

肠道黏膜免疫在IgA肾病发病机制中的研究进展

全奕晓*, 白彝华#

昆明医科大学第二附属医院肾脏内科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年6月28日; 录用日期: 2026年7月22日; 发布日期: 2026年7月28日

摘要

IgA肾病是全球最常见的原发性肾小球疾病, 其发病机制与半乳糖缺陷型IgA1的产生及其自身抗体的形成密切相关。越来越多的证据表明, 肠道作为产生IgA的主要场所, 其黏膜免疫系统的异常是IgA肾病的关键始动因素。本综述系统阐述了肠道菌群失调、膳食抗原暴露及肠道疾病等多种因素如何导致肠道黏膜免疫异常, 进而驱动IgA肾病的发病。同时, 我们针对上述机制, 相对应地探讨了其潜在的治疗策略, 以期理解IgA肾病的“肠-肾轴”机制和开发新型疗法提供视角。

关键词

IgA肾病, 粘膜免疫, 肠道菌群, 食物抗原, 肠道疾病

Research Progress on Intestinal Mucosal Immunity in the Pathogenesis of IgA Nephropathy

Yixiao Quan*, Yihua Bai#

Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: June 28, 2026; accepted: July 22, 2026; published: July 28, 2026

Abstract

IgA nephropathy is the most common primary glomerular disease globally, and its pathogenesis is closely related to the production of galactose-deficient IgA1 and the formation of autoantibodies.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 全奕晓, 白彝华. 肠道黏膜免疫在 IgA 肾病发病机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 2300-2309. DOI: 10.12677/acm.2026.1672759

Increasing evidence suggests that abnormalities in the intestinal mucosal immune system, as the primary site of IgA production, are a key initiating factor in IgA nephropathy. This review systematically elaborates on how various factors, such as intestinal flora imbalance, dietary antigen exposure, and intestinal diseases, can lead to abnormalities in intestinal mucosal immunity, thereby driving the pathogenesis of IgA nephropathy. Simultaneously, we explore potential therapeutic strategies corresponding to the aforementioned mechanisms, aiming to provide insights into understanding the “gut-kidney axis” mechanism of IgA nephropathy and developing novel therapies.

Keywords

IgA Nephropathy, Mucosal Immunity, Gut Microbiota, Food Antigen, Intestinal Diseases

Copyright © 2026 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(IgA Nephropathy, IgAN)是最常见的原发性肾小球疾病,属于系膜增生性肾小球肾炎,IgA 为主的免疫复合物弥漫沉积于肾小球系膜区是其主要病理表现。纵观全球,IgAN 患病率在不同地域和种族之间存在较大差异,具体来说,东亚血统人群最易患此病,而非洲血统人群则相反,这种现象可能与风险等位基因调控疾病易感性存在关联[1]。其疾病负担沉重,多发于 20~30 岁的青年男性,部分病人可快速进展至肾衰竭,成为导致终末期肾病的重要原因之一。临床表现上,IgAN 起病隐匿,部分病患发病前较短时间内可有黏膜(上呼吸道、消化道)感染的前驱症状,临床表现为发作性肉眼血尿、伴或不伴蛋白尿、还可有乏力、肌肉酸疼、高血压、水肿等症状。在近几年的研究中,IgAN 与肠道之间的关联逐渐受到学界的广泛关注。早期的研究观察发现 IgAN 患者往往伴随着肠道微生态的失衡,具体表现为肠道内微生物的组成和总量偏离正常状态,同时其肠道黏膜屏障功能也出现受损情况,这使得肠道对有害物质的阻挡能力下降,同时在免疫调节方面也存在异常,这些诸多因素之间相辅相成、相互影响,在 IgAN 的发生以及发展过程中产生了不容忽视的推动作用。基于这些早期的观察发现,本文将对肠道黏膜免疫异常在 IgAN 发病中所起的作用以及针对该机制已有的治疗策略作一综述。

2. 发病机制

IgAN 的发病机制尚未完全明了,长期以来围绕 IgAN “四重打击学说”展开讨论:低糖基化或半乳糖缺失的 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)增多(第一重打击),诱发自身特异性受体产生,自身抗原与自身抗体结合形成免疫复合物(第二重打击),致病性免疫复合物沉积于肾小球系膜区(第三重打击),激活补体,引发肾脏损害(第四重打击)。值得一提的是,2025 年 9 月于布拉格举行的第 18 届国际 IgAN 研讨会上,KDIGO 临床实践指南制定委员会成员 Hernán Trimarchi 教授提出了“五重打击学说”,即在早于第一重打击前加一个“0 打击阶段”,他强调 IgAN 的真正起点可能始于“多基因调控阶段”,即遗传、表观遗传、微生物组的交互作用决定机体是否产生异常 IgA1,这一假说可作为潜在治疗或干预靶点为后续学者研究[2]。

