



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.01.017

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/20140196.pdf>

IgA肾病免疫机制与治疗靶点研究进展

贺理宇, 刘虹, 彭佑铭

(中南大学湘雅二医院肾内科, 长沙 410011)

[摘要] IgA肾病是全球最常见的免疫相关性肾小球疾病, 以肾小球系膜区低糖基化IgA1沉积为主要病理特征。免疫调节紊乱在IgA肾病发病机制中起着重要的作用。T和B淋巴细胞的活化异常, 可导致机体产生大量的低糖基化IgA1。

[关键词] IgA肾病; 免疫学; 分子机制; 治疗靶点

Immune pathogenesis of IgA nephropathy and its drugable targets

HE Liyu, LIU Hong, PENG Youming

(Department of Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

IgA nephropathy (IgAN) is recognized as the most common immune complex related to the cause of glomerulonephritis worldwide. The disease is characterized by the predominant deposition of underglycosylated IgA1 in the mesangial area of glomeruli. Dysregulation of the immune system plays an important role in the pathogenesis of IgAN. Abnormalities restricted to T lymphocytes and/or B lymphocytes activation could be a critical causative factor in the over-production of underglycosylated IgA1.

KEY WORDS

IgA nephropathy; immunology; molecular mechanism; drugable target

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是最常见的肾小球疾病, 约占原发性肾小球疾病的20%~47%; 以低糖基化IgA1沉积于肾小球为病理特征, 以血尿蛋白尿、高血压及肾功能损害为主要临床表现^[1]。近年资料显示该病的发病率呈逐年上升的趋势, 约30%~40%的患者在10年内进入终

末期肾病(end-stage renal disease, ESRD), 是需接受肾脏替代治疗的原发性肾小球疾病的首位病因^[2]。ESRD患者只能依赖肾移植或透析维持生命, 给个人、家庭和社会带来沉重心理和经济负担。目前IgAN发病机制仍然不明, 因而IgAN相关机制研究具有重大的科学和社会意义。

收稿日期(Date of reception): 2013-08-30

作者简介(Biography): 贺理宇, 博士, 医师, 主要从事IgA肾病发病机制的研究。

通信作者(Corresponding author): 彭佑铭, Email: ympeng2011@aliyun.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81170663, 81373227); 湖南省自然科学基金(12JJ6094)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81170663, 81373227) and Natural Science Foundation of Hunan Province, P. R. China(12JJ6094).

传统的激素和免疫抑制剂治疗仍然不能完全阻止IgAN病情的进展,因此目前国内外对IgAN分子机制开展了大量研究,试图找到新的治疗靶点。本文将就IgAN的免疫机制与可能的治疗靶点进行简要综述。

1 B淋巴细胞活化因子与IgAN

B淋巴细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)是肿瘤坏死因子超家族的新成员,是B淋巴细胞生长、分化和发育所需的细胞因子,由单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞分泌^[3],极少部分由活化的T细胞表达^[4],在体试验发现体内BAFF主要来自生发中心的树突状细胞^[5]。IFN- γ , IFN- α 和细菌抗原可以刺激成熟的树突状细胞分泌BAFF^[6]。BAFF的受体有穿膜蛋白复合物(transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor, TACI)、B细胞活化因子受体(BAFF receptor, BAFF-R)、B细胞成熟抗原(B-cell maturation protein A, BCMA)。BAFF能够增强B细胞、CD4⁺T淋巴细胞以及NK细胞功能,使机体的免疫应答增强。B细胞接受BAFF介导的生存信号时,BAFF-R是主要的受体^[7],BAFF诱导B细胞活化可能是通过改变Bcl-2家族蛋白的比例,主要是减少了促凋亡因子Bax,增加了促生存因子Bcl-2和Bcl-xL的表达来实现的^[8];抗原活化B细胞的寿命得以延长、凋亡减少,B细胞对胸腺依赖性和非胸腺依赖性抗原的体液免疫应答明显地增强。

已有研究^[9-10]证实: IgAN患者中外周血中BAFF表达增高,并且与血尿严重程度、IgA/C3水平、肾小球硬化及肾小管损伤等临床病理特征呈正相关。另有研究^[11]表明IgAN腭扁桃体单个核细胞在IFN- γ 刺激下BAFF表达上调,推测BAFF可能介导了IgANB淋巴细胞免疫应答IgA1的过度表达。

