

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.007
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0033-05

肾脏疾病专题·综述

IgA 肾病与微生物免疫的研究进展*

朱安超, 杨鑫鑫, 候云晶, 孟宏学

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 病理科, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: IgA 肾病 (IgAN) 是最常见的慢性肾小球肾炎之一, 但明确的病因和发病机制仍不清楚。该疾病与多种潜在机制有关, 其中黏膜免疫反应是重要的致病因素之一。而微生物产生的 IgA 蛋白酶和细胞因子都会在免疫作用中引起相应的组织学改变。目前, 微生物的多样性分析与 IgAN 患者的临床疗效和预后有紧密的联系。随着致病机制相关研究的开展, 许多 IgAN 的临床治疗数据也逐渐被发现。因此, 探讨 IgAN 与微生物相关的免疫机制对 IgAN 的有效治疗具有重要意义。

关键词: IgA 肾病; 免疫机制; 微生物多样性; 扁桃体切除术

中图分类号: R692.31

文献标识码: A

Advances in research on IgA nephropathy and microbe-related immune mechanisms*

An-chao Zhu, Xin-xin Yang, Yun-jing Hou, Hong-xue Meng

(Department of Pathology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang 150081, China)

Abstract: IgA nephropathy (IgAN) is one of the most common types of chronic glomerulonephritis, but the definite etiology and pathogenesis of IgAN are still unclear. IgAN is related to a variety of potential mechanisms, among which mucosal immune response is one of the important pathogenic factors. However, IgA protease and cytokines produced by microorganisms can cause corresponding histological changes via immune pathways. At present, the microbial diversity is considered to be closely related to the efficacy of clinical treatment and prognosis of IgAN. With the increasing researches on related pathogenic mechanisms, the clinical data of IgAN treatment have been on the rise as well. Therefore, exploring the microbe-related immune mechanisms in IgAN is of great significance for the effective treatment of IgAN.

Keywords: IgA nephropathy; immune mechanism; microbial diversity; tonsillectomy

IgA 肾病 (immunoglobulin a nephropathy, IgAN) 是世界上最常见的原发性肾小球肾炎。IgAN 的诊断与平均预期寿命降低 6 ~ 10 年有关^[1-2]。在诊断后的 10 年内, 约 20% IgAN 患者会发展为终末期肾脏疾病 (end-stage renal disease, ESKD)^[3]。但是直到现在, IgAN 的确切发病机制仍不清楚。IgAN 是一种多因素疾病, 环境和遗传效应均对其造成影响^[4]。目前, 与 IgAN 发病过程有关的主要因素, 包

括免疫复合物沉积^[5]、黏膜免疫缺陷^[6]、IgA 分子异常^[7]、遗传性或家族性病因^[8]、微生物^[9]、头颈免疫等^[10-11]。这些因素与临床治疗方案及后续治疗措施有着密不可分的关系。近年来, 关于 IgAN 相关病理机制的报道越来越多, 例如涉及人半乳糖缺乏 IgA1、免疫球蛋白的沉积、瞬时受体电位超家族或肿瘤坏死因子超家族, 以及菌群局部感染等多项研究, 为进一步分析相关临床指标及为评估 IgAN

收稿日期: 2020-07-04

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81600539); 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院杰出青年项目 (No: JCQN2018-05)

[通信作者] 孟宏学, E-mail: menghongxue15@163.com; Tel: 13796602126

患者的预后提供可靠的依据。本文主要通过复习近年来的文献资料,对 IgAN 有关的病理机制和与疾病相关微生物组的免疫研究,以及 IgAN 最新的临床治疗方法等方面内容做一综述。

1 IgAN 免疫机制的概述

IgAN 是一种自身免疫性疾病,其特征就在于异常的 IgA1 合成和糖基化,导致循环中的半乳糖缺陷 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 的增长失衡。这种异常的 IgA1 可以与特定的自身抗体结合,从而形成 Gd-IgA1 的免疫复合物 (Gd-IgA1 immune complex, Gd-IgA1-IC)。当 Gd-IgA1-IC 沉积在肾小球中将导致肾小球系膜细胞增殖和基质扩增,但该过程尚未完全清楚^[12]。IgAN 患者的临床特点是反复发生大量血尿,并伴有上呼吸道感染,有一些情况还会逐渐恶化^[13]。并且 IgAN 患者多数会出现镜下血尿,甚至某些患者还可能肉眼血尿。但是,肉眼血尿的发病机制和临床意义尚不清楚。

