



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.002>

· 综述与讲座 ·

IgA 肾病免疫学机制新认识

甘言刚 杨琼琼

【摘要】 IgA 肾病(IgAN)是目前全球范围内最常见的原发性肾小球肾炎。几乎所有患者在预期寿命内可能发展为终末期肾病。IgAN 主要表现为糖基化缺失的 IgA1 及其免疫复合物在肾小球系膜区沉积,进而引起补体激活及炎症从而导致肾损伤。免疫系统调节异常在该疾病发生发展中起重要作用。近年来研究揭示了黏膜免疫及免疫细胞调节异常在 IgAN 中的作用。这些研究为揭示 IgAN 发病的免疫学机制,探索 IgAN 新的诊断治疗靶点奠定了基础。本文就目前 IgAN 免疫学机制研究进展作一综述。

【关键词】 IgA 肾病; 半乳糖缺乏 IgA1; 免疫系统; 发病机制

【中图分类号】 R692.3 **【文献标识码】** A

IgA 肾病(IgAN)是全球最常见的原发性肾小球肾炎,表现为肾小球系膜区 IgA 或 IgA 为主的沉积^[1]。相关研究发现几乎所有 IgAN 患者可能在预期寿命内进展到终末期肾病(ESRD)^[2]。IgAN 患者存在免疫系统紊乱及调节异常^[3]。全基因组关联分析(GWAS)等遗传学研究表明,IgAN 患者存在抗原呈递[如主要组织相容性复合体(MHC)]、补体系统[如补体因子 H(CFH)、CFH 相关蛋白(CFHR)3-1、整合素 α M(ITGAM)-整合素 α X(ITGAX)]和黏膜免疫[如 α 防御素(DEFB)、胱天蛋白酶募集域蛋白 9(CARD9)、鸟嘌呤核苷酸交换因子(Vav3)]相关单核苷酸多态性改变^[4-7]。目前 IgAN 的发病机制尚不完全明确,比较公认的是“四重打击”学说^[8]:(1)IgA1 糖基化异常 IgAN 患者循环中半乳糖缺陷型 IgA1(Gd-IgA1)的水平增多^[9]。(2)自身免疫反应被激活产生 Gd-IgA1 抗体,包括 IgG 或 IgA1,主要为 IgG^[10]。(3)升高的 Gd-IgA1 与其抗聚糖抗体 IgG 或 IgA 形成免疫复合物共同沉积于肾脏系膜区。(4)免疫复合物激活补体及炎症通路,最终导致肾脏损伤。

然而,在健康人体内也发现循环中 Gd-IgA1 的存在,其本身并不足以引起 IgAN^[11]。其他疾病导致的 ESRD 患者接受来自亚临床表现为 IgAN 患者的肾脏几周后,移植肾局部沉积的 IgA 会消失^[12]。以上研究表明 IgAN 是全身性多因素参与的疾病,还存在其他未知导致疾病发生的因素。近年来随着研究深入,发

现黏膜免疫、免疫细胞激活及补体在 IgAN 中起重要作用,为相关治疗药物及特异性靶向治疗方法的研发提供了坚实的基础。在此,我们将回顾近年来在 IgAN 中的免疫学进展,为进一步深入探讨 IgAN 发生发展机制奠定基础。

一、黏膜免疫与 IgAN

黏膜免疫系统是由分布于胃肠道、呼吸道、泌尿道和乳腺黏膜内等的淋巴组织组成,占据了机体淋巴组织的大部分,是机体最大的免疫防御系统。近年来研究发现 IgAN 可能与黏膜免疫系统的异常激活及慢性炎症相关,IgAN 患者黏膜感染时可出现血尿、蛋白尿加重^[13]。GWAS 基因关联研究结果显示,多个 IgAN 易感基因与维持正常肠道黏膜免疫有关,并且 IgAN 与炎症性肠病存在共同的易感基因^[14]。黏膜相关淋巴组织(MALT)主要包括肠道相关淋巴组织(GALT)、鼻咽相关淋巴组织(NALT)和支气管黏膜相关淋巴组织(BALT)^[15]。特定病原体导致的黏膜长期感染及肠道微生物群的改变可能是 MALT 激活导致 IgAN 的原因^[16]。IgAN 患者中 I 型幽门螺杆菌的感染率更高,并与其肾功能、Gd-IgA1 水平相关,在小鼠中也发现金黄色葡萄球菌可诱导小鼠 IgAN 样改变^[17-18]。肠道黏膜感染可通过 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)依赖及非 T 细胞依赖的途径激活 Peyer 淋巴结内的原始 B 淋巴细胞(简称 B 细胞),并转换成为 IgA1⁺浆细胞产生大量 IgA1^[19]。IgAN 患者黏膜活化的 IgA⁺记忆 B 细胞和浆细胞(CCR9⁺Int β 7⁺细胞)占比更高^[20]。布地奈德迟释胶囊可靶向回肠末端的黏膜 B 细胞(包括派尔集合