2010年Szodoray等^[12]阐述了BAFF在免疫及炎症反应中的作用:接受抗原刺激后,在IFN- α 和TNF- α 等细胞因子协同刺激下,树突状细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞分泌BAFF增多,导致Toll样受体上调,引起B细胞活化;另一方面,Toll样受体可以引起B细胞表面BAFF受体表达增多,尤其是TACI^[13-14];BAFF在炎症因子IL-17和IL-21协同作用下,促使记忆B细胞分化成熟为浆细胞,产生大量免疫复合物^[15-16],这些免疫复合物沉积于肾脏,造成肾组织的病理损伤。

美国食品药品监督管理局于2011年3月9日批准贝利木单抗(belimumab)用于狼疮的治疗。贝利木单抗是一种人IgG1 λ 单克隆抗体,特异性地针对

可溶性人B淋巴细胞刺激剂蛋白BAFF。贝利木单抗可以抑制B细胞的生存,尤其是自身反应性B细胞,通过与B细胞BAFF受体结合,使得B细胞分化至产生免疫球蛋白浆细胞的过程受阻。由于IgAN与系统性红斑狼疮在发病的分子机制及遗传背景上均有很多相似之处^[17-18],因此推测贝利木单抗用于IgAN的治疗可能可达到较好的治疗效果。

2 记忆B细胞与IgAN

记忆B细胞是免疫应答过程中抗原特异性抗体大量快速产生最主要的效应细胞,具有CD27⁺的独特表型。腭扁桃体生发中心初始B细胞在第一次接触病原体抗原刺激后可分化为产生抗体的浆细胞和对此特定抗原产生特殊记忆的记忆B细胞,记忆B细胞能迅速增殖活化并分化为浆细胞,大量产生特异性抗体。记忆B细胞一旦形成后可定居在腭扁桃体黏膜上皮,也可入血再循环,在外周血循环的B细胞中约有20%~40%为记忆B细胞^[18]。研究^[19]证实记忆B细胞能在骨髓、外周血和周围淋巴组织之间迁移、循环、归巢,提示记忆B细胞可能是“黏膜骨髓轴”的关键细胞。最近国内外研究表明在黏膜免疫中,记忆B细胞较初始B细胞能更快地增殖与分化:记忆B细胞仅需低浓度抗原刺激并无需T细胞辅助就能产生大量抗体^[20];作者前期研究亦证实IgAN患者腭扁桃体及外周血CD19⁺CD27⁺细胞表达增加,且与血尿、蛋白尿水平呈正相关;切除扁桃体后记忆B细胞水平下降^[21],推测IgAN患者腭扁桃体感染时B淋巴细胞对既往感染的病原体已形成记忆,这些记忆B细胞在病原体的再次或多次刺激下发生异常增殖、活化与分化,造成IgA1大量、快速和过度产生,并在肾系膜区异常沉积,引起IgAN的病理损伤。因此,找到调控IgA阳性记忆B细胞的关键因子,可能成为IgAN防治研究的新方向。

3 T淋巴细胞与IgAN

免疫应答调节中Th1/Th2亚群及其相互之间的平衡起着重要作用,目前已发现Th1/Th2平衡与自身免疫性疾病、感染性疾病、移植排斥反应以及过敏性疾病的发生、发展和预后密切相关^[22]。B细胞增殖活化及低糖基化IgA1的合成与分泌均受Th细胞调控;Th1/Th2细胞比例失衡,导致Th2细胞增多并分泌大量Th2细胞因子IL-4等,其一方面抑制Th1介导的细胞免疫,导致抗原不能被及时清除,持续免疫应答;另一方面刺激Th3细胞分泌过多的TGF- β 1^[14],进一步活化B细胞分泌大量IgA1^[23]。体外试验^[24]证实IL-4能

刺激细胞增殖, 诱导B淋巴细胞类别转换表达IgA1。近期研究^[24]发现: IL-4通过下调 β 1,3半乳糖转移酶及其分子伴侣的表达, 抑制IgA1分子半乳糖基化, 提示IL-4信号通路参与介导低糖基化IgA1的形成。因此通过检测IgAN Th细胞水平, 或者Th2细胞因子, 可能有助于判断IgAN的病情。

