

- transcription factor 5 to inhibit keloid formation by interacting with miR-940[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32(5): 593-601.
- [29] YUAN X Y, CHEN B Y, WANG X M. CircSLC8A1 targets miR-181a-5p/HIF1AN pathway to inhibit the growth, migration and extracellular matrix deposition of human keloid fibroblasts[J]. *Burns*, 2023, 49(3): 622-632.
- [30] LIM, WANG J, LIU D W, et al. High-throughput sequencing reveals differentially expressed lncRNAs and circRNAs, and their associated functional network, in human hypertrophic scars[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5669-5682.
- [31] LI X D, HE Z L, ZHANG J L, et al. Identification of crucial noncoding RNAs and mRNAs in hypertrophic scars via RNA sequencing[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(6): 1673-1684.
- [32] GE X J, SUN Y T, TANG Y Z, et al. Circular RNA HECTD1 knockdown inhibits transforming growth factor-beta/small mothers against decapentaplegic (TGF- β /Smad) signaling to reduce hypertrophic scar fibrosis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7303-7315.
- [33] JIN Y C, HE Y J, WU Y F, et al. CircRNA_SLC8A1 alleviates hypertrophic scar progression by mediating the Nrf2-ARE pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 1067.
- [34] 刘丽桦,刘德伍.脂肪间充质干细胞外泌体源非编码RNA在创面愈合中的作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(9): 1049-1056.

收稿日期:2024-11-12

(本文编辑:方能)

新型生物标志物在 IgA 肾病无创诊断中的研究进展

许欣, 胡家伟, 裴晨阳, 万怡帆, 钟光辉

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.030

【中图分类号】 R692.6 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0547-04

IgA 肾病 (IgA nephropathy, IgAN) 是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病 (glomerulo nephritis, GN), 临床以无症状血尿、蛋白尿为主要表现^[1], 高达 20%~40% 的 IgAN 患者在诊断后 10~20 年进展为终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[2]。在中国, IgAN 是目前最常见的经活检证实的原发性肾小球疾病, 占 GN 病例的 54%, 并已成为 ESRD 最重要的原因^[3]。最新一项前瞻性队列研究表明, 中国 IgAN 患者长期预后不佳, 中位肾脏生存时间为 12.4 年, 15 年肾脏生存率仅为 40%, 严重危及患者的生命健康并给家庭及社会带来沉重的经济负担^[4]。目前, 临床诊断 IgAN 仍依赖于肾穿刺活检, 并通过牛津分型 (MEST-C) 评估疾病进展及预后, 该评价体系包含系膜增殖 (M)、内皮增殖 (E)、节段硬化 (S)、肾小管萎缩或间质纤维化 (T)、新月体 (C) 5 项病理指标^[5]。但因其操作有创性无法在临床大规模推广, 且

由于其侵入性难以重复实施, 不适于病情的动态监测及评估。这导致很多患者在确诊时, 疾病已进展至 ESRD, 预后不佳。因此, 积极寻找兼具敏感性、特异性及准确性的生物标志物在 IgAN 的无创诊断中具有重要意义。本文就近年来发现可用于 IgAN 诊断的生物标志物进行综述, 旨在为 IgAN 患者的早期诊断提供参考, 以改善患者预后。

1 微小 RNA (miRNA)

miRNA 在 IgAN 的发生发展中起重要作用, 其中, miR-150-5p、miR-21 参与介导黏膜免疫, 并促进肾间质纤维化^[6-10], miR-196b、miR-630 与 IgA1 分子的异常糖基化密切相关^[11-12], miR-23b 可能通过激活并诱导肠道黏膜 B 细胞中胞苷脱氨酶的表达, 进而导致血清 IgA 水平升高和肠道黏膜免疫失调^[13], 这些机制探索为其应用于无创诊断奠定理论基础。

Szeto 等^[14]对 IgAN、高血压肾病患者及健康人群尿沉渣中的 miRNA 进行全面分析, 发现 miR-106a 诊断 IgAN 的性能最佳 ($AUC=0.742$, $P<0.001$)。Zhang 等^[15]对 174 例 IgAN、100 例非 IgAN (non IgA glomerular diseases, nIgAN) 和 97 例健康

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (LHDMY24H270001); 宁波市临床医学研究中心 (2024L001); 宁波市科技计划项目 (2023Z165、2022S083)

