

综述

肠道菌群在IgA肾病发病与治疗中的作用研究进展

李郡如, 欧阳彦, 谢静远

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科, 上海 200025

[摘要] IgA肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是全球最常见的肾小球肾炎, 病理上以糖基化缺陷IgA1 (glycosylation-deficient IgA1, Gd-IgA1) 与其特异性抗体 (Gd-IgA1-IgG) 形成的免疫复合物在肾小球系膜区弥漫沉积为主要特征。尽管Gd-IgA1产生的原因和机制并不清楚, 但越来越多的研究发现, 产生Gd-IgA1的浆细胞主要来自肠道相关淋巴组织, 由此形成“肠肾轴”理论。随之的多项研究发现在IgAN患者与健康人群之间, 肠道菌群及其代谢物的组成存在明显差异。进一步研究发现肠道菌群可能参与IgAN发生和疾病进展, 且调节肠道微生物的多项干预措施, 如益生菌应用、粪便微生物群移植、调节肠道免疫等可用于IgAN的治疗; 其中口服布地奈德控释胶囊为靶向回肠末端的肠道局部激素治疗, 已被证实可以减少IgAN患者的尿蛋白水平并延缓肾衰。肠道菌群作为IgAN预防、诊断及治疗靶点具有广阔的前景, 需要进一步的研究。

[关键词] IgA肾病; 肠道菌群; 肠肾轴; 黏膜免疫; 治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.08.013 **[中图分类号]** R692.3 **[文献标志码]** A

Research progress in the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy

LI Junru, OUYANG Yan, XIE Jingyuan

Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] As the most common form of glomerulonephritis worldwide, IgA nephropathy (IgAN) is characterized by the diffuse deposition of immune complexes formed by glycosylation-deficient IgA1 (Gd-IgA1) and its specific antibodies (Gd-IgA1-IgG) in the glomerular mesangium. Although the mechanisms of Gd-IgA1 production are still unknown, there is accumulating evidence that Gd-IgA1-producing plasma cells are primarily derived from gut-associated lymphoid tissue, giving rise to the "gut-kidney axis" theory. Further research has discovered that gut microbiota may be involved in IgAN development and progression, and that several interventions to regulate gut microbiota, such as probiotics, fecal microbiota transplantation, and intestinal immunity modulation, may be used in the treatment of IgAN. In patients with IgAN, targeted-release formulation-budesonide has been shown to reduce urinary protein levels and delay kidney progression. Gut microbiota has promising potential as a preventive, diagnostic and therapeutic target for IgAN, and further research is needed.

[Key words] IgA nephropathy; intestinal microbiota; gut-kidney axis; intestinal mucosal immunity; therapeutics

IgA肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 于1968年由 BERGER 首次报道^[1]。该病是全球最常见的肾小球肾炎^[2], 在亚洲人中高发, 是青壮年发生终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要病因。

[基金项目] 国家自然科学基金重点国际 (地区) 合作研究项目 (82120108007); 国家自然科学基金 (82270739, 81870460, 81570598, 81370015, 81900656); 上海市2021年度“科技创新行动计划”优秀学术带头人计划 (21XD1402000); 上海市科委科技创新行动计划 (22140904000); 上海市临床重点专科 (shslczdzk02502); 上海申康医院发展中心“促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划” (SHDC2020CR6017); 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究项目 (YG2019ZDA18, YG2019QNA37); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152207)。

[作者简介] 李郡如 (1998—), 女, 博士生; 电子信箱: junruli0123@126.com。

[通信作者] 谢静远, 电子信箱: nephroxie@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China—Key International (Regional) Joint Research Program (82120108007); National Natural Science Foundation of China (82270739, 81870460, 81570598, 81370015, 81900656); Shanghai 2021 "Science and Technology Innovation Action Plan" Outstanding Academic Leaders Program (21XD1402000); Science and Technology Innovation Action Plan of Shanghai Science and Technology Committee (22140904000); Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdzk02502); Shanghai Shenkang Hospital Development Center "Three-year Action Plan for Promoting Clinical Skills and Clinical Innovation in Municipal Hospitals" (SHDC2020CR6017); Key Project of Medical Engineering Cross Research Fund for "Star of Jiao Tong University" of Shanghai Jiao Tong University (YG2019ZDA18, YG2019QNA37); Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20152207)。

