

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.11.010  
文章编号: 1005-8982 (2024) 11-0066-06

综述

## Toll样受体家族在IgA肾病中的研究进展\*

郝艳君, 白雅雯

(内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古自治区 呼和浩特 010110)

**摘要:** 越来越多的研究证实Toll样受体(TLR)家族在IgA肾病(IgAN)的发病机制中发挥重要作用, 且TLRs与IgAN的临床表型及肾脏病理改变密切相关, 因此, TLRs可能成为新的无创性生物学标志物和新的治疗靶点。然而, TLR家族成员众多, 其在IgAN发病与进展不同阶段的作用尚未完全阐明。因此, 该文就TLRs在IgAN中的作用机制, 以及其作为潜在生物学标志物及治疗靶点的研究进展进行综述, 以期TLRs在IgAN中的进一步研究提供科学依据。

**关键词:** IgA肾病; Toll样受体; 免疫; 靶点

**中图分类号:** R692.6

**文献标识码:** A

## Research progress of Toll like receptor family in IgA nephropathy\*

Hao Yan-jun, Bai Ya-wen

(School of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University,  
Hohhot, Inner Mongolia 010110, China)

**Abstract:** Many studies have confirmed that the Toll like receptor (TLR) family plays an important role in the pathogenesis of IgA nephropathy (IgAN), and TLRs are closely related to the clinical phenotype and renal pathological changes of IgAN. Therefore, TLRs may become new non-invasive biomarkers and therapeutic targets. However, there are numerous members of the TLR family, and their roles in the pathogenesis and progression of IgAN at different stages have not been fully elucidated. Therefore, this article reviews the mechanism of action of TLRs in IgAN, as well as their research progress as potential biomarkers and therapeutic targets, in order to provide scientific basis for further research on TLRs in IgAN.

**Keywords:** IgA nephropathy; Toll like receptor; immunization; target point

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是全世界最常见的原发性肾小球疾病,呈慢性进行性发展,在亚洲,约50%的肾活检患者可检出IgAN,在中国肾活检患者中有高达45%的患者可检出IgAN<sup>[1]</sup>,约30%~40%的患者出现进行性肾功能下降,需要在诊断后20年内进行肾脏替代治疗<sup>[2]</sup>。该疾病的病理诊断特征是以IgA为主的免疫复合物沉积在肾小球系膜区。目前,认为“四重打击”学说<sup>[3-5]</sup>、黏膜免疫<sup>[6-7]</sup>、补体途径的激活<sup>[8]</sup>、炎症因子及

相关信号通路的激活<sup>[9-10]</sup>均与IgAN的发病机制有关,但其详细的发病机制尚不明确。近年来,大量研究表明,Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)可能参与IgAN的发病机制。TLRs作为先天免疫系统的模式识别受体,通过识别保守的病原体相关模式分子(pathogen associated molecular pattern, PAMP)或内源性损伤相关模式分子(damage associated molecular pattern, DAMP),激活相关信号通路,释放大量炎症因子及干扰素,触发炎症及免疫级联反应,进而引

收稿日期: 2024-01-15

\* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (No: 2023LHMS08075)

[通信作者] 白雅雯, E-mail: baiyawendr@163.com; Tel: 15248014566

起异常的 IgA 合成和肾损伤。本文综述了 TLRs 在 IgAN 发病机制中的作用, 预测 IgAN 的 TLRs 相关创新性标志物, 以及 TLRs 靶向治疗 IgAN 的研究进展。

