

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.03.010  
文章编号: 1005-8982 (2023) 03-0063-06

综述

## 炎症因子在IgA肾病中的研究进展\*

白雅雯, 麻春杰

(内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特 010110)

**摘要:** IgA肾病是一种多基因、多因素参与的原发性肾小球肾炎。其中,免疫和炎症机制在IgA肾病发病中起关键作用,多种炎症因子与IgA肾病的发生、发展密切相关,可成为新的无创检测指标和治疗靶点。该文综述炎症因子在IgA肾病发病机制的研究进展。

**关键词:** IgA肾病; 炎症因子; 抑炎因子

**中图分类号:** R692.6

**文献标识码:** A

## Research advances of inflammatory cytokines in IgA nephropathy\*

Bai Ya-wen, Ma Chun-jie

(Inner Mongolia Medical University, Traditional Chinese Medicine College, Hohhot,  
Inner Mongolia 010110, China)

**Abstract:** IgA nephropathy is a polygenic and multifactorial primary glomerulonephritis, in which immune and inflammatory mechanisms play a key role in the pathogenesis of IgA nephropathy. Studies have shown that multiple inflammatory cytokines are closely related to the occurrence and development of IgA nephropathy, and can become a new noninvasive diagnostic marker and therapeutic target. In this paper, the research progress of inflammatory cytokines have been reviewed in the pathogenesis of IgA nephropathy.

**Keywords:** glomerulonephritis, IgA; inflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokines

IgA肾病(IgA nephropathy)是最常见的原发性肾小球疾病,占我国原发性肾小球疾病的首位(40%~50%)<sup>[1]</sup>,呈慢性进行性发展,约30%~40%的患者会在确诊后20~30年内进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)<sup>[2]</sup>。目前,IgA肾病的发病机制尚不明确,但现有证据表明免疫和炎症机制在IgA肾病发病中起重要作用<sup>[3]</sup>。IgA肾病的病理诊断特征是以IgA为主的免疫复合物沉积于肾小球系膜区。免疫复合物激活系膜细胞,过度释放炎症因子、趋化因子和补体等<sup>[4]</sup>,造成局部肾小球损伤,出现血尿、蛋白尿。近年来,炎症因子在IgA

肾病发生发展中的作用引起研究人员的广泛关注。炎症因子是一类由机体免疫细胞和某些非免疫细胞合成分泌的具有广泛生物活性的小分子多肽或糖蛋白,通过自分泌、旁分泌和内分泌形式与相应受体结合,在介导和调节免疫应答及炎症反应过程中发挥重要作用。炎症因子相互作用可引起炎症级联反应,导致肾小球基膜增厚、炎症细胞募集、新月体形成,并可损伤肾小管上皮细胞,导致肾小管间质纤维化。同时,炎症因子也通过全身的免疫炎症反应参与疾病的发生、发展。IgA肾病与异常黏膜免疫反应及慢性炎症密切相关,

收稿日期: 2022-09-08

\* 基金项目: 内蒙古自治区研究生科研创新项目(No: B20210193Z); 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(No: 2019MS08008); 内蒙古医科大学科技百万工程项目(No: YKD2018KJBW021)

[通信作者] 麻春杰, E-mail: 13514819729@163.com

外源性病原体诱导异常黏膜免疫应答, 释放大炎症因子进入循环, 导致全身炎症负荷加重, 并通过免疫炎症反应损伤肾组织。因此, 本文系统地综述炎症因子在IgA肾病发病中的作用及其机制, 以期对IgA肾病的早期干预和延缓疾病进展寻找新的无创检测指标和治疗靶点提供思路。