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270743)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院肾内科 中山大学孙逸仙纪念医院医学研究中心

通讯作者:杨琼琼,E-mail:yangqq@mail.sysu.edu.cn

淋巴结),减少 IgAN 患者 Gd-IgA1 的产生,从而减少尿蛋白,延缓肾功能进展^[21]。

肠道微生物群对免疫稳态具有重要的作用,影响淋巴组织的分化和成熟及先天性免疫和适应性免疫的功能^[22]。IgAN 患者粪便双歧杆菌种类减少而志贺菌种比例更高,并且与更严重的血尿和蛋白尿水平相关^[23-24]。在小鼠中共生微生物菌群的改变可引起 IgA 分泌增加^[25],而通过补充益生菌,可改善 IgAN 小鼠肠道微生物环境,抑制 NLRP3/ASC/半胱天冬酶 1 信号通路,降低 IgAN 小鼠蛋白尿水平^[26]。IgAN 患者肠道黏膜通透性更高,肠道微生物可通过紧密连接、分泌抗菌产物、调节粘蛋白基因参与维持肠道黏膜屏障。肠道微生物菌群可通过 T 细胞依赖和非依赖途径使幼稚 B 细胞向分泌 IgA 细胞转换^[27]。B 细胞活化因子(BAFF)过表达的小鼠血清异常糖基化的 IgA、沉积物水平升高,但是在没有肠道微生物菌群的小鼠中,并没有异常糖基化 IgA 的沉积,因此共生菌群对 IgAN 的发生至关重要^[28]。通过改变肠道微生物群种类,粪菌移植可能是 IgAN 的潜在治疗方法。

二、B 细胞与 IgAN

IgAN 患者肾脏系膜区存在 Gd-IgA1 及其免疫复合物沉积。相关研究显示 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 水平与患者估算的肾小球滤过率(eGFR)下降相关^[29]。Gd-IgA1 主要由分泌抗体的 B 细胞或浆细胞产生^[30]。我们前期利用单细胞转录组测序研究发现 IgAN 患者 B 细胞出现亚群改变,差异基因中 B 细胞激活相关基因表达升高^[31]。BAFF 促进 B 细胞和浆细胞的存活、发育及成熟,增加 Gd-IgA1 及其抗体的产生,导致肾损伤^[32]。BAFF 过表达小鼠表现出血清 IgA 水平升高,肾组织系膜区出现 IgA 沉积等 IgAN 表型^[28]。相关研究发现 IgAN 患者增殖诱导配体(APRIL)水平升高且与 Gd-IgA1 水平、尿蛋白及肾功能下降相关^[33]。APRIL 在 IgAN 患者血浆中表达升高,靶向 APRIL 可减少 IgAN 小鼠血清 IgA 水平,使肾脏 IgA 免疫复合物沉积明显减少^[34]。Atacicept 可显著降低 IgAN 患者蛋白尿水平,稳定 eGFR 并降低血清 IgG、IgM、IgA、Gd-IgA 水平^[35]。目前,正在开展更大临床样本 II b 期研究验证上述结果(ORIGIN 研究,NCT04716231)。一项我国 II 期临床研究证实 Telitacipt 可使 IgAN 患者蛋白尿减少 50%,eGFR 保持稳定且没有显著安全性问题^[36]。Atacicept 和 Telitacipt 的作用机制基本相同,均是阻断 APRIL 和 BAFF。此外,一项比较利妥昔单抗与常规疗法治疗 IgAN 的随机对照试验显示,利妥昔单抗治疗不能显著改善 IgAN 患者的肾功能和降低蛋白尿,且两组

