

IL-6在IgA肾病发病机制及预后中的作用研究进展

尹本兴¹, 杨敏^{2*}

¹昆明医科大学第二临床医学院, 云南 昆明

²昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年7月28日; 录用日期: 2026年8月22日; 发布日期: 2026年9月1日

摘要

IgA肾病(Immunoglobulin A Nephropathy, IgAN)是最常见的原发性肾小球疾病, 已成为导致终末期肾脏病的重要原因, 目前临床上诊断仍依赖于肾穿刺活检, 由于具有侵入性风险的特点, 亟须寻找可靠的无创性生物标记物进行IgAN诊断及预后, 近年来许多研究报道了白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)在IgAN的发病中发挥重要作用, 且部分研究发现IL-6与该病的组织学损伤和临床预后相关。因此, 该文就IL-6在IgAN中的发病机制以及其作为潜在生物标志物的研究进展进行综述, 以期对IL-6在IgAN中的进一步研究提供理论依据。

关键词

IgA肾病, IL-6, 发病机制, 临床预后, 生物标记物

Research Progress on the Role of IL-6 in the Pathogenesis and Prognosis of IgA Nephropathy

Benxing Yin¹, Min Yang^{2*}

¹The Second Clinical Medical College of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: July 28, 2026; accepted: August 22, 2026; published: September 1, 2026

Abstract

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerular disease worldwide

*通讯作者。

文章引用: 尹本兴, 杨敏. IL-6 在 IgA 肾病发病机制及预后中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 123-133.
DOI: 10.12677/acm.2026.1693028

and has become a significant cause of chronic kidney disease. Currently, clinical diagnosis still relies on renal biopsy, which carries invasive risks. Therefore, there is an urgent need to identify reliable non-invasive biomarkers for the diagnosis and prognosis of IgAN. In recent years, numerous studies have reported that interleukin-6 (IL-6) plays an important role in the pathogenesis of IgAN, and some studies have found that IL-6 is associated with histological injuries and clinical prognosis of the disease. Thus, this review aims to summarize the research progress on the role of IL-6 in the pathogenesis of IgAN and its potential as a biomarker, in order to provide a theoretical basis for further investigation into IL-6 in IgAN.

Keywords

IgA Nephropathy, IL-6, Pathogenesis, Clinical Prognosis, Biomarkers

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(Immunoglobulin A nephropathy, IgAN)是世界范围内最常见的原发性肾小球肾炎, 每年的发病率至少为 2.5/10 万名成年人, 其特征是肾小球系膜区 IgA 或以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积[1]。有流行病学调查显示与白种人相比, 亚洲地区 IgA 肾病患者在肾脏组织学上表现出更频繁的急性病变, 且肾脏预后较差[2]。此外 IgAN 也是我国终末期肾病(ESRD)常见的病因, 给广大家庭和社会医疗带来了沉重的负担, 因此, 迫切需要进一步探究 IgAN 的发病机制, 寻找早期诊断和预后评估的无创、可靠的生物标记物, 助力于治疗方案的制定。近年来诸多研究表明, IL-6 作为经典传统的炎症指标, 可以通过参与诱导产生人半乳糖缺乏-IgA1 分泌细胞、损伤足细胞功能等多种机制参与 IgAN 的发病, 本文将 IL-6 在 IgAN 发病机制及可能作为无创性标志物潜力方面的研究综述如下。

2. IL-6 概述

2.1. IL-6 家族及信号通路

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)最初被认为是一种促进 B 细胞分化、激活 T 细胞和调节急性期反应的促炎细胞因子, 如今发现其作为一种激素样细胞因子, IL-6 的合成发生在几乎所有的细胞类型中, 这说明了其功能上的多效性[3]。在结构方面, IL-6 属于四螺旋细胞因子家族, 与 IL-11、纤毛神经营养因子(CNTF)、白血病抑制因子(LIF)、抑癌素 M (OSM)、心肌营养因子 1 (CT-1)、心肌营养因子样细胞因子(CLC)、IL-27、IL-31 具有同源性, 共同称为 IL-6 细胞因子家族[4]。IL-6 家族成员众多, 参与人体多种生物过程, 尤其是在炎症病理状态下的免疫应答、代谢调节等过程中[5], 正是其所发挥的多效性特点促进了研究人员对其的研究进程。

已有研究表明人类 IL-6 信号主要通过两种机制发生, 其中一种是通过 IL-6R 复合物(IL-6R 和 gp130)在表达 IL-6R 的细胞中介导 IL-6 的作用, 这是“经典”信号通路, 也被认为是 IL-6 共同调节各种稳态过程的主要机制。另外一种是通过循环 IL-6 结合可溶性 IL-6R (sIL-6R)并介导所有表达 gp130 的细胞的作用, 这就是所谓的“反式”信号, 它可以介导 IL-6 的促炎作用。而 IL-6R 主要由细胞膜上 IL-6R 的蛋白水解、裂解产生[6]。经典的信号传导仅限于具有 mIL-6R 的细胞类型, gp130 的表达在信号传导中发挥着重要作用, 而这种信号传导模式主要涉及完整的细胞代谢和功能, 因此促炎细胞因子的作用主要由反式信号传

导介导[7]。

值得注意的是反式信号传导模式不依赖于 mIL-6R, 对所有表达 mgp130 的细胞都有广泛的影响, 研究表明 IL-6R 的脱落主要发生在中性粒细胞、单核细胞、T 辅助细胞和肝细胞中, 并在炎症触发反式信号传导时增强, 而且天然存在的可溶性 gp130 变体(sgp130)可以通过缓冲循环中的 IL-6/sIL-6R 复合物并在正常情况下下调促炎反应, 作为内源性反式信号传导抑制剂[8]。最近有研究者提出 IL-6 家族成员可以通过增加促炎 T-辅助性 17 和 m1 巨噬细胞亚群, 从而促进 B 细胞产生抗体, 抑制抗炎调节性 T 细胞和 M2 巨噬细胞来促进 T 细胞和 B 细胞的免疫反应[9][10]。综上, 我们可以发现 IL-6 通过不同的信号通路在炎症的发生过程中发挥着重要作用, 因此越来越多的研究者将目光投向各种炎症性疾病, 进行了进一步的探索。

