

基于“肺 - 肠”轴与黏膜免疫防治IgA肾病

王 静¹, 金丽霞^{2*}, 杜 琳³

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第四医院肾病科, 黑龙江 哈尔滨

³北京卫戍区海淀第三退休干部休养所, 北京

收稿日期: 2024年12月9日; 录用日期: 2025年1月3日; 发布日期: 2025年1月14日

摘 要

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是多机制共同参与免疫介导的肾小球疾病, 也是世界上最常见的原发性肾小球疾病, 其病因及病理机制尚不明确, 亦无特异性疗法, 是国内外临床亟需解决的难题。现代医学研究表明IgA肾病与“肺 - 肠”轴和黏膜免疫关系密切, 通过干预“肺 - 肠”轴传导对肾脏病产生调控作用, 或可成为治疗IgA肾病的新靶点。且传统药物对IgA肾病的治疗经过多年发展已展现出其显著疗效及副作用小的优势。本文就目前“肺 - 肠”轴与黏膜免疫在IgAN发病机制中作用的研究进展进行归纳探讨, 以期在未来从“肺 - 肠”轴与黏膜免疫角度寻找IgAN新的治疗靶点提供思路及为研究拓宽思路。

关键词

“肺 - 肠”轴, 黏膜免疫, IgA肾病

Prevention and Treatment of IgA Nephropathy Based on Lung-Intestinal Axis and Mucosal Immunity

Jing Wang¹, Lixia Jin^{2*}, Lin Du³

¹First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Nephrology, The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³Third Retired Cadre Recreation Center of Haidian, Beijing Garrison, Beijing

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 3rd, 2025; published: Jan. 14th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 王静, 金丽霞, 杜琳. 基于“肺-肠”轴与黏膜免疫防治 IgA 肾病[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 296-303.
DOI: 10.12677/acm.2025.151042

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is an immune-mediated glomerular disease that involves multiple mechanisms and is the most common primary glomerular disease in the world. The etiology and pathogenesis of IgA nephropathy are still unclear, and there is no specific therapy for IgA nephropathy, so it is a problem that needs to be solved urgently for both domestic and foreign clinics. Modern medical research has shown that IgA nephropathy is closely related to the “lung-intestinal” axis and mucosal immunity, and that interfering with the “lung-intestinal” conduction has a regulatory effect on renal disease, which may become a new target for the treatment of IgA nephropathy. Moreover, after years of development, traditional medicines for IgA nephropathy have demonstrated their remarkable efficacy and low side effects. In this paper, we summarize and discuss the current research progress on the role of lung-intestinal axis and mucosal immunity in the pathogenesis of IgAN, with a view to providing ideas and broadening the mindset for future research on finding new therapeutic targets for IgAN from the perspective of lung-intestinal axis and mucosal immunity.

Keywords

“Lung-Gut” Axis, Mucosal Immunity, IgA Nephropathy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

IgA 肾病是最常见的原发性肾小球肾炎[1], 占中国原发性肾小球肾炎患者的一半, 是东亚国家患者肾衰竭的主要原因, 确诊后的 10~20 年内发生肾衰竭[2] [3]。典型特征是免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 及免疫复合物肾小球内沉积[4]。大多数患者症状不明显或有以血尿、蛋白尿为主的轻度症状, 肾小球滤过率降低普遍较缓慢。因 IgAN 需要通过肾活检确诊[3] [5], 而许多疑似患者拒绝活检[6], 因此真实的发病率应该比统计的发病率更高。疾病[7]的病理学特征表现为, 在免疫荧光检测下, 可观察到肾小球系膜区存在 IgA 沉积, 可能伴随或不伴随 C3 沉积并且在光学显微镜下其病理变化范围相当广泛, 从轻微病变到新月体性肾炎都有可能出现。该病症病程较长且易反复, 病情变化往往在呼吸道、消化道或泌尿道感染后发生, 其中呼吸道感染最为突出。西医治疗本病多采用肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂、糖皮质激素及免疫抑制剂控制高血压、尿蛋白及肾脏病理变化, 可有效控制病情, 但远期疗效仍欠理想, 且长期使用存在副作用。中医药在肾病治疗方面有着独特优势, 通过对机体功能的完整认识及辨证论治原则从根本上解决问题, 疗效突出[8]。故本文对从“肺肠”轴论治 IgAN 的治疗的研究进展进行归纳探讨, 以期对论治 IgAN 的研究拓宽思路。

