

• 论 著 •

TAC1 融合蛋白对免疫球蛋白 A 肾病大鼠肾脏损害的影响*

孙建华¹, 李增艳^{2△}, 陈欣楠²(1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014040; 2. 内蒙古科技大学包头医学院
第一附属医院肾内科, 内蒙古 包头 014040)

[摘要] 目的 探讨 TAC1 融合蛋白(TAC1-Ig)对免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)大鼠肾脏损害的影响。方法 将 24 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、TAC1-Ig 组、药物对照组, 每组 6 只。正常对照组、模型组给予生理盐水, TAC1-Ig 组给予 TAC1-Ig(14.36 mg/kg), 药物对照组给予醋酸泼尼松(5 mg/kg)。比较各组 24 h 尿蛋白定量(24h-UP)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、低半乳糖基化 IgA1(Gd-IgA1)、Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化因子 88(MyD88)、核转录因子 κ B(NF- κ B) 蛋白及 mRNA 水平, 并分析 TAC1-Ig 对肾脏损害的影响。结果 模型组 24h-UP 水平显著高于正常对照组, 而 TAC1-Ig 组、药物对照组 24h-UP 水平显著低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TAC1-Ig 组血清 Scr 水平低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TAC1-Ig 组、药物对照组肾组织系膜区沉积免疫复合体的增加受到明显抑制。模型组大鼠血清 Gd-IgA1 水平高于正常对照组, 而低于 TAC1-Ig 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。药物对照组血清 Gd-IgA1 水平低于模型组, 而高于 TAC1-Ig 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。TAC1-Ig 组 TLR4、MyD88、NF- κ B 蛋白水平低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。药物对照组 TLR4、MyD88 蛋白水平高于 TAC1-Ig 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TAC1-Ig 组 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 水平低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 TAC1-Ig 对 IgAN 有较好的治疗作用, 可改善 IgAN 大鼠肾功能, 抑制肾小球系膜基质扩张和系膜细胞增殖。

[关键词] 穿膜蛋白活化物; 免疫球蛋白 A 肾病; Toll 样受体; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.004 中图法分类号:R692

文章编号:1009-5519(2024)15-2539-05

文献标识码:A

Effect of TAC1 fusion protein on renal damage in rats with immunoglobulin A nephropathy*

SUN Jianhua¹, LI Zengyan^{2△}, CHEN Xinnan²

(1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China; 2. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of transmembrane activator and calcium modulator cyclophilin ligand interactor-immunoglobulin(TAC1-Ig) on renal damage in rats with IgA nephropathy(IgAN). **Methods** A total of 24 SD rats were randomly divided into the normal control, the model, the TAC1-Ig, and the drug control groups with six rats per group. The normal control and model groups received saline, the TAC1-Ig group received TAC1-Ig(14.36 mg/kg), and the drug control group received prednisolone acetate(5 mg/kg). Twenty-four-hour urinary protein(24h-UP), serum creatinine(Scr), blood urea nitrogen(BUN), galactose-deficient IgA1(Gd-IgA1), Toll-like receptor 4(TLR4), Myeloid differentiation factor 88(MyD88), Nuclear factor kappa B(NF- κ B) protein and mRNA levels were compared among groups to analyze the influence of TAC1-Ig on renal damage. **Results** The 24h-UP levels in the model group were significantly higher than those in the normal control group, while levels in the TAC1-Ig and drug control groups were significantly lower than those in the model group($P < 0.05$). Serum CRE levels in the TAC1-Ig group were lower than those in the model group($P < 0.05$). Deposition of immune complexes in the mesangial area of renal tissues was significantly inhibited in the TAC1-Ig and drug control groups. Serum Gd-IgA1 levels in the model group were higher than those in the normal control group but lower than those in the TAC1-Ig group($P < 0.01$). Serum Gd-IgA1 levels in the drug control group were lower than those in the model group but higher than those

