

• 综 述 •

IgA 肾病肾脏纤维化研究进展

宋佳蓉^{1,2,3}, 李毅夫^{1,2△}

(1. 中南大学湘雅二医院肾内科, 湖南 长沙 410011; 2. 中南大学湘雅二医院医学实验研究中心, 湖南 长沙 410011; 3. 广东医科大学附属第一医院肾内科, 广东 湛江 524002)

[摘 要] 免疫球蛋白 A(IgA)肾病(IgAN)以系膜区异常糖基化 IgA1 免疫复合物沉积为始动因素,通过激活补体及炎症反应触发细胞外基质重塑,形成肾小球硬化、间质纤维化、血管病变的纤维化进程。遗传易感性与黏膜免疫失衡、菌群失调、代谢紊乱协同作用,促进系膜细胞活化和足细胞损伤,构建促纤维化微环境。牛津分型中的肾小管萎缩/间质纤维化(T 评分)是预测终末期肾病的关键组织学指标。当前诊断依赖肾活检,但非侵入性检测技术,如液体活检(微小 RNA 等)因高特异性和易获取性展现了潜力。治疗策略趋向多靶点联合干预,但受限于生物标志物验证不足和动态监测手段缺乏。未来需突破精准分型瓶颈,整合组学技术开发经组织验证的非侵入性标志物,构建基于分子分型的个体化治疗体系,实现纤维化进程的全程管控。

[关键词] 免疫球蛋白 A 肾病; 肾脏纤维化; 发病机制; 生物标志物; 治疗; 综述

DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2026. 01. 033 **中图法分类号:**R692

文章编号:1009-5519(2026)01-0173-10 **文献标识码:**A

Research progress of renal fibrosis in IgA nephropathy

SONG Jiarong^{1,2,3}, LI Yifu^{1,2△}

(1. Department of Nephrology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 2. Medical Experimental Research Center, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 3. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524002, China)

[Abstract] Immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) initiated by abnormal glycosylated IgA1 immune complex deposition in mesangial region, which triggers extracellular matrix remodeling by activating complement and inflammatory reaction, thus forming the fibrosis process of glomerulosclerosis, interstitial fibrosis and vascular disease. Genetic susceptibility cooperates with mucosal immune imbalance, flora imbalance and metabolic disorder to promote mesangial cell activation and podocyte damage, and build a fibrogenic microenvironment. Tubular atrophy/interstitial fibrosis (T score) in the Oxford classification serves as a critical histological marker for predicting progression to end-stage renal disease. At present, the diagnosis depends on renal biopsy, but non-invasive detection techniques, such as liquid biopsy (MicroRNA, etc.), show potential because of their high specificity and accessibility. The treatment strategy tends to be multi-target combined intervention, but it is limited by the lack of biomarker verification and dynamic monitoring means. In the future, it is necessary to break through the bottleneck of accurate typing, integrate omics technology to develop non-invasive markers verified by tissues, build an individualized treatment system based on molecular subtyping and facilitate the full control of the fibrotic process.

[Key words] Immunoglobulin A nephropathy; Renal fibrosis; Pathogenesis; Biomarkers; Therapy; Review

自 1968 年免疫球蛋白 A(IgA)肾病(IgAN)首次被报道以来,已成为全球最常见的原发性肾小球肾炎,尤其在青年人群(<40 岁)中构成肾衰竭的主要病因^[1]。IgAN 发病率呈明显地理差异,东亚地区发病率最高,其次为欧洲,而南非最低,男性发病率高于女性,这种差异与遗传和环境因素相关^[1]。我国流行病学数据显示, IgAN 占原发性肾小球疾病的 54%,不

仅是慢性肾脏病(CKD)的主要致病因素^[2],更有 30%~40%患者在确诊后 20~30 年进展至终末期肾病(ESRD),其核心病理特征为肾小球系膜区 IgA 免疫复合物沉积引发的慢性炎症反应及继发性肾脏纤维化(RF),其纤维化程度直接决定患者预后,与肾功能恶化速度、治疗反应、ESRD 风险明显相关^[3-5]。然而,目前对 IgAN 纤维化的分子机制尚未完全阐明,且缺

△ 通信作者, E-mail: liyifu@csu. edu. cn.

乏有效逆转纤维化的临床干预手段。现将基于系统文献回顾与分析从病理机制、影响因素、分子调控、生物标志物、诊疗策略 5 个维度系统阐述 IgAN 纤维化的研究进展,旨在为突破当前治疗瓶颈提供理论依据与转化方向。

1 IgAN 与 RF 的病理关联

1.1 IgAN 临床与组织学特征 IgAN 主要病理特征表现为肾小球系膜区 IgA 免疫复合物异常沉积,并伴随系膜细胞增生和基质扩张,临床表现以复发性血尿或蛋白尿为典型特征^[6-8]。目前,“多重打击学说”是解释其发病机制的主导理论,认为遗传易感性、黏膜免疫异常、环境因素共同促使半乳糖缺陷型 IgA1 (Gd-IgA1)生成并沉积,从而激活局部炎症反应^[9]。肾活检组织学表现存在明显异质性,光学显微镜下可见肾小球病变多样,从轻微系膜增生至新月体形成、局灶节段性肾小球硬化不等,其中系膜细胞增殖、节段性硬化,肾小管间质纤维化(TIF)/萎缩是独立于临床参数的预后指标,能有效预测肾功能恶化风险^[10]。

1.2 RF 基本病理机制 RF 是 CKD 进展至 ESRD 的核心病理通路,其本质是细胞外基质(ECM)异常积聚取代功能性肾实质,最终导致器官衰竭。组织学上 RF 表现为肾小球硬化、间质纤维化和血管病变(动脉硬化、血管周围纤维化等),这一过程由多种细胞、炎症因子、信号通路协同驱动^[11]。肾小球硬化作为 RF 的标志性病变,其发生源于足细胞或内皮细胞损伤(由代谢、免疫或机械因素引发),进而触发系膜细胞、壁层上皮细胞异常增殖,促使 ECM 过度分泌,最终阻塞毛细血管腔,导致滤过功能丧失^[11]。间质纤维化起始于肾小管上皮细胞在缺血、毒素或蛋白尿刺激下的损伤,通过旁分泌信号激活成纤维细胞和周细胞,引发 ECM 在肾小管与毛细血管间异常沉积,破坏肾脏微结构并加剧微血管稀疏和氧供障碍,形成“损伤-缺氧-纤维化”恶性循环,且常与肾小管萎缩同步进展^[12-14]。血管纤维化在肾脏高灌注背景下更为明显,表现为动脉硬化、管周基质增厚和内皮损伤。受损内皮细胞释放炎症介质激活周细胞,加剧 ECM 沉积和间质炎症,最终导致肾小管周围毛细血管被 ECM 包裹、基底膜增厚和血管稀疏化^[11,15-16]。上述病理环节相互交织,共同推动肾脏功能不可逆的恶化。

1.3 IgAN 纤维化特异性机制 IgAN 纤维化进程始于系膜区 IgA 免疫复合物沉积,核心机制涉及炎症级联反应与 ECM 重塑。Gd-IgA1 在系膜区异常聚集形成免疫复合物,通过激活补体系统及模式识别受体,触发局部炎症反应^[17]。遗传易感性、黏膜屏障缺陷、环境因素协同作用,导致 IgA 异常沉积、系膜细胞活化和持续性损伤,符合“多重打击学说”^[18-20]。活化的系膜细胞通过分泌 ECM 成分及促纤维化因子,不仅加剧基质沉积,还通过自分泌与旁分泌促进自身增殖,并招募巨噬细胞等炎症细胞浸润^[18,21]。此外,炎