3. 肠道黏膜免疫

作为黏膜免疫的重要组成成分之一,IgA 是机体每天产生最多的抗体。临床上,IgAN 患者发病前常

伴有上呼吸道、胃肠道或泌尿系感染等黏膜感染的前驱症状, 目前主流学派认为肠道黏膜免疫系统在 IgAN 的发病过程中扮演着重要角色。在肠道相关淋巴组织中, Peyer 斑内的树突状细胞在受到抗原刺激时, 经过 T 细胞的辅助作用可诱导 B 细胞增殖分化并发生类别转换, 形成分泌 Gd-IgA1 的浆细胞, 随后囊泡形式的 IgA 在多聚免疫球蛋白受体的介导下被运输并释放进入肠腔。此过程中, B 细胞激活因子(B cell activating factor of the TNF family, BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)促进了 B 细胞的成熟与分化[3]。同时, Toll 样受体(TLR)作为一类存在于免疫细胞和一些非免疫细胞表面的病原体模式识别受体, 可通过髓系分化因子 88 (MyD88)等衔接蛋白接收并向下游强力传递和放大信号, 最终启动炎症和免疫反应。在肠道黏膜环境中, TLR4 是革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)的特异性识别受体, TLR 信号的强度和持续时间受到细胞因子信号转导抑制因子 1 (SOCS1)的关键上游负调控因子的影响, 当 SOCS1 表达下调时, TLR 信号脱抑制, 形成对抗原刺激的超敏状态, 导致 IgA1 与 Gd-IgA1 分泌增加。来自肠道和呼吸道的抗原刺激与产生异常 IgA 有关, 在模拟人类 IgAN 的 ddY 小鼠模型中, 特定的无病原体饲养条件能下调其体内 TLR9 与 MyD88 的表达水平。有研究者为实现降低肠道内菌群多样性的目的, 使用抗生素灌胃构建出伪无菌小鼠模型, 结果发现伪无菌 IgAN 小鼠的肾脏系膜细胞增生及肾小管扩张程度较 IgAN 模型组更加严重, 且合并肠黏膜屏障损伤标志物升高, 同时伴有肠黏膜 TLR4/NF- κ B 通路相关因子的激活, 提示正常菌群在 IgAN 中可能发挥了正向保护效用, 更加证实了肠道黏膜免疫与菌群失调在 IgAN 发病中的重要作用[4]。上述各层机制: 屏障损伤、TLR/MyD88 信号感应、BAFF/APRIL 介导的 B 细胞分化、IgA1 糖基化异常, 共同构成了肠道黏膜免疫异常驱动 IgAN 发病的核心框架。以下将从肠道菌群、食物抗原及消化道疾病三个维度, 系统论述各因素在肠道黏膜免疫中发挥的具体作用。

4. 肠道黏膜免疫的影响因素

4.1. 肠道菌群

肠道微生物组是指在胃肠道中定植的数万亿细菌、病毒、真菌和其他微生物。肠道菌群是栖息在人体肠道中的各种微生物群落, 它们与宿主相互依存、相互作用, 共同维持着肠道内环境的动态平衡, 对机体健康起着十分重要的作用。肠道菌群参与机体的代谢过程, 帮助宿主分解复杂碳水化合物、从食物中吸收营养、合成维生素、贮存脂肪, 同时发挥刺激免疫系统发育、产生免疫球蛋白 A、调节全身免疫状态的作用。另外, 肠道菌群还扮演构成生物屏障, 阻止有害菌定植, 产生抗菌物质抑制有害菌繁殖的角色。

一项关于口咽微生物群的新兴研究发现, 某些口咽细菌如 Cnm⁺ 变形链球菌、直肠弯曲菌和牙龈卟啉单胞菌与 IgAN 患者及严重临床结局有关[5]。这一发现提示菌群的影响或许可上溯至口腔黏膜免疫这一起始端, 而加强口腔护理能否改善 IgAN 预后, 目前暂无具体报道。研究者发现, 经过免疫抑制剂治疗 6 个月达到完全或部分缓解的反应者较无反应者, 其肠道微生物群 β 多样性存在显著差异, 并且志贺菌和假单胞菌成为区分二者最具代表性的微生物学工具[6]。在 TLR/MyD88 信号感应层面, Zhu 等纳入了 48 例初治 IgAN 患者, 发现未经治疗者肠道菌群失调明显, 以埃希菌-志贺菌属富集为突出。该菌属释放的 LPS 能够激活肠道 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路, 诱导 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子的产生, 从而加剧肠道炎症和 IgA 的过度生成。体外实验同步证实 LPS 可激活 IgAN 患者外周血单个核细胞中的 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路及 B 细胞刺激因子, 诱导 Gd-IgA1 过量产生, 而 TLR4 抑制剂可阻断这一过程[7]。此外, 特定菌群的丰度改变可能是驱动疾病临床指标异常及病理进程的关键因素, 对 19 例 CKD1-2 期的初诊 IgAN 患者的多项指标进行冗余分析, 结果显示双歧杆菌属与血清 IgA 水平、24 h 尿蛋白定量、合并高血压和毛细血管内增殖呈正相关, Lachnoclostridium 菌属与合并高血压呈正相关, 埃希菌-志