* 基金项目:包头市卫生健康科技计划重点项目(2024wsjkkj62)。

作者简介:孙建华(1996—),硕士研究生,主要从事慢性肾小球疾病研究。△ 通信作者, E-mail:lizengyan572@aliyun.com。

in the TACI-Ig group ($P < 0.01$). TLR4, MyD88, and NF- κ B protein levels in the TACI-Ig group were lower than those in the model group ($P < 0.05$). TLR4, MyD88 protein levels in the drug control group were higher than those in the TACI-Ig group ($P < 0.05$). TLR4, MyD88, and NF- κ B mRNA levels in the TACI-Ig group were lower than those in the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** TACI-Ig exhibits therapeutic efficacy in IgAN, improving renal function in rats and inhibiting mesangial matrix expansion and mesangial cell proliferation.

[Key words] Transmembrane activator and calcium modulator cyclophilin ligand interactor; Immunoglobulin A nephropathy; Toll-like receptor; Renal function

原发性免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)是常见的原发性肾小球肾炎,以镜下血尿和轻度蛋白尿为主要症状,常见于亚洲人群^[1]。IgAN 的确诊需要行肾活检,且临床常采用免疫荧光显微镜鉴定 IgA 沉积^[2]。尽管在 IgAN 机制研究方面取得了一些零散的进展,但关于特定调节机制的研究仍少见,目前 IgAN 的发病机制尚不完全清楚。B 淋巴细胞刺激因子(BLyS)同增殖诱导配体(APRIL)是通过诱导促生存基因的表表达维持 B 细胞库和体液免疫的关键因素,并在许多不同的自身免疫性疾病中,血清 BAFF 水平会升高^[3-4]。BAFF 通过与 3 种独特的受体[BAFF 受体、穿膜蛋白活化物(TACI)和 B 细胞成熟抗原]结合在 B 细胞的存续中发挥至关重要的职能^[5]。

TACI-Ig 是一种新型重组融合蛋白,包含人免疫球蛋白 G(IgG)的 Fc 成分和 TACI 受体的配体结合结构域^[6],是一种 BAFF/APRIL 双重抑制剂,其经过我国相关部门审批已用于系统性红斑狼疮患者,并成功治疗 1 例膜性肾病^[7-8]。Toll 样受体 4(TLR4)因在先天免疫中识别病原体相关分子的作用而闻名,并参与 IgAN 的发病机制^[9]。有研究表明,TLR4 在 IgAN 患者中表达升高,并且考虑与疾病严重程度相关。当 TLR4 介导的脂多糖接触肠黏膜上皮细胞时,可直接损伤肠黏膜功能并刺激 B 细胞活化产生低亲和力 IgA,进而诱导 IgAN 发生^[10]。有研究表明,对 ddY 小鼠给予 TLR4 相关刺激后,会提高血清低半乳糖基化 IgA1(Gd-IgA1)水平,表明其参与了 IgAN 的发病机制^[11]。当 TLR4 活性被触发,通过髓样分化因子 88(MyD88)依赖性途径激活核转录因子 κ B(NF- κ B)。IgAN 患者肾活检研究显示,NF- κ B 的表达与不良预后相关,且与炎症有显著相关性,炎症是肾小球疾病的关键因素^[12]。本研究采用不同方法检测 TLR4/NF- κ B 蛋白表达,探讨 TACI-Ig 治疗 IgAN 的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 24 只 Sprague-Dawley(SD)大鼠,无菌级,雄性,体重 180~200 g,购自北京大学医学部(实验动物科学部),动物许可证:SCXK(京)2021-0013。由内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院医学伦理委员会批准[2023 伦理审查(临)第(014)号],大鼠饲养于包头医学院实验动物中心,动物饲养在特定通风的笼子,在恒温、恒湿且无病原体房间,自

由获取食物和水。

1.2 试剂 牛血清清蛋白、脂多糖购自北京索莱宝公司;四氯化碳、蓖麻油购自上海麦克林生化科技有限公司;兔抗大鼠 IgA 抗体购自北京博奥森公司;Gd-IgA1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自江苏酶免实业有限公司。RNA 提取试剂盒购自天根(北京)生化科技公司,反转录试剂盒购自日本 TAKARA 公司;通用荧光定量聚合酶链反应(PCR)试剂盒购自美国 Biosharp 公司。