[Corresponding Author] XIE Jingyuan, Email: nephroxie@163.com。

IgAN是一种病因不明的免疫复合物介导的肾小球肾炎,主流观点认为其发病机制为“四重打击”^[2]:IgAN患者循环中异常升高的糖基化缺陷IgA1(glycosylation-deficient IgA1, Gd-IgA1)是疾病发生的关键始动因素(打击1),疾病的发生还需Gd-IgA1激活机体免疫系统产生抗Gd-IgA1的特异性IgG抗体(打击2),Gd-IgA1与特异性IgG形成循环免疫复合物沉积于肾小球系膜区(打击3),引起补体活化最终导致肾脏炎症反应和组织损伤(打击4)。目前认为产生Gd-IgA1的浆细胞主要来源于肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT),特别是派尔集合淋巴结(Peyer's patches, PP)^[3],抗原通过T细胞依赖和非T细胞依赖机制影响B细胞的成熟和分化,B细胞激活因子(B cell activating factor, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferative inducing ligand, APRIL)参与T细胞依赖途径,促进B细胞成熟并分化为产生Gd-IgA1的浆细胞^[4]。研究^[5]发现循环Gd-IgA1不仅参与IgAN致病,且与疾病进展相关。IgAN尚缺乏公认的特异性治疗药物,针对导致Gd-IgA1异常增多的关键环节,可能为治疗IgAN带来新的策略^[6]。

IgA在肠道主要起防御作用,研究显示IgA可通过调控细菌基因表达、作用于特定共生菌定植等方式调节肠道菌群,亦有研究报道肠道菌群可影响IgA的产生^[7]。IgA与肠道菌群的相互作用已经被证实参与某些自身免疫性疾病的发生和进展,包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等^[8]。流行病学研究^[9]发现IBD患者中IgAN的发生率高,且合并IBD的IgAN患者更易进展到ESRD。IgAN的全基因组关联分析研究(genome-wide association study, GWAS)研究发现,IgAN与肠道黏膜免疫防御[defensins alpha (DEFA)等]和黏膜抵抗病原体感染[tumor necrosis factor superfamily member 13 (TNFSF13)等]相关基因常见变异相关,同时IgAN与IBD的易感基因存在交叉[caspase recruitment domain family member 9 (CARD9)等]^[10];这些遗传学发现提示肠道病变可能与IgAN的发病有关^[11]。免疫学研究发现IgAN患者黏膜来源IgA⁺记忆B细胞/浆细胞增多^[12],动物研究证实肠道黏膜淋巴组织是肾脏IgA的主要来源^[13]。此外口服布地奈德控释胶囊临床研究发现靶向回肠末端肠黏膜的糖皮质激素可以安全有效治疗具有高进展风险的

IgAN^[14],并潜在降低循环Gd-IgA1水平。这些发现提示致病性Gd-IgA1可能来源于肠道,靶向肠道黏膜炎症和肠道菌群紊乱的治疗可能可以用于治疗IgAN患者。因此,本文针对IgAN和肠道菌群的相关研究进展进行综述。

1 IgAN患者遗传背景与肠道菌群和肠道黏膜免疫相关

遗传背景及环境因素作用IgAN的重要性长期被忽视和低估,又被称为“缺失的环节(The Missing Link)”^[15]。2014年,KIRYLUK等^[10]发现风险等位基因的分布与地方性病原体(尤其是蠕虫)感染的地区分布存在高度一致性,提示IgAN相关基因变异可能是人类适应环境自然选择的结果。IgAN易感位点部分与IBD风险直接相关(CARD9等),部分编码参与维护肠道黏膜屏障及调节黏膜免疫反应的蛋白质(DEFA、TNFSF13等)^[10],以上发现提示肠道黏膜防御相关分子遗传变异可能与IgAN的发病有关。