作者单位: 315010 宁波, 浙江中医药大学附属宁波市中医院

通信作者: 钟光辉, Email: zgh20040712@163.com

对照 (healthy control, HC) 组的尿沉渣进行检测, 发现 miR-16-5p 的诊断 IgAN 效能最佳 ($AUC=0.73$, 95% CI : $0.679 \sim 0.781$, $P < 0.001$), IgAN 组 miR-16-5p 与 nIgAN 组、HC 组相比均有显著差异 (均 $P < 0.05$), 其可能是诊断 IgAN 的潜在生物标志物。

尿液的收集及检测简便高效, 是潜在生物标志物的理想来源, 但尿沉渣来源的 miRNA 样本质量较低, 且易被 RNA 酶降解, 存在应用局限性。尿外泌体能够显著富集尿液中的低丰度蛋白, 较尿沉渣而言更能反应疾病状态^[16]。同时, 外泌体的双层脂质膜结构为 miRNA 提供了天然的物理屏障, 使其更加稳定。

Zhang 等^[17]对 IgAN、nIgAN 和 HC 的尿外泌体进行检测分析, 发现 miRNA-451a 能够显著区分 IgAN 和 HC ($AUC=0.817$, $P < 0.001$), 并且与病理参数 T 密切相关, 随访 14.2 个月后发现, miRNA-451a 基线水平与估算的肾小球滤过率 (eGFR) 下降呈负相关 ($r=-0.325$, $P=0.039$), 对疗效和疾病进展具有一定预测作用, 该研究结果与先前研究具有一致性^[18]。既往研究还发现 miR-451a 与 let-7d-3p 联合诊断效能优于单一指标 ($P < 0.001$), 这提供了更多的证据支持。在一项来自印度病例对照研究^[19]中发现从 IgAN 组尿外泌体中筛选出的 5 种 miRNA (hsa.miR. 146b. 3p, hsa.miR. 599, hsa.miR. 4532, hsa.miR. 664b. 5p 和 hsa.miR. 221.5p) 均能区分 IgAN 和 HC (AUC 均 > 0.90), 联合上述 5 种 miRNA 构建的诊断模型具有出色的预测能力, 敏感性与特异性均为 100%, 显示出尿外泌体 miRNA 应用于 IgAN 无创诊断的巨大潜在价值。

2 半乳糖缺陷型 IgA1 (galactose deficient-IgA1, Gd-IgA1)

目前公认的 IgAN 发病机制是“四重打击学说”, 该理论认为, IgAN 患者循环中 Gd-IgA1 的过度产生和 Gd-IgA1 自身抗体结合形成的循环免疫复合物在肾小球系膜区沉积, 通过激活补体、诱导炎症因子等途径加速了 IgAN 进展^[20]。

既往多项研究表明 IgAN 患者的血清 GdIgA1 水平升高, 具有一定的诊断和预后价值, 被认为是希望的候选标志物^[21-22]。近年来, 日本研究小组开发了一种不依赖凝集素的 KM55-ELISA 方法^[23], 克服了基于凝集素测定的局限性, 总体更加稳定, 为 IgAN

新型生物标志物在临床的推广和应用提供了可能。

Bagchi 等^[24]采用 KM55-ELISA 试剂盒检测了 136 例原发性 IgAN、60 例 nIgAN 和 50 例 HC 的血清 Gd-IgA1 水平, 结果显示其在区分 IgAN 和 HC 时的 AUC 为 0.787, 并在与 nIgAN 的鉴别诊断中也体现出良好的性能 ($AUC=0.805$)。值得注意的是, 该研究中血清 Gd-IgA1 呈偏态分布, 说明组间存在较大重叠, 这可能意味着 Gd-IgA1 尚且无法取代肾活检。在后续的研究中, Tang 等^[25]分别检测血清和尿液中的 Gd-IgA1 浓度, 结果显示两者均可以区分 IgAN 和 HC, AUC 分别为 0.893 和 0.971。ROC 曲线表明, 尿液 Gd-IgA1 对 IgAN 的诊断价值高于血清 Gd-IgA1。此外, 尿液 Gd-IgA1 与镜下血尿、血肌酐、24 h 尿蛋白、牛津分型参数 (M、S、T) 均呈正相关, 说明该指标与疾病进展密切相关。但 Chen 等^[26]发现较高水平的 Gd-IgA1/C3 比值与疾病进展风险 (进展事件被定义为 eGFR 下降 50% 或 ESRD) 独立相关, 而单一的 Gd-IgA1 或 C3 与疾病进展不存在线性相关, 这提示 Gd-IgA1/C3 比值在 IgAN 中的预后价值可能优于 Gd-IgA1。