间血清 Gd-IgA1 和抗 Gd-IgA1 抗体水平比较均无差异^[37]。黏膜驻留 B 细胞可自我更新,不需要从血液、淋巴组织及骨髓中迁移 CD20⁺ B 细胞来补充^[38]。研究发现在接受利妥昔单抗治疗的患者中,黏膜来源的 CD20⁻CD19⁺CD27^{high} IgA 分泌细胞仍稳定存在^[39]。因此,利妥昔单抗治疗 IgAN 缺乏疗效的原因可能是无法清除产生抗体的浆细胞及其对黏膜 B 细胞清除作用较弱。在一项针对 8 例 IgAN 患者的单中心开放标签研究中,应用硼替佐米后有 3 例患者的蛋白尿完全缓解^[40]。靶向浆细胞可能是 IgAN 潜在的治疗方法。Felzartamab 是一种全人源化 IgG1 单克隆抗体,可靶向 CD38⁺浆细胞。目前正在开展的 II 期临床试验(NCT05065970)验证其在 IgAN 中的作用。

有研究发现 IgAN 患者 Toll 样受体(TLR)9 表达升高,TLR9 可诱导黏膜 B 细胞向分泌 IgA 的浆细胞转换^[41]。激活 TLR9 可通过 APRIL 及 IL-6 信号通路导致 Gd-IgA1 产生增加^[42]。TLR9/TLR7-MyD88-核转录因子(NF)- κ B 通路可诱导促炎细胞因子水平升高,并促进异常糖基化 IgA 的合成最终导致肾小球炎症。羟氯喹可以通过防止 TLR9/TLR7 与配体结合并抑制下游信号来抑制异常糖基化 IgA 的合成^[43]。一项双盲、随机、安慰剂对照的临床试验结果显示羟氯喹加肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂(RAASi)组较单 RAASi 组治疗 6 个月后能显著降低 IgAN 患者的蛋白尿,且无不良反应^[44]。2021 年改善全球肾脏疾病预后组织指南推荐羟氯喹用于支持治疗后仍有高进展风险的中国 IgAN 患者^[45]。

三、T 细胞与 IgAN

辅助性 T 细胞(Th)极化失衡在炎症性疾病和自身免疫性疾病中起着重要作用^[46-47]。幼稚 CD4⁺T 细胞在抗原-主要组织相容性复合体分子刺激下进行克隆扩增,分化为特异性效应 Th,包括 Th1、Th2、Th17、滤泡 Th(Tfh)和调节性 T 细胞(Treg)^[48]。Th 对于浆细胞和记忆 B 细胞的发育起着重要作用。IgAN 患者 Th2 及 IL-4 比例增加^[49],Th2 相关细胞因子与 Gd-IgA1 水平呈正相关^[50]。与健康对照组相比,IgAN 患者 Th17 细胞及血清中 Th17 细胞因子 IL-17A 和 IL-21 水平均升高^[51],IL-17A 水平与蛋白尿呈正相关^[52]。Tfh 通过细胞表面分子 CD40L、可诱导共刺激分子(ICOS)及分泌细胞因子 IL-21 促进 B 细胞增殖和分化^[53-54]。与健康对照组相比,IgAN 患者循环 Tfh 细胞百分比增加,血清中 IL-2、IL-4、IL-10、IFN- γ 、IL-17A 和 IL-21 水平均升高。Tfh 细胞百分比与 eGFR 呈负相关,但与 Gd-IgA1 和蛋白尿呈正相关^[49]。近期基于单细胞转录组

测序研究结果发现, IgAN 患者外周血单个核细胞中 Tfh 细胞比例增加, Tfh 细胞可通过激活 B 细胞促进 IgAN 肾病的发生发展^[55]。Treg 可抑制机体免疫反应过度激活, IgAN 患者表现为 Treg 数量和功能异常, 其体内 Treg 数量与健康对照组相比下调^[56], 且与 IgAN 患者炎症因子、尿蛋白水平呈反比, 与 eGFR 呈正比^[57]。功能上 IgAN 患者 Treg 转化生长因子(TGF)- β_1 和 FoxP3 基因 mRNA 表达降低^[58]。在 IgAN 小鼠模型中促进 Treg 细胞分化可减少 IgAN 小鼠肾脏系膜 IgA 沉积并降低蛋白尿水平^[59]。此外, IgAN 肾脏单细胞转录组测序发现, IgAN 肾脏 CD8⁺ T 细胞免疫耗竭相关基因表达增强, 细胞毒性相关基因表达减弱, 进一步提示 IgAN 患者肾脏中 T 细胞功能异常^[60]。综上, T 细胞功能异常可促进 IgAN 中 B 细胞激活分化导致 Gd-IgA1 产生增加, T 细胞可能是 IgAN 潜在的治疗靶点。

