

tis[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(9): 2756-2767. DOI: 10.1681/ASN.2016111179.
[38] Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the

Treatment of ANCA-Associated Vasculitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(7): 599-609. DOI:10.1056/NEJMoa2023386.
(收稿日期:2021-12-29)

炎症性肠病与蛋白尿

杨志辉 徐晓嫦 董叶菁 张益民

中山大学附属第六医院肾内科, 广州 510655

通信作者:张益民, Email: zhangyim@mail.sysu.edu.cn



开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

【摘要】 炎症性肠病是慢性复发性胃肠道炎症性疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,少数患者可出现肾脏损害,产生蛋白尿,肠黏膜来源的肿瘤坏死因子 α 可通过影响内皮结构和功能变化导致微血管内皮功能障碍,在蛋白尿形成中起着关键作用。本文从肠黏膜免疫紊乱和基因、微生物、饮食的肠-肾串联机制探讨炎症性肠病与蛋白尿关系,蛋白尿可能成为炎症性肠病活动度简便而无创的指标,最后描述了基于肠黏膜免疫的靶向治疗药物及粪菌移植对蛋白尿治疗的最新进展。

【关键词】 炎症性肠病;蛋白尿;肿瘤坏死因子 α ;靶向治疗

基金项目: 2016年度广东省科技发展专项资金(2016A090922005)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.12.012

Inflammatory bowel disease and proteinuria

Yang Zhi-hui, Xu Xiao-chang, Dong Ye-jing, Zhang Yi-min

Division of Nephrology, Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Zhang Yi-min, Email: zhangyim@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Inflammatory bowel disease is chronic recurrent inflammatory gastrointestinal tract illness, including Crohn's disease and ulcerative colitis. Few patients develop renal damage and proteinuria. Tumor necrosis factor alpha from intestinal mucosa induces microvascular endothelial dysfunction by changing the structure and function of endothelium. Also it played a key role in the formation of proteinuria. This review attempted to explore the relationship between inflammatory bowel disease and proteinuria from the perspectives of intestinal mucosal immune disorder and gut-renal connection at the levels of gene, microorganism and diet. Proteinuria may become a simple and non-invasive marker of inflammatory bowel disease activity. Finally the latest developments of targeted therapeutic agents based upon intestinal mucosal immunity and fecal bacteria transplantation were summarized for managing proteinuria.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Proteinuria; Tumor necrosis factor- α ; Targeted therapy

Fund program: Science & Technology Grant of Guangdong Province (2016A090922005)

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.12.012

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性复发性胃肠道炎症性疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,其发病机制可能与环境、基因组成、肠道微生物、免疫反应有关^[1];约有4%~23%的IBD患者出现肾脏疾病,如IgA肾病、IgM肾病、膜性肾病、肾淀粉样变、肾小管间质疾病、肾结石等^[2],

临床表现为蛋白尿、血尿、肾脏功能不全,在IBD人群约有52%的患者出现病理性蛋白尿^[3],主要表现为非肾病综合征范围的蛋白尿^[4],少数可为肾病综合征范围的蛋白尿^[2],通过蛋白尿与IBD之间联系的研究,有可能为揭示慢性肾脏病的发病机制提供新思路。

一、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)与蛋白尿

1. 内皮功能障碍与肾小球性蛋白尿 内皮是高度特化的单层上皮,排列在血管、淋巴管和心脏瓣膜的内表面。内皮对血管有扩张作用,防止其过度通透,防止血小板和白细胞的粘附和聚集,调节纤维蛋白溶解和凝血途径^[5]。内皮功能障碍是指内皮正常特性改变,不适合维持器官正常功能,其中内皮糖萼在机械屏障和电荷屏障方面起着重要作用,其分布在全身血管内皮管腔表面,是由表面锚定的蛋白聚糖,辅以吸附的可溶性蛋白聚糖、糖胺聚糖和血浆成分组成。肾小球滤过屏障包括内皮细胞、基底膜、上皮细胞,其中任何一层的功能障碍都可能会通过可溶性介质改变各层间的信号传导,影响另一层的功能障碍。因此,肾小球内皮糖萼的损伤使血浆蛋白通过微血管壁的通透性增加,导致肾小球性蛋白尿形成^[6]。

