



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.01.005>

· 综述与讲座 ·

从肠道微生态看 IgA 肾病的防治新策略

赵晋 余紫娴 惠月清 陈春燕 宁晓暄 孙世仁

【摘要】 IgA 肾病(IgAN)是最常见的原发性肾小球疾病,进展为终末期肾病(ESRD)的风险较高,对人们的生活质量造成了严重的影响。然而,IgAN 的发病机制尚未完全阐明,导致针对病因的治疗方案尚未形成。半乳糖缺乏的 IgA1(Gd-IgA1)生成过多及由此形成的免疫复合物在肾小球沉积是 IgAN 发生的关键,但其来源尚不清楚。越来越多的证据表明 Gd-IgA1 可能来源于肠道黏膜免疫系统,肠道菌群紊乱在其中发挥关键作用。因此,阐明 Gd-IgA1 的来源并寻找靶向肠道菌群治疗 IgAN 的方法对防治 IgAN 具有重大意义。本文综述了肠道黏膜免疫与 IgAN 的关系、IgAN 患者肠道菌群特征及靶向肠道菌群治疗 IgAN 的新策略,为 IgAN 的防治提供新的思路。

【关键词】 IgA 肾病; 肠道黏膜免疫; 肠道菌群; 治疗策略

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 A

IgA 肾病(IgAN)是我国最常见的原发性肾小球疾病,约 20%~30% 的患者在发病 15~20 年后进入终末期肾病(ESRD),需长期替代治疗(血液透析或肾脏移植)来维持生命,预后较差^[1]。然而,IgAN 发病机制尚未完全阐明,目前认为半乳糖缺乏的 IgA1(Gd-IgA1)生成过多及由此形成的免疫复合物在肾小球沉积是 IgAN 发生的关键^[2]。但 Gd-IgA1 来源尚不清楚。目前,指南推荐的治疗方法包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)和(或)其基础上的非特异性免疫治疗,但临床疗效有限,部分患者还会出现严重药物不良反应(如感染、糖尿病、向心性肥胖等)^[3]。因此,阐明 Gd-IgA1 产生机制并寻找针对病因的有效治疗策略是 IgAN 亟待攻克的难题。研究发现,肠道黏膜免疫系统可能是 Gd-IgA1 的主要来源^[4]。当肠道菌群失调时,黏膜免疫系统发生紊乱,打破免疫耐受平衡,进而产生 Gd-IgA1 并引发 IgAN^[5]。多项研究结果证实,IgAN 患者的肠道菌群发生紊乱,肠道菌群的结构和丰度发生特异性改变,因此,重建肠道微生态稳态或能有效从源头上阻断 IgAN 的发生与发展^[6-7]。近年来,靶向肠道菌群的新兴治疗方法如益生菌、抗生素、粪菌移植(FMT)等越来越受到关注。其

主要是通过改善肠道菌群紊乱、调节肠道免疫、减轻肠道炎症反应、降低肠道通透性、增强肠道屏障功能发挥重要作用^[8]。本研究旨在讨论 IgAN 的肠道菌群特征及治疗进展,为以肠道菌群为靶标预防和治疗 IgAN 提供理论基础。

一、Gd-IgA1 的可能来源——肠道黏膜免疫紊乱

IgAN 是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,总发病率超过 2.5/10 万人^[3]。目前认为“四重打击学说”与 IgAN 的发病机制密切相关,IgAN 患者体内出现 Gd-IgA1(一重打击),被循环中的抗聚糖抗体识别(二重打击),形成免疫复合物后沉积于肾小球系膜区(三重打击),激活系膜细胞增生导致炎症及纤维化(四重打击)。因此,阻断 Gd-IgA1 的产生是治疗 IgAN 的关键^[9]。但由于尚不清楚 Gd-IgA1 的来源,导致针对 IgAN 发病机制的特异性治疗方案尚未形成。

