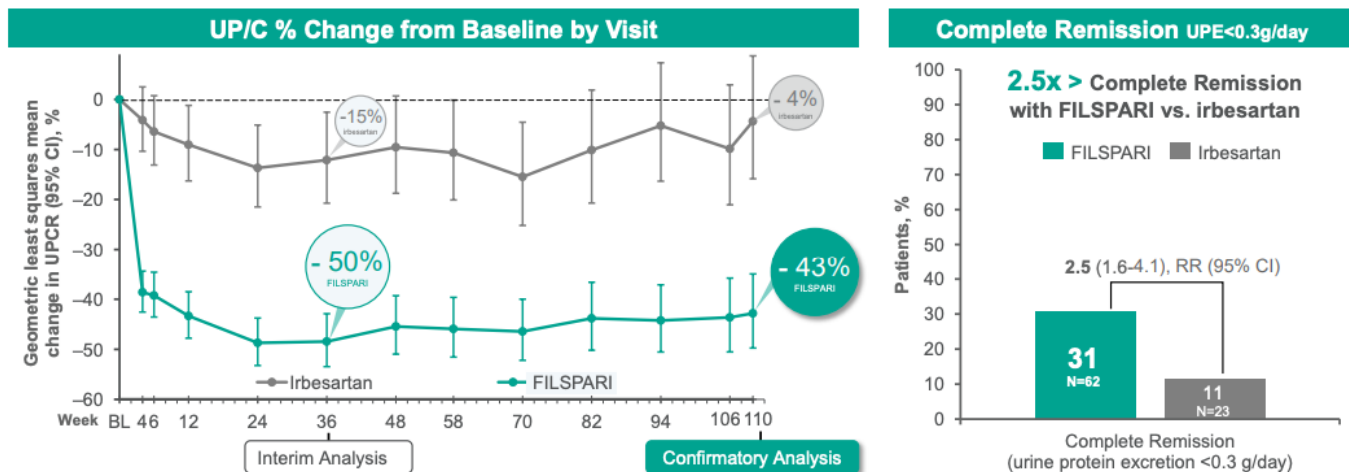
图表 95: Sparsentan 临床 3 期试验设计



资料来源: Traveo Therapeutics 官网, 长城证券产业金融研究院

在中期数据分析，即第 36 周时，试验达到主要终点指标。正是基于此，Sparsentan 获得美国 FDA 加速批准。数据显示，Sparsentan 组 24 小时 UPCR 较基线下降 50%，较 Irbesartan 组下降 41%。第 110 周时，Sparsentan 疗效延续，24 小时 UCPR 较基线下降 43%，Irbesartan 组下降 4%。整个试验期间，Sparsentan 组的治疗效果也显著好于 Irbesartan 组，前者的临床缓解率（尿蛋白 <0.3g/d）约为后者的 2.5 倍。