2.2. IL-6 与自身免疫性肾病

既往研究表明 IL-6 在维持炎症状态中起主要作用, 例如在关节炎和其他自身免疫性疾病中, IL-6 水平可长期升高[11]。然而值得一提的是在无菌炎症期间, IL-6 信号的失调同样与自身免疫和免疫介导的器官损伤有关[12]。

自身免疫性肾脏疾病包括狼疮性肾炎(LN)、ANCA 血管炎、抗肾小球基底膜病、IgA 肾病(IgAN)和膜性肾炎(MN) [13]等, 其中很多疾病都与慢性肾脏病有关, 并有进展为终末期肾病的风险, 据估计, 2019 年全球约有 140 万人死于 CKD, 其中约有 7 亿例 CKD 病例, 自 2010 年以来患病率增加了 24%, 这凸显了慢性肾脏病的负担[14]。有研究表示遗传预测的 IL-6 水平与 ESKD 的风险相关, 且进行针对性 IL-6 的治疗性调节可能会降低 ESKD 的风险[15]。也有证据表明 IL-6 水平与自身免疫性肾病患者疾病进展之间的相关性最强[16]。白血病抑制因子(LIF)作为 IL-6 家族成员, 在致病机制的研究中发现, 其可通过 LIF-LIFR-EGR1 轴和信号传导在成纤维细胞和近端肾小管细胞之间形成恶性循环, 以增强 LIF 表达并通过 ERK 和 STAT3 激活促纤维化反应, 而且 LIF 也是 IL-6 家族成员中人肾纤维化病变中上调最多的一种, LIF 的 mRNA 水平与 eGFR 呈负相关, 相关性最强, 通过研究分析, CKD 患者 LIF 的基线尿浓度可预测 CKD 进展为终末期肾病的风险[17]。在一项急性肾损伤模型中, 通过抑制促炎、释放细胞因子的 M1 巨噬细胞并促进其向抗炎 M2 表型的转变被证明可以减少炎症并促进肾组织的修复[18]。另有研究者证实肾活检中巨噬细胞密度的增加与慢性肾病(CKD)的严重程度和终末期肾病(ESRD)的进展相关, 且肾 M1 巨噬细胞分泌 IL-6 等促炎细胞因子, 进而改变外周血单核细胞从树突状细胞向巨噬细胞的分化平衡[19]。由此可以推测 IL-6 可以通过改变外周血单核细胞分化平衡, 促进肾脏炎症损伤。

近年来, 越来越多研究发现 IL-6 在多种自身免疫性疾病发病中发挥作用, 尤其是在肾功能恶化方面表现突出, 有研究表明 IL-6 作为一种诊断标志物或一种致病因素与不同的自身免疫性 GN 形式的病理生理学有关, 同时强调了 IL-6、MCP-1 和 EGF 等在原发性肾小球滤过率进行性恶化中的关键作用, 发现了基线高尿 IL-6 排泄, 低尿 EGF 排泄, 特别是高 IL-6/EGF 比率是肾功能恶化进展的更强预测因素[20]。另外一项实验研究提示 IL-6 可以介导肾小管损伤, 理由在于其可以选择性抑制下游 JAK-STAT3 信号减少小鼠急性肾损伤并减轻糖尿病肾纤维化[21]。综上所述可以发现 IL-6 不仅仅在维持炎症状态中起主要作用, 在自身免疫性肾脏疾病中也扮演着重要角色, 而多种信号通路则成为研究者们解开作用谜团的重要靶点, IgA 肾病作为自身免疫性肾病的重要一员, 研究者们也对其与 IL-6 之间的关系进行了诸多探索。

2.3. IL-6 抑制剂的应用

目前, 由于 IL-6 阻滞剂越来越多地用于延缓炎症性自身免疫性疾病的进展, 如类风湿关节炎、幼年特发性关节炎等, 有关其在自身免疫性肾脏疾病患者中的作用也开始受到关注[22]。由于 IgA 肾病发病率

位于首位,部分研究者不断致力于其保肾治疗机制的研究,在一项关于改良黄芪赤峰汤(MHCD)在免疫球蛋白 A 肾病大鼠中的保肾机制的研究中,得出结论:MHCD 调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路中关键靶点的表达,通过抑制 MCP-1、IL-6 表达来缓解肾脏炎症,通过抑制 TGF- β 1 表达来改善肾纤维化[23]。可以看出抑制 IL-6 表达具有缓解肾脏损伤的作用。

虽然就已有研究结论综合可以推测肾保护的度可能取决于 IL-6 干预水平,但是遗憾的是目前只有 IL-6R 阻滞剂中的一种:tocilizumab 在类风湿性关节炎、ANCA 相关肾病患者中获得了令人信服的临床益处,而其他药物和适应症的信息仍然不足以得出基于证据的结论[24]。随着人们对其研究的不断深入,IL-6 的重要性及多效性愈发凸显。我们有理由相信随着研究人员的不断探索,IL-6 家族细胞因子的表达和功能可用于预测局部事件引发的自身免疫性疾病,动态监测 IL-6 浓度也能够判断患者的预后和转归。

3. IL-6 在 IgA 肾病发病机制中的作用

3.1. IL-6 与 IgA1 分子异常糖基化

IgA 肾病的发病机制尚未完全阐述清楚,目前普遍认可的是“四重打击学说”[25]:第一重打击为半乳糖缺陷的 IgA1 (Gd-IgA1)水平升高,第二重打击为循环中针对 Gd-IgA1 的特异性抗体的产生;第三重打击为含 Gd-IgA1 的致病性免疫复合物的形成;第四重打击为致病性免疫复合物沉积于肾小球系膜区,激活补体系统,诱发炎症反应,引起肾小球损伤。IgA 肾病的发病与免疫系统息息相关,免疫复合物的形成与沉积在其发病过程中起着重要作用,其中 Gd-IgA1 发挥了关键枢纽的作用。

为验证其作用,各项研究不断深入,如 2023 年 Liang Y [26]等的一项临床对照研究中发现 IgAN 患者的 Gd-IgA1 水平明显高于健康对照组,且该水平与 BAFF 水平及其细胞因子水平显著相关,研究过程中观察到 IgAN 患者循环 IgA1 存在明显的糖基化异常,且肾脏中沉积的 IgA 也以 Gd-IgA1 为主,由此推测升高的循环 Gd-IgA1 是 IgAN 发病机制中的一个关键启动分子,Gd-IgA1 的水平与疾病的严重程度和预后有关,并可能受到治疗的影响。