$\gamma\delta$ T细胞为非特异性免疫细胞, 具有抗肿瘤、抗感染的作用, 是黏膜组织上皮和皮肤表皮内淋巴细胞的主要成分之一。活化的 $\gamma\delta$ T细胞拥有较强的杀伤活性, 并在维持免疫耐受、调节免疫应答方面起着重要作用, $\gamma\delta$ T细胞异常表达可导致自身免疫性疾病的发生^[25]。因此尽管人类庞大复杂的免疫体系中 $\gamma\delta$ T细胞只有少量表达, 但却具有不可替代的重要功能。近年来研究^[26]表明: IgAN发病中 $\gamma\delta$ T细胞起着关键作用, 多种病理状态下IgAN特异的 $\gamma\delta$ T细胞增殖, 增殖的 $\gamma\delta$ T细胞通过分泌大量TGF- β 1促使特定B细胞生成IgA增加。而雷公藤多甙能抑制IgAN患者外周血 $\gamma\delta$ T细胞与血清IgA的升高, 同时还能抑制 $\gamma\delta$ T细胞介导TGF- β 1分泌^[27], 这也从一个侧面揭示了雷公藤治疗IgAN的作用机制。Toyabe等^[28]的研究发现: IgAN患者外周血单个核细胞中 $\gamma\delta$ T细胞比例较正常对照组高, $\gamma\delta$ T大量表达可变基因 γ 9, 后者特异性促进IgA类别转换, 导致IgA分泌增多。

调节T细胞(regulatory T cell, Treg)作为具有负性调节机体免疫功能的淋巴细胞, 在避免免疫反应过度损伤机体和维持自身免疫耐受方面起着重要作用, 但也参与慢性感染和肿瘤细胞逃避机体免疫监视等病理过程^[29]。CD4⁺CD25⁺细胞通过识别器官特异性抗原, 诱导自身抗原达到免疫损伤区域, 与CD4⁺CD25⁺效应细胞接触, 从而阻抑自身免疫性疾病的发生^[30]。Uhlig等^[31]报道输注CD4⁺CD25⁺细胞可以预防甚至逆转已经发生的炎症免疫性肠疾病。Treg在IgAN中的作用目前鲜有研究涉及。作者采用流式细胞仪检测IgAN患者扁桃体Treg细胞的数量, 发现IgAN组Treg检出率较慢性扁桃体炎组明显降低, 提示IgANTreg数量减少, 可能是机体免疫过度激活导致IgA异常分泌的原因之一^[32]。进一步的研究^[33]发现: 给IgAN小鼠模型输注扁桃体来源CD4⁺CD25⁺细胞, 小鼠的免疫炎症反应减轻。因此可设想是否可以通过外在的手段(如药物)上调Treg的数量, 减轻IgAN的病理损伤。

Th17细胞是近年来被发现的一种不同于Th1和Th2细胞的Th细胞亚群, 它具有独立的分化和调节机制; Th17的分化及分泌的IL-17A(IL-17)主要受TGF- β , IL-6, IL-23和孤儿核受体(orphan nuclear receptor, ROR γ t)调控^[34]。IgAN患者分泌的异常糖基化IgA1易于聚集, 或与IgG聚集, 沉

积于肾系膜区, 活化系膜细胞, 导致系膜细胞增生并释放多种细胞因子而激活Th17细胞, 使其释放IL-17等炎症介质, 引起肾免疫损伤^[35]。

4 Toll样受体与IgAN

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是参与非特异性免疫(天然免疫)的一类重要蛋白质分子, 也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。多种病原体中的保守结构可被TLRs识别, TLRs特异性配体是病原体, 机体对病原体的即刻保护反应中TLRs与其配体的结合启动后, 引起树突状细胞募集和成熟, 导致适应性免疫反应^[36]。已发现多达11种TLRs, 可分别识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)中的不同分子^[37], 如TLR1和TLR2识别肽聚糖, TLR3识别双链RNA, TLR4识别脂多糖(LPS), TLR5识别鞭毛蛋白, TLR6识别其他微生物产物, TLR7和TLR8识别咪唑并喹啉, TLR9识别含非甲基化胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤二核苷酸序列的寡脱氧核苷酸(cytosine-phosphorothioate-guanine oligodeoxynucleotides, CpG-ODN), TLR9的天然配体为细菌基因组中的CpG。