## 1 TLR 概述

TLR 是一种胚胎编码的 I 型跨膜糖蛋白模式识别受体<sup>[11]</sup>, 迄今为止, 哺乳动物中仅鉴定 13 种 TLRs<sup>[12]</sup>, 其中人类有 11 种: TLR1 ~ TLR11<sup>[13]</sup>; 小鼠有 12 种: TLR1 ~ TLR9, TLR11 ~ TLR13<sup>[14]</sup>。TLRs 在内质网中合成, 输送到高尔基体, 并被募集到细胞表面或细胞内, 如内质网、高尔基体、溶酶体和内体。细胞表面的 TLRs (TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR10) 主要识别微生物膜成分, 如脂质、蛋白质和脂蛋白<sup>[15-17]</sup>, 而细胞内的 TLRs (TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9) 可识别源自细菌、病毒的 DNA 或 RNA 及自身免疫疾病条件下的自身 RNA<sup>[18]</sup>。TLR 家族成员的结构特征相似, 均为 I 型跨膜蛋白, 由细胞外域、跨膜结构域、细胞内 Toll- 白细胞介素 1 受体 (Toll interleukin-1 receptor, TIR) 结构域组成。其细胞外域有富含亮氨酸的重复序列, 可介导 PAMP 和 DAMP 的识别, 当 TLR 被激活时, 家族各成员快速识别微生物表面的 PAMP, 并激活细胞内信号级联, 包括衔接蛋白、信号复合物和转录因子复合物等, 最终导致机体产生各种炎症细胞因子。同时, 有研究发现, 由炎症反应或受损细胞产生体内的一些分子, 如热休克蛋白和白细胞介素 (Interleukin, IL)-1 $\alpha$ , 可作为 DAMP, 并进一步介导免疫反应。当 TLR 被长时间激活时, 特别是在缺乏外源性 PAMP 的情况下, 机体将错误识别 DAMP 并对机体细胞产生影响<sup>[12]</sup>。胞内结构域可引起下游信号级联反应, 进而激发相关信号通路<sup>[19]</sup>。TLR 广泛在免疫细胞 (如巨噬细胞, 中性粒细胞, 树突状细胞, 自然杀伤细胞, 肥大细胞, B 细胞, T 细胞, 嗜碱性粒细胞, 嗜酸性粒细胞) 和非免疫细胞 (如上皮细胞, 内皮细胞, 成纤维细胞) 上表达<sup>[20]</sup>。特异性配体激活 TLR, 启动下游信号级联反应, 最终导致促炎细胞因子和 I 型干扰素 (Interferon, IFN) 的产生, 当产生的炎症细胞因子和 IFN- I 失衡时, 会导致自身免疫性疾病<sup>[21]</sup>。现总结人类 11 种 TLRs 的细胞定位及配体<sup>[22-23]</sup>, 见表 1。

表 1 11 种 TLRs 的细胞定位及配体

TLR	胞内/胞外	PAMP/DAMP 识别	配体
TLR1	胞外	PAMPs	细菌脂蛋白、脂肽等
TLR2	胞外	PAMPs 或 DAMPs	细菌脂蛋白、脂肽、酵母聚糖等
TLR3	胞内	PAMPs 或 DAMPs	病毒或自身 dsRNA
TLR4	胞外	PAMPs 或 DAMPs	LPS、HSP 等
TLR5	胞外	PAMPs	细菌鞭毛蛋白
TLR6	胞外	PAMPs 或 DAMPs	二酰脂肽、脂磷酸、酵母聚糖等
TLR7	胞内	PAMPs 或 DAMPs	病毒或自身 ssRNA
TLR8	胞内	PAMPs 或 DAMPs	病毒或自身 ssRNA
TLR9	胞内	PAMPs 或 DAMPs	非甲基化的 CpG-DNA
TLR10	胞外	-	-
TLR11	胞外	PAMPs	细菌鞭毛蛋白、抑制蛋白

注: dsRNA=双链核糖核酸; ssRNA=单链核糖核酸; LPS=革兰阴性菌脂多糖; HSP=宿主坏死细胞释放的热休克蛋白; CpG-DNA=富含 C-G 碱基对的脱氧核糖核酸。