随着国内外学者对 IgA 肾病患者 Gd-IgA1 升高影响因素的研究,发现 IL-6 与 Gd-IgA1 升高有关,2023 年 Sallustio F [27]等进行的一项动物实验表明 VTRNA2-1/PKR/CREB/IL-6 通路在 IgAN 患者中上调由此导致 IL-6 水平升高,解释了 IgA 肾病患者 IL-6 水平升高的原因。研究人员对 IL-6 与 Gd-IgA1 的相互联系展开了诸多探索,Jemelkova [28]等通过使用 Dakiki 细胞系,证实 GalNAc-T14 的过表达有助于 Gd-IgA1 的产生,而在体外实验中观察到 IL-6 可以进一步增加 GalNAc-T14 表达,以此增强其产生 Gd-IgA1 的效应。另外 Tada R 等[29]的一项研究发现 CpG ODN 负载的阳离子脂质体释放的 IL-6 可能通过促进 B 细胞分化为 IgA + 浆细胞以分泌 IgA,在诱导抗原特异性 IgA 反应中发挥作用,并且通过诱导 IgA CSR 参与形成适应性免疫,促进分化为黏膜中的 IgA 分泌细胞,由此推测 IL-6 可能与 IgA 分泌相关,由此推动 IgA 肾病的发生。随着进一步的探讨,Ohyama Y 等[30]探讨了当前关于 IgA 肾病中异常糖基化的 IgA1 的研究进展,证实了 IL-6 可通过进一步失调特定靶点的表达和活性,包括 C1GALT1、C1GALT1C1 和 ST6GALNAC2,同时 JAK-STAT 通路的信号异常导致关键糖基转移酶的进一步失调,IL-6 可增强 IgAN 患者的 IgA1 分泌细胞系中 Gd-IgA1 的产生。综上所述,Gd-IgA1 在 IgA 肾病的发病过程中发挥了关键性的作用,而诸多研究也证明了 IL-6 对 Gd-IgA1 的促进作用,说明了 IL-6 在 IgA 肾病的发病过程中扮演着重要的角色。

与此不同的是,也有部分研究提示 IL-6 无法维持 IgA 水平,如 2024 年 Eslami M 等[31]运用基因和药理学方法等,通过基因敲除小鼠和药理学抑制剂来研究 BAFF、APRIL 及其受体在浆细胞维持中的作用,发现 IL-6 通过作用于脾脏中的浆母细胞和浆细胞,有助于维持 IgG 水平,并在一定程度上维持 IgM

水平,但不调节 IgA 水平,同时研究发现对于绝大多数 IgA 浆细胞而言,BAFF/APRIL 系统在与 IL-6 相关的情境中不是冗余的。白血病抑制因子(LIF)是 IL-6 家族的细胞因子,在黏膜免疫和炎症方面有重要作用。Yamada K 等[32]一项对其信号通路在 IgA 肾病中的作用的研究中发现 LIF 虽然增加了 IgA 肾病患者细胞中 Gd-IgA1 的产生,增强了 IgA 肾患者的细胞中 STAT1 的磷酸化,但对总 IgA1 的产生没有显著影响。

IL-6 与 IgA1 分子异常糖基化有着密切的联系,IL-6 可促进 Gd-IgA1 的产生,增加了 IgAN 发病中的一个关键启动分子,最终促进疾病的发生,二者之间的相互影响在 IgA 肾病的发病中显得愈发重要,在 IgA 肾病的动物模型和人体研究中 IL-6 的异常表达揭示了其与 IgA 肾病的密切关系,突出了关注 IL-6 的重要作用的必要性。因此,IL-6 影响 IgA 肾病的潜在机制值得进一步研究。

3.2. IL-6 与肾小球细胞增殖和炎症反应

肾小球系膜细胞增殖是 IgA 肾病的重要特征之一,有研究表明系膜细胞在肾小球滤过中起重要作用,能够产生血管活性物质、细胞因子和结构元素,还参与免疫复合物的内吞作用,在 IgAN 中,系膜细胞过度表达转铁蛋白受体(CD71),这使其能够选择性地结合多聚 IgA1 抗体[33]。由此可见,系膜细胞这一特性无疑为促进 Gd-IgA1 的产生提供了重要助推作用,与 IgA 肾病的发生有着密切联系。

有研究表明 IL-6 的过度表达被认为与肾脏炎症损伤有关,如 Lu Xia 等[34]在 2022 年发表的原创研究中揭示了在亚溶细胞性 C5b-9 诱导的肾小球系膜细胞中,KLF4 和 PCAF 通过乙酰化调控 IL-6 表达的分子机制,为理解 IL-6 在肾小球肾炎中的作用提供了新的视角。此外,Adams DE 等[35]的一项动物实验指出系膜增生性肾小球肾炎患者肾脏和尿液中 IL-6 表达升高通常与预后不良相关,在同一研究中,IL-6 诱导系膜细胞增殖且刺激了肾细胞中 Axl 的上调,由此揭示了 IL-6 诱导 STAT3 磷酸化通过抑制 miR-34a 上调炎症肾脏中 Axl 表达的新途径。作为细胞因子,IL-6 常与信号通路共同作用发挥炎症作用,为此有人对其进行了探讨,2022 年杨永昌[36]等人研究发现 IL-6 经反式信号途径发挥对 HRGEC 细胞的炎症作用,可经旁路途径通过 Src/Vav2/Rac1 信号途径诱导肾小球内皮细胞通透性增加,在 IgAN 大鼠模型中,肾组织 IL-6 表达显著升高而 VE-cadherin 表达下降,且进一步的体外实验证实,IL-6/IL-6R 刺激显著增加 HRGECs 通透性,反式信号是 IgAN 肾损伤的主要驱动因素,这一定位对于治疗策略的选择具有重要指导意义:靶向 IL-6R 的抗体(如托珠单抗)同时阻断经典信号和反式信号,而靶向 gp130 或使用 sgp130Fc 则可特异性阻断反式信号,后者理论上能在保留 IL-6 生理功能的同时精准阻断其致病效应。此外 Xiao 等人[37]发现 IL-6 过表达可通过 JAK2/STAT3 信号通路引起人腹膜间皮细胞中成纤维细胞样细胞的形态学改变,由此我们可以推测其在系膜细胞增殖方面可能发挥相应作用。