1.3 方法

1.3.1 大鼠 IgAN 模型建立及分组 采用孙红旭等^[13]的免疫诱导法建立 IgAN 模型,牛血清清蛋白以纯水配置成浓度为 150 g/L 的溶液,剂量 600 mg/kg,隔天灌胃,持续 12 周;皮下注射蓖麻油(0.3 mL)+四氯化碳(0.1 mL)混合物,每周 1 次,持续 9 周;在第 6、8、10 周尾静脉注射脂多糖 0.05 mg,直至实验结束。各组随机处死 1 只大鼠进行肾组织免疫荧光及病理染色,观察肾组织结构改变情况。免疫荧光染色结果显示,在系膜区沉积了 IgA 免疫复合物,则表明模型成功构建。将大鼠随机分为正常对照组、模型组、药物对照组(给予醋酸泼尼松 5 mg/kg)和 TACI-Ig 组,每组 6 只。在 IgAN 模型建立成功后,TACI-Ig 组给予 TACI-Ig 14.36 mg/kg,以 16 mg/mL 水平溶于无菌注射液中进行皮下注射,隔天 1 次,共计 8 周。正常对照组、模型组给予等药物剂量体积生理盐水。

1.3.2 肾功能检测 尿蛋白是 IgAN 的重要生物标志物,为探讨 TACI-Ig 对 IgAN 大鼠肾损伤是否具有减缓症状、保护肾脏作用,本研究检测了 IgAN 大鼠 24 h 尿蛋白定量(24h-UP)及血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平。所有大鼠进食被限制,自由饮水的同时采集 24 h 尿液。对大鼠尿液进行 3 000 r/min 的低速离心,去除沉淀,然后采用双缩脲法,检测各组大鼠 24h-UP 的波动情况;尾静脉采集大鼠静脉血液,静置 30 min 后,4 °C 下 3 000 r/min 离心收集上清后,采用全自动生化分析仪测定血清 Scr、BUN 水平。

1.3.3 肾脏组织取样 按上述方案治疗 8 周后,称取每只大鼠体重。实验结束后,采集大鼠腹腔动脉血样,血样在室温静置 30 min 后,4 °C 条件下 3 000 r/min 离心 20 min,之后收集血清,在-80 °C 下保存。部分组织先使用 10%中性福尔马林预处理保存,石蜡

包埋,进行后续组织病理学检查。将剩余肾脏组织经过预先冷却的磷酸盐缓冲盐水(PBS)冲洗,浸干并冷冻保存在 -80°C 。

1.3.4 Gd-IgA1 水平检测 采用 ELISA 试剂盒检测血清 Gd-IgA1 水平,按照酶联免疫吸附法操作说明书稀释标准品并加样,在 ELISA 酶标板待测样品孔上加入样品稀释液 $40\ \mu\text{L}$,加样品 $10\ \mu\text{L}$,同时设置空白孔。 37°C 孵育半小时。小心取出密封酶标板,丢弃液体。残余液体被拍干后,采用洗涤液灌洗每个孔道,静置 30 s 后拍弃,重复 5 次。空白孔除外,每孔加入 $50\ \mu\text{L}$ ELISA 酶标试剂。 37°C 孵育 30 min,然后进行如上所述的清洗。避光 37°C 条件下孵育 15 min 后,加停止液,终止反应过程。 $450\ \text{nm}$ 波长下测定吸光度值(加入停止液 15 min 内)。

1.3.5 肾组织苏木素伊红(HE)染色 首先将包埋好的肾脏组织切片,切成厚度为 $4\ \mu\text{m}$ 。常规 HE 染色。随后观察染色切片的组织病理学特征,并通过光学显微镜观察肾小球系膜区细胞及基质的增生情况。