2021年HE等^[16]在NHGRI GWAS Catalog数据库中,以“gut microbiome”为关键词检索,纳入175个与肠道菌群相关遗传位点($P < 1.00 \times 10^{-6}$)。对1 511名IgAN患者和4 469名健康人进行基因分型和关联分析,发现9个遗传位点与IgAN相关。作者进一步通过16s rRNA基因测序,在119名IgAN患者和45名健康人中对候选微生物进行验证。结果发现lysozyme like 1 (LYZL1)的风险基因型rs1889714-AA/AG不仅与戴阿利斯特菌属的丰度下降有关而且与血清Gd-IgA1升高相关。该研究提示IgAN患者的肠道微生物群受宿主遗传影响。

2 IgAN患者肠道微生物的组成及其代谢物

迄今已有多项针对IgAN患者的肠道微生物的研究^[17]。2022年LIANG等^[18]采取宏基因组测序技术,对20名IgAN患者及20名健康对照组进行测序,发现在种水平,平常拟杆菌和普通拟杆菌在IgAN患者中含量较高,而粪便普雷沃菌和腐烂别样杆菌在健康对照组中含量较高,但均未达到统计学显著差异水平。一篇荟萃分析纳入2021年以前的11项相关研究

的652名参与者进行分析^[19],发现IgAN患者和健康人之间存在明显的微生物差异。其中4项研究结果显示IgAN患者的志贺埃希菌属增加,瘤胃球菌科下降;3项研究发现IgAN患者双歧杆菌属、梭菌属、毛螺菌科、罗斯拜瑞菌属、普雷沃菌属下降。对其中能够获取菌群详细信息的4项研究进行定量分析发现,IgAN患者较健康人链球菌和副普雷沃菌属的丰度较高,而梭状链杆菌属的丰度较低。DE ANGELIS等^[20]研究不同进展风险IgAN患者与健康人的肠道菌群差异,分别检测非进展型、进展型IgAN患者以及健康对照者的粪便微生物群、粪便和尿液代谢组学,发现进展型IgAN患者的微生物多样性最低,进展型IgAN患者肠道菌群组成与其他组相比也存在明显差异——链球菌科、真杆菌科、产碱菌科、肠杆菌科、红蜻菌科增加,乳杆菌科、拟杆菌科、双歧杆菌科均减少。进一步研究发现,肠道菌群变化可能影响IgAN的治疗效果。ZHAO等^[21]对未经治疗的IgAN患者及健康对照组行16sRNA测序,发现志贺埃希氏菌属在IgAN患者中显著增加;患者接受免疫抑制治疗(皮质类固醇联合环磷酰胺或皮质类固醇联合霉酚酸酯)后继续随访6个月并再行测序,其中达到临床缓解(尿蛋白下降至少于0.2 g/d,肾功能维持稳定)的患者志贺埃希菌属相较治疗前显著下降。志贺埃希菌属由埃希菌属和志贺菌属组成(因为两种属16s基因序列无法区分)。志贺埃希菌属影响IgAN起病、进展及治疗的具体机制仍需后续研究来阐明。

此外,肠道菌群代谢物作为菌群的产物,也是宿主代谢反应的信号分子和底物,维持宿主正常生理活动。既往研究对IgAN患者肠道代谢物进行了分析。WU等^[22]最新的研究指出IgAN患者的肠道脂肪酸水平明显下降,特别是不饱和脂肪酸。SALLUSTIO等^[12]研究分析IgAN患者肠道菌群代谢物与黏膜免疫的关系,发现5种特定的微生物群代谢物(对特辛基苯酚、对叔丁基苯酚、甲基新戊基邻苯二甲酸、十六烷基酯苯甲酸和吡喃酮A)与IgAN患者的血清中BAFF水平增加正相关。BAFF是B细胞成熟和分化的关键生存因子,研究发现IgAN患者中血清BAFF水平升高与IgAN患者Gd-IgA1水平、蛋白尿和肾功能减退均存在关联^[23]。上述研究提示肠道代谢物可能通过影响Gd-IgA1产生,从而在IgAN发病机制中起关键作用。