## 1 白细胞介素

白细胞介素(Interleukin, IL)是一类细胞因子超家族, 能够介导白细胞之间及与其他细胞之间的相互作用。IL可由体内绝大多数细胞合成分泌, 主要通过旁分泌途径作用于靶细胞, 在调节细胞生长分化、参与免疫应答和介导炎症反应起重要作用。目前已有多种被鉴定的IL, IL之间许多作用有重叠, 具有相互诱导、交叉调节、协同或拮抗等特点。IL可根据作用不同分为促炎和抗炎因子, 与IgA肾病相关的促炎因子主要有IL-6、IL-5、IL-17、IL-33, 抗炎因子有IL-7, 而IL-4/IL-13在IgA肾病中究竟发挥促炎或抗炎作用尚存在争议。

### 1.1 IL-4/IL-13

IL-4与IL-13是活化的Th2细胞所分泌的多效性细胞因子, 二者具有25%的同源性, 在功能上有许多相似之处, 可以增强B细胞的抗原提呈作用, 使B细胞、T细胞和抗原提呈细胞之间的相互作用增加, 进而促进体液免疫应答<sup>[5]</sup>。一项研究采用IL-4刺激IgA肾病患者和对照组的永生IgA1浆细胞, 发现IL-4通过降低核心1 $\beta$ 1,3-半乳糖基转移酶(core 1 $\beta$ 1,3-galactosyltransferase, C1GALT1)和 $\beta$ 半乳糖苷 $\alpha$ -2,6-唾液酸转移酶1( $\alpha$ -2,6 Sialyltransferase, ST6GAL1)的表达, 导致IgA1铰链区O-半乳糖基化降低, 显著增加IgA1的半乳糖基化缺陷<sup>[6]</sup>, 使致病性IgA1水平升高。但另一方面, 有研究表明IL-4/IL-13对肾小球系膜细胞具有保护作用, IL-4可以抑制IL-1 $\alpha$ 刺激系膜细胞产生的I型和IV型胶原合成<sup>[7]</sup>。IL-4成剂量依赖性地抑制系膜细胞的增殖, 并可抑制由IL-1和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )刺激系膜细胞产生前列腺素<sup>[8]</sup>。IL-13可以抑制LPS刺激系膜细胞分泌TNF- $\alpha$ , 也可抑制TNF- $\alpha$ 诱导系膜细胞表达跨膜糖蛋白(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)<sup>[9]</sup>。综上所述, IL-4/IL-13在全身和局部肾组织中具有

加速IgA肾病进展和保护肾脏的不同作用, 因此, 其确切的作用机制还需要进一步的体内体外实验证实。

### 1.2 IL-5

IL-5亦是Th2细胞所分泌的一种促炎因子。目前大多数学者认为IgA肾病存在Th1/Th2细胞亚群平衡向Th2偏移, 是以Th2优势应答反应的免疫相关疾病, 而Th2所分泌的细胞因子主要包括IL-5。IL-5是一种促炎因子, 在机体的炎症反应中具有信息传递功能, 并能促进B细胞分化及增殖, 故可增加血清IgA水平<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明, IL-5参与诱导扁桃体和肠道淋巴组织中异常低半乳糖基化IgA1(galactosylated IgA1 immunoglobulin, Gd-IgA1)的产生。IL-5与IgA肾病发病机制的研究报道较少, 有待进一步研究。

### 1.3 IL-6

目前, 较多研究证实IL-6参与IgA肾病的发病机制, 并与疾病进展密切相关。IL-6是一种多效性细胞因子, 最初被认为是一种与微生物免疫反应相关的促炎因子, 后来证实IL-6参与血管生成、骨骼稳态、葡萄糖耐量以及肠道、肾脏的组织再生。IL-6参与许多疾病, 如类风湿性关节炎、红斑狼疮、帕金森病、多发性硬化症、2型糖尿病、肾病等<sup>[12]</sup>。IL-6主要由单核细胞、巨噬细胞分泌, 是B细胞、T细胞活化的辅助因子, 通过内分泌和旁分泌途径发挥作用。IL-6可以通过促进Gd-IgA1的形成参与IgA肾病发病<sup>[13]</sup>。体外实验表明, 用IL-6刺激EBV病毒转化的永生B细胞导致Gd-IgA1水平增加<sup>[14]</sup>。IgA肾病肉眼血尿常与上呼吸道或胃肠道感染相关, 其机制可能与局部感染导致单核细胞、巨噬细胞等生成IL-6增多, 刺激B细胞产生过多Gd-IgA1有关。此外, 在细菌感染期间, 病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)激活Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)-髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)信号通路, 显著增加IL-6的合成。除了直接的IL-6刺激外, B细胞中TLR9的激活也增加了增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)的合成, APRIL可独立并与IL-6协同增加Gd-IgA1的产生<sup>[15]</sup>。IL-6是系膜细胞的强激活剂,