1.3.6 免疫荧光染色 肾皮质使用特殊化合物包埋,制备冰冻切片,切片厚度 $6\ \mu\text{m}$ 。 4°C 丙酮固定 15 min 后,使用 PBS 洗涤,用 0.5% 柠檬酸盐缓冲液渗透。接下来,使用 PBS 溶液(其中含有 5% 山羊血清)进行室温封闭 30 min,随后在 4°C 条件下与一抗 IgA ($1:100$) 孵育整夜。去除一抗,PBS 洗涤后,与抗鼠二抗在 37°C 孵育 1 h 后,染色 5 min。

1.3.7 蛋白免疫印迹法检测 冷冻肾组织使用含有苯甲基磺酰氟和磷酸酶抑制剂的高效组织裂解缓冲液获得肾组织匀浆。使用核蛋白提取试剂盒提取蛋白。采用聚氨基丙烯酸正丁酯试剂测定组织裂解后的蛋白水平。蛋白样品用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,然后将凝胶蛋白转移到聚偏氟乙烯膜上,用 5% 脱脂牛奶封闭膜 1.5 h,并在 4°C 下与下列一抗孵育:TLR4($66350,1:1000$)、MyD88($67969,1:2000$)、NF- κB p65($AF5006,1:1000$)、 β -actin($21338,1:5000$)。山羊抗鼠抗体(SA00001-1, $1:5000$)和山羊抗兔抗体(L3012, $1:5000$)在室温下孵育 1.5 h。用化学发光试剂盒显示免疫反应蛋白条带,然后用 ImageJ6.0 软件进行定量分析。 β -actin 作为对照,所有样本重复测量 3 次。

1.3.8 实时荧光定量 PCR 检测 使用 TRNzol Universal 总 RNA 提取试剂从肾组织中提取 RNA,并用作模板通过逆转录生成 cDNA。引物由上海生工公司合成。实时荧光定量 PCR 均严格按照试剂盒说明进行操作,收集各组循环阈值。使用 TaqMan Universal Master mix (Applied Biosystems) 和 Strata-gene Max 3000p 检测系统或 ABI 7300 实时 PCR 系统进行实时 PCR 分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学

分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

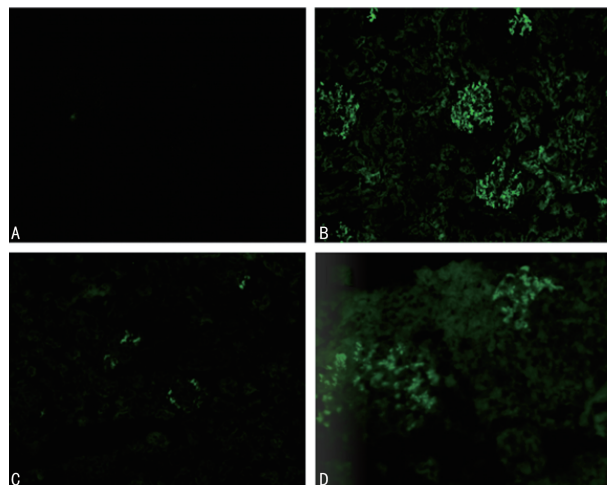
2.1 各组 24h-UP 及血清 Scr、BUN 水平比较 模型组 24h-UP 水平显著高于正常对照组,而 TACI-Ig 组、药物对照组 24h-UP 水平显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。模型组血清 Scr、BUN 水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TACI-Ig 组血清 Scr 水平低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。药物对照组血清 Scr、BUN 水平与 TACI-Ig 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组 24 h-UP、Scr、BUN 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	24h-UP (mg)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
正常对照组	6	15.88 \pm 5.81	31.00 \pm 2.34	4.43 \pm 0.75
模型组	6	71.69 \pm 13.39 ^a	61.00 \pm 13.73 ^a	5.95 \pm 0.29 ^a
TACI-Ig 组	6	43.87 \pm 10.43 ^{ab}	45.80 \pm 9.17 ^{ab}	4.69 \pm 0.61 ^b
药物对照组	6	46.65 \pm 13.21 ^{ab}	46.80 \pm 0.83 ^a	5.15 \pm 0.95
<i>F</i>	—	20.994	10.771	6.077
<i>P</i>	—	<0.010	<0.010	0.006