IgA 是人类体内合成最多的抗体,易在黏膜表面富集,对黏膜具有抗原反应并且对宿主的动态平衡至关重要^[14]。其中有 2 个常见的 IgA 亚型,即 IgA1 和 IgA2。IgA 在生物体内的来源可分为全身免疫系统(骨髓、脾脏、扁桃体及淋巴结)和黏膜分泌系统(乳腺、唾液腺、呼吸道和肠道),前者以产生 IgA1 单体为主,后者以产生 IgA2 单体为主。而血清中大约 80% 的 IgA 由 IgA1 构成^[15]。研究指出, IgA1 每条重链包含许多 O-连接的聚糖和 2 个 N-连接的糖基化位点, IgA2 不具有 O-聚糖,而是包含 2 个其他重链的 N-聚糖位点^[16]。这种结构的差异使 IgA1 对细菌蛋白酶相对敏感^[14]。因而,这种结构可能进一步说明免疫复合物与黏膜组织有关。

2 IgAN 患者在微生物多样性方面的免疫研究

IgA 蛋白酶是许多致病细菌分泌的一组内肽酶,可以切割人 IgA1 分子的铰链区^[17]。此外,除 IgA1 外,细菌 IgA 蛋白酶还可通过切割溶酶体关联膜蛋白 1 (LAMP1) 来促进细胞内细菌感染,并破坏溶酶体功能^[18]。但除了具有致病因素外, IgA 蛋白酶还可作为 IgAN 的潜在治疗剂^[19]。之前的实验也发现扁桃体局灶性感染患者的扁桃体表现为扁桃体隐窝上皮网状化减少,而原发性 T 结节增大,这在抗原触发、辅助性 T 细胞依赖性刺激及抗原应

答 B 细胞随后成熟为抗体分泌的浆细胞中起主要作用,表明黏膜免疫反应可能与 IgAN 有关^[10]。目前,上呼吸道微生物学的大多数知识都基于生物培养研究,通常仅反映黏膜表面存在的小部分细菌^[11]。人类微生物组由生活在人体内的细菌组成,被认为是遗传多样性的来源、疾病的改良剂、免疫力的重要组成部分,以及影响新陈代谢和调节药物相互作用的功能实体^[20]。有研究对 IgAN 患者的扁桃体样本进行革兰染色,镜下发现大量的菌群感染,其中以革兰阳性菌为主,形态呈堆或簇状,多分布在扁桃体隐窝和鳞状上皮内;此外,通过改良 Grocott 六胺银染色法,还发现一些样本中伴有真菌的感染,考虑可能为患者长期采用类固醇或免疫抑制剂治疗导致的现象^[10]。综上所述,微生物与 IgAN 有许多潜在的相关性,并且菌群中产生的相应免疫作用都可能最终导致 ESKD 的发生。

2.1 扁桃体感染菌群有关的免疫研究

扁桃体按其位置分别称为腭扁桃体、咽扁桃体和舌扁桃体。咽扁桃体又称为腺样体,其中最大的淋巴组织群是腭扁桃体。扁桃体的黏膜内含有大量淋巴组织,是经常接触抗原引起局部免疫应答的部位。已有研究报道 IgAN 与扁桃体中几种细菌物种的关系,例如溶血性链球菌^[21]、金黄色葡萄球菌^[22]等。尽管过去使用“局灶性扁桃体炎”或“扁桃体局灶性感染”这一术语,但如今,这些通常被称为扁桃体局灶性疾病,包括自身免疫和炎症综合征,该综合征是由对当地细菌的免疫耐受性下降引起的,扁桃体也因此被称为扁桃体诱导的自身免疫/炎症综合征^[23]。有研究表明,密螺旋体属或直肠弯曲菌与 IgAN 的发生、发展有关^[24]。而 WATANABE 等^[25]使用 16S rRNA 基因测序分析技术对 IgAN 和复发性扁桃体炎患者的所有样本进行检测,结果也观察到这些细菌,但在微生物属的水平上却无法验证这些细菌的优势。扁桃体可以通过将记忆 B 细胞和免疫球蛋白前体细胞发送到咽部,并通过抗原激活贯穿整个身体而发挥作用,因此认为扁桃体在上呼吸道黏膜免疫系统中起到诱导位点的作用^[26]。