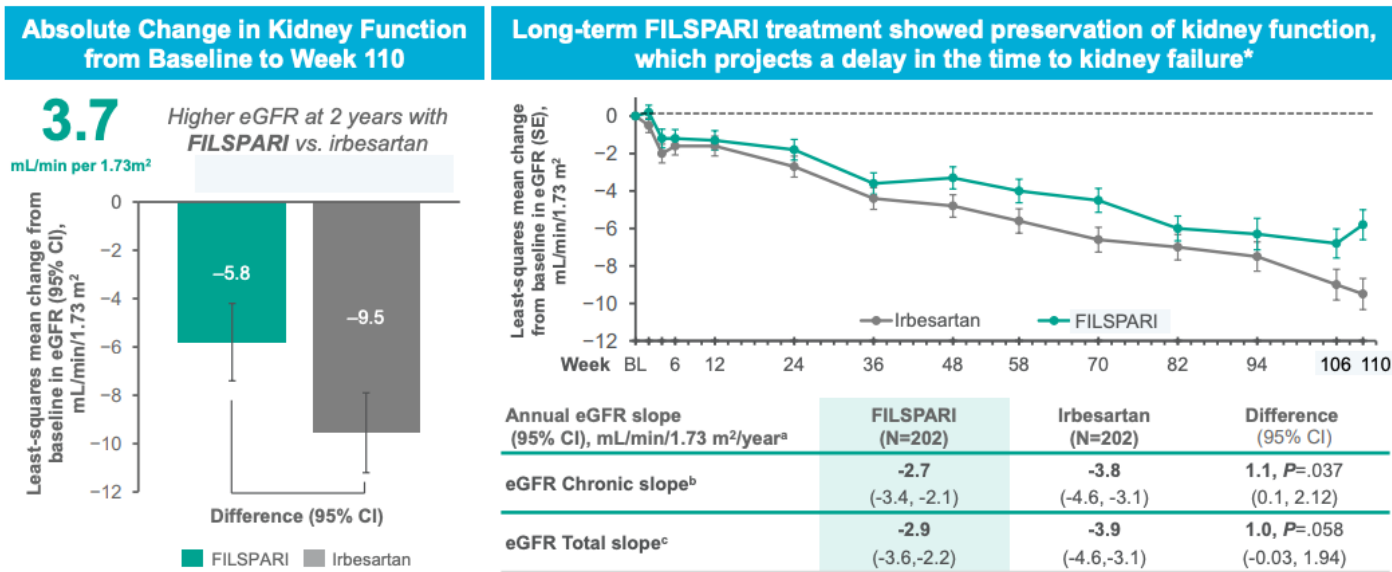
图表 96: Sparsentan 临床 3 期试验 UPCR 变化



资料来源: Traveo Therapeutics 官网, 长城证券产业金融研究院

Sparsentan 组延缓肾衰竭的表现也好于 Irbesartan 组。110 周期间，Sparsentan 组 eGFR 较基线下降 5.8ml/(min*1.73m²)，Irbesartan 组下降 9.5ml/(min*1.73m²)。