肠黏膜来源的 TNF-α 引起内皮功能障碍与肾小球性蛋白尿关系见图 1。

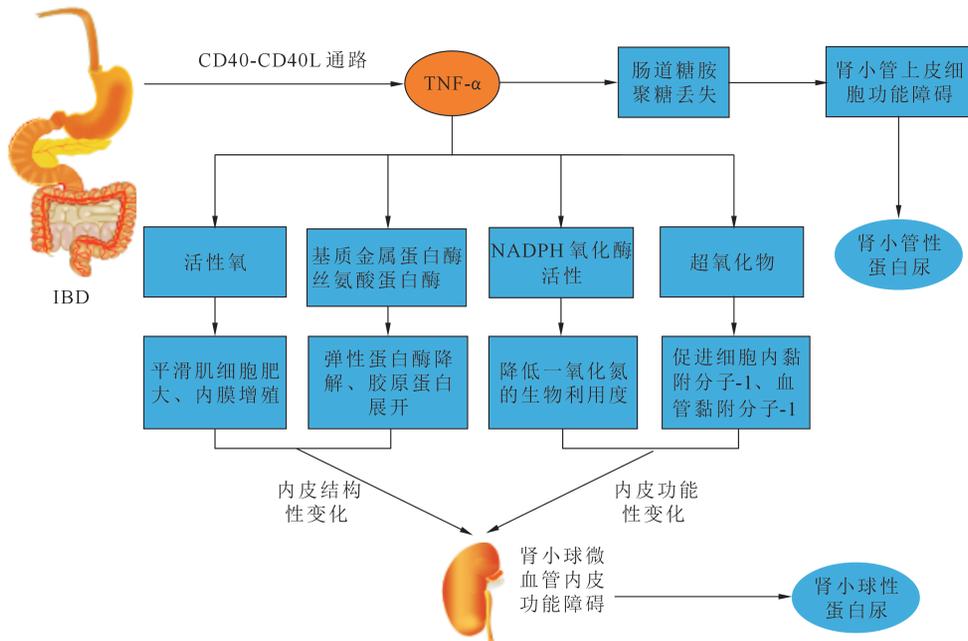
NOD₂ 基因表达、肠道微生物菌群改变、饮食是导致 IBD 形成的主要原因^[1,7]。活动性 IBD 患者的内皮 CD40 表达显著增加,导致表达 CD40L 的白细胞和血小板的募集增加,CD40-CD40L 通路刺激黏膜炎症并导致促炎细胞因子,如 TNF-α、白细胞介素-8、趋化因子和细胞黏附分子产生增加。TNF-α 可通过以下两种机制造成内皮结构性变化:(1)其中肠黏膜来源的 TNF-α,使活性氧产生的增加,活性氧可通过激活由丝裂原途径激活的蛋白激酶来诱导平滑肌细胞肥大和内膜增殖;(2)TNF-α 可导致基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶产生增加,使得弹性蛋白酶降解、胶原蛋白展开;TNF-α 可通过以下两种机制引起内皮功能性变化:①TNF-α 增加还

原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶的活性, NADPH 氧化酶催化电子向分子氧的转移,以便中性粒细胞和内皮细胞产生超氧化物,超氧化物与一氧化氮反应生成过氧亚硝酸盐,从而降低一氧化氮的生物利用度;②超氧化物能够增加核因子-κ B 的活性,这是内皮细胞转化的关键步骤,促进细胞内黏附分子-1、血管黏附分子-1 的产生^[8]。因此,在 IBD 患者中, TNF-α 可通过影响内皮结构和功能变化导致微血管内皮功能障碍,形成肾小球性蛋白尿。