人体内大部分 IgA 主要由黏膜相关淋巴组织合成,其中肠道黏膜淋巴组织(GALT)分泌 3~5 g IgA,占全身总 Ig 的 15%^[10]。相关研究结果发现,黏膜免疫系统中浆细胞合成的 IgA1 主要是二聚体结构,且缺乏半乳糖,与沉积在肾小球系膜区的 IgA 结构一致^[11]。IgAN 患者常在上呼吸道感染或胃肠道感染后出现肉眼血尿的前驱症状^[12],一些 IgAN 患者合并出现炎症性肠病(IBD)或乳糜泻等肠道疾病均提示黏膜免疫在 IgAN 发生发展过程中发挥重要作用^[13-14]。GALT 是黏膜免疫系统最广泛和最重要的组成部分,是机体发挥局部特异性免疫功能的重要场所,在启动针对肠道

基金项目:陕西省重点研发计划(2023-ZDLSF-15);空军军医大学博士后蓝剑基金一等资助项目(Ij20220102)

作者单位:710032 西安,空军军医大学西京医院肾脏内科(赵晋、余紫娴、惠月清、孙世仁),老年病科(宁晓暄);西安交通大学医学部临床医学院(陈春燕)

通讯作者:孙世仁,E-mail:sunshiren@medmail.com.cn

抗原的免疫应答中发挥重要作用^[15]。正常情况下,抗原可通过 T 细胞依赖或非 T 细胞依赖途径激活 GALT 中的初始 B 细胞,使其分化为浆细胞,分泌 IgA (主要是 sIgA)^[16],而黏膜分泌 sIgA 的浆细胞在肠道归巢过程中丢失,可能导致血液循环中出现 Gd-IgA1^[8]。IgAN 患者全基因组关联分析 (WAS) 发现 IgAN 患者肠道内 IgA 合成、肠道上皮屏障完整性、肠道黏膜病原体反应等相关风险位点基因突变增多,与 IgAN 的发展密切相关^[17]。Sallustio 等^[18]研究发现,与健康对照者相比,IgAN 患者肠道归巢调节性 B 细胞 (Breg)、记忆性 B 细胞、IgA⁺ B 细胞增加。另一项研究也发现,IgAN 患者外周血 Gd-IgA1⁺ 细胞、肠道归巢趋化因子 CCR10⁺、CCR9⁺ 细胞增加^[19],提示肠道归巢可促进活化的 B 细胞迁移到肠黏膜淋巴结,导致肠道黏膜高反应性,参与 IgAN 发生发展。回肠远端定点释放布地奈德或地塞米松抑制了肠道黏膜免疫反应,降低了 IgAN 患者的尿蛋白,提示减轻肠道黏膜免疫紊乱可延缓 IgAN 发展^[20-21]。以上结果显示,Gd-IgA1 可能来源于 GALT, GALT 在 IgAN 发生发展中的作用和机制还需要进一步研究证实。

二、肠道菌群紊乱参与 Gd-IgA1 产生

肠道菌群对黏膜免疫系统的发育和成熟发挥重要的作用,同时影响免疫应答的方向和强度。据估计,人类胃肠道中有多达 10^{14} 个微生物。肠道菌群不仅可刺激杯状细胞分泌黏蛋白、通过树突状细胞 (DC) 识别细菌及其代谢产物促进宿主免疫系统的发育,还可与黏膜表面细胞上表达的 Toll 样受体 (TLRs) 相互作用,激活信号通路,促进机体产生不同细胞因子,进而调节 T 细胞向不同亚群分化,实现细菌耐受与免疫平衡^[22]。然而,一旦肠道稳态被打破,肠道微生态的改变可引起肠道免疫系统功能紊乱,进而导致包括 IgAN 在内的多种疾病的发生^[4]。

B 细胞活化因子 (BAFF) 和增殖诱导配体 (APRIL) 在刺激 B 细胞的类别转换中起重要作用,是维持 B 细胞水平和体液免疫的关键因子,参与 IgAN 的发生^[18]。一项动物实验显示,BAFF 上调的无特定病原体 (SPF) 小鼠血清 IgA1 水平升高,在肾小球系膜区 IgA 沉积,并进展为类似 IgAN 的肾小球损伤。然而,BAFF 上调的无菌 (GF) 小鼠没有发生上述现象^[18],提示 IgAN 的发生依赖肠道共生菌群。Makita 等^[23] 研究结果发现,注射 TLR9 配体 CpG-ODN (一种细菌或病毒中未甲基化的 DNA 序列) 可增加 ddY 小鼠 Gd-IgA1 和 IgG-IgA 免疫复合物的产生,增加了 APRIL 诱导的 IgA 的产生。布地奈德缓释胶囊靶向作用于回肠末端的黏膜 B 细胞,