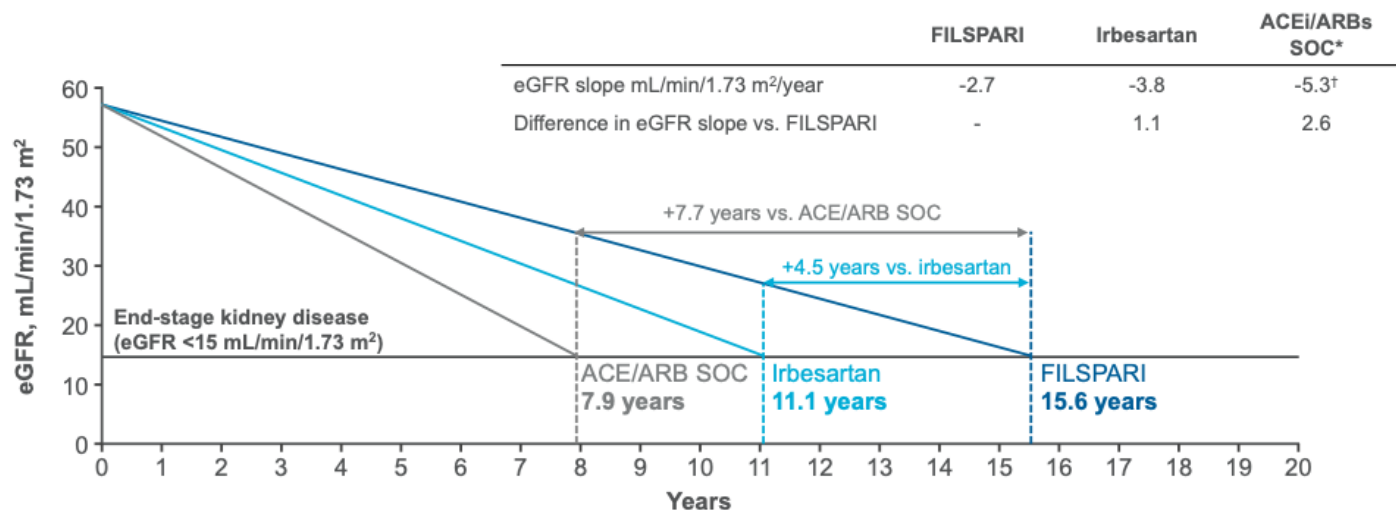
图表 97: Sparsentan 临床 3 期试验 eGFR 变化



资料来源: Travele Therapeutics 官网, 长城证券产业金融研究院

基于 eGFR 变动数据估计，与 Irbesartan 相比，使用 Sparsentan 治疗两年能延缓肾衰竭 4.5 年。与 ACE/ARB 的历史数据相比，使用 Sparsentan 治疗两年能延缓肾衰竭 7.7 年。

图表 98: Sparsentan 临床 3 期试验延缓肾衰竭效果



资料来源: Travele Therapeutics 官网, 长城证券产业金融研究院

(2) 阿曲生坦 (Atrasentan)

Atrasentan 是一款 AbbVie 公司原研的口服、小分子类型的内皮素血管紧张素受体拮抗剂，作用于 ETA 靶点。2020 年 Chinook 公司从 AbbVie 公司处获得 Atrasentan 的全球权益，并计划开发肾病领域适应症。前者于 2023 年被诺华收购。2021 年 Chinook 与数家生命科学投资者共同设立信瑞诺医药，该公司拥有 Atrasentan 中国及亚洲地区独家开发和商业化权益。2024 年 4 月诺华宣布收购信瑞诺医药的其余股份。交易完成后，信瑞诺医药将整体整合入诺华中国。

ALIGN (NCT04573478) 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究的临床 3 期试验，共纳入 404 例 IgAN 患者，其中 340 例患者接受安慰剂、双盲对照的主体试验，其余患

者进行与 SGLT2i 疗效对比的探索性试验。340 例患者在目前标准的支持治疗（最大耐受剂量 RAS 抑制剂）基础上接受每日一片 0.75mg 的 Atrasentan 或安慰剂治疗 132 周（约 2.5 年）。观察主要终点第 36 周时 24 小时 UPCR 较基线的变动比例，次要终点 132 周期间 eGFR 的时间加权平均变化等数据。2024 年 5 月诺华公布的中期分析数据显示，第 36 周时 24 小时 UPCR 较安慰剂下降 36.1% ($P < 0.0001$)，完整的试验结果将于 2026 年读出。

5. 投资建议

IgAN 是自身免疫系统异常介导的一类肾小球疾病。发病率高，患者基数大。临床和病理表现各异，确诊难度较大。致病机制复杂，单一药物很难减轻病症。进展风险高，患者需要长期用药且较难治愈。因此，IgAN 靶向药物开发难度大，目前仅有耐赋康、Sparsentan 两款上市药物。但是在庞大市场需求驱动下，全球已有几十种 IgAN 创新药处于临床研究阶段。未来 IgAN 药物商业价值将逐步被验证。耐赋康作为第一款在美国和欧盟获得完全批准的 IgAN 药物，在降低高风险患者蛋白尿水平、延缓肾功能进展等方面展现出优异疗效。2024 年 5 月在中国内地上市后，耐赋康有望快速放量，成为 IgAN 代表性药物。我们重点推荐拥有耐赋康大中华地区开发和商业化权益的云顶新耀(1952.HK, 维持“买入”评级)。

风险提示

1. 新药临床试验进展不及预期风险

IgAN 创新药临床试验的完成进度取决于机构审批效率、足够的患者数量等因素。若因入组患者的人数、性质、有效性、不良反应、界定资格标准、等因素而推迟，从而阻碍临床试验的进度，最终影响药物获得监管批准，进而推迟药物商业化时间，使得我们对未来市场发展和格局的判断不准确。