在许多肾脏疾病中,细胞外基质蛋白的过量产生和系膜扩张都是常见的病理特征,有研究结果表明,IL-6 信号负向调节肾小球系膜细胞(MCs)的纤维连接蛋白和IV型胶原的生成,并提出靶向 SOCE 或 IL-6 可能通过抑制 ECM 过度沉积延缓肾脏疾病进展。此项研究揭示 IL-6 在系膜细胞中抑制 ECM 的独特作用,提出了新的 SOCE/NF- κ B/IL-6/GLP-1R 级联信号通路,为肾脏纤维化调控提供新机制[38]。

随着研究人员对 IL-6 与 IgA 肾病的联系认识的不断深入,IL-6R 对 IgA 肾病的作用引起研究人员的关注,在一项研究中,Chen 等[39]在 UUO 小鼠肾纤维化模型中使用与 sIL-6R 结合的 Fc-gp130 阻断 IL-6 反式信号,发现肾纤维化和抗炎作用明显减轻,细胞外基质蛋白合成减少,免疫细胞浸润减少,由此证明 IL-6 在肾脏炎症反应过程中发挥着重要作用,且其抑制剂有望成为 IgA 肾病的治疗方式之一。

3.3. IL-6 与足细胞损伤

足细胞是终末分化的间充质细胞,是肾小球滤过屏障的重要组成部分,足细胞足突含有一个以肌动

蛋白为基础的细胞骨架, 该骨架与 GBM 相连, 足细胞足突与邻近足细胞足突形成一个高度分支的互联网络, 并通过狭缝隔膜连接。因此足细胞病变主要导致肾小球滤过屏障受损, 影响尿蛋白损失及其滤过功能。而蛋白尿作为 IgA 肾病一个常见的临床表现, 探究足细胞的损伤与 IgA 肾病的联系具有重要意义。

有研究表明炎症信号可能参与肾小球内皮细胞损伤、足细胞丢失和系膜活化, 从而促进 IgAN 肾小球硬化和间质纤维化的发生[40]。而 IL-6/STAT3 通路是肾脏疾病的关键靶点之一, 同时足细胞是肾脏中少数表达 IL-6R 的细胞类型之一, Zhao Q 等[41]的一项实验研究发现通过抑制肾小球 IL-6/STAT3 通路和凋亡过程, 可以减轻足细胞超微结构变化, 恢复足细胞标记蛋白的表达, 这也是研究者在实验凋亡过程中发现 IL-6/STAT3 通路的抑制与足细胞损伤减少之间的联系。Su 等[42]人研究所表示 IL-6 可由所有类型的肾细胞产生, 即足细胞、系膜细胞、内皮细胞和上皮细胞, 但是只有足细胞表达 IL-6R, 因此是唯一与 IL-6 “经典” 信号相关的肾细胞类型。相反, 所有肾细胞都表达 gp130; 因此, 所有这些细胞都容易受到 IL-6 “反式” 信号的整体致病作用。由此可推测 IL-6 与 IgA 肾病患者足细胞损伤有关, 但具体机制仍需要进一步探讨, 有望为 IgA 肾病患者蛋白尿的治疗提供新的方向。

3.4. IL-6 与铁死亡

铁元素是机体不可或缺的微量元素之一, 在人体的生长发育、新陈代谢中有着重要作用, 全身铁稳态主要由 hepcidin/铁转运蛋白轴调节, 在维持机体的铁稳态方面有着重要意义, 而铁死亡是一种依赖铁的新型程序性细胞死亡[43][44], 它是一种功能上的细胞形态, 其特征是某些脂质过氧化。

近年来随着人们的不断探索, 发现铁死亡与 IL-6 存在联系并共同参与了肾脏疾病的发生。有研究发现在狼疮肾炎中, 中性粒细胞可以通过 SLC7A11 提供 IL-6 促进 B 细胞的铁死亡抵抗, 抑制 SLC7A11 可以显著增强 B 细胞的铁死亡, 并可能减少 B 细胞的增殖, 通过 IL-6/STAT3/SLC7A11 轴保护狼疮肾 B 细胞免受铁死亡[45]。Li 等报道 IL-6 可通过 IL-6/STAT3/SLC7A11 轴在头颈部鳞状细胞癌中发挥铁死亡抗性[46]。另有报道称, IL-6 可通过 NRF2 信号通路促进山羊乳腺上皮细胞铁死亡[47]。综上所述, 这些研究强调了 IL-6 在调节铁死亡中的复杂作用, 说明 IL-6 可通过多种途径参与铁死亡的调节, 而且 IL-6 作为一种促炎因子, 也已被研究证明参与铁死亡的调节。Feng 等人[48]将铁死亡细胞膜注射到小鼠体内产生免疫应答, 并从抗原为转铁蛋白的抗体中筛选出 3F3-FMA 抗体, 并验证 3F3-FMA 作为选择性铁死亡染色试剂是有效的, 表明 TfR 是铁死亡的受体。2021 年, Jong Hyun Jhee 等人[49]发现, 系膜 TfR 与疾病进展显著相关, 并可能在 IgAN 中发挥生物学作用。研究证明在 IgAN 中, 铁代谢与慢性炎症的发生有关, 一方面 TfR 增强了 IgAN 中系膜细胞的增殖和炎症因子的产生, Tf, sTfR 和炎症因子与 IgAN 呈正相关, 另一方面 IL-6 通过激活 JAK/STAT 信号通路促进 hepcidin 的表达, 虽然目前直接证明其与 IgAN 的相关作用的研究较少, 但是作为铁死亡的核心因子 GPX4 在 IgAN 中表达也减少[50], 由此推测 IgAN 中也发生铁死亡, 说明铁代谢与 IgAN 的发病机制、病理诊断、活性评估和预后评价等相关。因此, 铁死亡与 IL-6 在 IgAN 发病机制中的作用仍需进一步证实。