3 实验动物模型提示肠道菌群和IgAN相互作用

动物研究发现肠道菌群可能参与IgAN的致病过程^[24]。BAFF转基因(BAFF-transgenic, BAFF-Tg)小鼠血清BAFF和IgA水平均明显升高。MCCARTHY等^[25]发现,BAFF-Tg小鼠在共生菌群组合定植条件下,才会出现IgAN的表型。该研究发现在无菌条件下饲养小鼠无IgAN表型,在共生菌群定植的情况下,小鼠出现共生菌反应性IgA抗体以及包括低糖基化多聚体IgA、蛋白尿和IgA肾脏沉积等与人类IgAN类似的疾病表型。此外,在IgAN大鼠模型中亦可见肠道黏膜和肠道菌群的改变^[26]。研究者利用Sprague-Dawley大鼠通过牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)、四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)构建IgAN模型。研究者发现模型组大鼠肠道通透性标志物二胺氧化酶和D-乳酸增加,末端回肠检测到与肠道屏障相关的紧密连接蛋白zonula occludens-1和occludin表达下降,对回肠远端粪便的肠道微生物测序发现瘤胃球菌属的丰度增加,这种增加与肠道屏障蛋白的表达负相关,肠道通透性增加、肠道紧密连接蛋白表达下降和肠道菌群失调均提示IgAN模型大鼠肠道屏障受损。在实验动物IgAN模型中,异常IgA的产生和致病与肠道微生物群有关,提示肠道菌群可能参与IgAN致病。

4 基于肠道菌群治疗IgAN的策略

目前,研究者试图通过多种调节肠道菌群的治疗手段来达到治疗IgAN的效果^[27]。例如,益生菌(probiotic)直接增加肠道内健康微生物的数量;粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)将捐赠者的粪便样本转移到患者的胃肠道中,重置患者肠道菌群,恢复正常的胃肠道微生物。

4.1 益生菌应用

QIN小组的研究应用双歧杆菌为主的益生菌改善了IgAN模型小鼠的临床表现^[28]。这项研究首先发现IgAN患者双歧杆菌水平明显下降,这种下降与蛋白尿和血尿水平负相关。研究者利用C57BL/6小鼠通过BSA、CCl₄和LPS构建IgAN模型,模型组小鼠双歧

杆菌水平也明显下降。基于上述双歧杆菌的下降,研究者使用含有双歧杆菌的益生菌喂食小鼠,发现益生菌可以明显改善肠道菌群失调,显著降低尿蛋白/肌酐比(urine protein creatinine ratio, uPCR)。

4.2 粪便微生物群移植

FMT可以增加肠道菌群多样性,已被临床用于复发性艰难梭菌感染的治疗^[29]。LAURIERO等^[30]研究利用健康对照组、非进展期和进展期IgAN患者的粪便证实了FMT可以增强 α 1KICD89Tg小鼠肾脏表型和炎症。 α 1KICD89Tg小鼠模型表达嵌合型IgA1(人的 α 1重链与小鼠轻链)和人的CD89受体,能够自发形成IgAN,小鼠肾脏出现人类IgA1和小鼠C3沉积,并出现血尿和蛋白尿。一方面,来自进展期疾病患者的微生物群能够诱导小鼠血清BAFF水平的增加,且与肾脏炎症有关;另一方面,来自健康人的微生物群能够在灌胃后降低小鼠尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin-creatinine ratio, ACR),减轻肾脏的炎症。2021年ZHAO等^[31]报告了2名免疫抑制治疗失败的女性IgAN患者接受了粪便微生物群移植,发现接受FMT的患者临床症状部分缓解且与肠道微生物群的多样性增加有关。2022年ZHI等^[32]报告了另1例患者接受了粪便微生物群移植,这名患者尿蛋白明显下降,宏基因组测序分析患者治疗前后的肠道菌群,发现患者用药后菌群多样性增加。目前我国正在进行一项FMT治疗标准疗法无效IgAN的干预性研究(临床试验NCT03633864),阶段性结果尚未发表,期待相应结果。