2. 黏膜免疫论治 IgAN

2.1. 发病机制

作为一种自身免疫性肾病, IgA 肾病发病机制至今尚未完全明确, 现达成共识的是免疫复合物沉积与引起的免疫炎症反应而损伤肾脏, “四重打击”学说[9]是目前国际上广受认可的学说, 可概括为: 第一重打击指的是 IgAN 患者体内循环中异常增多的半乳糖缺乏型 IgA1 (Gd-IgA1); 第二重打击: 激活的免

疫系统产生了针对 Gd-IgA1 的 IgG 抗体,第三重打击:特异性抗体 IgG 结合形成免疫复合物沉积在肾小球系膜区;第四重打击:引起补体活化最终引起肾脏的炎症反应和损伤。

2.2. IgAN 合并黏膜感染

IgAN 和黏膜免疫联系密切,临床 IgAN 同时有咽炎、扁桃体炎和胃肠炎等黏膜感染症状。作为产生及分泌人体内大量 IgA 分子的主要场所[10],黏膜相关淋巴组织尤其肠道相关淋巴组织(GALT)和鼻咽相关淋巴组织(NALT)被认为与 IgA 肾病密切相关[11]。多项证据表明,持续抗原刺激所致的黏膜免疫异常在 IgA 肾病发生发展过程中起重要作用,IgAN 患者呼吸道或消化道黏膜感染时常可伴随血尿、蛋白尿的加重[12][13]。GWAS 全基因组关联研究[14]结果显示,多个 IgAN 易感基因与维持肠黏膜屏障及调节黏膜免疫反应相关,肠道 IgA 产生的免疫通路的扰动是 IgAN 发病的核心缺陷。有学者通过临床研究提出黏膜-肾脏轴,多种证据表明呼吸道、胃肠道及其相关黏膜与 IgA 有关,黏膜改变,如呼吸道感染可激活先天免疫系统,加重 IgA 肾病和促进疾病表现[15]。一项针对 122 例 IgAN 患者的黏膜受累情况调查结果显示,有 91.8% 的患者出现了黏膜受累症状,其中慢性咽炎的患病率为 62.3%,慢性肠炎为 35.2%,慢性扁桃体炎为 32.8%,超过三分之一患者同时存在 3 种或 3 种以上的黏膜受累症状[16]。目前,针对调节黏膜免疫异常的治疗方法,如扁桃体切除术[17]、布地奈德胶囊、阿塞西普等已成为 IgAN 防治的新方向。