贺菌属与尿红细胞数量呈正相关, 粪杆菌属与细胞/纤维细胞性新月体呈正相关, 瘤胃球菌属__2 与系膜细胞增殖、肾小球节段硬化、肾小管萎缩/间质纤维化呈正相关[8]。BAFF/APRIL 通路及 B 细胞分化层面, 菌群及其代谢产物的调节作用已得到多维度证据支持。Sallustio 等发现 IgAN 患者血清 BAFF 水平显著升高, 且与五种特定微生物群代谢物水平正相关, APRIL 水平同样升高, 并与 eGFR 负相关。值得关注的是, IgAN 患者肠道归巢(CCR9⁺ β 7 整合素⁺)调控 B 细胞、记忆 B 细胞和浆母细胞水平明显高于健康受试者, 这一现象在非 IgA 肾小球肾炎患者中并未出现, 提示 IgAN 可能存在肠道黏膜免疫反应亢进的这一独特性[9]。此外血清 Gd-IgA1 水平也成为影响肠道微生物组功能途径丰度变化的因素之一, Gd-IgA1 水平与 58 条代谢途径显著相关, 其中 37 条呈正相关(例如, 线粒体途径中的肉豆蔻酸生物合成), 20 条显示负相关(例如, dTDP-N-乙酰二胺生物合成) [10]。有学者提出 IgA1 通过与肠腔中的活细菌直接接触而去糖基化, 这种去糖基化有利于 IgA1 通过一种特殊的胞吞运输方式(逆向转运)从肠腔进入循环。在接受广谱抗生素治疗以耗尽肠道微生物群的小鼠中, 用嗜粘液杆菌在肠道中重新定植可导致 IgAN 表型加重。因此认为粘蛋白降解细菌直接在 IgAN 中产生去糖基化的 IgA1 自身抗原[11]。此外, 与对照组相比, IgAN 人群乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、己酸水平显著下降, 微生物多样性较低, 造成该现象的原因可能与产生短链脂肪酸的细菌相对丰度降低存在关联[12]。肠道菌群紊乱可能损害肠黏膜屏障结构稳定性, 激化炎症反应, 诱发黏膜免疫高反应。具体来说, 硫酸吡啶等尿毒症毒素能够破坏干扰素调节因子-线粒体动力相关蛋白 1 轴, 进而损害线粒体吞噬功能, 肠屏障受损, 有益菌丰度降低和潜在致病菌丰度增加使炎症反应得以增强, 形成机体微炎症状态, 加剧 Gd-IgA1 异常过量分泌, 最终致病[13]。肠道微生态紊乱还可引发肠道菌群及其代谢产物 1-磷酸鞘氨醇(SIP)的初始激活作用, 促使 CCL2-MET-FAK 信号通路在 IgAN 小鼠模型及 IgAN 患者中被激活, 该过程将进一步促进系膜细胞增殖, 从而加剧 IgAN 疾病进展, 后续可从 SIP 入手研究是否存在可行的靶向治疗手段[14]。

4.2. 食物

食物抗原并非直接作为致病分子, 而是通过破坏肠道屏障及异常激活黏膜免疫识别与应答系统, 间接参与了致病性 Gd-IgA1 的产生与肾脏损伤。高蛋白饮食将增加肾脏排泄负担, 曾有学者采用卵清蛋白、牛 γ 球蛋白及马脾铁蛋白作为蛋白抗原诱导出与人类 IgAN 病理表现相似的小鼠模型, 这一发现提示外源性食物抗原可能是 IgAN 发病的重要诱因之一。机制可能在于: 食物或微生物来源的抗原被肠道黏膜中的树突状细胞摄取后, 通过 T 细胞依赖性途径(直接抗原呈递)和非 T 细胞依赖性途径(促进 BAFF/APRIL 释放)激活 B 细胞发生类别转换为分泌 IgA 的浆细胞, 驱动 Gd-IgA1 产生[15]。另外, 高脂肪饮食与脂质代谢异常密不可分, 与正常饮食组相比, 给予高脂饮食的小鼠肠道组织中 Occludin 和 ZO-1 的蛋白质水平显著降低, 低水平的紧密连接蛋白将改变肠道通透性, 诱导肠道屏障破坏并引起全身炎症反应[16]。有研究人员通过喂食小鼠麸质饮食, 成功诱导出 IgA 肾小球病变, 并观察到 IgA 不仅沉积于肾脏, 还分布于其他组织, 提示该免疫反应具有系统性。采用表达人类 IgA1 和 CD89 的人源化小鼠模型, 与持续麸质饮食相比, 早期采用无麸质饮食可减少 IgA1 沉积、转铁蛋白受体 1 和组织转谷氨酰胺酶 2 的表达, 并降低血清及肾脏洗脱液中 IgA1-sCD89 免疫复合物的水平, 表明无麸质饮食或有助于延缓 IgAN 进展。临床试验中, 限制麸质饮食与较低的 IgAN 风险相关, 可后续数年的长期随访却无法证实无麸质饮食对肾功能具有长期的保护作用[17]。或许是不够严格的饮食管理, 亦或是无麸质饮食本身的疗效存在局限性, 均有待未来严格的长期临床试验加以验证。异常血尿酸状态带来健康负担, IgAN 合并高尿酸血症者预后不良的风险上升, 高尿酸血症患者肾小球系膜增生及肾小球硬化程度加剧, 肾小管间质性肾小球肾炎加重, 蛋白排泄和血压明显升高[18]。尿酸钠晶体能够激活 TLR2/TLR4-NF- κ B 信号通路, 下游 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子随之释放, 胞内关键衔接蛋白 MyD88 作为介导这一过程, 在肠道黏膜微环境中, 上述

炎症信号可上调 BAFF/APRIL 表达, 为 B 细胞分化提供过量的生存信号, 分化过程被过度推动, 加剧 Gd-IgA1 的产生, 加重疾病进展[19][20]。此外, IgAN 患者对特定食物抗原的免疫反应性可能较健康人群更强, 在 Zonulin 家族蛋白的介导下, 肠道通透性将增加, 导致大分子、代谢废物、微生物毒素、细菌碎片等物质大量入血, 从而加重 IgAN 患者病情发展[21]。因此, 对于 IgAN 的人群, 食物过敏原的筛查或许具有不容小觑的指导意义, 制定合理的饮食方案、避免高敏感性食物或将有助于改善疾病的转归及预后。