症介质通过调控足细胞关键基因表达,破坏滤过屏障完整性,促使免疫复合物渗漏和节段性肾小球硬化形成,体现“肾小球-足细胞串扰”在纤维化中的关键作用^[18,21-24]。上述病理环节相互交织,最终导致肾小球结构重塑及功能不可逆的丧失。

2 IgAN RF 进展关键影响因素

IgAN RF 是 CKD 向 ESRD 发展的关键环节。尽管现有治疗手段仅能延缓 CKD 的进展,但研究已明确了多种驱动因素。IgAN 病理异质性通过牛津分型评估,包括系膜细胞增生(M)、毛细血管内增生(E)、节段性硬化(S)、肾小管萎缩/间质纤维化(T)和新月体形成(C),其中 T 评分是预测疾病进展的独立危险因素。T 评分升高与菌群失调、补体异常、血管病变、代谢紊乱、免疫微环境失衡密切相关,这些因素通过促进 ECM 沉积和肾实质破坏,共同推动纤维化进程。

菌群失调在 IgAN 纤维化中扮演着重要角色。上呼吸道感染(如扁桃体炎)是 IgAN 患者血尿加重的重要诱因,与扁桃体局部免疫微环境紊乱密切相关。有研究发现,扁桃体组织 CD19⁺CD5⁺B 淋巴细胞、CD208⁺树突状细胞、IgA1 阳性细胞的异常富集与 TIF 程度呈正相关^[25]。口腔致病菌,如牙龈卟啉单胞菌可通过诱导 Gd-IgA1 水平升高,促进免疫复合物沉积,其阳性患者节段性肾小球硬化、TIF 发生率明显高于阴性者^[26]。肠道菌群失衡同样与肾脏病理损伤相关,新诊断的 CKD 1~2 期 IgAN 患者瘤胃球菌属丰度增加与系膜细胞增生、节段性硬化、TIF 均呈正相关,提示肠道-肾脏轴可能通过代谢产物或免疫调节参与了纤维化^[27]。

补体系统的异常活化是 IgAN 进展的关键驱动因素。C3 沉积强度与间质炎症细胞浸润、节段性肾小球硬化评分均呈正相关,提示补体经典途径的激活可能放大局部炎症反应^[28]。有研究进一步分析显示,肾小球系膜区 C3 沉积水平与牛津分型的 T 评分明显相关,沉积越明显,肾小管萎缩、间质纤维化越严重^[29-30]。C4d 作为补体凝集素途径活化的标志物,其系膜沉积具有预测患者预后的意义,日本儿童 IgAN 患者中 C4d 阳性者节段性硬化肾小球比例、间质纤维化程度、T1 病变发生率均明显高于阴性者^[31-32]。血管病变是 IgAN 进展的重要特征,其严重程度与 RF、不良预后等相关。合并微血管病的患者肾小球硬化、T1/T2 病变发生率均明显升高,动脉/小动脉硬化患者更易出现节段性硬化、淋巴细胞浸润等病理改变^[33-34]。血栓性微血管病与严重间质纤维化明显相关,但与系膜增生、毛细血管内增生或新月体无直接关联,提示其通过独立机制加剧纤维化^[35]。

代谢紊乱与 IgAN 肾小管萎缩/间质纤维化密切相关。同型半胱氨酸作为氧化应激标志物,其水平及与估算肾小球滤过率(eGFR)比值升高均与 TIF 严重

程度呈正相关,且与 E、T 病变进展同步^[36-38]。高尿酸血症与高甘油三酯血症是中度 TIF 的独立危险因素,前者通过炎症-氧化应激轴加剧纤维化,表现为肾小球硬化、炎症细胞浸润和 TIF 面积扩大^[39-42];脂质代谢失衡与更严重的 TIF 病理改变明显相关,提示了脂毒性的潜在作用^[43]。

凝血系统紊乱与炎症因子协同促进纤维化,凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间缩短与 TIF 程度均有明显关联,表明高凝状态可能通过微血栓形成或内皮损伤加速间质纤维化^[44]。此外,趋化因子 CXCL16 的血浆水平随 TIF 评分递增,凸显其在炎症-纤维化级联中的动态调控作用^[45]。

新月体形成与 TIF 明显相关,合并新月体患者节段性硬化、T1/T2 病变比例升高,且新月体比例大于 25% 的患者间质纤维化更严重,提示新月体通过加剧肾小球缺血性损伤驱动纤维化^[46-47]。非病理因素中高龄、男性、高血压是 TIF 的独立危险因素,男性患者更易出现血管病变和 TIF 病理改变^[48-49]。

3 IgAN RF 分子机制与调控网络

3.1 遗传与表观遗传调控 IgAN 纤维化受多基因及表观遗传异常共同驱动。过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、乳酸氧化酶、分泌型磷蛋白 1 被证实为糖尿病肾病、IgAN 和膜性肾病共同的纤维化特异性基因^[50]。免疫遗传学研究结果显示,C-C 趋化因子受体 6(CCR6)功能多态性位点 rs3093023 通过调控辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)分化参与发病,该风险等位基因与舒张压升高、血清肌酐水平异常、TIF 程度均明显相关^[51]。IgAN 肾移植受者中 CFHR1~3 基因拷贝数变异导致补体因子 H 相关蛋白在肾组织沉积增加,与衰老标志物 p16 表达上调及纤维化加速相关^[52]。表观基因组研究发现, GALNT6、IQSEC1、CDC16、SYS1 基因构成的甲基化调控模块,通过特定信号通路参与 IgAN 肾小管萎缩及间质纤维化^[53]。

3.2 非编码 RNA 的调控作用 微小 RNA(miRNA)通过靶向关键信号分子精细调控纤维化。miR-185-5p 靶向紧密连接蛋白 1(TJP1)调控肾小管上皮细胞纤维化表型转化^[54]。长链非编码 RNA FGD5-AS1 通过竞争性结合 miR-196b-5p,解除其对 PTEN 基因的抑制,阻断 c-Jun 氨基末端激酶/c-Jun 信号通路,从而减轻 RF^[55]。miR-21 在 RF 中呈双向调控,即肾组织 miR-21 表达与肾小球硬化、间质纤维化均呈正相关,转化生长因子 β 1(TGF- β 1)诱导系膜细胞 miR-21 高表达,通过抑制 PTEN 激活磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路,导致系膜细胞肥大和 ECM 沉积,其与 TGF- β 1/Smad7 形成的正反馈环路解释了 TGF- β 1 信号放大效应^[56]。miR-25/93/106b 缺失模型显示,该 miRNA 簇通过调控 Ccnd1 基因影响系膜细胞功能,基因敲除小鼠出现免疫复合物沉积及 RF,体外实验证实,抑制该簇可促进系膜细胞