3 色氨酸 (tryptophan, Trp) 代谢衍生物

Trp 代谢主要涉及犬尿氨酸、5-羟色胺和吲哚三大途径, 与炎症、代谢、免疫及肠道屏障等功能密切相关^[27], 多项研究^[28-31]表明, Trp 代谢与肾脏缺血再灌注损伤、肾间质纤维化、肠道屏障受损等机制密切相关。

Fu 等^[32]通过基于液相色谱-串联质谱联用技术 (LC-MS/MS) 的代谢组学方法, 对血浆中 Trp 代谢衍生的生物活性化合物进行定量分析, 先用褪黑素联合 Trp 筛选出慢性肾脏病 (CKD) 人群, 准确性高达 100% ($AUC=0.993$), 再用吲哚-3-乳酸 (ILA) 联合 Trp 代谢产物进行鉴别诊断, 区分出 CKD 中的 IgAN, 包括吲哚-3-羧酸 (ICA)、犬尿酸 (KA)、吲哚-3-甲醛 (IALD), 多种组合的诊断准确性均超过 85%, 其中 ILA 联合 ICA 的准确性最高, 可达 90.9% ($AUC=0.902$), 并且相似的结果在验证队列中得到了印证, 显示出 ILA 在 IgAN 诊断中的巨大潜力。尽管这是一项单中心回顾性研究, 联合诊断的策略有待进一步验证, 但仍为 CKD 和 IgAN 的无创诊断提供了新的血浆生物标志物。

4 T 细胞受体 β 链库 (T cell receptor beta chain, TCRB)

T 细胞在肾脏炎症性疾病和自身免疫性疾病中起着重要作用^[33-36], T 细胞功能异常会激活 B 细胞分化, 导致 Gd-IgA1 生成增加, 促进 IgAN 的发病。TCRB 是 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 的关键组成部分, 与 TCR α 链结合形成的异二聚体参与构成 TCR 复合物。在免疫应答中, TCRB 通过识别抗原肽-MHC 复合物, 激活相关信号通路, 促使 T 细胞活化、增殖与分化, 在自身免疫性疾病中发挥重要作用^[37]。

Huang 等^[38]采用免疫组库高通量测序技术, 分析了 IgAN 和 nIgAN 患者肾脏浸润及循环中淋巴细胞的 TCRB 及免疫球蛋白重链 (IGH) 库。其中, 疾病相关的 TCRB 克隆展现出卓越的诊断潜力, 区分 IgAN 与 HC 时, AUC 为 0.961, 提示其可作为诊断或筛选 IgAN 的潜在生物标志物。由于该研究样本有限, 未对 nIgAN 患者的 TCRB 库进行测序, 因此, 暂时无法评估疾病相关 TCRB 在 IgAN 鉴别诊断方面的性能, 其效能有待进一步验证。类似的结果在最新的一项研究中得到了验证^[39], 并且确定了在 IgAN、nIgAN 和 HC 之间存在显著差异的 5 种 TCRB 可变区基因中, 与黏膜相关恒定 T (MAIT) 细胞相关的 TRBV6-4 基因在 IgAN 中更为活跃, 这提示 MAIT 细胞在 IgAN 中可能具有潜在重要性。

5 肠道微生物

肠道微生物群失衡使其黏膜屏障功能受损, 循环中的毒素透过屏障并激活肠道黏膜淋巴组织, 而引起 Gd-IgA1 水平升高, 最终导致循环免疫复合物在肾小球系膜区的沉积。Tang 等^[25]发现血清和尿液中 Gd-IgA1 水平与 IgAN 患者的肠道屏障损伤指标呈正相关, 验证了“肠-肾轴”的内在机制, 同时也为 IgAN 的诊断和治疗提供新的切入点。