4.3. 消化道疾病

某些肠道疾病和 IgAN 有一定病理生理学上的联系, 如患有多种消化道疾病(炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、乳糜泻、肝脏疾病)的人群, 他们患 IgAN 风险显著增加。一项涉及 86,640 名欧洲血统人群的研究, IBD 与患 IgAN 风险呈正相关, 而与其他肾脏疾病(如膜性肾病、肾小球肾炎)关系不大[22]。另外, 还观察到相当数量的 IBD 患者肠黏膜病变处出现 IgA1 分泌细胞亢奋, 这可能是粘膜屏障破坏引起的抗原刺激反应。经过双样本 MR 分析, 有学者指出 IBD (包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD))与 IgAN 患病风险存在因果关系, 但无法认为 IgAN 与 IBD、UC、CD 之间有因果关系[23]。将患有 IgAN 合并 CD (CD-IgAN)和不患有 CD (NOS-IgAN)患者的临床病理学进行比较, 结果发现 CD-IgAN 组肾小球硬化占比及巨噬细胞浸润程度更高、且具高度耐药性[24]。另外, 肠道相关感染也造成肠道菌群微生态环境破坏, 加速致病性免疫复合物形成, 加剧疾病进展。I 型幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)在 IgAN 患者中的检出率远高于健康对照组, 且合并 HP 感染的 IgAN 患者肾功能更差, 血浆 Gd-IgA1 水平更高。HP 感染相关检测是否应当纳入 IgAN 患者的常规检查值得思考[25]。其他调查发现, 肾功能保留的女性 IgAN 患者比健康对照者出现更多的如腹泻、便秘、反流等胃肠道症状, 因此医生是否应当增加对复诊患者胃肠道症状的询问和关注, 以便为肾脏疾病进展提供线索也需进一步验证[26]。

4.4. 菌群 - 饮食 - 肠道疾病: 一个动态交互的致病网络

事实上, 上述各类致病因素并非孤立存在, 而是相互交织、彼此影响, 形成一个复杂的正向反馈网络。以饮食为例, 高蛋白、高脂饮食或某些特定食物抗原, 一方面会改变肠道菌群的群落结构与丰度, 打破肠道微生态的原有稳态, 另一方面也可直接刺激肠道上皮组织, 抑制紧密连接蛋白的合成与表达, 致使肠道黏膜屏障的通透性异常增高。而肠道本身的炎性病变, 会进一步破坏屏障的完整性和菌群的动态平衡, 为致病菌的黏附、定植和增殖提供了适宜的微环境。反过来, 菌群结构失衡会直接导致短链脂肪酸等保护性代谢产物合成不足。正常生理状态下, 短链脂肪酸是调控肠道免疫应答、维持微生态稳定的关键物质, 其含量下降后, 肠道的固有保护机制会显著弱化, 黏膜屏障的损伤程度也会持续加剧。肠道屏障破损后, 大量食物抗原与微生物抗原可穿透受损的黏膜组织, 持续激活黏膜下层的免疫细胞, 诱发持续性的异常免疫反应, 进而推动 IgAN 病情走向恶化。在这个动态调控网络里, 任意一环节出现紊乱, 都会加重另外两环节的病理损伤, 最终共同指向 Gd-IgA1 过量产生这一结果。

5. 治疗策略

5.1. 针对肠道菌群的治疗

5.1.1. 益生菌、益生元

为了调节肠道微生物组, 益生菌、益生元等已成为维持健康肠道微生态群和促进人类整体健康的潜在工具。益生菌主要由活菌构成, 可以直接增加肠道内有益微生物的数量, 改善肠道微生态环境, 削减致病菌的毒性侵袭作用。含双歧杆菌的益生菌能够促进有益细菌的生长和抑制潜在致病菌的繁殖, 从而

显著缓解小鼠肠道菌群失调。益生菌及其代谢物短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸), 通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase 1 信号通路, 降低患者尿蛋白/肌酐比值、血清肌酐、炎症水平, 延缓肾病理改变的同时有益于维护肠道黏膜屏障的完整性, 调节肠道酸碱平衡, 阻止有害物质吸收入血, 减少炎细胞浸润, 减轻全身炎症反应, 对肾脏有积极的保护作用[27]。而益生元(如: 壳寡糖)可逆转肠道微生物群失衡, 修复受损的肠道结构, 减少肠道对有害物质的吸收, 抑制 BAFF 和 APRIL 过度激活而产生的 Gd-IgA1, 从而降低肾脏损害[28]。一项纳入 85 例 IgAN 患者的随机对照研究显示, 在布地奈德肠溶胶囊治疗基础上联合益生菌制剂, 治疗总有效率由对照组的 76.19% 提升至 93.02%, 且血尿酸、血尿素氮及血肌酐水平的改善均优于单用布地奈德组[29]。目前一项更大规模的前瞻性、多中心、随机、单盲、安慰剂对照试验(NCT06528015)正在中国进行, 该研究旨在回答与益生菌安慰剂联合肠溶布地奈德胶囊相比, 益生菌联合肠溶布地奈德胶囊是否可持久降低受试者的尿蛋白肌酐比, 以及受试者在服用益生菌和布地奈德肠溶胶囊时可能存在的健康问题, 其研究结果将为益生菌在 IgAN 中的应用提供更高级别的循证依据[30]。

5.1.2. 粪菌移植

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是近年来兴起的一种通过在结肠镜检查、结肠镜管、灌肠或口服胶囊的帮助下, 将健康供体的肠道菌群移植到受体患者肠道, 重新构建其肠道微生态稳定的方法。动物研究中, 小鼠接受来自健康个体的 FMT 后将减轻肾脏损害, 而接受来自进展期 IgAN 患者的 FMT 后则加重了肾脏病变[31]。另有学者在大鼠身上做了类似尝试, 发现经 FMT 干预后大鼠尿红细胞计数、尿蛋白水平及肾小球 IgA 沉积强度均明显下降, 肠壁结构亦得到一定程度的恢复, 肠道微生物群落多样性上升, 提示 FMT 可能通过调节肠道微生态来减轻肠-肾组织病理损害[32]。国内有团队招募了 15 名 IgAN 患者并予 FMT 治疗, 结果发现其 24 小时尿蛋白定量均减少, 将近半数患者的尿蛋白定量下降>50%, 同时受试者肠道菌群多样性显著增加, 且不伴随严重不良反应[33]。目前 FMT 在 IgAN 中的临床应用仍处于早期探索阶段, 现有临床研究样本量普遍较小。不过, 一项在中国临床试验注册中心登记的随机对照试验(ChiCTR2300075319)计划纳入 190 例 IgAN 患者, 以评估 FMT 治疗 IgAN 中的安全性和有效性, 预计将为该领域提供更高质量的证据, 目前尚未公布结果[34]。