四、补体系统与 IgAN

补体系统是先天免疫的重要组成部分。补体以无生物活性的形式存在于血循环和体液中, 需要激活才能产生生物活性。触发补体的经典途径、替代途径或凝集素途径将导致补体瀑布的核心成分 C3 激活, 随之激活补体的末端序列, 产生膜攻击复合物(MAC)直接溶解病原体或受损的自身细胞^[61]。在 IgAN 患者的肾脏活检中发现替代途径的成分如 C3 (90%)、CFH (30%~90%)、备解素(75%~100%)及 CFHR 等调节因子^[62]。肾小球 C3 沉积与 IgAN 的进展相关^[63]。补体因子 H 主要对补体 C3 激活起负性调控的作用, 而 CFHR 可竞争 H 因子与 C3b 结合的位点。与健康人相比, IgAN 患者中 CFHR 水平较高, 且与 eGFR 呈负相关^[64]。GWAS 研究发现, CFHR1 和 CFHR3 缺失及少见的 CFHR5 变异在 IgAN 易感性方面发挥作用, 这些基因编码 CFHR-3 和 CFHR-1^[65]。B 因子是 C3 转化酶的活性成分, B 细胞因子的抑制剂 Iptacopan 可通过抑制 B 因子从而抑制替代途径。一项多中心的 III 期临床研究发现, Iptacopan 可抑制补体替代途径, 减少 IgAN 患者的蛋白尿水平^[66]。

凝集素途径通过甘露聚糖结合凝集素(MBL)、集素 11 (CL-K1) 和纤维胶凝蛋白(L-ficolin) 启动, 继而激活 MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MASP), 从而促进 C3 转化酶形成。MASP 包括 MASP-1、MASP-2、MASP-3, 均参与 C3 转化酶形成。在 IgAN 患者的肾脏活检中发现 MBL 和 ficolin 共沉积的 IgAN 表现出更严重的系膜细胞、毛细血管增生、间质浸润及更明显的蛋白尿^[67]。同时与健康对照组相比, IgAN 患者血清中 MASP-1、MBL 更高, 而 MASP-3 更低^[68]。Narsoplimab 是首个人

源化 MASP-2 单克隆抗体, 发现在 IgAN 高危进展的患者中, 可减少尿蛋白水平和稳定肾功能^[69]。无论是替代途径还是凝集素途径, 最终均形成 MAC。在肾小球中 MAC 沉积与 IgAN 患者的肾小球硬化、肾小管萎缩及间质炎症程度均呈正相关^[70]。近年来, 有研究报告, 抗 C5 单克隆抗体 Eculizumab 对肾移植后复发性新月体 IgAN 有良好的治疗效果^[71]。一项病例报告结果显示 Eculizumab 只能暂时延缓肾功能下降, 停药后易复发^[72]。未来尚需更多研究探讨 Eculizumab 在 IgAN 中的作用及机制。

五、总结

综上所述, 近年来对 IgAN 机制的深入研究揭示了黏膜免疫、B 细胞、T 细胞和补体系统等多个免疫学因素在 IgAN 发病和进展中的重要作用。针对这些因素的治疗靶点有望为 IgAN 的治疗提供新思路。随着单细胞测序技术的发展, 我们可以进一步探索 IgAN 的核心免疫细胞亚群, 寻找潜在的生物学标志物, 为监测疾病进展和探讨新的治疗靶点奠定基础, 进一步推进我们对 IgAN 免疫机制的认识。