3. 肺-肠黏膜免疫与 IgAN

3.1. 中医认识“肺-肠”轴

肺经与大肠经的经气相通,经络相连,表里配合,生理上相互协同,病理上相互影响,治疗上相互为用。《灵枢·经脉》中记载:“肺手太阴之脉……下络大肠……大肠手阳明之脉……,络肺……属大肠”。生理上,肺与大肠在津液代谢中密切相关。病理上,肺病及肠,《伤寒论》中记载:“太阳与阳明合病,喘而胸满者……宜麻黄汤”;肠病及肺,吴鞠通《温病条辨·卷二》中记载“阳明温病,下之不通……喘促不宁……肺气不降者,宣白承气汤主之”。在治疗上[18],肠病治肺,《伤寒论》第 235 条记载:“阳明病,脉浮……宜麻黄汤”;肺病治肠,《伤寒论》中第 242 条记载:“小便不利,大便乍难乍易……宜大承气汤”。肺肠合治,己椒蒴黄丸在《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》记载:“腹满,口舌干燥,此肠间有水气,己椒蒴黄丸主之”。本病患者多由脏腑亏虚致机体御邪无力则易招致邪气,外感之邪肺常先受之。肺与肾以经脉相连,外邪侵袭后可循经传肺,后直传于肾。肺脏与肾脏两者相互依存,金水相生,协同以维持生理平衡。当肾脏(母脏)受损时,其病理状态会波及肺脏(子脏)。肾络受损会导致精微物质无法固摄,水湿无法正常运化,进而引发血尿、尿液浑浊以及水肿。此外正气虚损驱邪无力,外感之邪久居肾络,日久易化生伏邪。占永立教授认为,本病属本虚标实之证,肺、脾、肾虚损为 IgAN 的发病基础,风邪兼夹他邪客于咽喉为诱发因素,内外合邪,疾病乃发[19]。国医大师任继学指出,喉肾相关是本病理演变的关键环节,而咽喉受邪是发病的纽带[20]。咽为肺之门户,外邪侵犯,从咽至肺,循经侵入肾脏;若肾气不足,正气不足,邪毒易侵,袭击咽喉,形成肺-肾的恶性循环,故咽、肺、肾是 IgAN 病理演变的重要环节。

3.2. 现代医学认识“肺-肠”轴

随着对“肺-肠”轴脏腑转导通路研究的不断深入,我们已经认识到肺脏的病理生理变化与肠道微生物菌群的代谢之间存在着密切的联系。其核心病理机制主要包括黏膜免疫学说和肺肠菌群免疫应答学说,这两个学说为我们理解肺与肠之间的相互作用提供了新的视角[21]。其核心病理机制为黏膜免疫学说和肺肠菌群免疫应答学说[22]-[24]。全基因组关联研究(GWAS)发现了与肠道黏膜免疫相关的 IgAN 风险

位点, 这些风险位点涉及 IgAN 致病的关键环节, 从基因遗传角度为黏膜免疫与 IgAN 的关联提供了证据[25]。Meijers 等[26]首次提出的“肠-肾”轴学说, 则为我们揭示了肠道菌群改变与肾脏病之间的紧密联系。根据这一学说, 肾脏病的基础病理改变会导致排泄能力下降, 进而造成内毒素在体内的滞留。肠道作为代谢的中间枢纽, 其环境极易受到这种内毒素滞留的影响。当细菌及其代谢产物从肠腔转移入血时, 会形成肠源性毒素, 并在肾脏中堆积, 这不仅会影响肾脏的代谢功能, 还会对肾脏病的进程及其并发症产生显著的影响。胚胎学方面, 肺与回肠等在胚胎组织发生上具有同步性[27]。免疫学方面, 肠道免疫与呼吸道免疫都属黏膜免疫的范畴, 研究[28]表明免疫可以在不同的黏膜部位转移, 许多免疫细胞需迁移至肠道中才能发育成熟, 如木瓜蛋白酶诱导的哮喘小鼠有结肠组织炎症的病理改变, 体内 CD4⁺T 细胞亚群可特异性迁移到结肠黏膜固有层[29]。生化方面, 研究[30]发现了小鼠肠道中表达出可降低肺泡表面张力的肺表面活性相关蛋白 A。Huang 等[31]的研究表明, 存在于肠道的先天淋巴细胞(ILCs)在炎症发生时被白介素-25(IL-25)和 IL-33 激活后进入淋巴管并通过血液循环移至肺部, 参与肺的免疫应答和组织修复。病理学方面, 郑秀丽等[32]研究发现, 肺病使肠道益生菌减少并且让致病菌数量增加, 从而肠道菌群的改变也让肺部菌群发生变化, 两者间存在相关性和同步性, 肺病对肠道菌群的影响更为显著。微生物学方面, 肺与肠道在微生物、游离的免疫细胞和炎症反应动态介导等方面密切联系[33], 研究[34]表明, 肠道菌群是否平衡既影响消化功能, 又影响呼吸道黏膜免疫防御, 如冠状病毒 2 号感染的恒河猴[35]的肺部和肠道组织有明显的免疫反应。相关研究[36]明确指出, 呼吸道黏膜所分泌的少量 IgA 能够迁移至骨髓内部, 并在那里进行大量增殖, 随后被释放到血液中, 最终沉积在肾小球系膜区, 从而触发该疾病的发生。从中医的角度来看, 呼吸道黏膜因其位置和功能特性, 可归入卫表的范畴, 而卫表由肺所主宰[37]。此免疫复合物在骨髓中的异常增殖的现象, 和中医理论中的“肾主骨”的理论不谋而合。