2. 肾小管性蛋白尿 肾小管性蛋白尿可作为炎症性肠病的肠外表现,其发病机制研究甚少,可能与肠黏膜来源 TNF-α 有关,因其可使得炎症性肠病患者肠道丢失糖胺聚糖,而糖胺聚糖在微血管系统中发挥重要作用,它们的丢失可能导致肾小管上皮细胞功能障碍,蛋白质重吸收减少,产生肾小管性蛋白尿^[3]。

二、肠黏膜免疫紊乱与蛋白尿

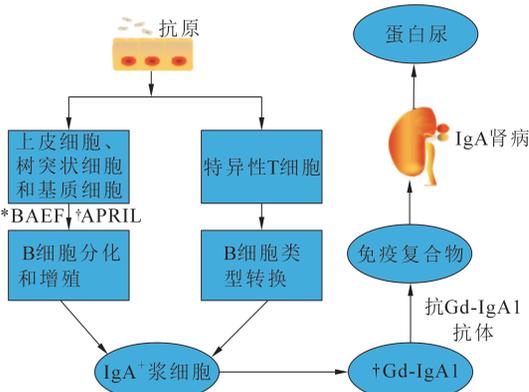
肠黏膜表面及相关淋巴组织可以通过以下两种机制导致 IgA⁺浆细胞形成:(1)T 细胞非依赖途径:上皮细胞、树突状细胞和基质细胞通过接触肠道来源的抗原后,产生白介素-6、白细胞介素-10、转化生长因子-β、B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)和一种增殖诱导配体(a proliferative inducing ligand, APRIL),尤其是 BAFF 和 APRIL 可结合 TNF 受体同源跨膜激活物,刺激 B 细胞分化和增殖,活化的 B 细胞通过淋巴管和体循环转移到区域淋巴结,到达黏膜诱导部位,成为 IgA⁺浆细胞。(2)T 细胞依赖途径:抗原激活特异性 T 细胞,随后其使得 B 细胞类型发生转换,成为 IgA⁺浆细胞;上述两种机制形成的 IgA⁺浆细胞可产生半乳糖基化缺陷型 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1),它



注:IBD,炎症性肠病;TNF-α,肿瘤坏死因子-α

图1 IBD和蛋白尿肠黏膜来源的TNF-α引起内皮、上皮细胞功能障碍与蛋白尿

可以与循环中的抗聚糖 IgG 抗体形成大的免疫复合物,这些复合物可以与肾小球系膜细胞结合,刺激细胞增殖的、炎症介质的释放,形成 IgA 肾病,导致蛋白尿形成^[9]。(图 2)

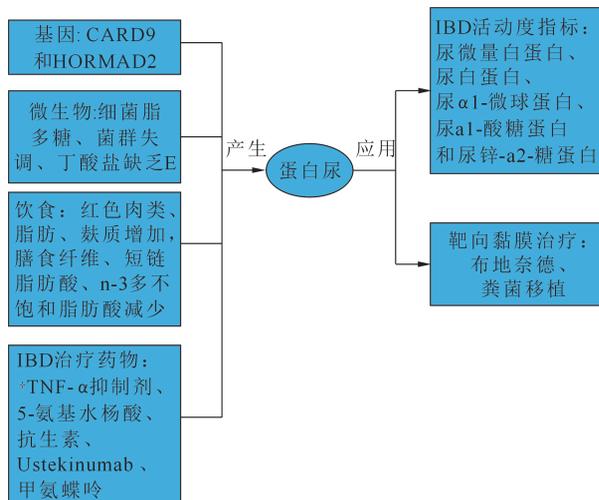


注:BAFF, B细胞活化因子; † APRIL, 一种增殖诱导配体; † Gd-IgA1, 半乳糖基化缺陷型 IgA1

图 2 肠黏膜免疫紊乱与蛋白尿

三、“肠-肾轴”和蛋白尿

1. “基因”观点 IgA 肾病是 IBD 患者肾活检中最常见的肾小球疾病^[2],全基因组关联研究发现 IgA 肾病的基因易感位点,如 CARD9 和 HORMAD2,与 IBD 的易感相关,其编码的蛋白质在维持肠黏膜的屏障完整性和调节黏膜反应起着重要作用^[10],提示 IBD 和 IgA 肾病存在密切联系,而 IgA 肾病患者可出现少量蛋白尿,少数甚至出现肾病综合征。因此,IBD 和蛋白尿之间可能在基因组学方面存在关联。(图 3)