## 2 TLRs 与 IgAN 的关系

### 2.1 TLRs 在 IgAN 发病机制中的作用

IgAN 患者循环中的半乳糖缺陷 IgA1 (Galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 与 Gd-IgA1 抗体结合后形成致病性的免疫复合物, 沉积在肾脏的系膜区, 导致 IgAN 的发病与进展<sup>[5]</sup>。TLR 相关信号通路激活 B 细胞, 分泌 IL-6、IL-10、转化生长因子- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、B 细胞活化因子 (B-cell activating factor, BAFF)、增殖诱导配体 (a proliferation-inducing ligand, APRIL) 等促进抗体 IgM 向 IgA 转化<sup>[24]</sup>。研究表明, TLR9 刺激鼻咽相关淋巴组织中的 B 细胞和树突状细胞相互作用, 并通过 APRIL 诱导产生 Gd-IgA1, 引发 IgAN<sup>[25]</sup>。目前已经发现 TLR 家族中 TLR3、TLR4、TLR7、TLR9 等均与 IgAN 有关<sup>[26]</sup>。有研究表明, TLRs 相关通路的激活参与 IgAN 的发病。

**2.1.1 TLR4 与 IgAN** 郑雪等<sup>[10]</sup>发现激活 TLR4 信号通路, 释放的炎症因子 TGF- $\beta_1$  刺激肠道黏膜大量分泌 IgA1 循环入血, Gd-IgA1 增多, 最终引起 IgA 肾病。IgAN 大鼠的 TLR4、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 和核转录因子  $\kappa$ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 在肾小

管中高表达,TLR4 与 MyD88 和 NF-κB 的表达水平呈正相关<sup>[27]</sup>。上述研究说明,TLR4 可能通过 MyD88 依赖型信号传导通路,激活 NF-κB,导致肾实质细胞和相关免疫细胞释放炎症细胞因子,进而破坏肾小球系膜细胞,损伤肾小管间质,加速肾小球硬化,引发 IgAN。有研究已经证实 TLR4 参与 NF-κB 的活化<sup>[28]</sup>。TLR4 识别 PAMP 或 DAMP,引起 TLR4 激活,生成 IFN-α 和 IFN-γ,诱导在树突状细胞中 BAFF 的过度表达,有利于 B 细胞增殖和增加 IgA 的合成<sup>[29]</sup>。研究表明,BAFF/TLR4 信号通路在 IgAN 中有重要的作用<sup>[30]</sup>。李优等<sup>[31]</sup>通过探讨羟氯喹对 IgAN 大鼠 TLR4 的表达,发现 TLR4 在 IgA 肾病组的表达明显高于对照组,且证实了 TLR4 参与 IgAN 大鼠的肾脏炎症反应和肾脏纤维化程度。

**2.1.2 TLR9 与 IgAN** Gd-IgA1 增加及 Gd-IgA1 免疫复合物的沉积在 IgAN 的发展中起着至关重要的作用。研究表明,TLR9 的先天免疫激活参与 Gd-IgA1 的产生,CpG 寡脱氧核苷酸(CpG Oligodeoxynucleotides, CpG-ODN)激活 TLR9/MyD88 信号传导通路,并通过 IL-6 和 APRIL 途径诱导 Gd-IgA1 和 IgG-IgA1 免疫复合物的产生,并进一步加剧肾脏损伤<sup>[25]</sup>。TLR9/MyD88 信号通路的激活可能在小鼠和人类 IgAN 中发挥作用,并影响 IgAN 的严重程度<sup>[32]</sup>。当某些细菌、病毒入侵 IgAN 患儿时,TLR9 识别 CpG-ODN,引发黏膜免疫反应,使机体释放大量炎症因子,且促进记忆 B 细胞分化为浆细胞,发生

固有免疫及炎症级联反应,从而引起以 IgA 为主的免疫复合物在系膜区及毛细血管袢沉积,形成 IgAN<sup>[33]</sup>。有研究分析了基因位点上的 MTMR3/HORMAD2/LIF/OSM 区域内和周围的变异与 IgAN 易感性的关联,该区域可能通过增加 MTMR3 表达来影响血清 IgA 水平,并通过体内动物实验证明了 MTMR3 可以通过介导 TLR9 通路的激活来增加 IgA 产生、肾小球 IgA 沉积及系膜细胞增殖<sup>[34]</sup>。这不仅强调了 MTMR3 在 IgA 产生中的作用及其对 IgAN 的易感性,也表明了 TLR9 通路的激活在 IgAN 的发生与进展中的重要作用,同时为治疗 IgAN 提供了新的潜在靶点。发现探讨 TLR4 和 TLR9 在 IgAN 发病机制的文章居多,大多是激活 TLRs 的相关信号通路(TLR4 和 TLR9 相关信号通路,见表 2)参与 IgAN 的发病与进展。