可作为系膜细胞的自分泌生长因子,促使系膜细胞活化与增殖,并释放促炎和促纤维化介质,该过程参与的信号通路有MAPK/ERK和PI3K/Akt<sup>[16]</sup>。IL-6也与IgA肾病病情严重程度相关。研究表明,IgA肾病患者血清IL-6水平升高,且与血清Gd-IgA1水平呈正相关<sup>[17]</sup>。IgA肾病患者尿液IL-6水平与局灶性肾小球硬化程度、间质纤维化病变面积和蛋白尿之间相关<sup>[18]</sup>。因此,血清和尿液IL-6水平对于本病病情进展具有很好的预测价值,将来有望成为无创性检测指标。

#### 1.4 IL-7

IL-7属于IL-2细胞因子家族,在T细胞增殖和分化中发挥着关键作用<sup>[19]</sup>。有研究<sup>[20]</sup>表明,与健康受试者相比,IgA肾病患者血清IL-7水平明显降低,且低水平血清IL-7与肾脏不良预后有关,因此,IL-7是一种保护性细胞因子。严重的肾损伤引发更强的免疫反应,从而诱导更高水平的血清IL-7,IL-7可保护肾脏、逆转肾脏损伤。其潜在机制可能是IL-7在肾小管上皮细胞中高表达,IL-7激活mTOR信号通路抑制肾小管上皮自噬,从而减轻TGF- $\beta_1$ 诱导的肾近端小管上皮细胞纤维化<sup>[20]</sup>。因此,IL-7可作为治疗和预防肾脏纤维化的潜在靶点。

#### 1.5 IL-17

IL-17是由Th17分泌的细胞因子,Th17细胞在包括类风湿关节炎、多发性硬化、IgA肾病等多种自身免疫性疾病的发展中发挥重要作用。已有研究显示,Th17及其主要效应因子IL-17可通过调控核转录因子- $\kappa$ B(nuclear transcription factor kappa-B,NF- $\kappa$ B)信号通路参与并加剧免疫炎症反应,导致肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞损伤,肾功能恶化<sup>[21]</sup>。IL-17还可以刺激IgA肾病患者外周血单核细胞释放大量促炎细胞因子,如IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ,并与IgA肾病肾损伤进展有关<sup>[22]</sup>。一项体外实验<sup>[23]</sup>表明,IL-17可以刺激B细胞系DAKIKI中的细胞增殖,并以剂量依赖和时间依赖的方式诱导IgA1异常糖基化,IL-17诱导Gd-IgA1的分子机制与LPS相似,均通过抑制C1GALT1和其分子伴侣Cosmc的表达,导致Gd-IgA1的水平显著增加。以上说明IL-17参与IgA肾病发病机制中的多个环节。

#### 1.6 IL-33

IL-33是IL-1细胞因子家族的成员,广泛表达于上皮屏障组织和内皮细胞中,是天然免疫中先天性淋巴细胞2(innate lymphoid cells 2, ILC2)的激活剂。ILC2是一种新证实的先天性细胞亚群,类似淋巴细胞,但缺乏T细胞受体<sup>[24]</sup>。ILC2主要分泌Th2样细胞因子,包括IL-4、IL-5和IL-13。ILC2主要存在于组织中,包括大多数产生IgA的B细胞所在的肠道。动物实验表明,IL-33通过增加肾脏和肠道中的ILC2的数量加重IgA肾病小鼠肾损伤,而单独干预IL-33或ILC2并不会出现上述结果<sup>[25]</sup>。因此,IL-33和ILC2在IgA肾病的发病机制中具有潜在作用,需要进一步的研究。