注:IBD, 炎症性肠病; † TNF-α 抑制剂, 抗肿瘤坏死因子-α 抑制剂

图 3 炎症性肠病患者中蛋白尿形成影响因素、活动度指标的应用及靶向黏膜治疗

2. “微生物”观点 人类胃肠道由 10^{14} 个细菌组成,可达 2 kg,这些肠道菌群与肠黏膜上皮细胞接触,其代谢产物通过与肠道相关淋巴组织相互作用,来调节肠道黏膜通透性和宿主免疫系统^[11]。(1)微生物组成:如细菌脂多糖可减少肠道

黏膜紧密蛋白表达,通过 Toll 样受体 4 途径来调节肠道的修复与损伤,增加肠道通透性,使得细菌脂多糖被更多被吸收和循环,在 IBD 进展起着关键作用。另外,细菌脂多糖的暴露也与 Gd-IgA1 分泌相关,可导致 IgA 肾病,产生蛋白尿^[9,11]。在 IgA 肾病患者及 IgA 血管炎儿童患者发现,蛋白尿与外周血单核淋巴细胞中 TLR4 mRNA 表达增加相关^[12]。(2)菌群失调:IBD 和慢性肾脏病存在相似的微生物组成,如在 IBD 患者中 Bacteroidetes、Enterobacteriaceae 和 Proteobacteria 的种类增加,Prevotella 和 Lactobacilli 种类减少,导致促炎物质产生增加,抗炎物质产生减少,直接或者间接导致肾损害,产生蛋白尿^[13]。(3)代谢产物:丁酸盐是一种短链脂肪酸,来源于肠道微生物群对碳水化合物的代谢。丁酸盐可通过脱乙酰化酶依赖机制和 GPR109a 激活介导对足细胞起保护作用^[14],而 IBD 患者常常存在丁酸盐缺乏^[15],对足细胞保护作用减弱,且其存在的全身炎症反应,易引起蛋白尿。(图 3)

3. “饮食”观点 食用大量红色肉类和脂肪会使患 IBD 和蛋白尿风险增加,而食用膳食纤维、短链脂肪酸、n-3 多不饱和脂肪酸患 IBD 和蛋白尿风险降低^[7,16],其发病机制可能为高动物蛋白摄入通过体液免疫和局部介质使得入球小动脉扩张,增加肾血流,毛细血管壁张力增加,导致肾单位瘢痕形成。富含蛋白质来源的饮食在烹饪后,含有大量晚期糖基化终产物,这是一种高度反应性的醛类,可以与受体结合或与细胞上蛋白相连,并改变细胞结构和功能,导致足细胞凋亡,且在毛细血管扩张的情况下,足细胞密度降低,对晚期糖基化终产物损伤的敏感性会增加,最终导致蛋白尿形成^[16]。膳食纤维可以促进双歧杆菌等共生菌生长,增强肠黏膜屏障,通过加快粪便排泄,促进尿素排出,减少对肠黏膜损伤,降低肠道菌群移位,减轻炎症,减少蛋白尿生成^[13,16];短链脂肪酸可以通过对足细胞保护作用减少尿蛋白产生^[14];n-3 多不饱和脂肪酸可减少系膜细胞增殖和基质产生,增强内皮功能,并降低血压,减少尿蛋白产生,延缓肾脏疾病进展^[16]。