**2.1.3 TLR7/3 与 IgAN** 另外有研究发现<sup>[38]</sup>,TLR7 蛋白在 IgAN 患者肾脏中浸润的 CD19 B 细胞中高表达,同时,TLR7 CD19 B 细胞在肾脏中表达炎症细胞因子(IL-6 和 IL-12),并在 IgAN 患者的外周血中产生高水平的 IgA1 和 Gd-IgA1,促进 IgAN 的发展。合成的双链 RNA poly(I:C)通过 TLR3/BAFF 信号通路加重 IgAN 大鼠肾脏损伤<sup>[30]</sup>。

综上所述,TLRs 与 IgAN 的研究主要集中于 TLR4 和 TLR9 以及相关信号通路,近年来的研究表明 TLR3、TLR7 也参与 IgAN 的发病。见表 2。

表 2 TLR4、TLR9、TLR3、TLR7 参与 IgAN 的相关信号通路

TLR	相关信号通路	作用机制
TLR4	TLR4/MyD88/NF-κB;BAFF/TLR4	释放炎症细胞因子,如 IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、TGF-β,损伤肾小管间质,加快肾小球硬化及纤维化 <sup>[10]</sup> 。IFN-α 和 IFN-γ 分泌增加,上调 BAFF 的分泌,增加 IgA 的合成 <sup>[29]</sup> 。
TLR9	TLR9/MYD88/NF-κB;BAFF/TLR9	分泌的抗炎和抗病毒分子,如 IL-6、TNF-α 和 IFN,并通过 APRIL 诱导产生 Gd-IgA1,引发 IgAN <sup>[35]</sup> 。通过上调 IL-12、IL-8、IFN-α 的表达,促使 IFN-γ 的分泌,使得 BAFF 的分泌增加,导致浆细胞增多,分泌大量 IgA1 <sup>[35-36]</sup> 。
TLR3	TLR3/MYD88 非依赖型;BAFF/TLR3	激活 NF-κB,引起炎症细胞因子、趋化因子和干扰素等转录和表达,使得 BAFF 过表达引起 IgA 分泌增加、IgA 类别转换重组和 IgA 肾小球沉积 <sup>[37]</sup> 。
TLR7	TLR7/MYD88	通过分泌的炎症细胞因子(如 IL-6、IL-12 和 IL-1β)及下游效应介导,促进肾脏炎症和 Gd-IgA1 抗体合成 <sup>[38]</sup> 。

**2.2 TLR 在 IgAN 患者中的表达**

朱晓娟等<sup>[37]</sup>研究表明,TLR3 和 TLR4 在原发性 IgAN 患儿肾组织中表达上调,其表达水平可能与系

膜增生程度有关。SAITO 等<sup>[39]</sup>研究发现,IgAN 患者的外周血单核细胞中 TLR2,TLR3,TLR5,TLR7 和 TLR9 mRNA 水平明显高于薄基底膜肾病患者,且

IgAN 患者的 TLR2, TLR3, TLR5 或 TLR9 mRNA 水平与蛋白尿水平相关, TLR4 mRNA 水平与血清 IgA 水平相关。这项研究提示, IgAN 的发展可能与 TLR mRNA 在外周血单核细胞中的表达上调有关。朱亚凤等<sup>[40]</sup>探讨激素治疗的 IgAN 患儿 TLR9 的表达, 发现 IgAN 患儿体内 TLR9 的表达高于健康儿童, 且当 TLR9 在 IgAN 患儿体内高表达时, 肾小球系膜区沉积的免疫复合物增多, 加重足细胞的损伤, 形成大量蛋白尿。刘雨田等<sup>[29]</sup>发现, 与正常肾组织相比, 在 IgAN 患者的肾组织中, TLR2 和 TLR4 蛋白在肾小球系膜细胞及肾小管上皮细胞表达增强, 其表达与尿蛋白量和肾小球滤过率密切相关。在 IgAN 患者的肾活检标本中用免疫组织化学染色评估 TLR4、TLR7、TLR8 和 TLR9 的表达, 发现 TLR4 和 TLR9 的肾脏表达与 IgAN 的严重程度有关<sup>[41]</sup>。总之, TLRs 与临床表型及病理损伤具有相关性。