5.1.3. 靶向抗菌剂

广谱抗生素能显著耗竭小鼠肠道菌群, 使其粪便细菌载量降低约 3 个数量级, 减轻肾脏病理改变, 缓解临床症状。研究表明, 利福昔明不但减少免疫复合物沉积, 还可下调 BAFF、pIgR 和 TNF- α mRNA 的表达, 减轻人源化小鼠模型 IgAN 症状[35]。国外有团队开发了一种靶向抗菌剂, 程序性抑制剂细胞(PIC), 通过诱导 VI 型分泌系统对特定细胞的强效抗菌活性, 从而高特异杀灭靶细菌, 避免了对复杂微生物群落造成重大附带伤害, 但目前暂无 PIC 于 IgAN 的临床效用相关报道[36]。

5.2. 针对膳食抗原的治疗

避免摄入麸质后, IgAN 患者血清中针对多种饮食抗原的特异性 IgA 浓度普遍降低, 蛋白尿、血尿等临床症状得到显著改善。有研究共纳入 65 名 IgAN 患者, 根据其血清抗组织转谷氨酰胺酶 IgA 抗体和抗脱酰胺醇溶蛋白肽 IgA 抗体水平将患者分为两组, 结果发现无麸质饮食治疗在两组患者中均显现出肾脏保护效应, 尿红细胞严重程度有所缓解[37]。优质低蛋白饮食将减轻肾脏负担, 减少蛋白尿的排泄, 既满足了机体日常所需, 也在一定程度上控制了其过量摄入的风险, 是 IgAN 患者的明智之选。同时, 高纤维饮食(如多糖)可促进肠道有益微生物群的生长, 抑制有害菌群[38]。多摄入富含膳食纤维的食物, 如蔬菜、水果和全谷物, 还可降低血脂、改善 IgAN 患者全身微炎症状态[39]。此外, 一种新型饮食模式——间歇性禁食, 在一段时间内保持正常饮食, 并在另一段时间内限制或完全禁食的周期性饮食方式。有学者提

出此种饮食方案可显著增加肠道微生物群的多样性, 给予间歇性进食处理的实验组小鼠, 其肠道菌群有益菌富集, 有害菌被抑制, 肠粘膜厚度、绒毛长度均较前增加, 将有效增强肠道粘膜屏障的防御作用[40]。一项 Meta 分析显示高尿酸血症是 IgAN 的独立预后因素, 与肾衰竭事件发生率增加独立相关, 而低嘌呤饮食、降尿酸治疗能否改善 IgAN 患者的肾脏结局, 有待后续探究[41]。食用奶酪、大黄酸、鱼油的 IgAN 患者肾脏病理损伤程度和 GFR 均得到一定程度的改善与控制。提高膳食管理意识, 不但可满足人体日常能量供应, 还对改善 IgAN 疾病进展有额外益处。不过, 饮食干预多数为观察性或小样本设计的研究, 缺乏大规模随机对照试验证实饮食干预的独立疗效, 况且某些早期研究中提出, 无麸质饮食的短期获益在长期随访中未能持续。同时, 长期严格饮食限制(特别是低蛋白或无麸质饮食)对患者营养状态和生活质量的影响亦无法忽视, 且严格的饮食管理在真实世界中的长期依从性尚不明确。因此, 膳食干预应当被视为药物治疗基础上的辅助治疗措施, 而非独立的治疗手段, 未来需要更多的临床试验以明确其最佳适用人群和长期获益情况。

5.3. 针对肠道疾病的治疗

一项纳入 111 名 IBD 患者的研究中, 34 名患者在诊断肾脏疾病后接受了 IBD 调整治疗, 与未调整治疗的患者相比, 其肾脏生存率显著提高, 表明 IBD 相关管理和控制手段具有潜在肾脏受益可能[42]。有趣的是, 克罗恩病相关的 IgAN 蛋白尿缓解率较原发性 IgAN 高, 容易出现更好的肾脏结局[43]。此外, 抗 HP 治疗对 IgAN 患者的肾功能具有正向保护作用。有团队纳入 92 例伴 HP 感染, 且 1 月内未应用抑制或根除 HP 药的原发性 IgAN 患者进行研究, 结果显示在常规治疗基础上加用 2 周抗 HP 三联疗法的观察组, 总有效率显著高于对照组, 且 24 小时尿蛋白定量更低, eGFR 更高[44]。该研究为抗 HP 治疗在 IgAN 中的临床应用提供了直接证据, 提示对于合并 HP 感染的 IgAN 患者, 把根除 HP 纳入常规治疗, 或许能带来更大的临床获益。然而, 目前肠道疾病治疗在 IgAN 中的应用, 还停留在病例报告和小样本研究阶段, 后续需通过更大规模的临床试验加以验证, 并结合患者的肠道原发病类型、活动度和个体化特征来制定综合管理方案。