## 2 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ 是肿瘤坏死因子超家族的重要成员,在细胞增殖、凋亡、分化、炎症诱导和免疫反应调节发挥作用,是细胞因子网络中重要的炎症因子,可由肾脏系膜细胞和足细胞分泌<sup>[26]</sup>。IgA肾病患者血清和尿液中的TNF- $\alpha$ 水平与尿蛋白呈正相关,与估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)呈负相关。系膜细胞分泌TNF- $\alpha$ 能促进足细胞TNF受体(TNF receptor, TNFR)1和2的表达,刺激足细胞自分泌TNF- $\alpha$ ,并诱导足细胞凋亡<sup>[27]</sup>。其机制与死亡受体TNF/TNFR1/caspase-8/caspase-3通路有关,该通路参与了IgA肾病肾小球的早期病理变化<sup>[28]</sup>。因此,炎症因子TNF- $\alpha$ 在系膜细胞-足细胞串扰中发挥一定作用。

## 3 NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B主要参与炎症、免疫、细胞凋亡、细胞增殖和分化的目标基因的转录。既往研究表明,NF- $\kappa$ B在蛋白尿性肾病中起重要作用,如IgA肾病、微小病变肾病、特发性膜性肾病、糖尿病肾病等<sup>[29]</sup>。经典的NF- $\kappa$ B信号通路激活途径由上游的IKK复合物IKK $\beta$ 在炎症刺激下被磷酸化,进而导致下游的I $\kappa$ B蛋白p-I $\kappa$ B $\alpha$ ,并且被进一步泛素化及降解,NF- $\kappa$ B p65等亚基形成的复合体就可以进入细胞核,激活相关基因的表达<sup>[30]</sup>。NF- $\kappa$ B激活可促进肾小球系膜细胞增殖和间质纤维化。研究表明,肾小管区NF- $\kappa$ B的高表达与疾病严重程度呈正相关<sup>[29]</sup>。

## 4 干扰素- $\gamma$

干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 为 Th1 细胞分泌的典型细胞因子, 与其同族的细胞因子还包括 INF- $\alpha/\beta$  等, 三者在生物活性方面具有相似之处, 但 INF- $\gamma$  在调节免疫应答及抗增殖活性方面强于 INF- $\alpha/\beta$ , 而抗病毒活性方面弱于 INF- $\alpha/\beta$ <sup>[31]</sup>。IFN- $\gamma$  主要由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生, 能激活内皮细胞、巨噬细胞、单核细胞, 刺激巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$  等促炎介质, 过度产生可导致炎症反应失衡, 加重组织炎症损伤程度。研究表明, INF- $\gamma$  通过激活 JAK/STAT1 信号通路促使肾小球系膜细胞增殖<sup>[32]</sup>。

## 5 炎症趋化因子

炎症趋化因子在特定微环境中产生, 是一类能介导免疫细胞定向迁移的小分子分泌蛋白, 参与淋巴组织的形成和慢性肾脏炎症<sup>[33]</sup>。在促炎刺激下 (如 IL-1、TNF- $\alpha$ 、LPS 或病毒等), 炎症趋化因子积极参与炎症反应, 吸引免疫细胞到达肾组织。大量研究表明, 趋化因子和趋化因子受体与 IgA 肾病的发生和发展有关。例如: 趋化因子 C-X3-C-基元配体 1 (chemokine C-X3-C-ligand 1, CX3CL1)/趋化因子 C-X3-C-基元受体 1 (chemokine C-X3-C-receptor 1, CX3CR1), 趋化因子配体 2 (C-C chemokine ligand 2, CCL2)/趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor 2, CCR2), CCL20/CCR6。