4. 治疗

4.1. 传统医学依据“肺-肠”轴

基于 IgAN “本虚标实”基本病机, 本虚多见脾肾气虚、气阴两虚证, 是疾病发生的源头; 风邪、痰湿、湿热、瘀血为标, 是疾病恶化的因素; 医治时应补气宣肺, 从而驱邪外出, 阻断邪气内侵于肾。曹式丽教授[38]治疗上强调治疗时, 邪毒位于上焦喉部时应重用清热解毒类药物, 如: 金银花、连翘、木蝴蝶等清喉利咽之品。邹燕勤教授[39][40]认为本病应特别注意喉肾之间的相互联系, 治疗中常加入沙参、百合、玄参等利咽养阴。孙丽燕教授在其研究中指出[41], 在治疗患者的过程中, 采用清热凉血结合点刺放血的疗法, 相较于单纯药物治疗组, 能更有效地降低肌酐和尿素氮水平, 并显著改善患者的中医证候积分。刘玉宁教授则认为[42], 本病的主要病理机制是气虚, 气虚导致络脉空虚, 驱邪能力不足, 使得肾络中的伏邪难以清除。因此医治选用生黄芪, 利用其补气固表、扶正祛邪的功效, 并且在临床上根据病情的轻重不同, 生黄芪的使用剂量在 30 克至 150 克之间不等。宣清和化方有效改善了 IgAN 患者的肾功能、平衡机体免疫系统[43]。聂莉芳等[44]提出益气养阴、清热解毒的治法, 创立益气滋肾汤, 此方里生黄芪、太子参用以益气固表, 生地黄与白芍以补气补阴, 金银花解毒利咽、疏散上焦风热。一项旨在评估益气滋肾颗粒对 IgAN 患者血尿控制效果的前瞻性、多中心、随机对照临床试验, 共纳入了 223 例 IgAN 患者。试验结果显示, 益气滋肾颗粒不仅能显著减少 IgAN 患者的血尿症状, 还能有效改善患者的整体临床症状[45]。此外, 另一项随机对照临床试验则专注于减少 IgAN 患者的蛋白尿。该试验纳入了 179 例 IgAN 患者, 将患者分为治疗组和对照组, 治疗组采用益气滋肾颗粒进行治疗, 而对照组则使用肾炎康复片。试验结果显示, 治疗组患者的 IgAN 完全缓解率高达 34.88%, 且尿蛋白定量平均下降了 42.6%, 这些指标均明显优于对照组[46]。中医的脾胃与西医学的胃肠道功能相近, 故治疗 IgA 肾病应以补肺气、清

湿热、通肠腑为法以调整脏腑气机。例如临床代表方大黄附子汤。现代药理学研究显示, 大黄酸与大黄酚对于 IgA 肾病具有多重保护作用, 能够维护肠道黏膜的完整性, 防止其受损; 同时, 还能有效阻止肾小球硬化的进程以及肾间质的纤维化, 此外还具有调节免疫功能、发挥抗炎作用, 并能保护肾脏细胞, 减少其凋亡, 从而对 IgA 肾病产生积极的治疗效果[47]。涂玥等[48]研究显示, 大黄附子汤通过调节肾组织信号通路, 减轻肾间质纤维化并延缓肾脏疾病的恶化进程。张程亮等[49]发现柴胡-黄芩药对有调节肠道菌群及抗炎等药理作用, 可缓解肾脏炎症和肾纤维化从而改善肾功能。