实验发现, CD8 阳性的 T 细胞在 IgAN 患者的扁桃体中比慢性扁桃体炎患者更多;此外,与慢性扁桃体炎患者比较, IgAN 患者扁桃体的生发中心内可见程序性细胞死亡-1、叉头盒蛋白-3 和滤泡树突细胞分泌蛋白抗体染色的阳性细胞数均低

于前者,与之前的研究结果一致^[10]。因此,考虑扁桃体局灶性感染患者的扁桃体与炎症性T细胞和T细胞调节元件的分布有关,进而说明扁桃体组织中的细菌感染对IgAN疾病有影响。而且研究还指出,组织增生的发病机制可能是继发于各种机会微生物、共生致病菌和致病微生物高度的多样化,及其免疫反应^[11]。由此可见扁桃体感染的菌群在IgAN的发生、发展中起重要作用。

2.2 肠道菌群有关的免疫研究

人体在肠道中的微生物数量最多,种群也最丰富,而且集中人体约70%~80%的正常微生物,种类约500~1000种,其中绝大部分都是厌氧细菌。肠道细菌在宿主营养、异种生物和药物代谢等方面,对肠黏膜屏障的结构完整性和免疫力维持具有特定作用^[27]。黏膜相关淋巴组织存在于有淋巴上皮组织的诱导区域,其中肠道相关淋巴组织在IgAN的发展中起主要作用^[28]。以往大部分的研究主要集中在上呼吸道和扁桃体黏膜的高反应性^[27-28]。但最近的数据表明,应重新考虑旧的理论,并注意遗传调控条件下肠道黏膜免疫功能失调的作用,以及肠道失调和饮食在IgAN发生、发展中可能起到的综合作用^[29]。由于消化道抗原或微生物成分通过肠黏膜吸附而产生IgA,进一步触发肠上皮Toll样受体,并且活化的树突状细胞在肠上皮和基质细胞的支持下,产生多种活化因子或细胞因子,最后经胞吞作用至黏膜顶端表面,与分泌组分结合后,以分泌型IgA(secretory IgA, s-IgA)的形式分泌入肠腔内。s-IgA的抑菌作用是通过分泌到肠道内的抗菌肽(如防御素)来实现的,并且宿主与共生细菌之间的s-IgA主要在调节肠道内的环境平衡、肠道菌群,以及防止病原菌过度生长方面起关键作用^[30]。最近,一项全基因组关联研究引起人们极大的关注,肠道细菌暴露在具有IgAN遗传风险的受试者体内发挥作用,并检测到IgAN与参与抗肠道病原体免疫的基因有关^[31]。除此之外,研究发现肠道微生物在实验性的自身免疫性疾病(包括自身免疫性脑脊髓炎、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮)中也发挥调节作用,并且还可能与饮食因素有关^[32-33]。以上研究证明肠道菌群对IgAN具有一定的影响作用。