2. 市场竞争加剧风险

目前全球已有多款 IgAN 创新药进入临床 3 期，这意味着部分竞争对手有可能开发出在疗效和安全性方面显著优于耐赋康的创新药物。若前述药物在较短周期内获批上市，实现药品迭代，耐赋康可能无法持续保持已有的技术优势和竞争力，从而对云顶新耀业绩造成不利影响。

3. 医保谈判价格及进展不及预期风险

若耐赋康未能如期进入医保名录，可能会导致 2025 年及以后的销额预测不及预期。此外若耐赋康医保谈判价格下降程度不及预期，可能会使我们对云顶新耀未来收入的判断不准确。

4. 市场推广不及预期风险

IgAN 的诊断过程是一个依赖于免疫病理的排除性诊断过程，在观察到肾小球系膜区有以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积后，若能排除引起继发性 IgA 沉积的因素，则原发性 IgAN 的诊断可以成立。肾活检是确诊 IgAN 的“金标准”，这项检测开展的范围有限且存在侵入性风险。因此实际病患增长速度可能不及预期，这可能会使我们对行业市场规模的判断不准确。

5. 统计数据时效性风险

本文梳理的流行病学统计数据时间较久，新发病例情况可能有出入。这可能导致我们对 IgAN 患者人数的判断与实际情况不一致，从而影响对行业市场规模的判断。

免责声明

长城证券股份有限公司（以下简称长城证券）具备中国证监会批准的证券投资咨询业务资格。

本报告由长城证券向专业投资者客户及风险承受能力为稳健型、积极型、激进型的普通投资者客户（以下统称客户）提供，除非另有说

为诉讼、仲裁、传媒及任何单位或个人引用的证明或依据，不得用于未经允许的其它任何用途。如引用、刊发，需注明出处为长城证券研究院，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向他人作出邀请。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

长城证券在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或进行证券交易，或向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务在内的服务或业务支持。长城证券可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

长城证券版权所有并保留一切权利。

特别声明

《证券期货投资者适当性管理办法》、《证券经营机构投资者适当性管理实施指引（试行）》已于 2017 年 7 月 1 日起正式实施。因本研究报告涉及股票相关内容，仅面向长城证券客户中的专业投资者及风险承受能力为稳健型、积极型、激进型的普通投资者。若您并非上述类型的投资者，请取消阅读，请勿收藏、接收或使用本研究报告中的任何信息。

因此受限于访问权限的设置，若给您造成不便，烦请见谅！感谢您给予的理解与配合。

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，在执业过程中恪守独立诚信、勤勉尽职、谨慎客观、公平公正的原则，独立、客观地出具本报告。本报告反映了本人的研究观点，不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收到任何形式的报酬。

投资评级说明

公司评级		行业评级	
买入	预期未来 6 个月内股价相对行业指数涨幅 15% 以上	强于大市	预期未来 6 个月内行业整体表现战胜市场
增持	预期未来 6 个月内股价相对行业指数涨幅介于 5%~15% 之间	中性	预期未来 6 个月内行业整体表现与市场同步
持有	预期未来 6 个月内股价相对行业指数涨幅介于 -5%~5% 之间	弱于大市	预期未来 6 个月内行业整体表现弱于市场
卖出	预期未来 6 个月内股价相对行业指数跌幅 5% 以上		
	行业指中信一级行业，市场指沪深 300 指数		

长城证券产业金融研究院

深圳

地址：深圳市福田区福田街道金田路 2026 号能源大厦南塔楼 16 层
邮编：518033

传真：86-755-83516207

上海

地址：上海市浦东新区世博馆路 200 号 A 座 8 层
邮编：200126

传真：021-31829681

网址：<http://www.cgws.com>

北京

地址：北京市西城区西直门外大街 112 号阳光大厦 8 层
邮编：100044

传真：86-10-88366686