4. IL-6 在 IgA 肾病预后评估中的价值

目前, IgA 肾病患者仍面临着进展为终末期肾病的风险, 延缓肾功能进展恶化以及较好评估患者预后显得格外重要, 对此越来越多的研究致力于探索 IgA 肾病的无创且准确的生物标志物。

近来 Zhao W 等[51]在一项关于 IgA 肾病(IgAN)的生物标志物的研究中发现尿液中的 IL-6 和 TGF- β 1 水平最能区分 IgAN 患者和健康对照者, 且尿液 IL-6 水平与 IgAN 进展显著相关, 在多变量调整后仍保持显著相关性, 尿液 IL-6 水平较高的患者进展为终末期肾病(ESRD)的风险显著增加, 由此得出尿液 IL-6 水平升高可以预测 IgAN 的进展, 是一个有潜力的无创预测标志物。而 2024 年 Yoon SY 等[52]研究也

发现尿液中 IL-6 与 IgAN 的进展显著相关, 且多变量 Cox 回归分析显示 IL-6 是 IgAN 进展的预测因子, 并提出其可能作为早期预后生物标志物。另有研究证实靶向 IL-6 可通过介导 DNMT1/FOXO3a/Wnt/ β -catenin 轴对急性肾损伤后肾纤维化有保护作用, 可能成为预防慢性肾脏疾病的有希望的靶点, 而 IgA 肾病是慢性肾脏病的常见原因, 因此可推测 IL-6 可能对延缓 IgA 肾病疾病进展有重要作用[53]。

然而在另一项关于 IgA 肾病的炎症生物标志物的临床研究中, Gaumond L 等[54]通过 NanoString 技术分析了 IgAN 患者和 ANCA 相关性肾小球肾炎患者的基因表达谱, 结果显示, IL-6 在 ANCA 患者中的表达显著高于 IgAN 患者, 且 IL-6 的表达在低风险组和中风险组之间没有显著差异, 由此推出 IL-6 可能不是 IgAN 早期疾病阶段进展的主要标志物。由此可见, IL-6 具有成为 IgA 肾病的生物标志物的潜力, 然而目前仍有争议, 对此我们需要进行进一步研究探索, 以期寻找合适的生物标志物, 更好地进行预后评估。

5. IL-6 与黏膜免疫在 IgA 肾病中的作用

近年来, “肠-肾轴”的概念描述了肠道微生物及其代谢物通过免疫、代谢和炎症通路影响肾脏疾病的机制, 而在 IgAN 中, 肠道黏膜免疫的致病作用也日益受到重视。众所周知, IgAN 发病过程中的肉眼血尿与上呼吸道感染尤其是扁桃体感染关系密切, 临床观察发现, 上呼吸道感染后出现肉眼血尿是 IgAN 的典型特征, 而肠道感染后的发病也早有报道, 近年来, 随着肠道菌群测序技术、单细胞测序及空间转录组学的发展, 黏膜免疫在 IgAN 中的作用机制得到了前所未有的深入解析[55]。目前, 越来越多的证据表明, IgAN 患者存在肠道菌群失调, 而且可能通过三个主要方面参与 IgAN 的发生发展: 其一为菌群失调损害肠道黏膜屏障功能, 使细菌及其毒素穿过肠壁, 激活肠道免疫系统; 其二为肠道微生物代谢产物的变化可影响全身免疫状态; 其三为菌群失调驱动 B 细胞异常活化和 IgA 的过度产生[56]。此外有研究提出了关于 TLR-IL-6-APRIL-Gd-IgA1 轴的作用途径, 其中 TLR9 激活后, APRIL 和 IL-6 可以协同且独立地增强 Gd-IgA1 的合成, 而 IL-6 诱导的 Gd-IgA1 过度产生则完全依赖于 APRIL, 中和 IL-6 可减少 Gd-IgA1, 同时在实验小鼠中注射了 TLR9 配体之后可升高血清 APRIL、Gd-IgA1 及免疫复合物, 并加重肾损伤[57]。另外一项实验过程中发现 TLR7 在 IgAN 患者扁桃体中表达升高, 刺激后能升高血清 Gd-IgA1、诱发肾小球 IgA 沉积和蛋白尿, 而且 TLR7 激活后通过 MyD88-NF- κ B 通路产生 IL-6, 进而上调 APRIL 并抑制糖基转移酶 Cosmc 基因表达[58]。综上, TLR9、TLR7 的激活与 IgAN 的病情进展具有一定的联系, 而 TLR-IL-6-APRIL-Gd-IgA1 轴的发现对于进一步明确黏膜免疫在 IgAN 患者的发病作用具有重要意义, 未来需要更多的实验验证并有望基于此轴探索可行的药物治疗。

一项全基因组关联研究已鉴定出多个与 IgAN 易感性相关的基因位点, 其中相当一部分基因参与黏膜免疫调控, 其中的 HORMAD2/LIF 位点不仅与 IgAN 和血清 IgA 水平相关, 还与扁桃体切除术的疗效相关联[59]。随着研究人员对黏膜免疫与 IgAN 之间关系的不断探索, 基于对黏膜免疫机制的深入理解, 一系列靶向治疗药物正在开发中, 其中的黏膜免疫调节剂如靶向释放布地奈德已在临床试验中显示疗效, 用于抑制 B 细胞活化和致病性 IgA 的产生的药剂如 APRIL/BAFF 抑制剂等也正在进行进一步的探索[60]。综上所述, 黏膜免疫与 IgAN 有着密切的联系, 探索其在 IgAN 发病及治疗方面的作用具有重要的意义, 结合目前研究结果, 未来的研究可以进一步关注肠道微生物组与 IgAN 致病性 IgA 产生之间的精确分子机制以及基于肠道微生态的个体化治疗策略, 为 IgAN 患者的治疗策略注入新的源泉。

6. 总结与展望

IL-6 在 IgA 肾病的发生和发展过程中发挥着重要作用。IL-6 可增加 GalNAc-T14 表达, 增强其产生 Gd-IgA 1 的效应, 同时通过 Src/Vav2/Rac1 信号途径诱导肾小球内皮细胞通透性增加, 加重系膜细胞增