IBD 患者存在抗麸胶蛋白抗体,麸胶蛋白是谷蛋白的凝集成分,被转谷氨酰胺酶-2 脱酰胺,通过含有人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DQ2 或 HLA-DQ8 基因的树突状细胞或巨噬细胞传递给 CD4⁺ 的 T 细胞引起 TH1 反应产生促炎因子或者黏膜相关淋巴组织上的 B 细胞引起 TH2 反应产生抗麦胶蛋白 IgA 抗体,引起 IgA 肾病,进而产生蛋白尿^[11]。在一项对 IgA 肾病患者^[11]的研究中,对其进行 6 个月至 4 年无麸质饮食,观察到循环 IgA 复合物和蛋白尿减少,肾功能在 4 年随访中未见明显下降^[17]。(图 3)

四、IBD 治疗药物与蛋白尿

1. TNF-α 抑制剂 TNF-α 抑制剂可导致 IgA 肾病、膜性肾病、增殖性狼疮肾炎、寡免疫坏死性和新月体性肾小球肾炎,产生蛋白尿^[18-19],其可能通过抑制 TH1 淋巴细胞功能,使得 TH2 细胞功能占主导,从而促进抗体介导 IgA 肾病^[18];抗原抗体结合形成免疫复合物沉积在肾小球基底膜上或肾小球脏层上皮细胞导致膜性肾病;抗 TNF-α 药物诱导细胞

凋亡、核抗原释放,产生抗核抗体和抗双链 DNA 抗体,可导致遗传易感患者发生狼疮样肾小球肾炎和抗中性粒细胞胞质抗体相关肾小球肾炎的风险增加^[19]。

2. 5-氨基水杨酸 一项对 223 例 IBD 患者 5-氨基水杨酸使用情况与肾功能研究发现,接受大量 5-氨基水杨酸的患者肾小管蛋白尿的患病率增加^[20];个别患者表现肾病综合征,亦或是孤立性蛋白尿^[21]。因此,对于使用 5-氨基水杨酸患者,需要定期检测蛋白尿。

3. 抗生素 抗生素本身具有肾毒性,产生蛋白尿。然而一项对于人源化 $\alpha 1\text{KI-CD}89\text{Tg}$ 老鼠模型研究,予抗生素(甲硝唑、新霉素、万古霉素、阿莫西林)通过改变肠道微生物组成,可降低蛋白尿水平、减少肾组织系膜 IgA1 沉积和 CD11b⁺细胞浸润^[22]。因此,合理应用抗生素可减少蛋白尿。

4. 其他 Ustekinumab 可诱导 TH1 淋巴细胞下降,导致 TH2 淋巴细胞占主导,促进 Gd-IgA1 的形成,而导致新月体 IgA 肾病,产生蛋白尿^[23]。大剂量的甲氨蝶呤常出现蛋白尿、血尿、血肌酐升高等不良反应^[24],而低剂量的甲氨蝶呤肾脏不良反应发生率^[25]。

五、IBD 活动度与蛋白尿

1. 尿微量白蛋白 目前许多研究都表明尿微量白蛋白与 IBD 的活动度相关,可能与 TNF 诱导的硫酸化糖胺聚糖破坏,导致肾小球基底膜损伤有关。1994 年 Mahmud 等^[26]在 95 例 IBD 患者中发现,活动性 IBD 患者微量白蛋白尿显著高于缓解期患者,与 IBD 活动度显著相关;1996 年一项对 IBD 患者比较不同肠道组织病理学分级与微量白蛋白尿关系发现,与左半结肠病变的患者相比,广泛性结肠病变的 IBD 患者的微量白蛋白尿浓度显著升高^[27]。

2. 其他 尿白蛋白、尿 $\alpha 1$ -微球蛋白的水平在溃疡性结肠炎活动期增加^[28],尿 $\alpha 1$ -酸糖蛋白和尿锌- $\alpha 2$ -糖蛋白与克罗恩病活动性相关^[29]。