Dong 等^[40]探究了 117 例 IgAN、116 例 nIgAN 和 150 例 HC 的肠道微生物差异, 分别构建了基于 IgAN 和 HC 的诊断模型 (AUC=0.990, $P < 0.001$), 及基于 IgAN 和 nIgAN 的鉴别诊断模型 (AUC=0.869, $P < 0.001$), 体现了肠道微生物在 IgAN 无创诊断中的强大潜力。与既往研究^[41]结果相似, Gao 等^[42]研究发

现, 肠道微生物群组成在 IgAN 患者与 HC 之间存在差异, 其中大肠埃氏菌属-志贺氏菌属在 IgAN 患者中显著富集, 其丰度与血浆 GdIgA1 水平呈正相关 ($r=0.36$, $P < 0.001$), 并具有最高的诊断价值 (AUC=0.837)。这些结果证明粪便中的大肠埃氏菌属-志贺氏菌属可作为区分 IgAN 的生物标志物, 同时也为“肠-肾轴”提供了新的证据支持。

6 小结与展望

肾穿刺活检是 IgAN 目前唯一的确诊方法。无创性生物标志物的研究具有重要的临床价值, 虽然指南中尚未提出有效的生物标志物, 但根据目前的研究进展, 可对症状轻微或者拒绝有创操作的患者用生物标志物进行筛查, 以提高早期诊断率, 改善患者预后。

近年来关于 IgAN 生物标志物的研究逐渐增加, 但大部分研究的样本来源多为小样本、单中心、回顾性研究, 且缺乏统一的检测方法和公认阈值, 未来需要更多的大样本、多中心、前瞻性研究以验证其诊断效能。此外, 对于联合诊断的生物标志物, 在经过大规模的多中心研究后, 可研发相应的试剂盒, 以规范、简化检测方法, 推动临床应用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] STAMELLOUE, SEIKRIT C, TANG S C W, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 67.
- [2] PATRAPORNPIST P, AVILA-CASADO C, REICH H N. IgA nephropathy: Core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(3): 429-441.
- [3] LI L S, LIU Z H. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13, 519 renal biopsies[J]. Kidney Int, 2004, 66(3): 920-923.
- [4] SHEN X, CHEN P, LIU M Q, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy in China[J]. Nephrol Dial Transplant, 2024: gfae252.
- [5] MARKOWITZ G. Updated Oxford classification of IgA nephropathy: A new MEST-C score[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13: 385-386.
- [6] XU Y, HE Y C, HU H F, et al. The increased miRNA-150-5p expression of the tonsil tissue in patients with IgA nephropathy may be related to the pathogenesis of disease[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100: 108124.
- [7] XU B Y, MENG S J, SHI S F, et al. microRNA-21-5p participates in IgA nephropathy by driving T helper cell polarization[J]. J Nephrol, 2020, 33(3): 551-560.
- [8] PAWLUCZYK I Z A, DIDANGELOS A, BARBOUR S J, et al.