4.2. 现代医学依据“肺-肠”轴

有研究显示 IgA 肾病患者扁桃体细菌多样性高于其他肾小球疾病患者, 发现扁桃体生物群可能与 IgA 肾病的临床体征和可能的免疫发病机制有关[50]。扁桃体是一个富含众多隐窝且被淋巴细胞广泛浸润的免疫器官, 其内部的隐窝结构增加了与外界抗原接触的可能性, 当抗原接触并刺激扁桃体时, 会促使扁桃体产生大量的免疫复合物, 这些复合物在肾小球系膜区沉积, 进而引发 IgA 肾病。基于此, 临床观察与研究显示, 通过切除扁桃体, 可以有效降低血清中 IgA 免疫复合物的水平, 从而减少疾病的复发, 提高 IgAN 的临床治疗效果[51]。Duan 等[52]纳入 19 项(3483 例患者)有关扁桃体切除术对 IgAN 长期疗效的 Meta 分析亦证明切除扁桃体有助于延缓肾功能进展和降低终末期肾病的发生率。但近年来相关研究发现扁桃体切除在成年人中危险性较高, 会引发如肾炎、心肌炎、关节炎等相关并发症。扁桃体切除可能有助于减轻血尿蛋白尿的急性发作, 而对肾功能保护作用缺乏前瞻性研究。TRF-布地奈德则可在回肠远端黏膜进行定点释放, 通过抑制淋巴细胞及派尔淋巴结的功能, 减少 IgA1 的产生, 从而减少形成的抗体沉积于肾小球系膜区[53]。Lancet 一项临床对照试验[54]揭示了 TRF-布地奈德联合疗法的显著效果: 该疗法能有效降低患者的尿蛋白与肌酐比值, 并且在稳定肾小球滤过率方面展现出更优的表现。靶向肠道免疫的布地奈德控释胶囊在肠道局部发挥抗炎及免疫抑制的作用[55], 但其副作用如精神病症状、皮肤症状等也不容忽视。阿塞西普作为一种针对 BAFF/APRIL 的双重抑制剂, 通过作用于扁桃体单核细胞及 B 细胞信号通路, 减少了 IgA 的产生, 此药物在治疗 IgA 肾病(IgAN)及预防复发方面均显示出一定的疗效[56]。但目前该药物可能会引起头痛等副作用, 且正在进行相关的 3 期临床试验研究。口服药利福昔明可诱导肠道微生物群的正向调节, 但目前该药物还没有进行相关的临床试验研究[57]。

5. 讨论

IgAN 临床上发病率高, 病程长, 反复发作, 迁延难愈, 在一定程度上影响患者生活质量及预后。近年来不少学者从“肺-肠”轴及黏膜免疫相关理论研究 IgA 肾病的治疗, 取得较好的临床疗效。故本文基于“肺-肠”轴及黏膜免疫理论, 从经络脏腑理论、中医现代研究及西医现代医学方面, 讨论了呼吸系统、消化系统、IgAN 三者之间的相关性, 阐述了肺、肠、肾三者之间的关系。但尽管现代医学对 IgAN 的发病机制认识不断深入, 目前研究多为非随机对照试验, 仍缺乏大样本、高质量的随机对照临床试验提供循证依据, 且针对黏膜免疫调节的治疗临床疗效和远期受益结论还有待证实。未来从“肺-肠”轴及黏膜免疫相关理论探讨防治 IgA 肾病, 应开展高质量、大样本、多中心的随机对照临床试验, 且应深入研究及细化作用机制, 为今后临床上防治 IgAN 提供循证依据, 也为未来临床研究治疗 IgA 肾病提供理论依据。

参考文献

- [1] Stamellou, E., Seikrit, C., Tang, S.C.W., Boor, P., Tesaf, V., Floege, J., et al. (2023) IgA Nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 9, 67. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00476-9>
- [2] Pattrapornpisut, P., Avila-Casado, C. and Reich, H.N. (2021) IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American*