六、靶向作用肠道黏膜治疗

1. 布地奈德 布地奈德胶囊是由含有 3 mg 布地奈德的硬明胶胶囊组成,呈丸状,直径约为 1 mm,具有惰性蔗糖核心和包衣,有延迟和持续释放的特性。该核心是布地奈德层,周围嵌入不溶性乙基纤维素聚合物,这种不溶性聚合物被用作布地奈德释放的速率控制。通常是在颗粒进入十二指肠时,10~20 μm 厚的肠溶包衣在 pH 值 > 5.5 时开始溶解,在回肠和升结肠局部释放活性化合物,而且通过肝脏广泛代谢,进一步减少激素全身暴露及其不良反应,应用于靶向治疗回肠和升结肠病变的克罗恩病^[30]。

派尔氏淋巴结主要分布在胃肠道的黏膜和黏膜下层,但在回肠中数量多,其是由中央的卵泡、卵泡旁区域、滤泡相关上皮、上皮下圆顶区组成;中央的卵泡包含生发中心,由基底暗区和顶端亮区组成。肠黏膜下层有 30~40 个淋巴滤泡,在啮齿动物中,派尔氏淋巴结中央卵泡通常包含 6~12 个生发中心,B 细胞分布面积大于 T 细胞^[31]。

IgA 肾病发生与肠道相关淋巴组织尤其是派尔氏淋巴结相关,其发病机制可能与吸收肠道黏膜食物抗原或微生物成

分及其产物,使得派尔氏淋巴结产生 Gd-IgA1,导致蛋白尿形成和肾功能丧失有关^[32](图 2)。TRF-布地奈德是基于上述肠-肾串联机制而设计的靶向治疗 IgA 肾病的新型药物,其在回肠末端局部释放活性化合物,最大限度地减少口服皮质类固醇的全身不良反应,对患者蛋白尿、肾功能改善取得一定的疗效。一项双盲、随机、安慰剂对照的 2b 期试验发现,在 149 例有进展为终末期肾病风险的 IgAN 患者中,TRF-布地奈德治疗 9 个月后蛋白尿水平降低并稳定估算肾小球滤过率^[32]。上述临床试验提示,布地奈德的靶向治疗具有很好的疗效和安全性。因此,这可能是肾脏病靶向治疗的开始。

2. 粪菌移植 一些证据表明,粪菌移植可使得溃疡性结肠炎患者临床、内窥镜下黏膜达到缓解,但是对与克罗恩病患者的数据支持有限。在溃疡性结肠炎患者中发现,粪菌移植后达到缓解的患者具有更高的微生物多样性、*Eubacterium hallii* 和 *Roseburia inulinivorans* 的富集、短链脂肪酸和次级胆汁酸生成水平有所提高。一项对于炎症性肠病粪便微生物群移植方案 Meta 分析表明,粪菌移植在中重度 IBD 的缓解率高于轻中度患者(32.3% 比 20.9%),无论是鼻胃管、鼻十二指肠管或鼻空肠的上消化道输送途径,还是结肠镜检查或直肠灌肠的下消化道递送途径、厌氧或需氧的粪便制备、新鲜或冷冻供体粪便、抗生素预处理与否对粪菌移植在 IBD 中的疗效没有影响,粪菌移植的最佳供体选择、长期疗效及安全性影响缺少有效证据,需要进一步研究^[33]。

粪菌移植在肾脏病治疗方面仅有少数动物实验及病例报道,缺乏大规模的随机对照试验。在一项人源化 IgA 肾病小鼠中,与移植进展型 IgA 肾病患者的粪便微生物组相比,来自健康个体的粪便微生物组能够诱导蛋白尿减少、B 细胞激活因子降低、血 CD11b⁺细胞上 CD89 表达增加^[34]。一项通过腺嘌呤诱导慢性肾脏病小鼠中,粪菌移植可以增加肠道生物多样性,减少甲酚途径释放的尿毒症毒素的积累^[35]。一项病例报告发现,在 2 例难治性 IgA 肾病患者中,经过多种免疫抑制剂治疗未能达到临床缓解且出现其不良反应,予行多次粪菌移植后,24 h 尿蛋白定量显著降低,血清白蛋白升高且肾功能稳定^[36]。粪菌移植未来可能为治疗肾脏疾病提供一种安全、有效的策略。