- Differential expression of microRNA miR-150-5p in IgA nephropathy as a potential mediator and marker of disease progression[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(5): 1127-1139.
- [9] SZETO C C, NG J K, FUNG W W, et al. Kidney microRNA-21 expression and kidney function in IgA nephropathy[J]. *Kidney Med*, 2020, 3(1): 76-82.
- [10] 张萌,段智宇,张秋月,等.尿沉渣 miR-150-5p 在 IgA 肾病无创诊断中的价值[J].*解放军医学院学报*,2023,44(8):833-838.
- [11] SUN Q, LAN J C, ZHANG H, et al. microRNA-196b targets COS MC in pediatric IgA nephropathy[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2260-2266.
- [12] LIU C, YE M Y, YAN W Z, et al. microRNA-630 regulates underglycosylated IgA1 production in the tonsils by targeting TLR4 in IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 563699.
- [13] LI H Z, CHEN Z C, CHEN W T, et al. microRNA-23b-3p deletion induces an IgA nephropathy-like disease associated with dysregulated mucosal IgA synthesis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(10): 2561-2578.
- [14] SZETO C C, NG J K, FUNG W W, et al. Urinary mi-106a for the diagnosis of IgA nephropathy: Liquid biopsy for kidney disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 530: 81-86.
- [15] ZHANG M, DUAN Z Y, ZHANG Q Y, et al. Urinary miR-16-5p can be used as a potential marker of endocapillary hypercellularity in IgA nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 6048.
- [16] GONZALES P A, PITSKUN T, HOFFERT J D, et al. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 363-379.
- [17] ZHANG Q, ZHAO Y, LUO Y K, et al. Urinary exosomal miRNA-451a can be used as a potential noninvasive biomarker for diagnosis, reflecting tubulointerstitial damage and therapeutic response in IgA nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2319326.
- [18] LI S Y, HAO H Q, LI R S, et al. Urinary exosomal microRNAs as new noninvasive biomarkers of IgA nephropathy[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2022, 256(3): 215-223.
- [19] SHANKAR M, SHETTY A, MADHURA N S, et al. Urinary exosomal miRNA signature of IgA nephropathy: A case-control study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21400.
- [20] SUZUKI H, KIRYLUK K, NOVAK J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(10): 1795-1803.
- [21] YANAGAWA H, SUZUKI H, SUZUKI Y, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98081.
- [22] MOLDOVEANU Z, WYATT R J, LEE J Y, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(11): 1148-1154.
- [23] YASUTAKE J, SUZUKI Y, SUZUKI H, et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8): 1315-1321.
- [24] BAGCHI S, LINGAIAH R, MANI K, et al. Significance of serum galactose deficient IgA1 as a potential biomarker for IgA nephropathy: A case control study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0214256.
- [25] 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.
- [26] CHEN P, YU G Z, ZHANG X, et al. Plasma galactose-deficient IgA1 and C3 and CKD progression in IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(10): 1458-1465.
- [27] XUE C, LI G L, ZHENG Q X, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1304-1326.
- [28] LIU J R, MIAO H, DENG D Q, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolism mediates renal fibrosis by aryl hydrocarbon receptor signaling activation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(3): 909-922.
- [29] ZAKROCKA I, ZALUSKA W. Kynurenine pathway in kidney diseases[J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74(1): 27-39.
- [30] ZHENG X Z, ZHANG A L, BINNIE M, et al. Kynurenine 3-monooxygenase is a critical regulator of renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(2): 1-14.
- [31] 张庆瑜,王倩,张星星,等.基于 LC-MS 代谢组学技术的肾病综合征潜在分型及进展生物标志物的研究[J].*药学报*,2024,59(6): 1779-1786.
- [32] FU X, LUO Z X, YIN H H, et al. Metabolomics study reveals blood biomarkers for early diagnosis of chronic kidney disease and IgA nephropathy: A retrospective cross-sectional study[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 555: 117815.
- [33] DOLFF S, WITZKE O, WILDE B. Th17 cells in renal inflammation and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2): 129-136.
- [34] SARAVIA J, CHAPMAN N M, CHI H. Helper T cell differentiation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(7): 634-643.
- [35] 齐惠,刘月,岳冀,等.CD4+T 细胞 Th1/Th2 及 Th17/Treg 平衡状态在 IgA 肾病间质纤维化中的意义[J].*肾脏病与透析肾移植杂志*, 2024,33(5):417-423.
- [36] 张胜雷,田芮聪,靳晶晶,等.IgA 肾病患者的淋巴细胞亚群与临床病理特征及肾脏预后的关系[J].*实用医学杂志*,2025,41(3): 352-357.
- [37] SHAH K, AL-HAIDARI A, SUN J M, et al. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 412.
- [38] HUANG C, LI X M, WU J H, et al. The landscape and diagnostic potential of T and B cell repertoire in Immunoglobulin A Nephropathy[J]. *J Autoimmun*, 2019, 97: 100-107.
- [39] HO S Y, KAO C C, CHANG C M, et al. Characterization of T-Cell receptor repertoire in immunoglobulin a nephropathy[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 23.
- [40] DONG Y J, CHEN J J, ZHANG Y D, et al. Development and validation of diagnostic models for immunoglobulin A nephropathy based on gut microbes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1059692.
- [41] 赵娟,马志刚,黄文辉,等.IgA 肾病与膜性肾病患者肠道微生物菌群结构分析[J].*微生物学通报*,2023,50(2):632-643.
- [42] GAO L, LI H X, LIU X L, et al. Humoral immune responses primed by the alteration of gut microbiota were associated with galactose-deficient IgA1 production in IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1415026.

收稿日期:2025-01-12

(本文编辑:方能)