增殖并上调纤维化相关蛋白^[57]。

3.3 分子调控网络 IgAN 纤维化的分子调控网络复杂多样,涉及多条信号通路的交互作用。在内皮细胞调控方面,内皮细胞中视黄酸受体应答器 1 的上调通过 Ax1 受体激活核因子- κ B(NF- κ B),促进炎症与纤维化^[58];成纤维细胞分泌的卵泡抑素样蛋白 1 通过 AP1/NF- κ B 通路诱导 I 型胶原蛋白 α 1 链、白细胞介素 6(IL-6)的表达,促进肾细胞凋亡,其水平与间质纤维化相关^[59]。B 淋巴细胞活化在 IgAN 中也扮演着重要角色,B 淋巴细胞活化因子通过 TRAF6/NF- κ B 通路增强成纤维细胞因子的表达^[60];TLR7⁺CD19⁺B 淋巴细胞分泌 IL-6/IL12、Gd-IgA1 形成正反馈环路,TLR7-GALNT2 轴调控 Gd-IgA1 生成与系膜炎症强度相关^[61]。遗传和代谢机制方面 c-Maf 诱导的表达蛋白基因多态性与系膜增殖、肾小球硬化、间质纤维化相关,可能通过脂质代谢异常介导足细胞损伤^[62];含 A 解整蛋白和金属蛋白酶结构域蛋白 10/NOTCH2 信号轴表达与肾间质纤维化呈剂量依赖性^[63]。在细胞转分化机制中 Gd-IgA1 诱导足细胞 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)表达,启动足细胞-巨噬细胞转分化,触发炎症级联反应^[64];p38 丝裂原活化蛋白激酶磷酸化水平与肾间质纤维化相关,在单侧输尿管梗阻模型中显示了抗纤维化治疗潜力^[65]。细胞表型转化方面上皮细胞-间充质转化(EMT)、内皮-间充质转化是 RF 的核心细胞学机制,长链非编码 RNA-CHAF1B-3 通过调控 EMT 相关基因促进纤维化,其表达与血清肌酐、尿蛋白、间质纤维化程度均呈剂量依赖关系;新型插层细胞表型转化轨迹(IC1/IC2)揭示,S100A4 通过激活 TGF- β /Smad 通路,协同 ZEB 家族转录因子促进 ECM 沉积及纤维化表型转化^[66-68]。这些分子机制的研究为 IgAN 纤维化治疗提供了潜在的靶点和策略。

3.4 免疫微环境重塑 IgAN RF 免疫微环境重塑涉及多方面,在淋巴微环境方面 IgAN 患者肾组织中三级淋巴器官(TLO)的形成与疾病进展密切相关。CXCL13、CCL19、CCL21 水平与 TLO 丰度均呈正相关。IL-17A 在 TLO 微环境中发挥着关键调控作用,而靶向 TFH 细胞的 IL-21/ICOS 信号轴能抑制 TLO 的发育和纤维化进程^[69-70]。此外,肾淋巴管生成与 CD137/CD137L 信号轴相关,在血管内皮生长因子-C 的刺激下,巨噬细胞释放的 CD137L 通过激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路诱导自噬,进而促进淋巴管新生及纤维化^[71]。巨噬细胞的异质性也参与其中。在肾小球区域 Gd-IgA1 免疫复合物通过 Fc 受体激活系膜细胞,分泌促炎因子招募巨噬细胞,形成 NF- κ B 正反馈环路。在肾小管间质区域 M2 型巨噬细胞分泌 TGF- β 1、外泌体促进成纤维细胞活化。Tim-3 阳性单核/巨噬细胞亚群的富集与节段性硬化、间质纤维化程度均呈剂量依赖关系。同时,巨噬细胞凋亡抑制蛋白的表达与 M2a/M2b 巨噬细胞的浸

润及纤维化程度明显呈正相关^[72-75]。补体激活途径同样发挥着重要作用。凝集素途径通过 Collectin-11/MASP2 复合物介导 TIF。在替代途径中 Gd-IgA1-IC 沉积激活 C5a-CCL2 轴,招募 Vδ1 T 淋巴细胞浸润, C5a 通过 CCR2 受体促进系膜细胞增殖及 ECM 沉积,形成补体-免疫细胞-基质重构级联效应^[76-77]。

4 生物标志物

4.1 当前诊断方法的局限性及非侵入性影像技术发展 IgAN 确诊和 RF 评估仍依赖有创性肾穿刺活检,可通过牛津分型 T 评分量化肾小管萎缩及间质纤维化程度,但其存在取样偏差、判读异质性、静态评估等缺陷^[10]。在非侵入性影像技术中超声弹性成像通过组织应变回弹评估纤维化,但灵敏度受限;功能磁共振可评估肾脏灌注及氧合,但诊断价值受血流动力学影响。相比之下,基于成纤维细胞激活蛋白(FAP)抑制剂^[68Ga]Ga-FAPI-04 的正电子发射断层扫描/CT 技术展现出明显优势,其肾脏放射性摄取与纤维化程度高度相关,并能实现早期动态监测,成为目前最具有潜力的非侵入性定量工具^[78],其精准靶向性和跨疾病普适性有望推动 RF 评估进入新阶段。虽然非侵入性影像技术评估 RF 具有安全、便捷等优势,但成本较高,操作依赖经验,尚难广泛普及。部分技术受患者体型等因素影响,结果稳定性差,且缺乏统一评估标准,一定时间内难以完全替代肾穿刺活检。

4.2 血清生物标志物的系统性探索与验证挑战 血清生物标志物研究聚焦炎症、肾损伤、ECM 重塑等机制。BARINOTTI 等^[79]检测的 65 种标志物中与纤维化相关者 42 种,其中 CCL2/MCP-1、TNFR-1/2(炎症)、KIM-1(肾损伤)及 MMP-7、Pro-C3/6(ECM 重塑)为主要候选,但仅 MMP-7、Pro-C6 经病理验证与纤维化明显相关。IgAN 特异性标志物中血浆 CX-CL16 与尿酸、EGF、T 评分独立相关,TGF-β1 在肾组织、血清、尿液中均高表达,通过促进 ECM 沉积和炎症加速纤维化^[45,80]。补体系统成分(因子 Ba、C5a、FHR5)与牛津分型紧密关联,其中替代途径因子(FB、FH)、凝集素途径因子(MASP1/3、MASP2)、终末通路成分(C5a、C5b-9)特异性参与 C1/2 型病变^[81-82]。血清 Gd-IgA1 在合并节段性硬化或 T1/2 病变患者中明显升高,与系膜增生及肾小管萎缩程度分级相关(T2>T1>T0),其通过激活系膜细胞炎症反应、上调 CCL2/MCP-1 分泌加重损伤,提示了其作为纤维化进展标志物的潜力^[82-83]。

4.3 液体活检动态监测价值与临床转化瓶颈 液体活检标志物,如 miRNA 因高特异性和易获取性备受关注:血浆 miR-21-5p 在 IgAN 患者中明显升高,与 T 评分、间质炎症、eGFR 下降独立相关^[56,80],而 miR-191-5p 表达降低与肾功能恶化负相关^[84];尿液 miR-185-5p 通过抑制 TJP1 诱导肾小管上皮细胞纤维化表型转化(α-SMA、胶原 I/Ⅲ上调),其表达抑制可逆转

纤维化^[54]。尿液外泌体环状 RNA(如 hsa_circ_0008925)、miR-451a 水平与 RIF 程度均呈剂量依赖性关联^[54,85-86]。胶原代谢谱(Pro-C3、C3C、U-C3M/Cr)可精准判别纤维化分期^[87-88],尿 DcR2/Cr 比值随 T 病变加重递增,与 eGFR 下降、间质炎症明显相关,且在 T1 期后肾功能受损加剧,提示了其早期预警价值;DcR2 与 p16 双阳性细胞计数还可反映肾小管衰老程度^[89-90]。尽管 CXCL16、TGF-β1 等标志物展现出潜力,但其临床应用仍受限于验证不足、标准化缺失和特异性不足,未来需通过多组学整合及大规模验证推动非侵入性标志物向临床转化。表 1 整合了目前具有前景的 IgAN 纤维化相关标志物。