殖和炎症反应, 以及对足细胞的损伤等多种效应参与 IgA 肾病的发病, 目前, IgA 肾病的确诊依然需要通过肾穿刺活检这一有创操作, 因此研究具有预判、诊断和预后 IgAN 作用的无创性生物标志物显得愈发重要, 同时以 IL-6 为靶点的药物研究日益受到重视。

展望未来, 今后可进一步开展关于 IL-6 在 IgA 肾病的发病及疾病进展的研究, 例如可以利用单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)技术, 对 IgAN 患者肾活检组织进行转录组分析, 可系统绘制肾脏微环境中各类细胞的基因表达图谱, 并且通过收集 IgAN 患者的肾组织、外周血和尿液来源细胞进行 scRNA-seq, 可以系统比较 IL-6 及其受体在不同解剖组织的表达差异, 明确 IL-6 的主要来源。基于 scRNA-seq 数据还可以开展细胞间通讯网络分析, 亦可以用来鉴定哪些细胞类型主要通过经典 IL-6R 信号响应, 哪些通过 gp130 反式信号响应。考虑到 IL-6 信号通路主要分为经典信号和反式信号两种模式, 在今后的研究中不妨构建肾小球内皮细胞特异性 IL-6R 敲除小鼠与髓系细胞特异性 IL-6R 敲除小鼠, 分别阻断不同细胞类型的经典信号, 进一步解析 IL-6 信号在不同肾脏细胞中的病理影响。既往研究表明 IL-6 主要通过 JAK2/STAT3 轴发挥作用, 今后的研究中可比较 JAK 抑制剂与 IL-6/IL-6R 直接阻断剂在 IgAN 模型中的疗效差异, 以探索下游靶点干预的可行性。结合 IgAN 的“多重打击”发病机制涉及 Gd-IgA1 过度产生、抗 Gd-IgA1 自身抗体形成、免疫复合物沉积及补体激活等环节。而 IL-6 在这一过程中发挥多重作用, 未来的研究中可以通过前瞻性多中心队列设计检测患者尿 IL-6、Gd-IgA1、抗 Gd-IgA1 抗体、并进行随访, 进一步探索这些因素与 IgA 肾病患者肾功能进展的相关性, 通过采用 Cox 比例风险回归和 Lasso 回归筛选独立预测因子, 构建包含尿 IL-6 + Gd-IgA1 + 抗 Gd-IgA1 抗体的联合预测模型, 通过 ROC 曲线评估其预测效能, 并与传统指标如蛋白尿、eGFR 及牛津分型进行比较, 进一步挖掘 IL-6 在 IgAN 患者发病及预后中作用的潜力。综上所述, 通过挖掘 IL-6 在 IgAN 中的作用, 我们期待 IL-6 能够成为临床上适用的无创性生物标记物, 同时期待 IL-6 抑制剂可以应用于新生治疗方法, 为 IgAN 的诊治方面提供新的思路 and 手段。

利益冲突

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276.
- [2] Lee, M., Suzuki, H., Nihei, Y., Matsuzaki, K. and Suzuki, Y. (2023) Ethnicity and IgA Nephropathy: Worldwide Differences in Epidemiology, Timing of Diagnosis, Clinical Manifestations, Management and Prognosis. *Clinical Kidney Journal*, **16**, ii1-ii8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad199>
- [3] Rose-John, S. (2020) Interleukin-6 Signalling in Health and Disease. *F1000 Research*, **9**, Article 1013. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26058.1>
- [4] Murakami, M., Kamimura, D. and Hirano, T. (2019) Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*, **50**, 812-831. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.027>
- [5] 张锦鹏, 王颢典, 任华建, 等. IL-6 在相关疾病中作用机制的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(2): 196-201.
- [6] Schumacher, N. and Rose-John, S. (2019) ADAM17 Activity and IL-6 Trans-Signaling in Inflammation and Cancer. *Cancers*, **11**, Article No. 1736. <https://doi.org/10.3390/cancers11111736>
- [7] Rose-John, S., Jenkins, B.J., Garbers, C., Moll, J.M. and Scheller, J. (2023) Targeting IL-6 Trans-Signalling: Past, Present and Future Prospects. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 666-681. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00856-y>
- [8] Schumertl, T., Lokau, J., Rose-John, S. and Garbers, C. (2022) Function and Proteolytic Generation of the Soluble Interleukin-6 Receptor in Health and Disease. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1869**, Article 119143. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119143>
- [9] Chandran, S. and Tang, Q. (2022) Impact of Interleukin-6 on T Cells in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, **22**, 18-27. <https://doi.org/10.1111/ajt.17209>