### 5.1 CX3CL1/CX3CR1

CX3CL1 (又称 fractalkine) 可由多种细胞产生, 如: 单核细胞、吞噬细胞和 T 细胞等。研究表明, 在炎症状态下, 肾脏内皮细胞、肾小管上皮细胞、系膜细胞、基质细胞、足细胞广泛表达 CX3CL1, 具有诱导白细胞定向趋化到肾脏的作用<sup>[34]</sup>。CX3CL1 与其 G 蛋白偶联受体 CX3CR1 结合, 促进炎症细胞趋化和黏附。研究<sup>[35]</sup>发现, IgA 肾病患者血清 CX3CL1 水平升高, 且 CX3CL1 水平与肾功能呈负相关。其机制是炎症因子 (INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-10、IL-6) 激活 CX3CL1/CX3CR1 轴, 通过肾脏中的 ROS/MAPKS、Raf/MEK1/2-ERK1/2-Akt/PI3K 和 NF- $\kappa$ B 信号通路激活炎症细胞, 产生炎症级联反应<sup>[36]</sup>。

### 5.2 CCL2/CCR2

CCL2 属于趋化因子超家族 CC 亚家族, 又称单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)。CCL2 是可溶性碱性蛋白质, 可由单核细胞、内皮细胞、系膜细胞、上皮细胞等多种类型细胞产生。CCL2 与 CCR2 结合, 激活 NF- $\kappa$ B 通路, 从而促进炎症因子 IL-6 的分泌, 并诱导系膜细胞增殖和基质沉积<sup>[33]</sup>。CCL2 作为单核巨噬细胞的趋化因子, 同时还可以促进单核巨噬细胞对黏附分子配体 CD11/CD18 的表达, 使单核巨噬细胞在肾脏炎症组织的黏附性、浸润性增加, 使细胞外基质聚集于肾小球和肾小管, 压迫毛细血管网, 引发肾小球炎症和硬化以及肾间质纤维化。研究证实, 尿 CCL2 是一种特异性的 IgA 肾病患者终末期肾病的预后标志物, 因此, 尿 CCL2 可作为反映 IgA 肾病活动性肾损伤和肾功能恶化的无创性的生物标志物<sup>[37-38]</sup>。

### 5.3 CCL20/CCR6

CCL20 及其唯一已知的受体 CCR6 在包括肿瘤、类风湿性关节炎和肾脏炎症的发病和进展中发挥作用<sup>[39-40]</sup>。研究表明, 由 Gd-IgA1 孵育的系膜细胞产生 CCL20, CCL20 吸引 CCR6<sup>+</sup>Th17 细胞, 刺激 Th17 分泌促炎和炎症因子, 从而诱导一系列炎症反应。免疫荧光染色发现, IgA 肾病患者肾组织中存在 CCR6<sup>+</sup>Th17 细胞, 而在正常肾组织中未发现。CCL20/CCR6 参与 IgA 肾病的发病, 其机制可能与 CD71-PI3K/AKT/ERK 通路激活有关<sup>[41]</sup>。

综上所述, 炎症因子在 IgA 肾病的发生发展或病理活动中起重要作用, 炎症因子对 IgA 肾病的影响是多靶点、多途径的, 是相互协调, 相互交叉的。肾脏固有细胞可以分泌某些炎症因子, 且这些炎症因子还可介导系膜细胞-足细胞-肾小管上皮细胞之间的通信, 使肾脏固有细胞间病变相互影响, 造成肾小球硬化和肾小管间质纤维化。因此, 抑制炎症因子或许可以成为治疗 IgA 肾病的新靶点, 然而, 炎症本身是一种正常的适应性反应, 单纯抑制炎症可能对人体有害。因此, 后续的研究应该着眼于促炎与抑炎因子的平衡以及各种炎症因子在 IgA 肾病中的相互作用网络, 为将来的临床应用提供依据。