4.3 布地奈德控释胶囊治疗

靶向肠道免疫的布地奈德控释胶囊(targeted-release budesonide)可将药物输送到回肠远端和结肠近端(主要为派尔集合淋巴结部位)释放,在肠道局部发挥抗炎及免疫抑制的作用,从而减少Gd-IgA1产生,达到治疗IgAN的作用^[33]。今年发表的3期临床试验(NefigArd, A部分)使用16 mg/d的Nefecon治疗199名IgA肾病患者9个月并观察3个月,结果显示9个月时,Nefecon治疗组的尿蛋白肌酐比(uPCR)比安慰剂组下降了27%,且患者对药物耐受性良好,无严重感染发生^[34]。目前我国海南博鳌先行区批准了该药物的早期准入计划。

4.4 其他

包括抗生素和饮食等其他调节肠道菌群的治疗方案也在临床前研究显示初步疗效。MONTEIRO等的研究对4周龄 α 1KICD89Tg小鼠应用广谱抗生素方案(万古霉素/阿莫西林/新霉素/甲硝唑)治疗,发现小鼠蛋白尿和系膜IgA的沉积被消除^[35]。该作者另一项研究发现口服抗生素利福昔明也能够降低 α 1KICD89Tg小鼠尿蛋白与肌酐的比率、血清和肾组织中IgA1复合物的水平^[36]。麸质(gluten)是一种存在于小麦、大麦、黑麦和含谷蛋白燕麦中的蛋白质,研究者发现对 α 1KICD89Tg小鼠应用无麸质饮食可防止IgA沉积和肾小球损伤的发生,提示无麸质饮食对IgA肾病也可能具有潜在疗效^[37]。

5 展望

越来越多的证据显示,肠道免疫在IgAN的发生和发展中可能起重要的作用,而肠道菌群可能通过调节肠道免疫影响IgAN患者的起病、对治疗的反应及预后。一些临床及临床前数据初步显示了靶向肠道菌群治疗策略的有效性,而布地奈德控释片临床2期和3期的结果亦有力证明靶向肠道治疗IgAN的可行性。肠道菌群作为IgAN预防、诊断及治疗的靶点具有广阔的前景,需要在这方面加大研究力度,探索安全有效的治疗策略和方法。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

李郡如负责文献检索和论文写作;欧阳彦、谢静远参与选题设计;欧阳彦、谢静远参与论文修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

The study information was retrieved by LI Junru. The topic selection and design was carried out by OUYANG Yan and XIE Jingyuan. The manuscript was revised by OUYANG Yan and XIE Jingyuan. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-05-03
- Accepted: 2023-07-25
- Published online: 2023-08-28