TLR可表达于各种免疫细胞, 如T细胞、B细胞、树突状细胞及巨噬细胞, 其表达受应激因素、细胞因子及病原体的调控。大量研究同样表明TLR参与了IgAN的发病机制。来自韩国的两项单核苷酸多态性分析发现: TLR1与TLR10的基因多态性儿童IgAN的遗传易感性相关^[38-39]。而IgAN患者外周血单个核细胞TLR4的表达与血尿、蛋白尿的严重程度呈正相关^[40]。体外实验证实LPS或IgA刺激能活化TLR4信号通路, 导致炎症因子产生增多, 引起系膜细胞损伤^[41]。新近的研究^[42]以DDY小鼠为研究对象, 证实TLR9的表达与肾损伤的严重程度呈正相关。临床研究^[43]同样表明IgAN患者腭扁桃体TLR9呈高表达, 扁桃体切除联合激素治疗后, TLR9表达下降, 因此TLR9可以作为预测IgAN疾病进展的标记物之一。

5 黏膜免疫与IgAN

IgA是人体产生最多的免疫球蛋白, 在抗原刺激下由黏膜免疫系统B细胞分泌, 负责黏膜免疫。黏膜免疫系统亦称黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), 主要是指呼吸道、泌尿生殖道及胃肠道黏膜固有层和上皮细胞下散在的无被膜淋巴组织, 以及扁桃体、小肠的派氏集合淋巴结及阑尾等某些带有生发中心的器官化淋巴组织。扁

扁桃体是空气和食物进入的门户, 环境中抗原(细菌或食物等)反复不定期的刺激扁桃体黏膜免疫组织, 可能诱导低糖基化IgA1的产生。腭扁桃体摘除被认为是IgAN的有效治疗手段。国内外许多研究证实: IgAN患者摘除腭扁桃体后随访其尿检正常率、肾功能稳定率和肾生存率均高于对照组; 循环中IgA1及IgA水平降低, 重复肾活检示沉积于肾小球系膜区的IgA强度减弱, 提示扁桃体与IgAN密切相关^[44]。

IgAN与肠道黏膜免疫密切相关。口服葡萄球菌、大肠杆菌、副流感嗜血杆菌、仙台病毒等病原微生物成分或免疫复合物能成功诱导IgAN模型^[45], 国内常用小鼠口服牛血清白蛋白(BSA)加尾静脉注射葡萄球菌肠毒素B型(staphylococcus enterotoxin B, SEB)复合法造模^[46], 这些都说明异种抗原引起的肠道黏膜免疫紊乱在IgAN中起着重要作用。研究发现部分克隆恩病患者肠道IgA阳性B细胞增多, 肠道分泌的IgA沉积于肾造成损伤, 引起血尿、蛋白尿的发生^[47]。

TNF超家族分子肿瘤坏死因子配体超家族成员14(tumor necrosis factor ligand superfamily member 14, TNFSF14), 对于炎症反应中淋巴细胞和树突状细胞从外周向引流淋巴结的迁移至关重要。TNFSF14分子的这一作用是通过淋巴毒素 β 受体(lymphotoxin β receptor, LT β R)上调血管和淋巴管表达的黏附因子或趋化因子而完成的^[48]。Wang等^[49]的研究发现小鼠IgAN动物模型中, TNFSF14的表达增多, 促进肠道黏膜分泌IgA, 导致循环中多聚体IgA含量增加。因此, 从黏膜免疫中寻找IgAN可能的发病机制与治疗靶点, 将为IgAN的防治提供新的研究思路。

6 特异性IgA1类别转换与IgAN

IgA1的过度产生是IgAN发生发展的关键环节。B淋巴细胞类别转换(class switch recombination, CSR)过程失调是导致IgA1过度产生的原因之一。B细胞在抗原刺激后产生特异性抗体必须依赖类别转换^[50]。

有研究^[51]表明IgA1类别转换过程中, 内含子 $\alpha 1$ (intron $\alpha 1$, I $\alpha 1$)-重链恒定区 $\alpha 1$ (constant heavy chain $\alpha 1$, C $\alpha 1$)是必需的胚系转录本; CSR过程中断裂的单链DNA能与激活诱导的胞嘧啶脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)结合, 使其发生脱氨基化, 由此促进单链DNA与胚系转录本两者的结合。因此, I $\alpha 1$ -C $\alpha 1$ 转录本的活化, AID的转录及蛋白表达变化直接参与调控IgA1的产生。作者前期研究也发现: 采用灭活的甲型溶血性链球菌刺激体外培养的IgAN腭扁桃体B细胞后, I $\alpha 1$ -C $\alpha 1$, AID, IgA1表达