- [10] Korn, T. and Hiltensperger, M. (2021) Role of IL-6 in the Commitment of T Cell Subsets. *Cytokine*, **146**, Article 155654. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155654>
- [11] Kreiner, F.F., Kraaijenhof, J.M., von Herrath, M., Hovingh, G.K.K. and von Scholten, B.J. (2022) Interleukin 6 in Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Expert Review of Clinical Immunology*, **18**, 377-389. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2022.2045952>
- [12] McElvaney, O.J., Curley, G.F., Rose-John, S. and McElvaney, N.G. (2021) Interleukin-6: Obstacles to Targeting a Complex Cytokine in Critical Illness. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 643-654. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00103-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00103-x)
- [13] Huang, S.U., Kulatunge, O. and O'Sullivan, K.M. (2023) Deciphering the Genetic Code of Autoimmune Kidney Diseases. *Genes*, **14**, Article 1028. <https://doi.org/10.3390/genes14051028>
- [14] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2022) GBD 2019 Cause and Risk Summary: Chronic Kidney Disease. University of Washington.
- [15] Wheless, L., Pike, M.M., Chen, H., Yu, Z., Tao, R., Bick, A., *et al.* (2022) Genetic Determinants of IL-6 Levels and Risk of ESKD. *Kidney360*, **4**, 241-244. <https://doi.org/10.34067/kid.0003332022>
- [16] Donate-Correa, J., Ferri, C.M., Sánchez-Quintana, F., Pérez-Castro, A., González-Luis, A., Martín-Núñez, E., *et al.* (2021) Inflammatory Cytokines in Diabetic Kidney Disease: Pathophysiologic and Therapeutic Implications. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article 628289. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.628289>
- [17] Xu, S., Yang, X., Chen, Q., Liu, Z., Chen, Y., Yao, X., *et al.* (2022) Leukemia Inhibitory Factor Is a Therapeutic Target for Renal Interstitial Fibrosis. *eBioMedicine*, **86**, Article 104312. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104312>
- [18] Rossi, M., Korpak, K., Doerfler, A. and Zouaoui Boudjeltia, K. (2021) Deciphering the Role of Heme Oxygenase-1 (HO-1) Expressing Macrophages in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomedicines*, **9**, Article 306. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030306>
- [19] Pfenning, M.B., Schmitz, J., Scheffner, I., Schulte, K., Khalifa, A., Tezval, H., *et al.* (2023) High Macrophage Densities in Native Kidney Biopsies Correlate with Renal Dysfunction and Promote ESRD. *Kidney International Reports*, **8**, 341-356. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.015>
- [20] Idasiak-Piechocka, I., Miedziaszczyk, M., Woźniak, A., Pawliczak, E., Kaczmarek, E. and Oko, A. (2023) Interleukin-6 and Epidermal Growth Factor as Noninvasive Biomarkers of Progression in Chronic Glomerulonephritis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **325**, C1267-C1275. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00058.2023>
- [21] Zheng, C., Huang, L., Luo, W., Yu, W., Hu, X., Guan, X., *et al.* (2019) Inhibition of STAT3 in Tubular Epithelial Cells Prevents Kidney Fibrosis and Nephropathy in STZ-Induced Diabetic Mice. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 848. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2085-0>
- [22] Pandolfi, F., Franza, L., Carusi, V., Altamura, S., Andriollo, G. and Nucera, E. (2020) Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5238. <https://doi.org/10.3390/ijms21155238>
- [23] Li, L.S., Zhao, M.M., Chang, M.Y., *et al.* (2024) Protective Effect of Modified Huangqi Chifeng Decoction on Immunoglobulin A Nephropathy through Toll-Like Receptor 4/Myeloid Differentiation Factor 88/Nuclear Factor-Kappa B Signaling Pathway. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **44**, 324-333.
- [24] Gubernatorova, E.O., Samsonov, M.Y., Drutsкая, M.S., Lebedeva, S., Bukhanova, D., Materenchuk, M., *et al.* (2024) Targeting Interleukin-6 for Renoprotection. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1502299. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1502299>
- [25] Selvaskandan, H., Barratt, J. and Cheung, C.K. (2022) Immunological Drivers of IgA Nephropathy: Exploring the Mucosa-Kidney Link. *International Journal of Immunogenetics*, **49**, 8-21. <https://doi.org/10.1111/iji.12561>
- [26] Liang, Y., Zeng, Q., Wang, X.H., Yan, L. and Yu, R.H. (2023) Mechanism of Yiqi Yangying Heluo Formula in the Treatment of IgA Nephropathy by Affecting Gd-IgA1 Based on BAFF Molecular Level and T Lymphocyte Immunity. *BioMed Research International*, **2023**, Article 5124034. <https://doi.org/10.1155/2023/5124034>
- [27] Sallustio, F., Picerno, A., Cimmarusti, M.T., Montenegro, F., Curci, C., De Palma, G., *et al.* (2023) Elevated Levels of IL-6 in IgA Nephropathy Patients Are Induced by an Epigenetically Driven Mechanism Modulated by Viral and Bacterial RNA. *European Journal of Internal Medicine*, **118**, 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.07.045>
- [28] Jemelkova, J., Stuchlova Horynova, M., Kosztu, P., Zachova, K., Zadrzil, J., Galuszkova, D., *et al.* (2023) GalNAc-T14 May Contribute to Production of Galactose-Deficient Immunoglobulin A1, the Main Autoantigen in IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **8**, 1068-1075. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.02.1072>
- [29] Tada, R., Honjo, E., Muto, S., Takayama, N., Kiyono, H., Kunisawa, J., *et al.* (2022) Role of Interleukin-6 in the Antigen-Specific Mucosal Immunoglobulin a Responses Induced by CpG Oligodeoxynucleotide-Loaded Cationic Liposomes. *Membranes*, **12**, Article 635. <https://doi.org/10.3390/membranes12060635>
- [30] Ohyama, Y., Renfrow, M.B., Novak, J. and Takahashi, K. (2021) Aberrantly Glycosylated IgA1 in IgA Nephropathy:

- What We Know and What We Don't Know. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 3467. <https://doi.org/10.3390/jcm10163467>
- [31] Eslami, M., Schuepbach-Mallepell, S., Diana, D., Willen, L., Kowalczyk-Quintas, C., Desponds, C., *et al.* (2024) Unique and Redundant Roles of Mouse BCMA, TACI, BAFF, APRIL, and IL-6 in Supporting Antibody-Producing Cells in Different Tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2404309121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2404309121>
 - [32] Yamada, K., Huang, Z.Q., Raska, M., Reily, C., Anderson, J.C., Suzuki, H., *et al.* (2020) Leukemia Inhibitory Factor Signaling Enhances Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy. *Kidney Diseases*, **6**, 168-180. <https://doi.org/10.1159/000505748>
 - [33] Luvizotto, M.J., Menezes-Silva, L., Woronik, V., Monteiro, R.C. and Câmara, N.O.S. (2022) Gut-Kidney Axis in IgA Nephropathy: Role on Mesangial Cell Metabolism and Inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 993716. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.993716>
 - [34] Xia, L., Liu, Y., Zhang, Z., Gong, Y., Yu, T., Zhao, D., *et al.* (2022) Modulation of IL-6 Expression by KLF4-Mediated Transactivation and PCAF-Mediated Acetylation in Sublytic C5b-9-Induced Rat Glomerular Mesangial Cells. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 779667. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779667>
 - [35] Adams, D.E., Zhen, Y., Qi, X. and Shao, W. (2022) Axl Expression in Renal Mesangial Cells Is Regulated by Sp1, Ap1, MZF1, and Ep300, and the IL-6/miR-34a Pathway. *Cells*, **11**, Article 1869. <https://doi.org/10.3390/cells11121869>
 - [36] 杨永昌. 白细胞介素-6 通过 Src/Vav2/Rac1 信号通路引起 IgA 肾病肾小球内皮细胞通透性增加的分子机制研究[D]:[博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
 - [37] Xiao, J., Gong, Y., Chen, Y., Yu, D., Wang, X., Zhang, X., *et al.* (2017) IL-6 Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Human Peritoneal Mesothelial Cells Possibly through the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **313**, F310-F318. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00428.2016>
 - [38] Chaudhari, S., Yazdizadeh Shotorbani, P., Tao, Y., Davis, M.E., Mallet, R.T. and Ma, R. (2020) Inhibition of Interleukin-6 on Matrix Protein Production by Glomerular Mesangial Cells and the Pathway Involved. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **318**, F1478-F1488. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00043.2020>
 - [39] Chen, W., Yuan, H., Cao, W., Wang, T., Chen, W., Yu, H., *et al.* (2019) Blocking Interleukin-6 Trans-Signaling Protects against Renal Fibrosis by Suppressing STAT3 Activation. *Theranostics*, **9**, 3980-3991. <https://doi.org/10.7150/thno.32352>
 - [40] Suzuki, H. and Novak, J. (2021) IgA Glycosylation and Immune Complex Formation in IgAN. *Seminars in Immunopathology*, **43**, 669-678. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00883-8>
 - [41] Zhao, Q., Dai, H., Jiang, H., Zhang, N., Hou, F., Zheng, Y., *et al.* (2024) Activation of the IL-6/STAT3 Pathway Contributes to the Pathogenesis of Membranous Nephropathy and Is a Target for Mahuang Fuzi and Shenzhuo Decoction (MFSD) to Repair Podocyte Damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **174**, Article 116583. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116583>
 - [42] Su, H., Lei, C.T. and Zhang, C. (2017) Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 405. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00405>
 - [43] Nemeth, E. and Ganz, T. (2021) Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>
 - [44] Tang, D., Kang, R., Berghe, T.V., Vandenabeele, P. and Kroemer, G. (2019) The Molecular Machinery of Regulated Cell Death. *Cell Research*, **29**, 347-364. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>
 - [45] Wang, Z., Shen, J., Ye, K., Zhao, J., Huang, S., He, S., *et al.* (2023) Neutrophil-Derived IL-6 Potentially Drives Ferroptosis Resistance in B Cells in Lupus Kidney. *Mediators of Inflammation*, **2023**, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2023/9810733>
 - [46] Li, M., Jin, S., Zhang, Z., Ma, H. and Yang, X. (2022) Interleukin-6 Facilitates Tumor Progression by Inducing Ferroptosis Resistance in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Letters*, **527**, 28-40. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.011>
 - [47] Yang, L., Guo, J., Yu, N., Liu, Y., Song, H., Niu, J., *et al.* (2020) Tocilizumab Mimotope Alleviates Kidney Injury and Fibrosis by Inhibiting IL-6 Signaling and Ferroptosis in UUO Model. *Life Sciences*, **261**, Article 118487. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118487>
 - [48] Feng, H., Schorpp, K., Jin, J., Yozwiak, C.E., Hoffstrom, B.G., Decker, A.M., *et al.* (2020) Transferrin Receptor Is a Specific Ferroptosis Marker. *Cell Reports*, **30**, 3411-3423.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.049>
 - [49] Jhee, J.H., Nam, B.Y., Park, J.T., Kim, H.W., Chang, T.I., Kang, E.W., *et al.* (2021) CD71 Mesangial IgA1 Receptor and the Progression of IgA Nephropathy. *Translational Research*, **230**, 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.10.007>
 - [50] Tian, Z.Y., Li, Z., Chu, L., Liu, Y., *et al.* (2023) Iron Metabolism and Chronic Inflammation in IgA Nephropathy. *Renal*

- Failure*, **45**, Article 2195012. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2195012>
- [51] Zhao, W., Feng, S., Wang, Y., Wang, C., Ren, P., Zhang, J., *et al.* (2023) Elevated Urinary IL-6 Predicts the Progression of IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **8**, 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.12.023>
- [52] Yoon, S.Y., Kim, J.S., Jung, S.W., Kim, Y.G., *et al.* (2024) Clinical Significance of Urinary Inflammatory Biomarkers in Patients with IgA Nephropathy. *BMC Nephrology*, **25**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03574-2>
- [53] Guo, X., Zhu, Y., Sun, Y. and Li, X. (2022) IL-6 Accelerates Renal Fibrosis after Acute Kidney Injury via DNMT1-Dependent FOXO3a Methylation and Activation of Wnt/ β -Catenin Pathway. *International Immunopharmacology*, **109**, Article 108746. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108746>
- [54] Gaumond, L., Lamarche, C., Beauchemin, S., Henley, N., Elftouh, N., Gerarduzzi, C., *et al.* (2024) Identification of Inflammatory Biomarkers in IgA Nephropathy Using the Nanostring Technology: A Validation Study in Caucasians. *Inflammation Research*, **73**, 447-457. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01848-3>
- [55] 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>
- [56] 姚楷津, 周添标. 肠道菌群与 IgA 肾病之间关系的研究进展[J]. 广西医学, 2025, 47(2): 192-197.
- [57] Makita, Y., Suzuki, H., Kano, T., Takahata, A., Julian, B.A., Novak, J., *et al.* (2020) TLR9 Activation Induces Aberrant IgA Glycosylation via APRIL- and IL-6-Mediated Pathways in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **97**, 340-349. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.08.022>
- [58] Lee, M., Suzuki, H., Ogiwara, K., Aoki, R., Kato, R., Nakayama, M., *et al.* (2023) The Nucleotide-Sensing Toll-Like Receptor 9/Toll-Like Receptor 7 System Is a Potential Therapeutic Target for IgA Nephropathy. *Kidney International*, **104**, 943-955. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.08.013>
- [59] Yamada, K., Ogiwara, K., Novak, J. and Suzuki, Y. (2026) Aberrant Signaling in Tonsillar B Cells Producing Pathogenic O-Glycoforms of IgA1 in IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1737992. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1737992>
- [60] Kim, Y. (2026) Evolving Therapeutic Landscape of Immunoglobulin a Nephropathy: Targeted Immune Pathways and Novel Therapies. *Kidney Research and Clinical Practice*, **45**, 677-688. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.26.090>