减少 Gd-IgA1,达到治疗 IgAN 的作用^[20]。NefIgArd 试验显示,与安慰剂相比,IgAN 患者服用 16 mg/d 布地奈德 9 个月后尿蛋白/肌酐比值 (UPCR) 显著下降,对患者随访 15 个月后,发现布地奈德显著延缓 IgAN 患者的 eGFR 下降^[24]。另一项研究显示,橙源性细胞外囊泡包封地塞米松可抑制派尔集合淋巴结淋巴细胞激活,减少肠道 IgA 淋巴细胞产生和减轻 IgAN 小鼠肾脏病理损伤^[21]。干酪乳杆菌细胞壁提取物可诱导小鼠 IgA 沉积,小肠、派氏结、腹股沟淋巴结、脾脏和骨髓中 IgA⁺ B220⁺ B 细胞比例升高,肠道屏障功能受损^[25]。研究发现,共生微生物如拟杆菌属、球状芽胞杆菌和乳酸杆菌的增加和双歧杆菌属的下降与小鼠 sIgA 增加有关^[26]。胃中的共生菌 Bacteroidales Family S24-7 激活先天淋巴亚群 2 型 (ILC2) 产生 IL-5,促进 B 细胞成熟,从而导致 IgA 的产生^[27]。普雷沃氏菌水平与血清白蛋白水平呈正相关,克雷伯氏菌属、柠檬酸杆菌属和梭杆菌属水平与血清白蛋白水平均呈负相关,嗜胆菌属与 IgAN 的牛津分型中肾小球新月体的存在呈正相关^[28]。一项双向孟德尔随机化研究显示,肠球菌属是 IgAN 发生的保护因素,而丁酸球菌属是 IgAN 发生的危险因素^[29]。以上结果提示,肠道菌群紊乱可引起肠道黏膜免疫紊乱,参与 IgAN 的发生发展。

三、IgAN 的肠道菌群特征

目前有多项研究探讨了 IgAN 的肠道菌群特征^[6-7,30]。一项纳入了 11 篇横断面研究的 Meta 分析显示,肠道菌群 β 多样性在 IgAN 患者和健康对照者之间存在显著性差异,但 α 多样性无改变。在门水平上,厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭菌门和疣微菌门为优势菌门。在属水平上,埃希菌-志贺菌属、链球菌属和副孢子虫属在 IgAN 患者中占比较高。瘤胃球菌科、毛螺菌科、普拉梭菌属、普雷沃菌属、梭状芽胞杆菌属、罗氏菌属在 IgAN 患者中丰度较低^[7]。Zhao 等^[6] 进行的一项内部建模联合外部验证的大样本量队列研究发现,IgAN 患者具有独特的肠道菌群特征,具有较低的 α 多样性和过度增殖的菌群链 (Proteobacteria - Gammaproteobacteria - Enterobacteriales - Enterobacteriaceae - Escherichia - Shigella),其中 Escherichia - Shigella 对这一特定菌群链丰度激增的贡献最多,以其为主的肠道菌群诊断模型可高效区分 IgAN 和健康对照,与上述结果一致。进一步对随访 6 个月的 IgAN 患者粪便标本进行 16S rRNA 测序,结果发现在临床缓解的 IgAN 患者中,6 个月的免疫抑制治疗显著逆转了 Escherichia - Shigella 及其属链的扩张,菌群多样性显著增加,而在未达到临床缓解的 IgAN 患者中没有观察

到上述现象,以上结果提示 *Escherichia-Shigella* 显著增加是 IgAN 患者肠道菌群失调的特征,有望成为 IgAN 的诊断生物标志物和治疗靶点。