5.4. 调节肠道黏膜免疫

布地奈德是一种经典糖皮质激素。其口服靶向释放制剂(耐赋康®/Nefecon®)通过在回肠末端的黏膜 B 细胞靶向释放, 直接作用于肠道黏膜和相关淋巴系统, 抑制黏膜 B 细胞的增殖和活性, 发挥抑制炎症细胞、减少炎症介质的局部抗炎作用, 从源头上减低 Gd-IgA1 产生, 减轻肾脏炎症状态。对原发性 IgAN 患者使用布地奈德的 NEFIGA 肾病试验, 结果显示患者尿蛋白排泄明显改善, 伴轻微肌酐降低和估算肾小球滤过率的小幅增加, 提示该新型制剂不仅可能改善肾脏病变, 还能减少全身使用糖皮质激素治疗的副作用。NefIgArd 试验, 一项 III 期的随机双盲临床试验[45], 发现给予 16 mg·d⁻¹ 的口服布地奈德靶向释放制剂组 24 h 尿蛋白与肌酐比值较安慰剂组降低, 同时肾功能恶化速度相较于安慰剂组减缓, 基于此, 布地奈德缓释胶囊成为首个获得加速批准用于 IgAN 的特异性治疗药物。不过目前推荐的治疗疗程仅为 9 个月, 部分患者停药后蛋白尿部分反弹, eGFR 下降速率也恢复至之前的水平。现在正在进行 NefXtend IV 期试验(NCT06712407), 旨在评估将 Nefecon 治疗延长至总计 2 年的疗效与安全性, 预计为优化疗程提供更高等级的证据[46]。BAFF 和 APRIL 是促进 B 细胞存活、分化和类别转换的关键细胞因子, 其信号通路异常与 Gd-IgA1 过量产生和疾病严重程度正相关。一项 Meta 分析显示, BAFF/APRIL 靶向治疗(阿塞西普、泰它西普)比安慰剂更能降低 24 小时 UPCR、改善 eGFR, 血清 Gd-IgA1、IgG、IgA 和 IgM 水平也全面下降[47]。然而现有证据均来自 II 期试验, 样本量有限, III 期试验尚未公布结果。BAFF/APRIL 抑制后全面降低 IgG、IgA、IgM 水平的长期临床意义(如感染风险、疫苗应答受损等)仍需更大样本和更

长随访时间的评估。此外, 该类药物为注射给药, 与口服 Nefecon 相比, 患者的依从性可能是面临的更大挑战。另外, The Shen-yan-yi-hao 口服溶液可能通过调节肠道异常激活的 IL-17/NF- κ B 信号通路, 减少大鼠 Gd-IgA1 异常蓄积, 促进肠道紧密连接蛋白表达趋于正常, 提高肠道黏膜屏障功能[48]。以肠道黏膜免疫为切入点, 为 IgAN 的治疗提供了全新视野, 但未来仍需联合多机构开展大样本、大规模、高质量的随机临床试验来验证肠道黏膜免疫作为靶点在 IgAN 治疗中的应用价值及可及性。

6. 结束语

综上所述, 肠道微生态的平衡关乎机体健康。越来越多的证据表明肠道黏膜免疫功能异常与 IgAN 的发生和发展密不可分。肠道菌群、食物抗原、肠道疾病均可破坏肠黏膜屏障功能、促进炎症因子分泌、加剧异常 Gd-IgA1 的形成, 造成令人不安的临床结局。调节肠道黏膜免疫功能, 维持肠道黏膜稳态, 最终延缓和控制 IgAN 的疾病进程, 或将成为后续研究的突破方向。不过, 未来的精准医疗以靶向治疗为代表, 溯其本源、回归疾病的发病机制, 才是医生和学者们更该“锚定”的工作重心。

参考文献

- [1] Wang, Y.N., Gan, T., Qu, S., Xu, L., Hu, Y., Liu, L., *et al.* (2023) MTMR3 Risk Alleles Enhance Toll Like Receptor 9-Induced IgA Immunity in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **104**, 562-576. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.06.018>
- [2] Trimarchi, H. (2025) Moving from the Four-to the Five-Hit Hypothesis in IgA Nephropathy. *18th International Symposium on IgA Nephropathy (IIgANN 2025)*, Prague, 17-20 September 2025.
- [3] Isho, B., Florescu, A., Wang, A.A. and Gommerman, J.L. (2021) Fantastic IgA Plasma Cells and Where to Find Them. *Immunological Reviews*, **303**, 119-137. <https://doi.org/10.1111/imr.12980>
- [4] 唐余燕, 孙蔚倩, 贺海东, 等. 肠黏膜 TLR4/NF- κ B 通路激活与伪无菌 IgA 肾病小鼠肾损害有关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(10): 865-871.
- [5] Tangon, N., Kumfu, S., Chattipakorn, N. and Chattipakorn, S.C. (2025) Links between Oropharyngeal Microbiota and Iga Nephropathy: A Paradigm Shift from Isolated Microbe to Microbiome. *Microbiological Research*, **292**, Article 128005. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.128005>
- [6] Dong, Y., Yan, G., Zhang, Y., Zhou, Y. and Shang, J. (2025) Gut Microbiota as a Predictive Tool for Outcomes in IgA Nephropathy. *Renal Failure*, **47**, Article 2514184. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2514184>
- [7] Zhu, Y., He, H., Sun, W., Wu, J., Xiao, Y., Peng, Y., *et al.* (2024) IgA Nephropathy: Gut Microbiome Regulates the Production of Hypoglycosylated IgA1 via the TLR4 Signaling Pathway. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **39**, 1624-1641. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae052>
- [8] 包文晗, 唐雯. 初诊 IgA 肾病患者的肠道菌群及其与疾病进展因素的相关分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(1): 124-132.
- [9] Sallustio, F., Curci, C., Chaoul, N., Fontò, G., Lauriero, G., Picerno, A., *et al.* (2021) High Levels of Gut-Homing Immunoglobulin A⁺ B Lymphocytes Support the Pathogenic Role of Intestinal Mucosal Hyperresponsiveness in Immunoglobulin a Nephropathy Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 452-464. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa264>
- [10] Popova, A., Rācenis, K., Brīvība, M., Saksis, R., Saulīte, M., Šlisere, B., *et al.* (2025) Reduced Butyrate-Producing Bacteria and Altered Metabolic Pathways in the Gut Microbiome of Immunoglobulin a Nephropathy Patients. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 28011. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-13629-5>
- [11] Gleeson, P.J., Benech, N., Chemouny, J., Metallinou, E., Berthelot, L., da Silva, J., *et al.* (2024) The Gut Microbiota Posttranslationally Modifies IgA1 in Autoimmune Glomerulonephritis. *Science Translational Medicine*, **16**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adl6149>
- [12] Carney, E.F. (2024) Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Iga Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **20**, 353-353. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00845-x>
- [13] Huang, Y., Zhou, J., Wang, S., Xiong, J., Chen, Y., Liu, Y., *et al.* (2020) Indoxyl Sulfate Induces Intestinal Barrier Injury through IRF1-DRP1 Axis-Mediated Mitophagy Impairment. *Theranostics*, **10**, 7384-7400. <https://doi.org/10.7150/thno.45455>
- [14] Tang, Y.Y., Zhang, D.L., Huang, L.S., Hu, P., Liu, P., Wu, J., *et al.* (2025) Gut Microbial Metabolite, Sphingosine-1-