注:—表示无此项;与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 TACI-Ig 对肾脏损害的影响 TACI-Ig 组、药物对照组肾组织系膜区沉积免疫复合体的增加受到明显抑制。模型组肾组织系膜细胞增殖明显,且系膜基质出现扩张,并出现不同程度的炎性细胞浸润。TACI-Ig 组肾小球系膜基质扩张和炎症细胞渗透的病理变化表现出可逆转趋势。TACI-Ig 可通过抑制免疫复合体的沉积来减轻肾脏损害。见图 1、2。



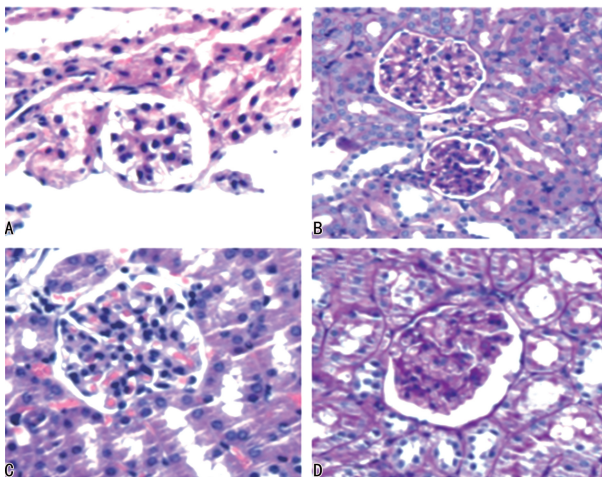
注:A.正常对照组;B.模型组;C.TACI-Ig组;D.药物对照组。

图 1 肾组织免疫荧光染色图

2.3 各组血清 Gd-IgA1 水平比较 正常对照组、模型组、TACI-Ig 组、药物对照组血清 Gd-IgA1 水平分

别为(17.63±0.92)、(47.35±1.11)、(33.36±3.40)、(40.35±2.93)pg/mL,各组间比较差异有统计学意义($F=145.842, P<0.01$)。模型组大鼠血清 Gd-IgA1 水平高于正常对照组,而低于 TACI-Ig 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。药物对照组血清 Gd-IgA1 水平低于模型组,而高于 TACI-Ig 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 各组 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白水平比较 模型组 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.001$)。TACI-Ig 组 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白水平低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。模型组、药物对照组 NF-κB 蛋白水平比较,差异有统计学意义($P=0.023$),而 TLR4、MyD88 蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。药物对照组 TLR4、MyD88 蛋白水平高于 TACI-Ig 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2 和图 3。



注:A.正常对照组;B.模型组;C.TACI-Ig组;D.药物对照组。

图 2 肾组织 HE 染色图(400×)

表 2 各组 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TLR4 蛋白	MyD88 蛋白	NF-κB 蛋白
正常对照组	6	0.37±0.08	0.32±0.10	0.39±0.08
模型组	6	0.99±0.22 ^a	0.88±0.12 ^a	1.07±0.25 ^a
TACI-Ig 组	6	0.50±0.08 ^b	0.44±0.19 ^b	0.56±0.11 ^b
药物对照组	6	0.84±0.20 ^c	0.73±0.11 ^c	0.72±0.13
F	—	9.599	11.284	10.454
P	—	0.005	0.003	0.004

注:—表示无此项;与正常对照组比较,^a $P<0.001$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与 TACI-Ig 组比较,^c $P<0.05$ 。

2.5 各组 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平比较 模型组 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。TACI-Ig 组 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TACI-Ig 组、药物对照组 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平比较,