- Journal of Kidney Diseases*, **78**, 429-441. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.024>
- [3] Rajasekaran, A., Julian, B.A. and Rizk, D.V. (2021) IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **361**, 176-194. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.003>
 - [4] Zhang, H. and Barratt, J. (2021) Is IgA Nephropathy the Same Disease in Different Parts of the World? *Seminars in Immunopathology*, **43**, 707-715. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00884-7>
 - [5] Floege, J. (2024) IgA-Nephropathie. *Die Urologie*, **63**, 103-111. <https://doi.org/10.1007/s00120-023-02268-1>
 - [6] Brazdziute, E., Miglinas, M., Gruodyte, E., Priluckiene, J., Tamosaitis, A., Bumblyte, I.A., *et al.* (2015) Nationwide Renal Biopsy Data in Lithuania 1994-2012. *International Urology and Nephrology*, **47**, 655-662. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-0927-y>
 - [7] Trimarchi, H., Barratt, J., Cattran, D.C., Cook, H.T., Coppo, R., Haas, M., *et al.* (2017) Oxford Classification of IgA Nephropathy 2016: An Update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, **91**, 1014-1021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.003>
 - [8] 张权, 凌春燕, 朱逸云, 等. 基于真实世界的中医药对 IgA 肾病肾功能保护作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(11): 103-107.
 - [9] Suzuki, H., Kiryluk, K., Novak, J., Moldoveanu, Z., Herr, A.B., Renfrow, M.B., *et al.* (2011) The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1681/asn.2011050464>
 - [10] Seikrit, C. and Pabst, O. (2021) The Immune Landscape of IgA Induction in the Gut. *Seminars in Immunopathology*, **43**, 627-637. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00879-4>
 - [11] Gesualdo, L., Di Leo, V. and Coppo, R. (2021) The Mucosal Immune System and IgA Nephropathy. *Seminars in Immunopathology*, **43**, 657-668. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00871-y>
 - [12] Chen, X., Yan, Z., Pan, Q., Zhang, C., Chen, Y., Liang, X., *et al.* (2024) Bibliometric Analysis of Mucosal Immunity in IgA Nephropathy from 1990 to 2022. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1156. <https://doi.org/10.1002/iid3.1156>
 - [13] 陈琪, 周静威, 陈振杰, 等. 基于伏邪温病理论探讨 IgA 肾病中的黏膜免疫机制[J]. 中医学报, 2022, 37(12): 2525-2529.
 - [14] Kiryluk, K., Li, Y., Scolari, F., Sanna-Cherchi, S., Choi, M., Verbitsky, M., *et al.* (2014) Discovery of New Risk Loci for IgA Nephropathy Implicates Genes Involved in Immunity against Intestinal Pathogens. *Nature Genetics*, **46**, 1187-1196. <https://doi.org/10.1038/ng.3118>
 - [15] Floege, J. and Feehally, J. (2015) The Mucosa-Kidney Axis in IgA Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 147-156. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.208>
 - [16] 姜健, 王娴娴, 沈沛成, 等. IgA 肾病患者黏膜免疫系统情况的临床调查[J]. 大连医科大学学报, 2016, 38(6): 558-561.
 - [17] Harabuchi, Y. and Takahara, M. (2019) Recent Advances in the Immunological Understanding of Association between Tonsil and Immunoglobulin a Nephropathy as a Tonsil-Induced Autoimmune/Inflammatory Syndrome. *Immunity, Inflammation and Disease*, **7**, 86-92. <https://doi.org/10.1002/iid3.248>
 - [18] 张沥涟, 席晓荣, 肖瑾, 等. 基于肺与大肠相表里探讨肺肠共治[J]. 光明中医, 2023, 38(17): 3317-3320.
 - [19] 李雪, 陈静, 马放, 等. 占永立教授从咽喉论治 IgA 肾病的理论与实践探析[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 1002-1005, 1010.
 - [20] 刘艳华, 任喜洁, 王健, 等. 任继学应用喉肾相关理论诊治慢性肾风经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 283-285.
 - [21] Dickson, R.P., Singer, B.H., Newstead, M.W., Falkowski, N.R., Erb-Downward, J.R., Standiford, T.J., *et al.* (2016) Enrichment of the Lung Microbiome with Gut Bacteria in Sepsis and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nature Microbiology*, **1**, Article No. 16113. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.113>
 - [22] He, Y., Wen, Q., Yao, F., Xu, D., Huang, Y. and Wang, J. (2016) Gut-Lung Axis: The Microbial Contributions and Clinical Implications. *Critical Reviews in Microbiology*, **43**, 81-95. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2016.1176988>
 - [23] Wypych, T.P., Wickramasinghe, L.C. and Marsland, B.J. (2019) The Influence of the Microbiome on Respiratory Health. *Nature Immunology*, **20**, 1279-1290. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0451-9>
 - [24] Chakradhar, S. (2017) A Curious Connection: Teasing Apart the Link between Gut Microbes and Lung Disease. *Nature Medicine*, **23**, 402-404. <https://doi.org/10.1038/nm0417-402>
 - [25] Kiryluk, K., Li, Y., Sanna-Cherchi, S., Rohanizadegan, M., Suzuki, H., Eitner, F., *et al.* (2012) Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLoS Genetics*, **8**, e1002765. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002765>
 - [26] Meijers, B.K.I. and Evenepoel, P. (2011) The Gut-Kidney Axis: Indoxyl Sulfate, P-Cresyl Sulfate and CKD Progression.

- Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 759-761. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq818>
- [27] 刘声, 李立华, 等. “肺与大肠相表里”的组织细胞学基础研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1167-1170.
- [28] 刘春艳, 柴艺汇, 等. 基于“肠道菌群-SCFAs-Th17/Treg 细胞轴”探讨果上叶对 COPD 的影响[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2023, 40(2): 65-69.
- [29] 孔靖玮, 吴珺, 等. CD4⁺T 细胞迁移在哮喘小鼠“肺合大肠”的初探[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 400-404+409.
- [30] 季幸妹, 侯丽颖. 应用蛋白质组学探讨中医“肺与大肠相表里”理论[J]. 中医杂志, 2008, 49(12): 1065-1067.
- [31] Huang, Y., Mao, K., Chen, X., Sun, M., Kawabe, T., Li, W., et al. (2018) S1P-Dependent Interorgan Trafficking of Group 2 Innate Lymphoid Cells Supports Host Defense. *Science*, **359**, 114-119. <https://doi.org/10.1126/science.aam5809>
- [32] 郑秀丽, 杨宇, 郑旭锐, 等. 从肺肠菌群变化的相关性探讨“肺与大肠相表里” [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2294-2296.
- [33] Budden, K.F., Gellatly, S.L., Wood, D.L.A., Cooper, M.A., Morrison, M., Hugenholtz, P., et al. (2016) Emerging Pathogenic Links between Microbiota and the Gut-lung Axis. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
- [34] Mjösberg, J. and Rao, A. (2018) Lung Inflammation Originating in the Gut. *Science*, **359**, 36-37. <https://doi.org/10.1126/science.aar4301>
- [35] Barratt, J., Lafayette, R.A., Rovin, B.H. and Fellström, B. (2023) Budesonide Delayed-Release Capsules to Reduce Proteinuria in Adults with Primary Immunoglobulin a Nephropathy. *Expert Review of Clinical Immunology*, **19**, 699-710. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2023.2206119>
- [36] Coppo, R. (2017) The Gut-Kidney Axis in IgA Nephropathy: Role of Microbiota and Diet on Genetic Predisposition. *Pediatric Nephrology*, **33**, 53-61. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3652-1>
- [37] 李春雷. 肺主卫气与皮肤黏膜免疫的相关实验研究[C]//中华中医药学会中药实验药理分会第八届学术会议论文汇编. 济南: 山东中医药大学教学实验中心, 2009: 127.
- [38] 张芮, 林燕. 曹式丽教授从外感辨治 IgA 肾病经验[J]. 西部中医药, 2021, 34(2): 52-55.
- [39] 陆素琴, 刁金因, 邹燕勤. 邹燕勤教授应用咽肾相关理论治疗慢性肾炎的经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(9): 45-47.
- [40] 高坤, 张颖煜, 等. 国医大师邹燕勤从咽论治 IgA 肾病临证撷菁[J]. 江苏中医药, 2020, 52(9): 14-16.
- [41] 孙丽燕. 清热凉血化瘀汤联合点刺放血治疗 IgA 肾病瘀热互结咽喉证的临床观察[J]. 河北中医, 2019, 41(8): 1146-1151.
- [42] 樊然然, 刘玉宁. 刘玉宁教授运用中医辨病论治 IgA 肾病的临床疗效观察及用药规律分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(11): 970-972.
- [43] 陈小娟, 王刚, 等. 咽肾关系理论在宣清和化方治疗 IgA 肾病中的应用[J]. 世界中医药, 2023, 18(18): 2635-2639.
- [44] 聂莉芳, 余仁欢, 于大君. 15 年来我国 IgA 肾病中医证候学研究分析[J]. 上海中医药杂志, 2004(2): 59-61.
- [45] 聂莉芳, 余仁欢, 于大君, 等. 益气滋肾颗粒控制 IgA 肾病血尿的多中心临床疗效评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(4): 215-218.