## 参 考 文 献 :

- [1] DENG W, TAN X J, ZHOU Q, et al. Gender-related differences in clinicopathological characteristics and renal outcomes of Chinese patients with IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 31.
- [2] LAI K N, TANG S C W, SCHENA F P, et al. IgA nephropathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16001.
- [3] CURRIE E G, COBURN B, PORFILIO E A, et al. Immunoglobulin a nephropathy is characterized by anticomensal humoral immune responses[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(5): e141289.
- [4] POPPELAARS F, FARIA B, SCHWAEBLE W, et al. The contribution of complement to the pathogenesis of IgA nephropathy: are complement-targeted therapies moving from rare disorders to more common diseases?[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4715.
- [5] STANGO M, BANTIS C, SKOULAROPOULOU M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis[J]. *Indian J Nephrol*, 2016, 26(3): 159-166.
- [6] SUZUKI H, RASKA M, YAMADA K, et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(8): 5330-5339.
- [7] NAKAZATO Y, OKADA H, TAJIMA S, et al. Interleukin-4 modulates collagen synthesis by human mesangial cells in a type-specific manner[J]. *Am J Physiol*, 1996, 270(3 Pt 2): F447-F453.
- [8] NAKAZATO Y, OKADA H, SATO A, et al. Interleukin 4 downregulates cell growth and prostaglandin release of human mesangial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 197(2): 486-493.
- [9] 王碧飞, 陈孝文, 江黎明, 等. 白细胞介素-13对肾小球系膜细胞炎症反应的拮抗作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20(3): 375-378.
- [10] YANG L C, ZHANG X Y, PENG W, et al. MicroRNA-155-induced T lymphocyte subgroup drifting in IgA nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(2): 353-361.
- [11] YAMANAKA T, TAMAUCHI H, SUZUKI Y, et al. Release from Th1-type immune tolerance in spleen and enhanced production of IL-5 in Peyer's patch by cholera toxin B induce the glomerular deposition of IgA[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(4): 577-585.
- [12] LACINA L, BRÁBEK J, KRÁL V, et al. Interleukin-6: a molecule with complex biological impact in cancer[J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(2): 125-136.
- [13] TANG Y Y, ZHU Y F, HE H D, et al. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction promotes IgA nephropathy by increasing the production of Gd-IgA1[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 944027.
- [14] YAMADA K, HUANG Z Q, RASKA M, et al. Inhibition of STAT3 signaling reduces IgA1 autoantigen production in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(6): 1194-1207.
- [15] MAKITA Y, SUZUKI H, KANO T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 340-349.
- [16] TAMOUZA H, CHEMOUNY J M, RASKOVA KAFKOVA L, et al. The IgA1 immune complex-mediated activation of the MAPK/ERK kinase pathway in mesangial cells is associated with glomerular damage in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1284-1296.
- [17] YAMADA K, HUANG Z Q, RASKA M, et al. Leukemia inhibitory factor signaling enhances production of galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(3): 168-180.
- [18] SEGARRA-MEDRANO A, CARNICER-CACERES C, VALTIERRA-CARMENO N, et al. Value of urinary levels of interleukin-6, epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein type1 and transforming growth factor  $\beta$ 1 in predicting the extent of fibrosis lesions in kidney biopsies of patients with IgA nephropathy[J]. *Nefrologia*, 2017, 37(5): 531-538.
- [19] ZHAI S B, ZHAO L Y, ZHANG Y, et al. Interleukin-7 stimulation inhibits nephrin activation and induces podocyte injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1-4): 100-105.
- [20] DENG Y J, LIN X P, LI X Q, et al. Interleukin-7 is associated with clinical and pathological activities in immunoglobulin a nephropathy and protects the renal proximal tubule epithelium from cellular fibrosis[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(5): 880-887.
- [21] AZADEGAN-DEHKORDI F, BAGHERI N, SHIRZAD H, et al. The role of Th1 and Th17 cells in glomerulonephritis[J]. *J Nephrothol*, 2015, 4(2): 32-37.
- [22] MATSUMOTO K, KANMATSUSE K. Interleukin-17 stimulates the release of pro-inflammatory cytokines by blood monocytes in patients with IgA nephropathy[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2003, 37(2): 164-171.
- [23] LIN J R, WEN J, ZHANG H, et al. Interleukin-17 promotes the production of underglycosylated IgA1 in DAKIKI cells[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 60-67.
- [24] WANG Y M, BAKHTIAR M, ALEXANDER S I. ILC2: there's a new cell in town[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(7): 1953-1955.
- [25] WANG Y M, SHAW K, ZHANG G Y, et al. Interleukin-33 exacerbates IgA glomerulonephritis in transgenic mice overexpressing B cell activating factor[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(5): 966-984.
- [26] VARFOLOMEEV E, VUCIC D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease[J]. *Cytokine*, 2018, 101: 26-32.
- [27] LAI K N, LEUNG J C K, CHAN L Y Y, et al. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF- $\alpha$ : glomerulopodocytic communication in IgA nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4): F945-F955.
- [28] WAN Q, ZHOU J B, WU Y S, et al. TNF- $\alpha$ -mediated podocyte injury via the apoptotic death receptor pathway in a mouse