2.3 牙周疾病中菌群有关的免疫研究

口腔细菌与宿主在共同进化过程中形成了比较特定的细菌群体,目前已分离出约40余种菌属。

IgAN的病因和发病机制尚不清楚,但其发生、发展主要与口腔、咽喉和肠道等黏膜感染有关^[24]。因此,弄清口腔中的菌群组成与IgAN的关系,可以为该疾病的研究提供有用的信息。与扁桃体炎相似的慢性牙周炎,同样与黏膜免疫有关^[34]。众所周知,几乎所有形式的牙周疾病都是由微生物的混合性感染引起的,许多细菌物种也因此被公认为是牙周的病原体。有研究发现,IgAN中的微生物组发生变化,例如梭状芽孢杆菌、肠球菌、乳杆菌、明串珠菌和双歧杆菌减少,以及链球菌属和厚壁菌门增加^[35]。最近,LUAN等^[36]对中国人群的口唾液样本进行菌群比对分析,发现IgAN患者与健康受试者在韦荣球菌属、普雷沃菌属及颗粒链菌属之间存在差异,并建立了数学模型用于辅助IgAN的临床诊断。国内外研究认为,牙周疾病和全身健康密切相关,因此治疗牙周疾病可能有助于预防与IgAN有关的几种慢性炎症^[34,37]。到目前为止,关于慢性牙周炎患者牙龈下的微生物组对IgAN发生率所产生影响的相关知识仍然有限^[38]。因此,目前尚不清楚口腔菌群与IgAN的关系,还有待进一步研究。

3 IgAN临床治疗的新进展

随着人们对IgAN相关病理机制的深入研究,临床检测方法和治疗手段也越来越精准。目前,由于难以明确IgAN的发病机制,因此还尚未找到针对IgAN的特定治疗方法。

支持与免疫抑制治疗进展型IgN的实验表明,在重症支持治疗中加入免疫抑制对改善临床症状和缓解ESRD发展方面没有明显优势,而且不良事件也会增加^[39]。WANG等^[40]认为,这一结论可能与组织学发现未被考虑有关;并且在对IgAN患者的评估中,通过比较半剂量糖皮质激素加肾素-血管紧张素系统阻滞剂与全剂量糖皮质激素在IgAN患者中的有效性和安全性,发现两者在减少蛋白尿方面无差异,但前者会导致IgAN患者的不良事件减少,这表明采用前者的方法有一定的意义。而国内临床研究发现,通过给予尿血安合剂和免疫调节剂联合治疗的方法,与单独使用免疫调节剂的方法比较,结果发现前者血管内皮生长因子及核因子- κ B指标明显下降,并且IgAN患者用药的不良反应也有所减少^[41]。

几乎所有的论文都报道扁桃体切除术比单纯

的类固醇疗法有优势^[42]。但也有文献表示,在全世界范围内扁桃体切除术并未得到认可,因为大多数报告都是采用小样本量进行的回顾性分析和/或调查,包括肾脏疾病改善全球预后的指南^[43]。近年来,使用倾向评分匹配和可逆性治疗加权法确定扁桃体切除术对IgAN的长期疗效的报告中显示,早期和及时地进行扁桃体切除术可能有较少的不良预后^[42]。而KONDO等^[13]通过分析118例接受扁桃体切除加类固醇脉冲疗法(tonsillectomy plus steroid pulse therapy, TSP)治疗的IgAN患者后,在研究报告中表明,TSP在I级IgAN患者中最有效,并且C级也反映TSP的临床指征,验证与单独使用类固醇脉冲疗法相比,该方法可显著减少尿蛋白。同样,ADACHI等^[44]研究结果也支持TSP是IgAN的合理治疗方法,类固醇脉冲治疗引起的扁桃体组织学改变是短暂的,表明扁桃体切除术应在类固醇脉冲治疗之前或之后进行。但是,皮质类固醇/免疫抑制治疗是否可以预防或治愈这些病灶仍存在争议^[45]。可见在IgAN发病机制研究的基础上,患者的临床治疗和预后也有了新的成果,但该疾病确切的发病机制及更有效的治疗方法还需要时间去探索。

4 小结与展望

综上所述,IgAN的发病机制十分复杂,微生物与宿主之间的关系也是相互依存的,而且还影响机体的物质代谢和免疫表达,并且与相关的补体蛋白和细胞因子有关。感染菌群在自身免疫中发挥重要作用,与IgAN临床治疗和预后有着紧密的关系。IgAN相关的免疫机制研究是导致终末期肾脏疾病重要的理论基础之一。本研究通过对IgAN与扁桃体相关微生物免疫的研究情况进行大量分析,为IgAN患者的早期诊断提供帮助。尽管国内外对IgAN进行了大量的研究,但仍有太多基础和临床问题未能解决,希望今后能有更多的数据对疾病的发病机制和临床的治疗效果进行验证。