5 IgAN RF 治疗策略

5.1 IgAN RF 治疗的多靶点药物研发与挑战 目前,IgAN RF 治疗面临传统糖皮质激素/免疫抑制剂难以逆转纤维化的困境,治疗策略转向多机制联合干预,通过协同抑制炎症、调节免疫、靶向纤维化通路减缓或阻止纤维化进程。以肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RAASi)为基础的新型药物通过多层次作用展现潜力^[91-93]:(1)高选择性 ETA 受体拮抗剂(阿曲生坦)、AT1/ETA 双效拮抗剂(司帕生坦)分别通过阻断内皮素信号或双重抑制血管紧张素Ⅱ/内皮素通路,减轻肾小球硬化及间质纤维化^[91-96];(2)钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂(达格列净、恩格列净)通过降低肾小球内压、抑制钠氢交换,减少高滤过损伤及纤维化负荷^[95,97];(3)靶向黏膜免疫的布地奈德通过回肠缓释抑制 B 淋巴细胞生成 Gd-IgA1,并阻断 TGF-β 通路调节菌群屏障^[98-99];(4)补体靶向药物,如 C5a 受体拮抗剂(阿瓦科潘)、B 因子抑制剂(伊普可泮)通过调控补体活性减轻炎症性纤维化^[100-103];(5)西贝瑞单抗阻断 APRIL 或 BLyS/APRIL,减少致病性 IgA1,间接减缓肾损伤和纤维化^[91-93,104-105];(6)非甾体盐皮质激素受体拮抗剂(非奈利酮)通过抑制 MR 受体改善心肾纤维化和蛋白尿^[106-108]。多项Ⅲ期临床试验已证实,部分药物具有延缓肾功能损伤和减少蛋白尿的双重效益,并已获准用于 IgAN 治疗,为多机制协同抗纤维化提供了新方向。见表 2。针对纤维化信号通路的多种药物已进入 IgAN 基础与临床前研究或临床试验阶段,其作用机制涉及多重调控路径:(1)TGF-β/PDGF 抑制剂(如非苏木单抗)、吡啶酮类小分子吡非尼酮(目前用于治疗特发性非纤维化)通过阻断 Smad 及丝裂原活化蛋白激酶/PI3K 信号通路抑制 EMT,从而减少 ECM 沉积^[109];(2)抗代谢药物(咪唑立宾)通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性,降低 IgA 合成及 TNF-α/CCL2 等炎症因子水平,减少肾脏免疫复合物沉积^[110];(3)Nrf2 激活剂(巴多索隆)通过增强抗氧化酶表达,抑制 NF-κB/TGF-β 信号通路活性^[111];(4)抗凝剂水蛭素则通过抑制凝血酶活性、IL-1β/NF-κB 信号通路,调

节调节性 T 淋巴细胞与 Th 的免疫平衡以延缓纤维化进程^[112]。然而,这些药物在 IgAN RF 治疗中的确切疗效仍需进一步验证。当前研究面临双重挑战,一方面缺乏特异性纤维化生物标志物导致疗效评估困难;另一方面影像学技术对纤维化程度的定量分析精

度不足,难以准确评估抗纤维化效应。这些局限性使 IgAN 纤维化的机制探索和临床个体化治疗策略的制定面临重大障碍,因而目前尚无获批的特异性抗纤维化药物。

表 1 候选 IgAN 纤维化相关生物标志物

类别	标志物名称	来源	主要机制关联	意义
促纤维因子	TGF-β1	血清/尿液/肾组织	ECM 沉积、EMT/EndMT 激活	多通路核心节点,与间质纤维化程度呈强相关;多来源检测一致性高
炎症相关	CCL2/MCP-1	血清/尿液	单核细胞趋化、促炎反应	与 Gd-IgA1 形成炎症正反馈环路,驱动早期纤维化;与 T 评分相关
	TNFR-1/2	血清	炎症调节、细胞凋亡	与系统性炎症、RF 进展呈正相关,反映持续炎症损伤
	CXCL16	血浆	促炎、氧化应激	与 T 评分、尿酸升高、EGF 降低独立相关,提示 IgAN 特异性纤维化风险
肾损伤指标	KIM-1	尿液/血清	肾小管上皮细胞损伤	持续升高预示慢性 TIF、肾功能受损加重
	NGAL	尿液/血清	急性肾小管损伤	早期反映肾小管损伤向纤维化转化
ECM 重塑	MMP-7	血清	胶原降解失衡	与肾间质纤维化病理程度明显相关,是已经验证的 ECM 沉积标志物
	Pro-C3/Pro-C6	血清	胶原合成与沉积	定量反映胶原生成速率,Pro-C6 与纤维化病理评分呈强相关
	C3C、U-C3M/Cr	尿液	ECM 降解代谢物	精准判别纤维化阶段(包括早期合成、晚期降解失衡)
免疫激活/补体	Gd-IgA1	血清	系膜细胞激活、炎症环路	与节段性硬化、T1/T2 均呈正相关,直接驱动纤维化起始
	C5a/C5b-9	血清	补体替代通路活化	通过 C5a-CCR2 轴促进 ECM 沉积,与 C1/C2 型病变相关
	FHR5/FB/FH/MASPI/2/3	血清	补体通路异常激活	标志补体介导的微炎症环境,与牛津分型中纤维化病变严重度一致
非编码 RNA	miR-21-5p	血浆	TGF-β 通路激活、EMT 调控	表达升高与 T 评分呈正相关、eGFR 下降,直接促进纤维化表型转化
	miR-191-5p	血浆	肾功能恶化调控	表达降低与 eGFR 下降呈负相关,反映纤维化进展中的表观遗传失调
	miR-185-5p	尿液	EMT 抑制调控	抑制可逆转 EMT 过程,其下调与间质纤维化程度呈正相关
	miR-451a	尿液外泌体	RIF 调控	与 RIF 程度呈正相关,适合非侵入性动态监测纤维化活动
	hsa_circ_0008925	尿液外泌体	RIF 调控	表达水平与 RIF 呈剂量依赖性关系,为新兴非侵入性评估工具
细胞衰老	尿 DcR2/Cr	尿液	肾小管上皮细胞衰老	升高与 T 病变进展、eGFR 下降均明显相关,标志衰老相关纤维化加速
	DcR2 + p16 双阳性细胞	肾组织	细胞衰老表型	直接反映肾小管衰老驱动的纤维化病理

5.2 中医药及中西医结合抗纤维化的协同增效策略 中医药在抗纤维化治疗中展现出多靶点调控的独特优势。单味中药活性成分,如黄芪甲苷Ⅳ通过调控 miR-98-5p/Gd-IgA1 轴减少异常 IgA 沉积,并抑制 TGF-β1/Smad 通路阻断成纤维细胞活化;雷公藤红

素则通过激活大麻素受体 2,抑制 NOX4 和 NLRP3 炎症小体活性,减轻氧化应激和炎症驱动的纤维化。中药复方(如凉血散瘀方、清热利湿益肾汤)通过多成分协同作用下调 α-SMA、纤连蛋白、TNF-α 表达,减少 IgA 免疫复合物沉积,兼具抗炎与抗纤维化双重效