- Phosphate (S1P), Drives Mesangial Cell Phenotypic Transformation and Accelerates Progression of IgA Nephropathy via CCL2-MET-FAK Pathway. *Current Research in Microbial Sciences*, **9**, Article 100494. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2025.100494>
- [15] Gleeson, P.J. and Monteiro, R.C. (2024) The Role of Mucosal Immunity: What Can We Learn from Animal and Human Studies? *Seminars in Nephrology*, **44**, Article 151566. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2025.151566>
 - [16] Yamasaki, M., Miyamoto, Y., Ogawa, K., Nishiyama, K., Tsend-Ayush, C., LI, Y., *et al.* (2024) *Lactiplantibacillus plantarum* 06CC2 Upregulates Intestinal ZO-1 Protein and Bile Acid Metabolism in Balb/C Mice Fed High-Fat Diet. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, **43**, 13-22. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2023-002>
 - [17] Li, C., Wen, Q., Zhang, Y. and Wu, J. (2025) Causal Associations between Environmental Factors and Risk of IgA Nephropathy and Membranous Nephropathy: A Bidirectional Mendelian Randomization and Mediation Analysis. *Renal Failure*, **47**, Article 2486620. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2486620>
 - [18] Geng, Y., Zhang, Z., Zhang, J., Huang, B., Guo, Z., Wang, X., *et al.* (2022) Hyperuricemia Aggravates the Progression of IgA Nephropathy. *International Urology and Nephrology*, **54**, 2227-2237. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03125-4>
 - [19] Hu, M., Zhou, Y., Zhang, Y., Pan, F. and Liu, M. (2026) Febuxostat Alleviates Gout-Associated Hyperuricemia and Inflammation by Downregulating IL1A to Modulate TLR2/TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **168**, Article 115935. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115935>
 - [20] Silva, C.R., Saraiva, A.L., Rossato, M.F., Trevisan, G. and Oliveira, S.M. (2023) What Do We Know about Toll-Like Receptors Involvement in Gout Arthritis? *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, **23**, 446-457. <https://doi.org/10.2174/1871530322666220523145728>
 - [21] Fasano, A. (2020) All Disease Begins in the (leaky) Gut: Role of Zonulin-Mediated Gut Permeability in the Pathogenesis of Some Chronic Inflammatory Diseases. *F1000Research*, **9**, Article 69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
 - [22] Lian, X., Wang, Y., Wang, S., Peng, X., Wang, Y., Huang, Y., *et al.* (2023) Does Inflammatory Bowel Disease Promote Kidney Diseases: A Mendelian Randomization Study with Populations of European Ancestry. *BMC Medical Genomics*, **16**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01644-2>
 - [23] Xiao, M., Ran, Y., Shao, J., Lei, Z., Chen, Y. and Li, Y. (2022) Causal Association between Inflammatory Bowel Disease and IgA Nephropathy: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 1002928. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1002928>
 - [24] Akiyama, M., Shimomura, K., Yoshimoto, H., Sako, M., Kodama, M., Abe, K., *et al.* (2022) Crohn's Disease May Promote Inflammation in IgA Nephropathy: A Case-Control Study of Patients Undergoing Kidney Biopsy. *Virchows Archiv*, **481**, 553-563. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03373-w>
 - [25] Liu, X.Z., Zhang, Y.M., Jia, N.Y. and Zhang, H. (2020) *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Elevated Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy. *Renal Failure*, **42**, 539-546. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2020.1772295>
 - [26] Pohjonen, J.T., Kaukinen, K.M., Metso, M.J., Nurmi, R.K., Huhtala, H.S., Pörsti, I.H., *et al.* (2022) Presence of Gastrointestinal Symptoms in IgA Nephropathy: A Cross-Sectional Study. *BMC Nephrology*, **23**, Article No. 395. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-03019-8>
 - [27] Tan, J.X., Dong, L.Q., Jiang, Z., Tan, L., Luo, X., Pei, G., *et al.* (2022) Probiotics Ameliorate IgA Nephropathy by Improving Gut Dysbiosis and Blunting NLRP3 Signaling. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 382. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03585-3>
 - [28] Zhang, R., Tang, Y., Feng, X., Lu, X., Zhao, M., Jin, J., *et al.* (2025) Targeted Modulation of Intestinal Barrier and Mucosal Immune-Related Microbiota Attenuates IgA Nephropathy Progression. *Gut Microbes*, **17**, Article 2458184. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2458184>
 - [29] 李流芳, 黄玉平, 张慧敏, 等. 布地奈德肠溶胶囊联合益生菌制剂在 IgA 肾病患者治疗中的效果[J]. 中外医学研究, 2026, 24(3): 66-68.
 - [30] Efficacy and Safety of Probiotics Combined with Enteric-Coated Budesonide Capsules in Patients with Primary IgA Nephropathy. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06528015>
 - [31] Lauriero, G., Abbad, L., Vacca, M., Celano, G., Chemouny, J.M., Calasso, M., *et al.* (2021) Fecal Microbiota Transplantation Modulates Renal Phenotype in the Humanized Mouse Model of IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 694787. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.694787>
 - [32] 古再丽努尔·赛来阿吉木, 哈依努尔, 穆福娜依·艾尔肯, 等. 粪菌移植对 IgA 肾病大鼠模型的治疗作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2025, 41(7): 531-539.
 - [33] Zhi, W., Li, A., Wang, Q., Yuan, X., Qing, J., Zhang, C., *et al.* (2024) Safety and Efficacy Assessment of Fecal Microbiota Transplantation as an Adjunctive Treatment for IgA Nephropathy: An Exploratory Clinical Trial. *Scientific Reports*,