### 2.3 TLR 为 IgAN 的潜在生物标志物

有研究表明, TLR 相关的信号传导障碍可能是刺激身体产生 IgA 免疫复合物的原因之一<sup>[42]</sup>。与薄基底膜肾病患者相比, IgAN 和 IgAN 伴肾炎患者的外周血单核细胞中的 TLR2、TLR3、TLR5、TLR7 和 TLR9 mRNA 上调<sup>[39]</sup>。有学者发现<sup>[43]</sup>TLR2 作为肾小球肾炎新的标志物, 并在选定淋巴细胞亚群上的表达。TLR9 基因(rs352139 和 rs352140)的多态性与日本 IgAN 患者的组织病理学严重程度相关, rs352139 的 CC 或 CT 基因型和 rs352140 的 TT 基因型可以增加 IgAN 进展的风险<sup>[32]</sup>。这些结果表明, TLR 与 IgAN 有很强的关联性。随着 TLR 参与 IgAN 发病机制的研究日益增多, TLR 很可能成为判断病情严重程度、预后和诊断 IgAN 潜在的无创性生物标志物, TLR 相关信号通路可能成为 IgAN 治疗策略的新靶点。

### 2.4 靶向 TLR 防治 IgAN

IgAN 的防治主要以支持治疗为主, 如糖皮质激素和免疫抑制剂治疗存在一定的不良反应, 靶向治疗成为目前的研究热点。有研究表明, 抑制 TLR4 的信号转导, 即抑制针对 TLR4 或其介导的信号通路中的其他蛋白的靶向药物可以有效的防治自身免疫性疾病、急慢性炎症等<sup>[44]</sup>。羟氯喹可以通过抑制黏膜和肾内 TLRs 信号传导, 减轻肾内炎症及减少 Gd-IgA1 的合成, 来减轻 IgAN 患者的尿蛋白<sup>[45]</sup>。其作为 TLR 的拮抗剂, 通过抑制抗原对 TLR 激活或减少表

达 TLRs 活化的免疫细胞, 降低 TLR4、TLR9 等受体的表达, 抑制非特异性免疫对 B 细胞激活, 抑制细胞炎症因子及炎症级联反应, 改善炎症反应对 IgAN 患者的肾脏损伤<sup>[46]</sup>。LEE 等<sup>[47]</sup>通过分别于 ddY 小鼠鼻腔给药咪喹莫特 (TLR7 的配体) 和 CpG-ODN (TLR9 的配体), 发现 TLR7 和 TLR9 的激活提高了血清异常糖基化 IgA 的水平, 并诱导了肾小球 IgA 沉积和蛋白尿, 但加服羟氯喹后可消除肾损伤。microRNA-630 通过靶向 IgA 肾病中的 TLR4 调节扁桃腺中低糖基化 IgA1 的产生<sup>[48]</sup>。目前, 抑制 TLR/BAFF/APRIL 信号传导的药物在保护 IgAN 患者的肾功能及抗炎等方面显示出了巨大的潜力。Atacicept 可同时抑制 BAFF 和 APRIL 介导的 B 细胞类别转换, 以降低抗体水平, 在高危 IgAN 患者的肾脏保护和 Gd-IgA1 降低方面发挥了巨大的作用<sup>[42]</sup>。TLR7 或 TLR9 的激活促进小鼠和人中异常糖基化 IgA 的合成, 导致系膜 IgA 沉积和肾损伤, TLR7 和 TLR9 可能是 IgAN 的潜在治疗靶点<sup>[47]</sup>。靶向治疗作为治疗 IgAN 一种新的治疗方法, 虽然在临床试验中取得了一定的成果, 但仍需进一步研究开发, 尽早广泛应用于临床。