参·考·文·献

- [1] BERGER J, HINGLAIS N. Intercapillary deposits of IgA-IgG[J]. *J Urol Nephrol (Paris)*, 1968, 74(9): 694-695.
- [2] PATRAPORNISUT P, AVILA-CASADO C, REICH H N. IgA nephropathy: core curriculum 2021[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(3): 429-441.
- [3] GESUALDO L, DI LEO V, COPPO R. The mucosal immune system and IgA nephropathy[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 657-668.
- [4] ISHO B, FLORESCU A, WANG A A, et al. Fantastic IgA plasma cells and where to find them[J]. *Immunol Rev*, 2021, 303(1): 119-137.
- [5] OHYAMA Y, RENFROW M B, NOVAK J, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy: what we know and what we don't know[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3467.
- [6] FLOEGE J, RAUEN T, TANG S C W. Current treatment of IgA nephropathy[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 717-728.
- [7] YANG Y, PALM N W. Immunoglobulin A and the microbiome[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 56: 89-96.
- [8] SHAPIRO J M, DE ZOETE M R, PALM N W, et al. Immunoglobulin A targets a unique subset of the microbiota in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(1): 83-93. e3.
- [9] REHNBERG J, SYMRENG A, LUDVIGSSON J F, et al. Inflammatory bowel disease is more common in patients with IgA nephropathy and predicts progression of ESKD: a Swedish population-based cohort study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(2): 411-423.
- [10] KIRYLK K, LI Y F, 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.
- [11] MONTEIRO R C, BERTHELOT L. Role of gut-kidney axis in renal diseases and IgA nephropathy[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(6): 565-571.
- [12] SALLUSTIO F, CURCI C, CHAOL N, et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A⁺B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1765.
- [13] KANO T, SUZUKI H, MAKITA Y, et al. Nasal-associated lymphoid tissue is the major induction site for nephritogenic IgA in murine IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(2): 364-376.
- [14] FELLSTRÖM B C, BARRATT J, COOK H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10084): 2117-2127.
- [15] SALLUSTIO F, CURCI C, DI LEO V, et al. A new vision of IgA nephropathy: the missing link[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 189.
- [16] HE J W, ZHOU X J, LI Y F, et al. Associations of genetic variants contributing to gut microbiota composition in immunoglobulin A nephropathy[J]. *mSystems*, 2021, 6(1): e00819-e00820.
- [17] MONTEIRO R C, RAFEH D, GLEESON P J. Is there a role for gut microbiome dysbiosis in IgA nephropathy? [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(4): 683.
- [18] LIANG X L, ZHANG S M, ZHANG D F, et al. Metagenomics-based systematic analysis reveals that gut microbiota Gd-IgA1-associated enzymes may play a key role in IgA nephropathy[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 970723.
- [19] HAN S S, SHANG L, LU Y, et al. Gut microbiome characteristics in IgA nephropathy: qualitative and quantitative analysis from observational studies[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 904401.
- [20] 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.
- [21] ZHAO J, BAI M, NING X X, et al. Expansion of *Escherichia-shigella* in gut is associated with the onset and response to immunosuppressive therapy of IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(12): 2276-2292.
- [22] WU H W, TANG D E, YUN M H, et al. Metabolic dysfunctions of intestinal fatty acids and tryptophan reveal immuno-inflammatory response activation in IgA nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 811526.
- [23] 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.
- [24] MONTEIRO R C, SUZUKI Y. Are there animal models of IgA nephropathy?[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 639-648.
- [25] MCCARTHY D D, KUJAWA J, WILSON C, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 3991-4002.
- [26] ZHOU N, SHEN Y, FAN L R, et al. The characteristics of intestinal-barrier damage in rats with IgA nephropathy[J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(3): 168-176.
- [27] WANG Y, TIAN L L, SUN L, et al. Gut microbes in immunoglobulin A nephropathy and their potential therapeutic applications[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 823267.
- [28] TAN J X, DONG L Q, JIANG Z, et al. Probiotics ameliorate IgA nephropathy by improving gut dysbiosis and blunting NLRP3 signaling[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 382.
- [29] ANTUSHEVICH H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503: 90-98.
- [30] LAURIERO G, ABBAD L, VACCA M, et al. Fecal microbiota transplantation modulates renal phenotype in the humanized mouse model of IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 694787.
- [31] ZHAO J, BAI M, YANG X X, et al. Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 928-933.
- [32] ZHI W Q, SONG W Z, ABDI SAED Y, et al. Fecal capsule as a therapeutic strategy in IgA nephropathy: a brief report[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 914250.
- [33] BARRATT J, LAFAYETTE R A, ROVIN B H, et al. Budesonide delayed-release capsules to reduce proteinuria in adults with primary immunoglobulin A nephropathy[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(7): 699-710.
- [34] BARRATT J, LAFAYETTE R, KRISTENSEN J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(2): 391-402.
- [35] CHEMOUNY J M, GLEESON P J, ABBAD L, et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(7): 1135-1144.
- [36] DI LEO V, GLEESON P J, SALLUSTIO F, et al. Rifaximin as a potential treatment for IgA nephropathy in a humanized mice model[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(4): 309.
- [37] PAPISTA C, LECHNER S, BEN MKADDEM S, et al. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(2): 276-285.

[本文编辑] 邵碧云