应。实验证实,雷公藤多苷可降低肾组织胶原沉积,上调 Smad7 表达并延缓肾小球基底膜增厚^[113-115]。中西医结合策略通过整合现代靶向药物与中医多通路干预实现协同增效,如雷公藤多苷联合 ACEI/ARB 可降低 24 h 尿蛋白 35%~40%,黄芪颗粒联合厄贝沙坦可减缓 eGFR 下降速率约 20%;机制方面,中药通过调节免疫细胞平衡、促进自噬清除受损细胞,与

西药靶向抑制(如 SGLT2 抑制剂可降低肾内压、BLyS/APRIL 双重抑制剂可阻断致病性 IgA 生成)形成互补;布地奈德靶向递送系统联合 RAASi 等多维度延缓纤维化进程;临床数据显示,此类方案在减少蛋白尿、稳定肾功能、改善长期预后方面具有明显协同优势^[91-93,114-115]。

表 2 可能延缓 IgAN 纤维化的药物

药物名称	靶点与可能机制	IgAN 治疗应用	参考文献序号
RAAS、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)	抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,减轻蛋白尿,减少肾间质纤维化并延缓肾功能下降。	改善全球肾脏病预后组织指南推荐:对蛋白尿大于 0.5 g/d 的 IgAN 患者无论是否伴高血压均推荐应用	[92-94]
阿曲生坦	为高选择性内皮素 A 受体拮抗剂,可抑制促纤维化信号,减少基质沉积和间质纤维化	2025 年 4 月食品药品监督管理局(FDA)加速批准阿曲生坦用于 UPCR≥1.5 g/g 且存在进展风险的成人 IgAN 患者;2024 年 11 月被国家药品监督管理局药品审评中心纳入优先审评通道。	[95-96]
司帕生坦	内皮素 A 和血管紧张素II受体双重阻滞,抑制促纤维化、增殖信号,减少蛋白尿,延缓肾小球损伤。	2024 年 9 月 FDA 完全批准用于原发性 IgAN,至 2025 年 4 月国家药品监督管理局尚未批准。	[96-97]
SGLT2 抑制剂	抑制钠糖重吸收,降低肾小球内压,减轻肾脏负担并抑制炎症纤维化,减少尿蛋白。	2023 年发布的《中国 IgA 肾病临床实践指南》首次将 SGLT2 抑制剂纳入治疗建议。FDA 已批准用于 CKD。	[92-93,96,98]
布地奈德	靶向回肠派尔结,抑制 B 淋巴细胞生成 Gd-IgA1,阻断 TGF-β 炎症通路,调节 B 分化,改善氧化应激和菌群屏障,减缓纤维化。	国家药品监督管理局 2023 年附条件批准用于存在进展风险的成人 IgAN 患者降蛋白尿;FDA 于 2021 年加速批准用于 UPCR≥1.5 g/g 患者。	[92-94,99-100]
阿瓦科潘	选择性拮抗 C5a 受体,抑制补体活性,减轻炎症/蛋白尿/肾损伤,阻断 TGF-β 促纤维化,保护足细胞并延缓 IgAN 进展。	2024 年 11 月我国批准阿瓦科潘用于成人严重活动性 ANCA 相关血管炎。2021 年 10 月 FDA 作为成年严重活动性 ANCA 相关性血管炎的辅助治疗。IgAN 治疗Ⅱ期临床试验。	[92-94,101-103]
伊普可泮	通过抑制补体系统 B 因子,调节补体系统及相关炎症反应,保护肾脏组织,缓解肾脏疾病进展。	2024 年 8 月 FDA 加速批准用于成人 IgAN 蛋白尿;2025 年 3 月获批治疗 C3G,中日同步接受监管审查。	[104]
泰他西普、阿塞西普	BLyS/APRIL 双抑制剂阻断受体,抑制 B 淋巴细胞功能及 IgA 沉积,减轻免疫炎症损伤,延缓 IgAN 进展。	我国批准泰他西普为系统性红斑狼疮适应证用药。阿塞西普于 2024 年 5 月获得 FDA 予“突破性疗法认定”用于治疗 IgAN。	[92-94,105]
西贝瑞单抗	一种人源化 IgG2 单克隆抗体,阻断 APRIL,减少致病性 IgA1,间接减缓肾损伤和纤维化	2024 年 2 月 FDA 认定为 IgAN 适应证的突破性疗法,Ⅲ期 VISIONARY 试验效果明显。	[106]
非奈利酮	第 3 代 MRA 通过拮抗 MR 过度激活,抑炎抗纤,改善肾小球高压高滤过,减少蛋白尿,延缓肾病进展。	目前非奈利酮尚未获批用于 IgAN 治疗,2024 年启动了治疗 IgAN 的 Ⅲ期临床试验(NCT06580288、NCT05047263)。	[107-109]
吡非尼酮	吡啶酮类小分子,通过抑制 TGF-β 通路等抗氧化抗炎、调节免疫,减轻肾损伤及纤维化。	2011 年我国获批治疗 IPF,FDA 于 2014 年同期批准,现启动 Ⅱ期 RF 试验聚焦糖尿病肾病及 IgAN。	[110]

6 结语与展望

IgAN RF 是由多因素驱动的复杂病理过程,始于系膜区异常糖基化 IgA1 沉积触发炎症及补体激活,通过 TGF-β/Smad 等信号通路异常活化,导致 ECM 过度沉积。目前,临床实践中面临三大瓶颈,即缺乏精准分层体系、特异性生物标志物和有效逆转晚期纤维化的治疗手段,常规影像技术也难以定量评估纤维化进程。未来突破方向聚焦于单细胞多组学解析细胞异质性,绘制纤维化动态分子图谱,筛选关键调控

节点;开发多模态生物标志物组合构建非侵入性诊断模型,结合新型分子影像技术实现病程监测;通过靶向药物(TGF-β 抑制剂、整合素拮抗剂)与细胞疗法(巨噬细胞重编程、间充质干细胞)协同干预核心通路,建立生物标志物驱动的精准治疗体系。当前研究转向多靶点协同调控,旨在突破“延缓进展”的传统模式,实现纤维化病理逆转的终极目标,最终形成个体化、低毒高效的综合治疗策略。