差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

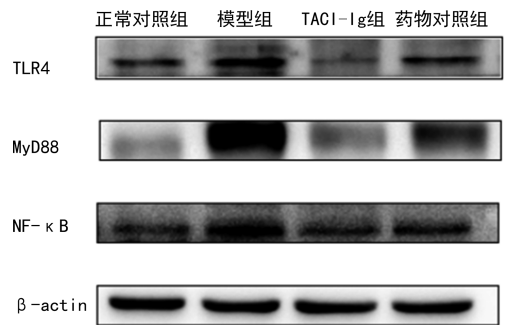


图 3 肾组织 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白图

表 3 各组 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TLR4	MyD88	NF-κB
正常对照组	6	1.00±0.75	0.98±0.08	1.00±0.53
模型组	6	2.27±0.22 ^a	2.48±0.40 ^a	1.89±0.26 ^a
TACI-Ig 组	6	1.24±0.38 ^b	1.69±0.21 ^a	1.39±0.05 ^a
药物对照组	6	1.63±0.34	1.98±0.26	1.42±0.13
F	—	4.231	16.981	13.152
P	—	0.046	0.001	0.002

注:—表示无此项;与正常对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

IgAN 是世界范围内最常见的原发肾小球疾病^[14],其发病机理颇为复杂,目前尚未找到特效治疗方案,主要的治疗策略包括对蛋白质、盐分摄入的管理,应用激素或(和)联合免疫抑制剂等^[15]。有研究发现,尿 Gd-IgA1 水平可作为早期筛选潜在 IgAN 的生物标志物,IgAN 可能与黏膜屏障功能障碍、炎症反应和局部免疫反应有关^[16]。

BAFF 是 B 细胞的重要的稳态细胞因子,有助于调节先天和适应性免疫反应。BAFF 和 APRIL 是参与 B 淋巴细胞发育和自身发育的关键蛋白,可溶性 BAFF 和 APRIL 在患有自身免疫性疾病的个体的血清和靶器官中高水平表达^[3,17]。有研究发现,过度表达 BAFF 的转基因小鼠具有系膜沉积的 IgA 和异常糖基化、高循环水平的聚合 IgA。APRIL 参与 IgAN 的发病机制,并介导病理性 Gd-IgA1 的过度产生^[18]。因此,测定 BAFF、APRIL 和 Gd-IgA1 对评价机体免疫损伤状态具有重要的指导作用^[19]。前期研究证明,IgA 肾病模型组血清 BAFF、APRIL 水平显著高于正常模型组,提示模型组大鼠处于肾脏损伤状态^[20]。本研究选用 TACI-Ig 作为干预手段,以 BAFF 和 APRIL 为针对靶点,对 IgAN 大鼠进行了深入研究。

TACI-Ig 是一种新型 BAFF/APRIL 双重抑制剂^[7]。TACI-Ig 的 IgAN 适应证得到了美国食品和药物管理局(FDA)的批准,且 FDA 免除了其在美国的 I 期临床试验,直接进入 II 期临床试验^[20]。TACI-Ig 可在 IgAN 中发挥作用。本研究为了模拟 IgAN 对肾

脏的影响,建立了 IgAN 大鼠模型,采用免疫荧光染色和血清 Gd-IgA1 水平评价活体肾脏损害情况。免疫荧光染色通常用来表征 IgAN 所致的肾脏损害。本研究结果显示,TACI-Ig 可降低 BAFF/APRIL 和 Gd-IgA1 表达,可观察到 IgAN 大鼠肾组织荧光沉积减少。