均显著升高^[52]。

基础研究证实TGF- β 可通过细胞信号转导分子(small mothers against decapentaplegic, Smad)途径^[23]、CD40可通过肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)/NF- κ B通路^[53]、IL-4可通过信号转导与转录激活因子-6(signal transducer and activator of transcription 6, Stat6)和蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)/cAMP应答元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)途径^[24], 促进IgA类别转换, 但是转化为IgA的频率不高。肿瘤坏死因子受体相关因子家族成员相关NF- κ B激活物结合激酶1(TRAF family member-associated NF- κ B activator-binding kinase 1, TANK)结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1)作为固有免疫应答重要的信号转导分子, 在Toll样受体、视黄酸诱导基因1介导的固有免疫应答中起着重要的作用, 并能增强机体的适应性免疫应答^[54]。最新的研究表明TBK1可以负性调节NF- κ B信号通路, 特异性抑制IgA类别转换^[55]。维甲酸(retinoic acid, RA)是体内维生素A的代谢中间产物, 具有调控组织细胞增殖、代谢及诱导细胞分化凋亡的作用, RA通过其受体RAR α 、ROR α 、ROR γ t, RORC2发挥生物学效应^[56]。最新研究证实RA可以增加IgA阳性B细胞克隆, 动物试验表明RA通过上调RAR表达增加肠道IgA分泌^[57]。TBK1或RA信号通路是否同样在IgAN的IgA特异性类别转换中起着重要作用, 是否可以通过药物调节相关信号通路抑制低糖基化IgA1的产生, 值得进一步的研究证实。

7 结 语

IgAN是最常见的原发性肾小球疾病, 其发病机制一直是IgAN研究领域长期关注的问题。目前IgAN的研究热点很多, 如MicroRNA、黏膜免疫、足细胞、自噬、炎症因子及氧化应激。很多研究都取得了令人鼓舞的成果, 为IgAN的防治开拓了新的领域, 提供了可能的治疗靶点。本文通过查阅文献, 对近几年国内外关于IgAN免疫机制研究的新进展做了初步总结。目前这些研究很多还停留在较浅的层次, 需要更深入的基础和临床研究以揭示其内在规律。

参考文献

- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2402-2414.

2. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 920-923.
3. Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 959-971.
4. Cerutti A, Puga I, Cols M. Innate control of B cell responses[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(5): 202-211.
5. Hase H, Kanno Y, Kojima M, et al. BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell coreceptor complex[J]. *Blood*, 2004, 103(6): 2257-2265.
6. Chappell CP, Clark EA. Survival niches: B cells get MIFed as well as BAFFed by dendritic cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(6): 487-488.
7. Kalled SL, Ambrose C, Hsu YM. The biochemistry and biology of BAFF, APRIL and their receptors[J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2005, 8: 206-242.
8. Rahman ZS, Manser T. B cells expressing Bcl-2 and a signaling-impaired BAFF-specific receptor fail to mature and are deficient in the formation of lymphoid follicles and germinal centers[J]. *J Immunol*, 2004, 173(10): 6179-6188.
9. Goto T, Bando N, Yoshizaki T, et al. Therapeutic effects and prognostic factors in tonsillectomy patients with IgA nephropathy [J]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2007, 110(2): 53-59.
10. Xin G, Shi W, Xu LX, et al. Serum BAFF is elevated in patients with IgA nephropathy and associated with clinical and histopathological features[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(4): 683-690.
11. Goto T, Bando N, Yoshizaki T, et al. Increase in B-cell-activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy[J]. *Clin Immunol*, 2008, 126(3): 260-269.
12. Szodoray P, Alex P, Knowlton N, et al. Idiopathic inflammatory myopathies, signified by distinctive peripheral cytokines, chemokines and the TNF family members B-cell activating factor and a proliferation inducing ligand[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(10): 1867-1877.
13. Groom JR, Fletcher CA, Walters SN, et al. BAFF and MyD88 signals promote a lupuslike disease independent of T cells[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8): 1959-1971.
14. Good KL, Avery DT, Tangye SG. Resting human memory B cells are intrinsically programmed for enhanced survival and responsiveness to diverse stimuli compared to naive B cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(2): 890-901.
15. Doreau A, Belot A, Bastid J, et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(7): 778-785.
16. Ettinger R, Sims GP, Robbins R, et al. IL-21 and BAFF/BLyS synergize in stimulating plasma cell differentiation from a unique population of human splenic memory B cells[J]. *J Immunol*, 2007, 178(5): 2872-2882.
17. Menegatti E, Nardacchione A, Alpa M, et al. Polymorphism of the uteroglobin gene in systemic lupus erythematosus and IgA nephropathy[J]. *Lab Invest*, 2002, 82(5): 543-546.
18. Kobak S, Hudaverdi O, Keser G, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis and IgA nephropathy in the same patient[J]. *Mod Rheumatol*, 2011, 21(1): 89-91.
19. Suzuki Y, Tomino Y. The mucosa-bone-marrow axis in IgA nephropathy[J]. *Contrib Nephrol*, 2007, 157: 70-79.
20. Agrawal S, Gupta S. TLR1/2, TLR7, and TLR9 signals directly activate human peripheral blood naive and memory B cell subsets to produce cytokines, chemokines, and hematopoietic growth factors[J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(1): 89-98.
21. Wu G, Peng YM, Liu FY, et al. The role of memory B cell in tonsil and peripheral blood in the clinical progression of IgA nephropathy[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(6): 708-712.
22. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease[J]. *Altern Med Rev*, 2003, 8(3): 223-246.
23. Stavnezer J, Kang J. The surprising discovery that TGF beta specifically induces the IgA class switch[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1): 5-7.
24. Kim RJ, Kim HA, Park JB, et al. IL-4-induced AID expression and its relevance to IgA class switch recombination[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(2): 398-403.
25. 邱福铭, 李忠朋, 黄建. $\gamma\delta$ T细胞为基础的抗肿瘤免疫治疗研究进展[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2010, 39(4): 424-429.
QIU Fuming, LI Zhongpeng, HUANG Jian. Research progress of gammadelta T cell-based immunotherapy[J]. *Journal of Zhejiang University. Medical Science*, 2010, 39(4): 424-429.
26. 程军, 吕国才, 张雯, 等. IgAN患者外周血表达TGF- β 1功能的研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2006, 26(3): 267-268.
CHENG Jun, LV Guocai, ZHANG Wen, et al. The expression and function of TGF- β 1 by PBMC from patients with IgA nephropathy[J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2006, 26(3): 267-268.
27. 程军, 吕国才, 于健宁, 等. 雷公藤多甙对IgAN患者外周血 $\gamma\delta$ T细胞及其分泌TGF- β 1功能的影响[J]. *中国中医药科技*, 2007, 7(14): 235-237.
CHENG Jun, LV Guocai, YU Jianning, et al. Effects of tripterygium glycosides on $\gamma\delta$ T cells and the secretion of TGF- β -1 from PBCM isolated from IgA nephropathy patients[J]. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*, 2007, 7(14): 235-237.
28. Toyabe S, Harada W, Uchiyama M. Oligoclonally expanding gammadelta T lymphocytes induce IgA switching in IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 124(1): 110-117.
29. Dasgupta A, Saxena R. Regulatory T cells: a review[J]. *Natl Med J India*, 2012, 25(6): 341-351.
30. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1): 7-13.