参考文献

- [1] PATTRAPORNPISTUT P, AVILA-CASADO C, REICH H N. IgA nephropathy: core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(3): 429-441.
- [2] XIE Y, CHEN X. Epidemiology, major outcomes, risk factors, Prevention and management of chronic kidney disease in China[J]. Am J Nephrol, 2008, 28(1): 1-7.
- [3] OKONOGI H, KAWAMURA T, JOH K, et al. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(1): 16-25.
- [4] MORIYAMA T, TANAKA K Y, IWASAKI C, et al. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91756.
- [5] BERTHOUX F, MOHEY H, LAURENT B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 752-761.
- [6] SUZUKI H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(1): 26-31.
- [7] HIKI Y, ODANI H, TAKAHASHI M, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2001, 59(3): 1077-1085.
- [8] TOMANA M, MATOUSOVIC K, JULIAN B A, et al. Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG[J]. Kidney Int, 1997, 52(2): 509-516.
- [9] LAI K N, TANG S C, SCHENA F P, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16001.
- [10] ROBERTS I S D. Pathology of IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(8): 445-454.
- [11] DJUDJAJ S, BOOR P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 16-36.
- [12] BOOR P, FLOEGE J. The renal (myo-)fibroblast: a heterogeneous group of cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(8): 3027-3036.
- [13] BOOR P, SEBEKOVÁ K, OSTENDORF T, et al. Treatment targets in renal fibrosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(12): 3391-3407.
- [14] FARRIS A B, ALPERS C E. What is the best way to measure renal fibrosis? A pathologist's perspective[J]. Kidney Int Suppl, 2014, 4(1): 9-15.
- [15] VON STILLFRIED S, APITZSCH J C, EHLING J, et al. Contrast-enhanced CT imaging in patients with chronic kidney disease[J]. Angiogenesis, 2016, 19(4): 525-535.
- [16] EHLING J, BÁBÍČKOVÁ J, GREMSE F, et al. Quantitative micro-computed tomography imaging of vascular dysfunction in progressive kidney diseases[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(2): 520-532.
- [17] WYATT R J, JULIAN B A. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2402-2414.
- [18] YEO S C, CHEUNG C K, BARRATT J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(5): 763-777.
- [19] WU M Y, CHEN C S, YIANG G T, et al. The emerging role of pathogenesis of IgA nephropathy[J]. J Clin Med, 2018, 7(8): 225.
- [20] RODRIGUES J C, HAAS M, REICH H N. IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4): 677-686.
- [21] WANG C, YE Z C, PENG H, et al. Effect of aggregated immunoglobulin A1 from immunoglobulin A nephropathy patients on nephrin expression in podocytes[J]. Nephrology (Carlton), 2009, 14(2): 213-218.
- [22] LAI K N, LEUNG J C K, CHAN L Y Y, et al. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(1): 62-72.
- [23] LAI K N, LEUNG J C K, CHAN L Y Y, et al. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF- α : glomerulopodocytic communication in IgA nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294(4): F945-F955.
- [24] HARA M, YANAGIHARA T, KIHARA I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(2): 231-238.
- [25] CAI Y, CHEN M X, DENG Y J, et al. Clinical and pathological implications of increases in tonsillar CD19⁺ CD5⁺ B cells, CD208⁺ dendritic cells, and IgA1-positive cells of immunoglobulin a nephropathy[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(1): 93-99.
- [26] ITO S, MISAKI T, NAGASAWA Y, et al. Porphyromonas gingivalis infection in the oral cavity is associated with elevated galactose-deficient IgA1 and increased nephritis severity in IgA nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(3): 192-200.
- [27] 包文哈, 唐雯. 初诊 IgA 肾病患者的肠道菌群及其与疾病进展因素的相关分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(1): 124-132.
- [28] XIE M H, ZHU Y Z, WANG X T, et al. Predictive prognostic value of glomerular C3 deposition in IgA nephropathy[J]. J Nephrol, 2023, 36(2): 495-505.
- [29] HOU X, LIANG Y, ZHANG W, et al. The clinical and pathological effects of serum C3 level and mesangial C3 intensity in patients with IgA nephropathy[J]. Anal Cell Pathol(Amst), 2024, 2024: 8889306.

- [30] WU J A, HU Z Z, WANG Y X, et al. Severe glomerular C3 deposition indicates severe renal lesions and a poor prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Histopathology*, 2021, 78(6): 882-895.
- [31] WORAWICHAWONG S, PLUMWORASAWAT S, LI-WLOMPAISAN W, et al. Distribution pattern of mesangial C4d deposits as predictor of kidney failure in IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252638.
- [32] SATO Y, SASAKI S, OKAMOTO T, et al. Mesangial C4d deposition at diagnosis in childhood immunoglobulin A nephropathy[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(11): 1133-1139.
- [33] DONG L, HU Y C, YANG D, et al. Microangiopathy associated with poor outcome of immunoglobulin A nephropathy: a cohort study and meta-analysis[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(2): sfae012.
- [34] RUAN Y P, HONG F Y, LIN M, et al. Clinicopathological characteristics, risk factors and prognostic value of intrarenal vascular lesions in IgA nephropathy[J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 117: 91-97.
- [35] PUAPATANAKUL P, BANJONGJIT A, KANJANA-BUCH T, et al. Clinicopathological characteristics and impacts on clinical outcomes of thrombotic microangiopathy lesions in patients with immunoglobulin a nephropathy in Thailand[J]. *Am J Nephrol*, 2023, 54(7/8): 308-318.
- [36] WANG Y N, XIA H, SONG Z R, et al. Plasma homocysteine as a potential marker of early renal function decline in IgA nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 812552.
- [37] LI Z Z, HAN Q Q, YE H B, et al. Serum homocysteine is associated with tubular interstitial lesions at the early stage of IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 78.
- [38] ZHANG Y M, ZHOU X J, SHI S F, et al. Homocysteine and IgA nephropathy: observational and Mendelian randomization analyses[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(3): 277-284.
- [39] LIU B M, ZHAO L Y, YANG Q Q, et al. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia indicate tubular atrophy/interstitial fibrosis in patients with IgA nephropathy and membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(11): 2321-2332.
- [40] YI F, LAN L, JIANG J, et al. The related factors of hyperuricemia in IgA nephropathy[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2021, 15(4): 256-262.
- [41] CHOI W J, HONG Y A, MIN J W, et al. The serum uric acid level is related to the more severe renal histopathology of female IgA nephropathy patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1885.
- [42] LU P F, LI X Q, ZHU N, et al. Serum uric acid level is correlated with the clinical, pathological progression and prognosis of IgA nephropathy: an observational retrospective pilot-study[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10130.
- [43] PEI G Q, QIN A Y, DONG L Q, et al. Prognostic value of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) in IgA nephropathy patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 877794.
- [44] XIA M, LIU D, PENG L, et al. Coagulation parameters are associated with the prognosis of immunoglobulin A nephropathy: a retrospective study[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 447.
- [45] LUO R, YANG Y, CHENG Y C, et al. Plasma chemokine CXC motif-ligand 16 as a predictor of renal prognosis in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 381.
- [46] DU Y J, CHEN S S, WANG F P, et al. The significance of crescents on the clinical features and outcomes of primary immunoglobulin a nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 864667.
- [47] MORENO J L, RODAS L M, DRAIBE J, et al. Extracapillary proliferation scoring correlates with renal outcome and contributes to stratification in adult patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(1): 284-290.
- [48] GAN Y G, CAI Y H, LI J J, et al. Development and validation of a diagnostic nomogram to evaluate tubular atrophy/interstitial fibrosis of IgA nephropathy[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(4): 674-680.
- [49] WEN D M, TANG Y, TAN L, et al. Sex disparities in IgA nephropathy: a retrospective study in Chinese patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(2): 315-323.
- [50] FU Z N, GENG X D, CHAO L, et al. Identification of common and specific fibrosis-related genes in three common chronic kidney diseases[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2295431.
- [51] ZHANG Y M, LIU X Z, ZHOU X J, et al. A functional variant rs3093023 in CCR6 is associated with IgA nephropathy by regulating Th17 cells in a North Han Chinese population[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 600598.
- [52] PESCE F, STEA E D, DIVELLA C, et al. DelCFHR3-1 influences graft survival in transplant patients with IgA nephropathy via complement-mediated cellular senescence[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(2): 838-845.
- [53] LIN Y F, YIN P R, ZHU Z Z, et al. Epigenome-wide association study and network analysis for IgA Nephropathy from CD19⁺ B-cell in Chinese Population[J]. *Epigenetics*, 2021, 16(12): 1283-1294.
- [54] DUAN Z Y, BU R, LIANG S, et al. Urinary miR-185-5p is a biomarker of renal tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1326026.
- [55] SUN Q, LIU X, WANG M X, et al. Long noncoding RNA FGD5-AS1 alleviates childhood IgA nephropathy by tar-