当 TLR4 介导的脂多糖接触肠黏膜上皮细胞时,可直接损伤肠黏膜功能并刺激 B 细胞产生 IgA,进而诱导 IgAN 发生^[9-10]。机体的免疫系统利用 TLR4/NF- κ B 通路来防范炎症、免疫失调等疾病的发生。当 TLR4 活性被触发时,可通过 MyD88 依赖性途径激活 NF- κ B。有研究表明,患有不孕症的 IgAN 小鼠肠道菌群失调可导致肠黏膜屏障受损,并诱导 TLR4 信号通路激活,从而介导肾脏损害^[21]。Gd-IgA1 通过 TLR4 信号通路传导产生,并与 IgG、IgM 和补体 C3 一起诱导肾炎^[22]。因此,TLR4/NF- κ B 可能是 IgAN 的重要调节通路。有研究表明,在 IgAN 大鼠肾组织中,NF- κ B 信号被激活,NF- κ B p65 表达显著增强,提示 TLR/NF- κ B 通路参与了 IgAN 大鼠的发病过程;TACI-Ig 抑制了 TLR4/NF- κ B 通路的激活,可减轻肾脏损害,提示 BAFF/APRIL 参与了 IgAN 大鼠的发病过程,而 TACI-Ig 在 IgAN 大鼠病程中起着至关重要的缓解作用。

综上所述,TACI-Ig 对 IgAN 有较好的治疗作用,可改善 IgAN 大鼠肾功能,抑制肾小球系膜基质扩张和系膜细胞增殖。TLR4/NF- κ B 通路参与了 IgAN 大鼠的发病过程,其激活最终导致肾小球损伤。TACI-Ig 可抑制 TLR/NF- κ B 通路激活,在 IgAN 发病中起着至关重要作用。

参考文献

- [1] PAOLO SCHEINA F. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide[J]. *Am J Med*, 1990, 89: 209-215.
- [2] BERTHOUX F C, MOHEY H, AFIANI A. Natural history of primary IgA nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28(1): 4-9.
- [3] MOISINI I, DAVIDSON A. BAFF: A local and systemic target in autoimmune diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158(2): 155-163.
- [4] MCALLISTER E, JELLUSOVA J. BAFF signaling in B cell metabolism[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71: 69-74.
- [5] KALLED S L. The role of BAFF in immune function and implications for autoimmunity [J]. *Immunol Rev*, 2005, 204: 43-54.
- [6] DHILLON S. Telitacicept: First approval[J]. *Drugs*, 2021, 81: 1671-1675.
- [7] SHI F, XUE R, ZHOU X, et al. Telitacicept as a BLYS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(6): 666-673.
- [8] ZHANG L, JIN H, WANG D, et al. Case report: Successful treatment of refractory membranous nephropathy with telitacicept [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1268929.
- [9] RAUEN T, FLOEGE J. Inflammation in IgA nephropathy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(12): 2215-2224.
- [10] HE H, SHEN M, TANG Y, et al. LPS/TLR4 pathway regulates IgA1 secretion to induce IgA nephropathy[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(1): 419-425.
- [11] LEE M, SUZUKI H, OGIWARA K, et al. The nucleotide-sensing toll-like receptor 9/toll-like receptor 7 system is a potential therapeutic target for IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(5): 943-955.
- [12] SILVA G E, COSTA R S, RAVINAL R C, et al. NF- κ B expression in IgA nephropathy outcome[J]. *Dis Markers*, 2011, 31(1): 9-15.
- [13] 孙红旭, 卢嫣, 王怡. 免疫源性 IgAN 大鼠模型的建立与评价[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(1): 8-10.
- [14] PATRAPORNPIST P, AVILA-CASADO C, REICH H N. IgA Nephropathy: Core curriculum 2021[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(3): 429-441.
- [15] 徐丽梨, 王伟铭. IgA 肾病的治疗进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2023, 23(2): 70-74.
- [16] TANG Y, XIAO Y, HE H, et al. Aberrant gut microbiome contributes to barrier dysfunction, inflammation, and local immune responses in IgA nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2023, 48(1): 261-276.
- [17] PRIETO-PENA D, GENRE F, REMUZGOMARTINEZ S, et al. BAFF, APRIL and BAFFR on the pathogenesis of immunoglobulin: A vasculitis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11510.
- [18] YEO S C, BARRATT J. The contribution of a proliferation-inducing ligand (APRIL) and other TNF superfamily members in pathogenesis and progression of IgA nephropathy[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(Suppl 2): S9-S18.
- [19] MÖCKEL T, BASTA F, WEI NMANN-MENKE J, et al. B cell activating fac-(下转第 2547 页)