## 3 总结

综上所述, TLR 在 IgAN 的发生和发展过程中发挥着重要的作用。TLR 通过 MyD88 依赖型或非依赖型信号传导通路, 释放促炎细胞因子和 IFN- $\gamma$ , 诱导 Gd-IgA1 和 Gd-IgA1 免疫复合物生成并沉积于肾小球系膜区, 继而诱发系膜细胞增殖, 分泌各种炎症细胞因子及趋化因子, 损伤肾脏。目前, 研究具有预判、诊断和预后 IgAN 作用的无创性生物标志物, 以及以 TLR 为靶点的药物研究日益受到重视, 通过挖掘 TLR 在 IgAN 中的作用, 将为 IgAN 的诊治方面提供新的思路和手段。

### 参考文献:

- [1] ZHANG J J, MI Y M, ZHOU R W, et al. The TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B pathway is involved in sIgA-mediated IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2020, 33(6): 1251-1261.
- [2] SELVASKANDAN H, CHEUNG C K, MUTO M, et al. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(5): 577-588.
- [3] 白雅雯. 低糖基化 IgA1 在 IgA 肾病的发病机制[C]//第十一届全国中西医结合肾脏病学术会议论文汇编. 中国重庆: 中国中西医结合肾脏病专委会, 2010: 297.