- geting PTEN-mediated JNK/c-Jun signaling pathway via miR-196b-5p[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424(1):113481.
- [56] SZETO C C, NG J K C, FUNG W W S, et al. Kidney microRNA-21 expression and kidney function in IgA nephropathy[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(1):76-82.
- [57] MA H C, LI X, YU S S, et al. Deletion of the miR-25/93/106b cluster induces glomerular deposition of immune complexes and renal fibrosis in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16):7922-7934.
- [58] MÖLLER-HACKBARTH K, DABAGHIE D, CHAR-RIN E, et al. Retinoic acid receptor responder1 promotes development of glomerular diseases via the nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4):809-823.
- [59] MAKSIMOWSKI N A, SONG X W, BAE E H, et al. Follistatin-Like-1 (FSTL1) is a fibroblast-derived growth factor that contributes to progression of chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9513.
- [60] CAO Y J, LU G Y, CHEN X L, et al. BAFF is involved in the pathogenesis of IgA nephropathy by activating the TRAF6/NF- κ B signaling pathway in glomerular mesangial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(2):795-805.
- [61] ZHENG N Y, XIE K F, YE H J, et al. TLR7 in B cells promotes renal inflammation and Gd-IgA1 synthesis in IgA nephropathy[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(14):136965.
- [62] PAN L, LIAO Y H, MO M Q, et al. CMIP SNPs and their haplotypes are associated with dyslipidaemia and clinicopathologic features of IgA nephropathy[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(10):BSR20202628.
- [63] LI B J, ZHU C H, DONG L H, et al. Adam10 mediates ectopic proximal tubule development and renal fibrosis through Notch signalling[J]. *J Pathol*, 2020, 252(3):274-289.
- [64] PENG W, PEI G Q, TANG Y, et al. IgA1 deposition may induce NLRP3 expression and macrophage transdifferentiation of podocyte in IgA nephropathy[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):406.
- [65] LEE J, AN J N, HWANG J H, et al. P38 MAPK activity is associated with the histological degree of interstitial fibrosis in IgA nephropathy patients[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3):e0213981.
- [66] JIA W Y, DOU W J, WANG Q, et al. Role of abnormal glycosylated IgA1 and interstitial transformation of glomerular endothelial cells in the development and progression of IgA nephropathy[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1):54.
- [67] IMAI K, ISHIMOTO T, DOKE T, et al. Long non-coding RNA lnc-CHAF1B-3 promotes renal interstitial fibrosis by regulating EMT-related genes in renal proximal tubular cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31:139-150.
- [68] ZHENG Y, LU P, DENG Y Y, et al. Single-cell transcrip-tomics reveal immune mechanisms of the onset and progression of IgA nephropathy[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(12):108525.
- [69] LUO R, CHENG Y C, CHANG D, et al. Tertiary lymphoid organs are associated with the progression of kidney damage and regulated by interleukin-17A[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1):117-131.
- [70] LUO R, CHANG D, ZHANG N H, et al. T follicular helper cells in tertiary lymphoid structure contribute to renal fibrosis by IL-21[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16):12535.
- [71] WEI H, CHEN L, LI Q, et al. CD137L-macrophage induce lymphatic endothelial cells autophagy to promote lymphangiogenesis in renal fibrosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3):1171-1187.
- [72] PAWLUCZYK I Z A, SOARES M S F, BARRATT W A, et al. Macrophage interactions with collecting duct epithelial cells are capable of driving tubulointerstitial inflammation and fibrosis in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(11):1865-1877.
- [73] LIU Y, GONG Y, XU G. The role of mononuclear phagocyte system in IgA nephropathy: pathogenesis and prognosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1192941.
- [74] HOU J, ZHANG L, WU H, et al. Increased Tim-3 + monocytes/macrophages are associated with disease severity in patients with IgA nephropathy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97:107666.
- [75] HU W X, LIN J S, LIAN X J, et al. M2a and M2b macrophages predominate in kidney tissues and M2 subpopulations were associated with the severity of disease of IgAN patients[J]. *Clin Immunol*, 2019, 205:8-15.
- [76] BARRATT J, LAFAYETTE R A, ZHANG H, et al. IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(2):254-264.
- [77] DENG S L I, ZHOU F Y, WANG F Y, et al. C5a enhances V δ 1 T cells recruitment via the CCL2-CCR2 axis in IgA nephropathy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt A):111065.
- [78] 欧三桃, 毛海霞. 无创诊断肾纤维化的研究进展[J]. *西南医科大学学报*, 2024, 47(6):502-506.
- [79] BARINOTTI A, RADIN M, CECCHI I, et al. Serum biomarkers of renal fibrosis: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):14139.
- [80] BHARTI N, AGRAWAL V, KAMTHAN S, et al. Blood TGF- β 1 and miRNA-21-5p levels predict renal fibrosis and outcome in IgA nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(6):1557-1564.
- [81] ȘTEFAN G, ALAMARTINE E, MARIAT C, et al. Systematic review of the link between oxford MEST-C classification and complement activation in IgA nephropathy