参 考 文 献

- [1] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(3): 429-441.
- [2] Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(6): 727-738.
- [3] Gentile M, Sanchez-Russo L, Riella LV, et al. Immune abnormalities in IgA nephropathy[J]. Clin Kidney J, 2023, 16(7): 1059-1070.
- [4] Zhang YM, Zhou XJ, Zhang H, et al. What Genetics Tells Us About the Pathogenesis of IgA Nephropathy: The Role of Immune Factors and Infection[J]. Kidney Int Rep, 2017, 2(3): 318-331.
- [5] Shi D, Zhong Z, Wang M, et al. Identification of susceptibility locus shared by IgA nephropathy and inflammatory bowel disease in a Chinese Han population[J]. J Hum Genet, 2020, 65(3): 241-249.
- [6] Sanchez-Rodriguez E, Southard CT, Kiryluk K. GWAS-Based Discoveries in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy, and Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(3): 458-466.
- [7] Yu XQ, Li M, Zhang H, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy[J]. Nat Genet, 2011, 44(2): 178-182.
- [8] Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(5): 763-777.
- [9] Tanaka M, Seki G, Someya T, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011: 470803.
- [10] Placzek WJ, Yanagawa H, Makita Y, et al. Serum galactose-deficient-IgA1 and IgG autoantibodies correlate in patients with IgA nephropathy[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190967.
- [11] Takahashi K, Smith AD, Poulsen K, et al. Naturally occurring structural isomers in serum IgA1 o-glycosylation[J]. J Proteome Res, 2012, 11(2): 692-702.
- [12] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4): 677-686.
- [13] Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(3): 147-156.
- [14] 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.
- [15] Yang X, Zhu A, Meng H. Tonsillar immunology in IgA nephropathy[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(7): 153007.
- [16] Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections[J]. J Nephrol, 2016, 29(4): 463-468.
- [17] Liu XZ, Zhang YM, Jia NY, et al. Helicobacter pylori infection is associated with elevated galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy[J]. Renal failure, 2020, 42(1): 539-546.
- [18] Sharmin S, Shimizu Y, Hagiwara M, et al. Staphylococcus aureus anti-