- [46] 余仁欢, 聂莉芳, 徐建龙, 等. 益气滋肾颗粒干预 IgA 肾病蛋白尿的临床疗效评价[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(8): 721-722.
- [47] 陈其艳, 傅超美, 罗锐锋, 等. 大黄及其蒽醌对自身免疫性疾病治疗的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(1): 15-23.
- [48] 涂玥, 孙伟, 万毅刚, 等. 大黄附子汤调控 JNK/Bcl-2 信号通路而改善尿酸性肾病肾小管间质损伤的机制[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1351-1353.
- [49] 张程亮, 任秀华, 等. 柴胡黄芩药对的基础研究探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(1): 33-37.
- [50] Park, J.I., Kim, T., Oh, B., Cho, H., Kim, J.E., Yoo, S.H., et al. (2020) Comparative Analysis of the Tonsillar Microbiota in IgA Nephropathy and Other Glomerular Diseases. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 16206. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73035-x>
- [51] Xie, Y., Chen, X., Nishi, S., Narita, I. and Gejyo, F. (2004) Relationship between Tonsils and IgA Nephropathy as Well as Indications of Tonsillectomy. *Kidney International*, **65**, 1135-1144. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00486.x>
- [52] Duan, J., Liu, D., Duan, G. and Liu, Z. (2016) Long-Term Efficacy of Tonsillectomy as a Treatment in Patients with IgA Nephropathy: A Meta-Analysis. *International Urology and Nephrology*, **49**, 103-112.

-
- <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1432-7>
- [53] Rodrigues, J.C., Haas, M. and Reich, H.N. (2017) IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 677-686. <https://doi.org/10.2215/cjn.07420716>
- [54] Fellström, B.C., Barratt, J., Cook, H., Coppo, R., Feehally, J., de Fijter, J.W., *et al.* (2017) Targeted-Release Budesonide versus Placebo in Patients with IgA Nephropathy (NEFIGAN): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *The Lancet*, **389**, 2117-2127. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30550-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30550-0)
- [55] Smerud, H.K., Barany, P., Lindstrom, K., Fernstrom, A., Sandell, A., Pahlsson, P., *et al.* (2011) New Treatment for IgA Nephropathy: Enteric Budesonide Targeted to the Ileocecal Region Ameliorates Proteinuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 3237-3242. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr052>
- [56] Takahara, M., Nagato, T., Nozaki, Y., Kumai, T., Katada, A., Hayashi, T., *et al.* (2019) A Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) Induced Hyper-Production of IgA from Tonsillar Mononuclear Cells in Patients with IgA Nephropathy. *Cellular Immunology*, **341**, Article ID: 103925. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103925>
- [57] 王畅, 王睿智. IgA 肾病靶向治疗新进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(3): 271-276.