- [4] 鲍梁培, 向少伟. IgA 肾病中西医结合治疗研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 595-599.
- [5] 王英明, 李建省, 闫燕顺, 等. IgA 肾病的机制研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(3): 586-589.
- [6] GESUALDO L, di LEO V, COPPO R. The mucosal immune system and IgA nephropathy[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 657-668.
- [7] 白雅雯, 麻春杰, 钱占红, 等. 湿热与 IgA 肾病黏膜免疫缺陷的相关性研究[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 34-36.
- [8] TORTAJADA A, GUTIERREZ E, PICKERING M C, et al. The role of complement in IgA nephropathy[J]. *Mol Immunol*, 2019, 114: 123-132.
- [9] 白雅雯, 麻春杰. 炎症因子在 IgA 肾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(3): 63-68.
- [10] 郑雪, 张守琳, 王致磊, 等. 相关信号通路在 IgA 肾病发病机制中的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 572-575.
- [11] 刘永, 李子健, 康佳佳, 等. Toll 样受体及其与病原微生物感染关系的研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2022, 54(6): 139-147.
- [12] 杨宏鹏, 张首国, 曹莹, 等. Toll 样受体相关疾病研究进展[J]. 科学技术与工程, 2022, 22(35): 15427-15435.
- [13] 李依峒, 鲁元, 王旭, 等. Toll 样受体家族在神经炎症性疾病中的作用机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(16): 1602-1607.
- [14] SAHOO B R. Structure of fish toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR)[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161: 1602-1617.
- [15] KIM Y M, BRINKMANN M M, PAQUET M E, et al. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes[J]. *Nature*, 2008, 452(7184): 234-238.
- [16] SASAI M, LINEHAN M M, IWASAKI A. Bifurcation of toll-like receptor 9 signaling by adaptor protein 3[J]. *Science*, 2010, 329(5998): 1530-1534.
- [17] KAWASAKI T, KAWAI T. Toll-like receptor signaling pathways[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 461.
- [18] BLASIUS A L, BEUTLER B. Intracellular toll-like receptors[J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 305-315.
- [19] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [20] MCCLURE R, MASSARI P. TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 386.
- [21] ZHANG Y C, LIU J, WANG C L, et al. Toll-like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672346.
- [22] MERTOWSKI S, LIPA P, MORAWSKA I, et al. Toll-like receptor as a potential biomarker in renal diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6712.
- [23] LIU Y, YANG M J, TANG X Q, et al. Characterization of a novel toll-like receptor 13 homologue from a marine fish *Nibealabiflora*, revealing its immunologic function as PRRs[J]. *Dev Comp Immunol*, 2023, 139: 104563.
- [24] 赖恒, 沈清. 黏膜免疫介导的 IgA 肾病发病机制及治疗[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(1): 92-95.
- [25] MAKITA Y, SUZUKI H, KANO T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 340-349.
- [26] 郝建波, 邢国兰. 天然免疫在 IgA 肾病中的作用研究进展[J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(4): 143-144.
- [27] 王纛, 汪国平, 李弼民. IgA 肾病大鼠肾组织中 Toll 样受体 4 的表达及意义[J]. 广东医学, 2015, 36(20): 3123-3126.
- [28] CHEN X W, PENG S N, ZENG H H, et al. Toll-like receptor 4 is involved in a protective effect of rhein on immunoglobulin A nephropathy[J]. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47(1): 27-33.
- [29] 刘雨田. 天然免疫在 IgA 肾病中的作用[D]. 延吉: 延边大学, 2012.
- [30] 林森钦, 黄智敏, 王芳, 等. BAFF 通过活化 Toll 样受体 4 参与 IgA 肾病的发病机制[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(6): 722-725.
- [31] 李优, 姜红, 李维. 羟氯喹对 IgA 肾病大鼠肾脏病理和 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(11): 997-1001.
- [32] SUZUKI H, SUZUKI Y, NARITA I, et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12): 2384-2395.
- [33] 朱亚凤. IgA 肾病患者 Toll 样受体 9 表达及激素干预的影响[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [34] WANG Y N, GAN T, QU S, et al. MTMR3 risk alleles enhance toll like receptor 9-induced IgA immunity in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(3): 562-576.
- [35] 李卫卫. TLR9 及 BAFF 在 IgA 肾病患者中的表达水平及其意义[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [36] 田慧芝. BAFF、April、TLR9 在 IgA 肾病患者外周血清中的表达水平及其意义的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [37] 朱小娟, 韩玫瑰, 张芳敏, 等. Toll 样受体 3 和 Toll 样受体 4 在原发性 IgA 肾病患者肾组织中的表达及意义[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(8): 738-741.
- [38] 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): e136965.
- [39] SAITO A, KOMATSUDA A, KAGA H, et al. Different expression patterns of toll-like receptor mRNAs in blood mononuclear cells of IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 240(3): 199-208.
- [40] 朱亚凤, 徐达良. 激素干预对 IgA 肾病患者 Toll 样受体 9 表达的影响[J]. 安徽医学, 2017, 38(1): 1-5.
- [41] CIFERSKA H, HONSOVA E, LODEREROVA A, et al. Does the renal expression of toll-like receptors play a role in patients with IgA nephropathy?[J]. *J Nephrol*, 2020, 33(2): 307-316.
- [42] DU Y T, CHENG T Z, LIU C X, et al. IgA nephropathy: current understanding and perspectives on pathogenesis and targeted treatment[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(2): 303.

- [43] MERTOWSKI S, GRYWALSKA E, GOSIK K, et al. TLR2 expression on select lymphocyte subsets as a new marker in glomerulonephritis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 541.
- [44] 张娟, 尚德静. Toll 样受体 4(TLR4)信号通路及其靶向药物的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(7): 657-662.
- [45] RAJASEKARAN A, JULIAN B A, RIZK D V. IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease[J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(2): 176-194.
- [46] STEFAN G, MIRCESCU G. Hydroxychloroquine in IgA nephropathy: a systematic review[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1520-1527.
- [47] LEE M, SUZUKI H, OGIWARA K, et al. The nucleotide-sensing toll-like receptor 9/toll-like receptor 7 system is a potential therapeutic target for IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(5): 943-955.
- [48] LIU C, YE M Y, YAN W Z, et al. microRNA-630 regulates underglycosylated IgA1 production in the tonsils by targeting TLR4 in IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 563699.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 郝艳君, 白雅雯. Toll 样受体家族在 IgA 肾病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(11): 66-71.

**Cite this article as:** HAO Y J, BAI Y W. Research progress of Toll like receptor family in IgA nephropathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(11): 66-71.