- gens induce IgA-type glomerulonephritis in Balb/c mice[J]. *J Nephrol*, 2004, 17(4):504-511.
- [19] Spencer J, Sollid LM. The human intestinal B-cell response[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(5):1113-1124.
 - [20] Sallustio F, Curci C, Chaou 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(3):452-464.
 - [21] Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10405):859-870.
 - [22] Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(3):360-366.
 - [23] De Angelis M, Montemurro E, Piccolo M, et al. Microbiota and metabolism associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN)[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99006.
 - [24] Zhong Z, Tan J, Tan L, et al. Modifications of gut microbiota are associated with the severity of IgA nephropathy in the Chinese population[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B):107085.
 - [25] Aguilera M, Cerdà-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice[J]. *Gut microbes*, 2015, 6(1):10-23.
 - [26] Tan J, Dong L, Jiang Z, et al. Probiotics ameliorate IgA nephropathy by improving gut dysbiosis and blunting NLRP3 signaling[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):382.
 - [27] He JW, Zhou XJ, Lv JC, et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies[J]. *Theranostics*, 2020, 10(25):11462-11478.
 - [28] McCarthy DD, 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.
 - [29] Irabu H, Shimizu M, Kaneko S, et al. Clinical Significance of Serum Galactose-Deficient IgA1 Level in Children with IgA Nephropathy[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020:4284379.
 - [30] Lundberg S, Westergren E, Smolander J, et al. B cell-depleting therapy with rituximab or ofatumumab in immunoglobulin A nephropathy or vasculitis with nephritis[J]. *Clin Kidney J*, 2017, 10(1):20-26.
 - [31] Zeng H, Wang L, Li J, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals distinct immune cell subsets and signaling pathways in IgA nephropathy[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):203.
 - [32] Maixnerova D, Tesar V. Emerging role of monoclonal antibodies in the treatment of IgA nephropathy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(5):419-427.
 - [33] Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11):e3099.
 - [34] Myette JR, Kano T, Suzuki H, et al. A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) targeted antibody is a safe and effective treatment of murine IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(1):104-116.
 - [35] Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, et al. Randomized Phase II JANUS Study of Atacicept in Patients With IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(8):1831-1841.
 - [36] Lv J, Liu L, Hao C, et al. Randomized Phase 2 Trial of Telitacicept in Patients With IgA Nephropathy With Persistent Proteinuria[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(3):499-506.
 - [37] Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4):1306-1313.
 - [38] Mei HE, Frolich D, Giesecke C, et al. Steady-state generation of mucosal IgA + plasmablasts is not abrogated by B-cell depletion therapy with rituximab[J]. *Blood*, 2010, 116(24):5181-5190.
 - [39] Zhang YM, Zhang H. Insights into the Role of Mucosal Immunity in IgA Nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(10):1584-1586.
 - [40] Hartono C, Chung M, Perlman AS, et al. Bortezomib for Reduction of Proteinuria in IgA Nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(4):861-866.
 - [41] Suzuki H, Novak J. IgA glycosylation and immune complex formation in IgAN[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5):669-678.
 - [42] 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.
 - [43] 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.
 - [44] Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(1):15-22.
 - [45] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S):S1-S276.
 - [46] Saravia J, Chapman NM, Chi H. Helper T cell differentiation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(7):634-643.
 - [47] Dolf S, Witzke O, Wilde B. Th17 cells in renal inflammation and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2):129-136.
 - [48] Tuzlak S, Dejean AS, Iannacone M, et al. Repositioning T(H) cell polarization from single cytokines to complex help[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(10):1210-1217.
 - [49] Zhang L, Wang Y, Shi X, et al. A higher frequency of CD4(+) CXCR5(+) T follicular helper cells in patients with newly diagnosed IgA nephropathy[J]. *Immunol Lett*, 2014, 158(1-2):101-108.
 - [50] Chintalacharuvu SR, Yamashita M, Bagheri N, et al. T cell cytokine polarity as a determinant of immunoglobulin A (IgA) glycosylation and the severity of experimental IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 153(3):456-462.
 - [51] Peng Z, Tian J, Cui X, et al. Increased number of Th22 cells and correlation with Th17 cells in peripheral blood of patients with IgA nephropathy[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(12):1586-1591.
 - [52] Lin FJ, Jiang GR, Shan JP, et al. Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(3):221-229.
 - [53] Lee SK, Rigby RJ, Zotos D, et al. B cell priming for extrafollicular antibody responses requires Bel-6 expression by T cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7):1377-1388.
 - [54] Mintz MA, Cyster JG. T follicular helper cells in germinal center B cell selection and lymphomagenesis[J]. *Immunol Rev*, 2020, 296(1):48-61.
 - [55] Du W, Gao CY, You X, et al. Increased proportion of follicular helper T cells is associated with B cell activation and disease severity in IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:901465.
 - [56] Yang S, Chen B, Shi J, et al. Analysis of regulatory T cell subsets in the peripheral blood of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) patients[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4):14088-14092.
 - [57] Huang H, Sun W, Liang Y, et al. CD4(+) CD25(+) Treg cells and IgA nephropathy patients with tonsillectomy: a clinical and pathological study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(12):2361-2369.
 - [58] Donadio ME, Loiacono E, Peruzzi L, et al. Toll-like receptors, immunoproteasome and regulatory T cells in children with Henoch-Schönlein purpura and primary IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(9):1545-1551.
 - [59] Liu K, Yang Y, Chen Y, et al. The therapeutic effect of dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) on an IgA nephropathy mouse model[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(2):399-407.
 - [60] Zheng Y, Lu P, Deng Y, et al. Single-Cell Transcriptomics Reveal Immune Mechanisms of the Onset and Progression of IgA Nephropathy[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(12):108525.
 - [61] Cravedi P, Heeger PS. Complement as a multifaceted modulator of kidney transplant injury[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2348-2354.
 - [62] Tortajada A, Gutierrez E, Pickering MC, et al. The role of complement in IgA nephropathy[J]. *Mol Immunol*, 2019, 114:123-132.
 - [63] Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(6):2286-2294.
 - [64] Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H, et al. Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(4):942-952.
 - [65] Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(4):321-327.
 - [66] Rizk DV, Rovin BH, Zhang H, et al. Targeting the Alternative Complement Pathway With Iptacopan to Treat IgA Nephropathy: Design and Rationale of the APPLAUSE-IgAN Study[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(5):968-979.
 - [67] Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(6):1724-1734.
 - [68] Medjeral-Thomas NR, Troidborg A, Constantinou N, et al. Progressive IgA Nephropathy Is Associated With Low Circulating Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-3 (MASP-3) and Increased Glomerular Factor H-Related Protein-5 (FHR5) Deposition[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(2):426-438.
 - [69] Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(11):2032-2041.
 - [70] Stangou M, Alexopoulos E, Pantzaki A, et al. C5b-9 glomerular deposition and tubular alpha3beta1-integrin expression are implicated in the development of chronic lesions and predict renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2008, 42(4):373-380.
 - [71] Duval A, Olagne J, Obrecht A, et al. Eculizumab as a therapeutic approach for severe crescentic recurrence of immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(10):1626-1630.
 - [72] Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(11):2225-2228.

(收稿时间:2023-11-30)

(本文编辑:余晓曼)