相关研究发现,肠道菌群往往通过其产生的代谢物与宿主相互作用^[31]。一项采用宏基因组测序手段探讨 IgAN 患者肠道菌群变化特征的研究通过 MetaCyc 代谢数据库分析预测了与微生物群相关的代谢途径,结果显示氨基酸和聚糖的生物合成与 IgAN 的发生有关。微生物酶分析显示,普氏梭杆菌分泌的 α -半乳糖苷酶和 α -N-乙酰基-半乳糖胺酶可能与 Gd-IgA1 的产生有关^[32]。Chai 等^[33]发现 IgAN 患者粪便短链脂肪酸(SCFAs)水平降低与梭菌纲、梭菌目和产粪甾醇真杆菌属相关。另一项研究发现,高水平的 Gd-IgA1、IL-22 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 与色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的活性及较低水平的 3-吲哚丙酸有关。3-吲哚丙酸、犬尿氨酸和吲哚丙烯酸对调节 IgAN 患者的免疫炎症反应具有协同作用^[34]。以上结果提示肠道菌群及其代谢物的紊乱可能导致 Gd-IgA1 的产生,进而引起 IgAN 的发生,因此靶向肠道微生态治疗 IgAN 具有重要意义。

四、干预肠道菌群治疗 IgAN

1. 益生菌:益生菌是定殖在人体内,改变宿主某一部位菌群组成的一类对宿主有益的活性微生物,主要通过修复肠黏膜屏障、防止有害生物扩张和移位等机制平衡肠道菌群,进而促进健康。Li 等^[35]使用小鼠慢性肾脏病(CKD)模型发现普拉梭菌有利于 CKD 小鼠肾功能的恢复,其机制可能是普拉梭菌分泌的丁酸盐介导了肾脏 GPR-43 信号传导。口服益生菌干酪乳杆菌 Zhang 纠正了急性肾损伤(AKI)诱导的肠道微生态失调,减轻了肾损伤,延缓了 AKI 向 CKD 进展^[36]。一项 Meta 分析显示口服益生菌可改善 CKD 患者的肾功能和血脂谱^[37]。以上结果提示益生菌可有效改善肾脏疾病的发生发展。多项研究也探索了益生菌在 IgAN 中的作用和机制^[38-39]。Soylu 等^[38]研究发现使用具有益生菌特性的葡萄球菌可降低 IgAN 小鼠体内 sIgA 产生、系膜增生和基质扩张,从而阻止疾病发生。其可能机制包括通过调节 T 细胞减少肠道炎症、抑制病原体、阻碍病原体附着于肠道黏膜、抑制微生物毒素产生、促进 IgA 的产生及对肠壁产生营养效应。Tan 等^[39]发现使用含双歧杆菌的益生菌可显著缓解肠道生态失调、减轻 IgAN 病理损伤和减缓肾病表型。然而,尽管这些研究表明益生菌在 IgAN 中可能具有重要的作用,但目前尚未有相关的临床试验来验证这些发现。因此,有必要进行多中心、大样本的临床试验,以便深入

地了解益生菌在 IgAN 中的作用和效果。

2. 抗生素:肠道微生物组对抗生素的反应是高度复杂和可变的,受多种因素影响。这些影响因素包括抗生素种类、剂量和作用时间等^[40]。一些特定抗生素如利福昔明也被证实具有改变肠道菌群、抑制细菌附着、预防肠道炎症和调节肠道屏障功能等作用,从而有助于延缓疾病的发生^[41]。相关研究结果发现,使用广谱抗生素(万古霉素/阿莫西林/新霉素/甲硝唑)消耗肠道菌群可减少 α 1KI-CD89Tg 小鼠 IgA1 系膜沉积、尿蛋白和肾小球炎症^[42]。另外,利福昔明可降低 IgAN 小鼠的 UPCR、血清 hIgA1-sCD89、hIgA1 肾小球沉积和 CD11b⁺ 细胞浸润。同时,其还能显著降低 BAFF、pIgR 和 TNF- α 的表达^[43]。这些结果为抗生素在 IgAN 治疗中的潜在作用机制研究提供了支持。