参 考 文 献 :

- [1] HASTINGS M C, BURSAC Z, JULIAN B A, et al. Life expectancy for patients from the southeastern united states with IgA nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(1): 99-104.
- [2] GARRICK S, LUNDBERG S, WALLANDER A, et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study[J]. *J Am Soc Nephron*, 2019, 30(5): 866-876.
- [3] TOMINO Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2016, 35(4): 197-203.
- [4] ZHAI Y L, QI Y Y, LONG X Q, et al. Elevated hsa-miR-590-3p expression down-regulates HMGB2 expression and contributes to the severity of IgA nephropathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7299-7309.
- [5] WEHBI B, OBLET C, BOYER F, et al. Mesangial deposition can strongly involve innate-like IgA molecules lacking affinity maturation[J]. *J Am Soc Nephron*, 2019, 30(7): 1238-1249.
- [6] LAUNAY P, GROSSETÊTE B, ARCOS-FAJARDO M, et al. Fcα receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(11): 1999-2009.
- [7] WANG C, YE M Y, ZHAO Q L, et al. Loss of the golgi matrix protein 130 cause aberrant IgA1 glycosylation in IgA nephropathy[J]. *Am J Nephron*, 2019, 49(4): 307-316.
- [8] ZHONG Z, FENG S Z, SHI D C, et al. Association of FCRL3 gene polymorphisms with IgA nephropathy in a Chinese Han population[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(10): 1155-1165.
- [9] ZHENG N Y, FAN J J, WANG B, et al. Expression profile of BAFF in peripheral blood from patients of IgA nephropathy: correlation with clinical features and streptococcus pyogenes infection[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 1925-1935.
- [10] MENG H X, OHE R, LI H N, et al. Immunoglobulin and CD8⁺ T-cell distribution in histologically distinctive tonsils of individuals with tonsillar focal infection[J]. *Acta Otolaryngology*, 2015, 135(3): 264-270.
- [11] JOHNSTON J J, DOUGLAS R. Adentonsillar microbiome: an update[J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94(1113): 398-403.
- [12] HEINEKEN M H, BALLERING A V, JAMIN A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch- Schönlein purpura)[J]. *Autoimmune Rev*, 2017, 16(12): 1246-1253.
- [13] KONDO N, MORIYAMA T, TACHIKAWA M, et al. Tonsillectomy plus steroid pulse therapy is the most effective treatment in adult patients with C-Grade I IgA nephropathy, and the weight of the extracted palatine tonsils and Yamamoto scale have no significant correlation with the effects of this treatment[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(5): 764-771.
- [14] TORTAJADA A, GUTIERREZ E, PICKERING M C, et al. The role of complement in IgA nephropathy[J]. *Mol Immunol*, 2019, 114: 123-132.
- [15] BREEDVELD A, van EGMOND M. IgA and FcαRI: pathological roles and therapeutic opportunities[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 553.
- [16] WOOF J M, RUSSELL M W. Structure and function relationships in IgA[J]. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(6): 590-597.
- [17] YEOH G, BARTON S, KAESTNER K. The international journal of biochemistry & cell biology preface[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(2): 172.
- [18] LIN L, AYALA P, LARSON J, et al. The Neisseria type 2 IgA1 protease cleaves LAMP1 and promotes survival of bacteria