- [J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 9(2):356-369.
- [82] JUAN Y T, CHIANG W C, LIN W C, et al. Associations between biomarkers of complement activation, galactose-deficient IgA1 antibody and the updated oxford pathology classification of IgA nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14):4231.
- [83] MARTÍN-PENAGOS L, FERNÁNDEZ-FRESNEDO G, BENITO-HERNÁNDEZ A, et al. Measurement of galactosyl-deficient IgA1 by the monoclonal antibody KM55 contributes to predicting patients with IgA nephropathy with high risk of long-term progression[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2021, 41(3):311-320.
- [84] 夏薇青, 宋菊香, 杨二梅, 等. IgA 肾病患者血浆中 miR-191-5p 表达及其与肾间质纤维化相关性的研究[J]. *河北医学*, 2023, 29(2):232-236.
- [85] 史媛慧, 吴章丽, 彭娜娜, 等. 尿液外泌体来源 hsa_circ_0008925 与 IgA 肾病肾脏纤维化的相关性研究[J]. *皖南医学院学报*, 2022, 41(6):528-531.
- [86] QIONG Z, YAN Z, LUO Y K, et al. Urinary exosomal miRNA-451a can be used as a potential noninvasive biomarker for diagnosis, reflecting tubulointerstitial damage and therapeutic response in IgA nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1):2319326.
- [87] NEPRASOVA M, MAIXNEROVA D, SPARDING N, et al. Serum and urine biomarkers related to kidney fibrosis predict kidney outcome in czech patients with IgA nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2064.
- [88] SPARDING N, NEPRASOVA M, MAIXNEROVA D, et al. Unique biomarkers of collagen type III remodeling reflect different information regarding pathological kidney tissue alterations in patients with IgA nephropathy[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7):1093.
- [89] DAI H Z, HU W, LIN L R, et al. Tubular decoy receptor 2 as a predictor of prognosis in patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(5):1458-1468.
- [90] 胡威, 陈佳, 林利容, 等. 尿 DcR2/Cr 评价 IgA 肾病肾小管间质损伤程度[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(20):2030-2034.
- [91] EL KAROUI K, FERVENZA F C, DE VRIESE A S. Treatment of IgA nephropathy: a rapidly evolving field[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2024, 35(1):103-116.
- [92] FLOEGE J, BERNIER-JEAN A, BARRATT J, et al. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm[J]. *Kidney Int*, 2025, 107(4):640-651.
- [93] CHEUNG C K, RAJASEKARAN A, BARRATT J, et al. An update on the current state of management and clinical trials for IgA nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11):2493.
- [94] HEERSPINK H J L, JARDINE M, KOHAN D E, et al. Atrasentan in patients with IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(6):544-554.
- [95] KOHAN D E, BARRATT J, HEERSPINK H J L, et al. Targeting the endothelin a receptor in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(11):2198-2210.
- [96] KOHAN D E, BEDARD P W, JENKINSON C, et al. Mechanism of protective actions of sparsentan in the kidney: lessons from studies in models of chronic kidney disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2024, 138(11):645-662.
- [97] ANDERS H J, PEIRED A J, ROMAGNANI P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy' IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(9):1609-1615.
- [98] KESKINIS C, MOYSIDOU E, KAPSIA E, et al. Factors influencing early response of IgA nephropathy following targeted-release budesonide (TRB) treatment: preliminary results from a multicenter study[J]. *Clin Kidney J*, 2025, 18(1):sfac364.
- [99] MOLYNEUX K, NAWAZ N, WOLSKI W, et al. NEFECON® treatment likely modulates downstream pathways of kidney inflammation and fibrosis in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38 (Suppl 1): gfad063c_4049.
- [100] BRUCHFELD A, MAGIN H, NACHMAN P, et al. C5a receptor inhibitor avacopan in immunoglobulin A nephropathy-an open-label pilot study[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(5):922-928.
- [101] JAYNE D, MERKEL P A, SCHALL T J, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7):599-609.
- [102] ZHANG H, RIZK D V, 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[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1):189-199.
- [103] PERKOVIC V, BARRATT J, ROVIN B, et al. Alternative complement pathway inhibition with iptacopan in IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(6):531-543.
- [104] LIU L J, LIU Y M, LI J, et al. Efficacy and safety of telitacicept in IgA nephropathy: a retrospective, multicenter study[J]. *Nephron*, 2025, 149(1):1-10.
- [105] MATHUR M, BARRATT J, CHACKO B, et al. A phase 2 trial of sibeprenlimab in patients with IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(1):20-31.
- [106] MIYASAKO K, MAEOKA Y, MASAKI T. Recent advances and perspectives on the use of mineralocorticoid receptor antagonists for the treatment of hypertension and chronic kidney disease: a review[J]. *Biomedicine*, 2024, 13(1):53.

[34] MORANDO F, ROSI S, GOLA E, et al. Adherence to a moderate Sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites; a real-life cross-sectional study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(5):1508-1515.

[35] GARCIA-MARTINEZ R, ANDREOLA F, MEHTA G, et al. Immunomodulatory and antioxidant function of albumin stabilises the endothelium and improves survival in a rodent model of chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):799-806.

[36] FERNÁNDEZ J, CLÀRIA J, AMORÓS A, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1):149-162.

[37] GUPTA P, LEE T. Retrospective outcomes of patients with spontaneous bacterial empyema given albumin[J]. *Chest*, 2025, 167(3):694-696.

[38] ALBITAR H A H, IYER V, NELSON D R, et al. Early thoracentesis correlated with survival benefit in patients with spontaneous bacterial empyema[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(8):1015-1020.

[39] SHOJAEE S, KHALID M, KALLINGAL G, et al. Repeat thoracentesis in hepatic hydrothorax and non-hepatic hydrothorax effusions: a case-control study[J]. *Respiration*, 2018, 96(4):330-337.

[40] SOBOTKA L A, SPITZER C, HINTON A, et al. Management of hepatic hydrothorax and effect on length of stay, mortality, cost, and 30-day hospital readmission[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(4):641-647.

[41] OSMAN K T, NGUYEN J T, PATEL A S, et al. The clinician's dilemma with spontaneous bacterial empyema [J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 22(5):188-192.

[42] BENZ F, MOHR R, TACKE F, et al. Pulmonary compli-

cations in patients with liver cirrhosis[J]. *J Transl Int Med*, 2020, 8(3):150-158.

[43] XIOL X, TREMOSA G, CASTELLOTE J, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(6):672-675.

[44] JEPSEN P, WATSON H, MACDONALD S, et al. MELD remains the best predictor of mortality in outpatients with cirrhosis and severe ascites[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(3):492-499.

[45] BAI X, LIU X Y, SHI Y H, et al. Risk factors for hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis: a clinical retrospective study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1165604.

[46] BUCURICA S, PAROLĂ I, VASILE A G, et al. The impact of hepatic hydrothorax on the outcome of liver cirrhosis: a comparative study[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(1):212.

[47] MA B, SHANG T L, HUANG A A, et al. Analysis of clinical features and prognostic factors in patients with hepatic hydrothorax: a single-center study from China [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):333.

[48] MA B, SHANG T L, HUANG A A, et al. The impact and role of hepatic hydrothorax in the prognosis of patients with decompensated cirrhosis: a retrospective propensity score-matched study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:904414.

[49] MATEI D, CRACIUN R, CRISAN D, et al. Hepatic hydrothorax-an independent decompensating event associated with long-term mortality in patients with cirrhosis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16):3688.

(收稿日期:2025-04-09 修回日期:2025-08-28)

(上接第 182 页)

[107] ZHAI S, MA B, CHEN W, et al. A comprehensive review of finerenone-a third-generation non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11:1476029.

[108] HEERSPINK H J L, AGARWAL R, BAKRIS G L, et al. Design and baseline characteristics of the Finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease (FIND-CKD) randomized trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(2):308-319.

[109] RUIZ-ORTEGA M, LAMAS S, ORTIZ A. Antifibrotic agents for the management of CKD: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(2):251-263.

[110] IKEZUMI Y, YOSHIKANE M, KONDOH T, et al. Mizoribine halts kidney fibrosis in childhood IgA nephropathy: association with modulation of M2-type macrophages[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(6):1831-1842.

[111] NANGAKU M S I, KANDA H, TAKAMA H, et al. Randomized clinical trial on the effect of bardoxolone methyl on GFR in diabetic kidney disease patients (TSUBAKI study)[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(6):879-890.

[112] DENG F, ZHANG J W, LI Y, et al. Hirudin ameliorates immunoglobulin A nephropathy by inhibition of fibrosis and inflammatory response[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):104-112.

[113] 陈晨晨, 宋珂, 丁樱, 等. 雷公藤多苷对 IgA 肾病大鼠肾脏保护及肾组织 CB2R/NOX4/NLRP3 表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(11):2037-2041.

[114] DANG W Y, HOU L Y, WU H M, et al. Effectiveness of qingre lishi yishen decoction on the glomerular fibrosis of immunoglobulin a nephropathy in a rat's model [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(4):516-523.

[115] 李锦青, 王奕, 马晓燕, 等. IgA 肾病的中西医结合治疗新进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25(3):264-267.

(收稿日期:2025-05-08 修回日期:2025-09-10)