31. Uhlig HH, Coombes J, Mottet C, et al. Characterization of Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ and IL-10-secreting CD4⁺CD25⁺ T cells during cure of colitis[J]. *J Immunol*, 2006, 177(9): 5852-5860.
32. Huang H, Peng Y, Liu H, et al. Decreased CD4⁺CD25⁺ cells and increased dimeric IgA-producing cells in tonsils in IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2010, 23(2): 202-209.
33. Huang H, Peng Y, Long XD, et al. Tonsillar CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from IgA nephropathy patients have decreased immunosuppressive activity in experimental IgA nephropathy rats[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(5): 472-480.
34. 周乐天, 刘伏友. Th17细胞与肾小球疾病的研究进展[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(4): 432-436.
ZHOU Letian, LIU Fuyou. Research progress of Th17 cells and glomerulonephritis[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2013, 38(4): 432-436.
35. 刘利, 杨满, 樊均明. Th17细胞在 IgA 肾病发病机制中的作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(5): 462-464.
LIU Li, YANG Man, FAN Junming. The role of Th17 cells in the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2012, 13(5): 462-464.
36. Kamdar K, Nguyen V, De Paolo RW. Toll-like receptor signaling and regulation of intestinal immunity[J]. *Virulence*, 2013, 4(3): 207-212.
37. Szatmary Z. Molecular biology of toll-like receptors[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2012, 31(4): 357-366.
38. Lee JS, Park HK, Suh JS, et al. Toll-like receptor 1 gene polymorphisms in childhood IgA nephropathy: a case-control study in the Korean population[J]. *Int J Immunogenet*, 2011, 38(2): 133-138.
39. Park HJ, Hahn WH, Suh JS, et al. Association between toll-like receptor 10 (TLR10) gene polymorphisms and childhood IgA nephropathy[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(4): 503-509.
40. Coppo R, Camilla R, Amore A, et al. Toll-like receptor 4 expression is increased in circulating mononuclear cells of patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159(1): 73-81.
41. Lim BJ, Lee D, Hong SW, et al. Toll-like receptor 4 signaling is involved in IgA-stimulated mesangial cell activation[J]. *Yonsei Med J*, 2011, 52(4): 610-615.
42. 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.
43. Sato D, Suzuki Y, Kano T, et al. Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3): 1090-1097.
44. Komatsu H, Fujimoto S. Tonsillectomy combined with steroid pulse therapy induces clinical remission of IgA nephropathy[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011, 72: 57-59.
45. Emancipator SN. Prospects and perspectives on IgA nephropathy from animal models[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 169: 126-152.
46. 贺敏敏, 董晨, 李俊霞. IgA 肾病小鼠模型的建立与鉴定[J]. *徐州医学院学报*, 2010, 30(3): 151-154.
HE Minmin, DONG Chen, LI Junxia. The establishment and identification of mouse model of IgA nephropathy[J]. *Acta Academiae Medicinae Xuzhou*, 2010, 30(3): 151-154.
47. Filiopoulos V, Trompouki S, Hadjiyannakos D, et al. IgA nephropathy in association with Crohn's disease: a case report and brief review of the literature[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(4): 523-527.
48. Zhu M, Brown NK, Fu YX. Direct and indirect roles of the LTbetaR pathway in central tolerance induction[J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(9): 325-331.
49. Wang J, Anders RA, Wu Q, et al. Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(6): 826-835.
50. Kumar S, Wuerffel R, Achour I, et al. Flexible ordering of antibody class switch and V(D)J joining during B-cell ontogeny[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(22): 2439-2444.
51. Peron S, Laffleur B, Denis-Lagache N, et al. AID-driven deletion causes immunoglobulin heavy chain locus suicide recombination in B cells[J]. *Science*, 2012, 336(6083): 931-934.
52. Liu H, Peng Y, Liu F, et al. Expression of IgA class switching gene in tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(9): 869-878.
53. Jabara HH, Weng Y, Sannikova T, et al. TRAF2 and TRAF3 independently mediate Ig class switching driven by CD40[J]. *Int Immunol*, 2009, 21(4): 477-488.
54. Weidberg H, Elazar Z. TBK1 mediates crosstalk between the innate immune response and autophagy[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(187): pe39.
55. Jin J, Xiao Y, Chang JH, et al. The kinase TBK1 controls IgA class switching by negatively regulating noncanonical NF-kappaB signaling[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(11): 1101-1109.
56. Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, et al. The role of retinoic acid in tolerance and immunity[J]. *Immunity*, 2011, 35(1): 13-22.
57. Seo GY, Jang YS, Kim HA, et al. Retinoic acid, acting as a highly specific IgA isotype switch factor, cooperates with TGF-beta1 to enhance the overall IgA response[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(2): 325-335.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 贺理宇, 刘虹, 彭佑铭. IgA肾病免疫机制与治疗靶点研究进展[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2014, 39(1): 96-101. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.01.017

Cite this article as: HE Liyu, LIU Hong, PENG Youming. Immune pathogenesis of IgA nephropathy and its drugable targets[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2014, 39(1): 96-101. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.01.017