- 14, Article No. 22935. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74171-4>
- [34] Sun, S.R. (2023) Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Chinese Clinical Trial Registry*. <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=199097>
- [35] Di Leo, V., Gleeson, P.J., Sallustio, F., Bounaix, C., Da Silva, J., Loreto, G., *et al.* (2021) Rifaximin as a Potential Treatment for IgA Nephropathy in a Humanized Mice Model. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article 309. <https://doi.org/10.3390/jpm11040309>
- [36] Ting, S.Y., Martínez-García, E., Huang, S., Bertolli, S.K., Kelly, K.A., Cutler, K.J., *et al.* (2020) Targeted Depletion of Bacteria from Mixed Populations by Programmable Adhesion with Antagonistic Competitor Cells. *Cell Host & Microbe*, **28**, 313-321.E6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.006>
- [37] Mantsaeva, M.E., Borisov, A.G., Smirnova, M.A. and Stremoukhov, A.A. (2023) The Effectiveness of a Gluten-Free Diet in Patients with IgA Nephropathy. *Lechaschi Vrach*, **26**, 43-47. <https://doi.org/10.51793/os.2023.26.3.007>
- [38] Yu, D., Zhu, L., Gao, M., Yin, Z., Zhang, Z., Zhu, L., *et al.* (2023) A Comparative Study of the Effects of Whole Cereals and Refined Cereals on Intestinal Microbiota. *Foods*, **12**, Article 2847. <https://doi.org/10.3390/foods12152847>
- [39] Luna-Castillo, K.P., Olivares-Ochoa, X.C., Hernández-Ruiz, R.G., Llamas-Covarrubias, I.M., Rodríguez-Reyes, S.C., Betancourt-Núñez, A., *et al.* (2022) The Effect of Dietary Interventions on Hypertriglyceridemia: From Public Health to Molecular Nutrition Evidence. *Nutrients*, **14**, Article 1104. <https://doi.org/10.3390/nu14051104>
- [40] Zeb, F., Osaili, T., Obaid, R., Naja, F., Radwan, H., Cheikh Ismail, L., *et al.* (2023) Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating: A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition. *Nutrients*, **15**, Article 259. <https://doi.org/10.3390/nu15020259>
- [41] Zhang, K., Tang, L., Jiang, S., Wang, Y., Meng, Y., Wang, M., *et al.* (2022) Is Hyperuricemia an Independent Prognostic Factor for IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Cohort Studies. *Renal Failure*, **44**, 70-80. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2021.2019589>
- [42] Yandian, F., Caravaca-Fontán, F., Herrera Hernandez, L.P., Soler, M.J., Sethi, S. and Fervenza, F.C. (2024) Kidney Diseases Associated with Inflammatory Bowel Disease: Impact of Chronic Histologic Damage, Treatments, and Outcomes. *Kidney International Reports*, **9**, 383-394. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.11.011>
- [43] Yang, Z., Xu, X., Dong, Y., Wu, K., Zhao, S. and Zhang, Y. (2024) Crohn's Disease-Associated Iga Nephropathy May Prone to Better Renal Outcome. *International Urology and Nephrology*, **56**, 3815-3824. <https://doi.org/10.1007/s11255-024-04106-5>
- [44] 王玉路, 薛现军, 刘敏洁, 侯盈苹, 苗月亭. 抗幽门螺杆菌感染在原发性 IgAN 治疗中的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(11): 17-20.
- [45] Barratt, J., Stone, A. and Kristensen, J. (2021) Pos-830 Nefecon for the Treatment of IgA Nephropathy in Patients at Risk of Progressing to End-Stage Renal Disease: The Nefigard Phase 3 Trial Results. *Kidney International Reports*, **6**, S361. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.868>
- [46] Calliditas Therapeutics AB (2024) Efficacy and Safety of Extended TARPEYO® Treatment Beyond 9 Months in Adult Patients with Primary IgA Nephropathy. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06712407>
- [47] Borges, R.D.S., Santos, R.L., de Paula, L.H., *et al.* (2026) Efficacy, Safety, and Biomarker Changes of B-Cell Activating Factor- and A Proliferation-Inducing Ligand-Targeted Therapies in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Nephrology*, **39**, 50-62.
- [48] Song, H., Liang, G.Q., Yu, M.S., Shan, Y., Shi, J., Jiang, C., *et al.* (2024) Shen-Yan-Yi-Hao Oral Solution Ameliorates Iga Nephropathy via Intestinal IL-17/NF- κ B Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **331**, Article 118335. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118335>