虽然抗生素治疗有一定疗效,但也有可能引发一些严重的问题,如艰难梭菌感染和抗生素耐药^[4]。因此,在决定是否使用抗生素进行治疗时,临床医生需要仔细权衡其可能带来的益处与潜在的不良反应。

3. FMT:FMT 是一种新兴的治疗手段,通过收集健康供体的粪便,去除杂质并分离其中的菌群,制备成粪菌悬液,经过上消化道或下消化道灌注在受体肠道内。这种治疗方式旨在向受体肠道内引入完整的微生态系统和有益的共生菌群,从而改变受体肠道菌群失调状态,调节肠道黏膜免疫系统,进而治疗相关疾病^[44]。

近期研究结果表明,FMT 对 IgAN 的治疗具有显著效果。Lauriero 等^[45]分别向 IgAN 模型小鼠注射了健康人、无进展期 IgAN、进展期 IgAN 患者的粪菌,结果显示移植了进展期 IgAN 患者粪菌的小鼠肾脏表型加重,变形菌门丰度增多,而移植了健康人粪菌的小鼠肾脏病理减轻、IgA1 沉积减少。另外,对 2 例难治性 IgAN 患者进行 FMT 治疗后,发现其尿蛋白明显下降,埃希菌-志贺菌属(治疗前 6.0% 比治疗后 0.3%)和变形菌门(治疗前 20.0% 比治疗后 3.0%)的丰度显著减少^[46]。Zhi 等^[47]对 1 例患者进行 FMT 治疗后,发现其尿蛋白水平下降,肠道菌群多样性增加。以上研究结果表明,FMT 重建肠道菌群稳态可作为治疗 IgAN 的一种有效新策略,当然其安全性和有效性亟待更加严密设计的临床试验证实。

五、总结

“肠-肾”轴理论揭示了肠道微生态失衡与肾脏疾病的发生和进展之间的密切关系。肠道菌群紊乱破坏黏膜免疫系统的免疫耐受平衡,促进 Gd-IgA1 的产生,继而形成免疫复合物沉积在肾小球系膜区,导致 IgAN 的发生。多项研究表明 IgAN 患者肠道菌群发生特殊

改变,提示靶向肠道微生物的方案可能成为未来治疗和预防 IgAN 的一种新策略。目前,益生菌、抗生素、FMT 等治疗方案或可成为 IgAN 治疗和预防的新手段。但仍有一些问题尚未得到解决。如各项研究结果差异较大,研究结果多为动物实验,缺乏大样本、多中心的临床试验等。因此,需要积极探索肠道菌群与 IgAN 之间具体的作用机制和治疗方案,为寻找靶向肠道菌群治疗 IgAN 提供更多的循证医学证据。