- within epithelial cells[J]. *Mol Microbiol*, 1997, 24(5): 1083-1094.
- [19] WANG H L, ZHONG X, LI J C, et al. Cloning and expression of H. influenzae 49247 IgA protease in E. coli[J]. *Mol Biotechnology*, 2018, 60(2): 134-140.
- [20] GRICE E A, SEGRE J A. The human microbiome: our second genome[J]. *Annul Rev Genomics Hum Genet*, 2012(13): 151-170.
- [21] 沈世忠, 杨忠民, 蔡佳盈, 等. 来氟米特与泼尼松对免疫球蛋白A肾病的临床疗效与安全性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32: 6-8.
- [22] KOYAMA A, SHARMAN S, SAKURAI H, et al. Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(1): 121-132.
- [23] HARABUCHI Y, TAKAHARA M. Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis: a review[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(11):931-939.
- [24] NAGASAWA Y, LIO K, FUKUDA S, et al. Periodontal disease bacteria specific to tonsil in IgA nephropathy patients predicts the remission by the treatment[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e81636.
- [25] WATANABE H, GOTO S, MORI H, et al. Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy[J]. *Nephron Dial Transplant*, 2017, 32(12): 2072-2079.
- [26] HARABUCHI Y, TAKAHARA M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome[J]. *Immune Inflamm Dis*, 2019, 7(2): 86-93.
- [27] JANDHYALA S M, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [28] COPPO R. The gut-kidney axis in IgA nephropathy: role of microbiota and diet on genetic predisposition[J]. *Pediatric Nephron*, 2018, 33(1): 53-61.
- [29] COPPO R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy[J]. *Nephron Dial Transplant*, 2015, 30(3): 360-366.
- [30] COPPO R. The gut-renal connection in IgA nephropathy[J]. *Semen Nephron*, 2018, 38(5): 504-512.
- [31] KIRYLUK K, LI Y, SCOLARI F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(11): 1187-1196.
- [32] FORBES J D, van DOMSELAAR G, BERNSTEIN C N. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1081.
- [33] CUERVO A, HEVIA A, LÓPEZ P, et al. Association of polyphenols from oranges and apples with specific intestinal microorganisms in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Nutrients*, 2015, 7(2): 1301-1317.
- [34] 曹娅丽, 乔敏, 徐志宏, 等. IgA肾病患者合并慢性重度 and 侵袭性牙周炎的临床特点[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(1): 9-13.
- [35] de ANGELIS M, MONTEMURNO E, PICCOLO M, et al. Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN)[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99006.
- [36] LUAN S D, ZHANG S Y, ZHONG H L, et al. Salivary microbial analysis of Chinese patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2219-2226.
- [37] PENOVA-VESELINOVIC B, KEELAN J A, WANG C A, et al. Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome[J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 112: 1-10.
- [38] CAO Y L, QIAO M, TIAN Z G, et al. Comparative analyses of subgingival microbiome in chronic periodontitis patients with and without IgA nephropathy by high throughput 16S rRNA sequencing[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 774-783.
- [39] RAUEN T, EITNER F, FITZNER C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2225-2236.
- [40] WANG L, REN D J, HUANG T L, et al. The effectiveness and safety of full-dose versus half-dose corticosteroid plus renin-angiotensin system blockers for IgA nephropathy[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10: 2040622319887875.
- [41] 王勇, 司继伟. 尿血安合剂联合来氟米特对 IgA 肾病患者 VEGF、NF-κB 表达的影响及可行性与安全性分析[J]. *河北医药*, 2019, 41(22): 3472-3474.
- [42] MATSUMOTO K, IKEDA Y, YAMAGUCHI S, et al. Long-term outcomes of tonsillectomy for IgA nephropathy patients: a retrospective cohort study, two-centre analysis with the inverse probability therapy weighting method[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(9): 846-854.
- [43] GARABED E, NORBERT L, KAI-UWE E, et al. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2012, 139 (Suppl 2): S209-217.
- [44] ADACHI M, SATO M, MIYAZAKI M, et al. Steroid pulse therapy transiently destroys the discriminative histological structure of tonsils in IgA nephropathy: tonsillectomy should be performed before or just after steroid pulse therapy[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(6): 1206-1213.
- [45] TRIMARCHI H, COPPO R. Podocytopathy in the mesangial proliferative immunoglobulin a nephropathy: new insights into the mechanisms of damage and progression[J]. *Nephron Dial Transplant*, 2019, 34(8): 1280-1285.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 朱安超, 杨鑫鑫, 候云晶, 等. IgA肾病与微生物免疫的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 33-37.

Cite this article as: ZHU A C, YANG X X, HOU Y J, et al. Advances in research on IgA nephropathy and microbe-related immune mechanisms[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(2): 33-37.