- model of IgA nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1216-1226.
- [29] SILVA G E B, COSTA R S, RAVINAL R C, et al. NF- $\kappa$ B expression in IgA nephropathy outcome[J]. *Dis Markers*, 2011, 31(1): 9-15.
- [30] ZAMBRANO S, MÖLLER-HACKBARTH K, LI X D, et al. GPRC5b modulates inflammatory response in glomerular diseases *via* NF- $\kappa$ B pathway[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(9): 1573-1586.
- [31] SIKORA M, KOPEĆ B, PIOTROWSKA K, et al. Role of allograft inflammatory factor-1 in pathogenesis of diseases[J]. *Immunol Lett*, 2020, 218: 1-4.
- [32] 施栋梁, 林友文, 祝先进, 等.  $\gamma$ 干扰素诱导小鼠肾小球系膜细胞表达 IP-10 及其机制研究[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2016, 42(6): 42-47.
- [33] SHEN Y J, ZHU Z Q, WANG R, et al. Chemokine (C - C motif) receptor 2 is associated with the pathological grade and inflammatory response in IgAN children[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 215.
- [34] ZHUANG Q, CHENG K, MING Y Z. *CX3CL1/CX3CR1* axis, as the therapeutic potential in renal diseases: friend or foe?[J]. *Curr Gene Ther*, 2017, 17(6): 442-452.
- [35] LUO R, GUO S M, LI Y Q, et al. Plasma fractalkine levels are associated with renal inflammation and outcomes in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(9): 1549-1558.
- [36] PARK J, SONG K H, HA H. Fractalkine increases mesangial cell proliferation through reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinases[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(4): 1026-1028.
- [37] FENG Y, LV L L, WU W J, et al. Urinary exosomes and exosomal *CCL2* mRNA as biomarkers of active histologic injury in IgA nephropathy[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(11): 2542-2552.
- [38] LV L L, FENG Y, WEN Y, et al. Exosomal *CCL2* from tubular epithelial cells is critical for albumin-induced tubulointerstitial inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 919-935.
- [39] KLEIN M, BROUWER M C, ANGELE B, et al. Leukocyte attraction by *CCL20* and its receptor *CCR6* in humans and mice with pneumococcal meningitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93057.
- [40] WELSH-BACIC D, LINDENMEYER M, COHEN C D, et al. Expression of the chemokine receptor *CCR6* in human renal inflammation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(4): 1211-1220.
- [41] LU G Y, ZHANG X P, SHEN L, et al. *CCL20* secreted from IgA1-stimulated human mesangial cells recruits inflammatory Th17 cells in IgA nephropathy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178352.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 白雅雯, 麻春杰. 炎症因子在 IgA 肾病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(3): 63-68.

Cite this article as: BAI Y W, MA C J. Research advances of inflammatory cytokines in IgA nephropathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(3): 63-68.