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] 魏凯悦, 米焱, 王彩丽, 等. 血清半乳糖缺陷型 IgA1 和甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 3 在 IgA 肾病发病机制中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(8): 681-685.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Barratt J, Rovin BH, Cattran D, et al. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? [J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(10): 1620-1624.
- [6] Zhao J, Bai M, Ning 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.
- [7] Han 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.
- [8] Gesualdo L, Di Leo V, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(5): 657-668.
- [9] 鲁芳草, 袁红伶. IgA 肾病发病机制研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(2): 166-171.
- [10] Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific[J]. Mucosal Immunol, 2020, 13(1): 12-21.
- [11] Nihei Y, Suzuki H, Suzuki Y. Current understanding of IgA antibodies in the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1165394.
- [12] Rollino C, Viscini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections[J]. J Nephrol, 2016, 29(4): 463-468.
- [13] Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(2): 265-270.
- [14] Welander A, Sundelin B, Forde M, et al. Increased risk of IgA nephropathy among individuals with celiac disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(8): 678-683.
- [15] Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT): diversity, structure, and function[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(4): 793-802.
- [16] Azzali G. Structure, lymphatic vascularization and lymphocyte migration in mucosa-associated lymphoid tissue[J]. Immunol Rev, 2003, 195: 178-189.
- [17] 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.
- [18] Sallustio F, Curci C, Chaoul 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.
- [19] Zachova K, Jemelkova J, Kosztu P, et al. Galactose-Deficient IgA1 B cells in the Circulation of IgA Nephropathy Patients Carry Preferentially Lambda Light Chains and Mucosal Homing Receptors[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(5): 908-917.
- [20] Fellström BC, 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.
- [21] Zhang W, Yuan Y, Li X, et al. Orange-derived and dexamethasone-encapsulated extracellular vesicles reduced proteinuria and alleviated pathological lesions in IgA nephropathy by targeting intestinal lymphocytes[J]. Front Immunol, 2022, 13: 900963.
- [22] Shi N, Li N, Duan X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. Mil Med Res, 2017, 4: 14.
- [23] 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.
- [24] Liu QX, Zhou Y, Li XM, et al. Ammonia induce lung tissue injury in broilers by activating NLRP3 inflammasome via Escherichia/Shigella[J]. Poult Sci, 2020, 99(7): 3402-3410.
- [25] Wan F, Wang H, Wang M, et al. Sustained release of Lactobacillus casei cell wall extract can induce a continuous and stable IgA deposition model[J]. J Pathol, 2022, 257(3): 262-273.
- [26] Aguilera M, Cerdá-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.
- [27] Satoh-Takayama N, Kato T, Motomura Y, et al. Bacteria-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Stomach Provide Immune Protection through Induction of IgA[J]. Immunity, 2020, 52(4): 635-649. e4.
- [28] Dong R, Bai M, Zhao J, et al. A Comparative Study of the Gut Microbiota Associated With Immunoglobulin A Nephropathy and Membranous Nephropathy[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 557368.
- [29] Ren F, Jin Q, Liu T, et al. Causal effects between gut microbiota and IgA nephropathy: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1171517.
- [30] 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.
- [31] Krukowski H, Valkenburg S, Madella AM, et al. Gut microbiome studies in CKD: opportunities, pitfalls and therapeutic potential[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(2): 87-101.
- [32] Liang X, Zhang S, Zhang D, 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.
- [33] Chai L, Luo Q, Cai K, et al. Reduced fecal short-chain fatty acids levels and the relationship with gut microbiota in IgA nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 209.
- [34] Wu H, Tang D, Yun M, 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.
- [35] Li HB, Xu ML, Xu XD, et al. Faecalibacterium prausnitzii Attenuates CKD via Butyrate-Renal GPR43 Axis[J]. Circ Res, 2022, 131(9): e120-e134.
- [36] Zhu H, Cao C, Wu Z, et al. The probiotic L. casei Zhang slows the progression of acute and chronic kidney disease[J]. Cell Metab, 2021, 33(10): 1926-1942. e8.
- [37] Tan J, Zhou H, Deng J, et al. Effectiveness of Microecological Preparations for Improving Renal Function and Metabolic Profiles in Patients With Chronic Kidney Disease[J]. Front Nutr, 2022, 9: 850014.
- [38] Soyulu A, Berktaş S, Sarioğlu S, et al. Saccharomyces boulardii prevents oral-poliovirus vaccine-induced IgA nephropathy in mice[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(8): 1287-1291.
- [39] 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.
- [40] Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome[J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(12): 772-788.
- [41] Lopetuso LR, Napoli M, Rizzatti G, et al. The intriguing role of Rifaximin in gut barrier chronic inflammation and in the treatment of Crohn's disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(6): 543-551.
- [42] Chemouny JM, Gleeson PJ, 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.
- [43] Di Leo V, Gleeson PJ, 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.
- [44] Ooijsaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation[J]. Annu Rev Med, 2019, 70: 335-351.
- [45] 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.
- [46] Zhao J, Bai M, Yang 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.
- [47] Zhi W, Song W, Abdi Saed Y, et al. Fecal Capsule as a Therapeutic Strategy in IgA Nephropathy: A Brief Report[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 914250.

(收稿日期: 2023-11-10)

(本文编辑: 余晓曼)