七、小结

在 IBD 患者中,肠黏膜免疫引起的内皮功能障碍对蛋白尿产生起着关键作用;基因、微生物、饮食的肠-肾轴串联机制共同诱导了肠黏膜免疫紊乱,产生蛋白尿。因此,蛋白尿可作为 IBD 活动度评价的一项简便而无创的指标,但需要警惕 IBD 本身药物治疗影响。基于 IBD 患者肠道黏膜的靶向的蛋白尿治疗可以为慢性肾脏病发病机制及治疗提供了一个新视角。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Nature, 2007, 448(7152): 427-434. DOI: 10.1038/nature06005.

- [2] Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(2): 265-270. DOI: 10.2215/CJN.04660513.
- [3] Herrlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, et al. Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(3): 363-369. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00940.x.
- [4] Pohjonen J, Nurmi R, Metso M, et al. Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(5): 645-651. DOI: 10.1093/ckj/sfz004.
- [5] Cibor D, Domagala-Rodacka R, Rodacki T, et al. Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(3): 1067-1077. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1067.
- [6] Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability [J]. *J Pathol*, 2012, 226(4): 562-574. DOI: 10.1002/path.3964.
- [7] Lee DL, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(6): 1087-1106. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.007.
- [8] Gravina AG, Dallio M, Masarone M, et al. Vascular endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: pharmacological and nonpharmacological targets[J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2568569. DOI: 10.1155/2018/2568569.
- [9] Gesualdo L, di Leo V, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 657-668. DOI: 10.1007/s00281-021-00871-y.
- [10] Kiryuk K, Li YF, Scolari F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(11): 1187-1196. DOI: 10.1038/ng.3118.
- [11] Coppo R. The gut-renal connection in IgA nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(5): 504-512. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.020.
- [12] Donadio ME, Loiacono E, Peruzzi L, et al. Toll-like receptors, immunoproteasome and regulatory T cells in children with Henoch - Schönlein purpura and primary IgA nephropathy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(9): 1545-1551. DOI: 10.1007/s00467-014-2807-6.
- [13] Kanbay M, Onal EM, Afsar B, et al. The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(8): 1453-1466. DOI: 10.1007/s11255-018-1873-2.
- [14] Felizardo RJF, de Almeida DC, Pereira RL, et al. Gut microbial metabolite butyrate protects against proteinuric kidney disease through epigenetic- and GPR109a-mediated mechanisms [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 11894-11908. DOI: 10.1096/fj.201901080R.
- [15] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223-237. DOI: 10.1038/s41575-019-0258-z.
- [16] Kramer H. Diet and chronic kidney disease[J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(Supplement_4): S367-S379. DOI: 10.1093/advances/nmz011.
- [17] Coppo R, Roccatello D, Amore A, et al. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 1990, 33(2): 72-86.
- [18] Graziano F, Busè M, Cassata N, et al. IgA nephropathy in a child: Crohn's disease-associated or adalimumab induced? [J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(1): 139-143. DOI: 10.1080/03007995.2021.2015155.
- [19] Gupta A, Pendyala P, Arora P, et al. Development of the nephrotic syndrome during treatment of Crohn's disease with adalimumab[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(3): e30-e33. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181fae913.
- [20] Schreiber S, Hämling J, Zehnter E, et al. Renal tubular dysfunction in patients with inflammatory bowel disease treated with aminosalicilate[J]. *Gut*, 1997, 40(6): 761-766. DOI: 10.1136/gut.40.6.761.
- [21] Weislinger L, Guillo L, D'Amico F, et al. Knowledge of 5-aminosalicylic acid nephrotoxicity and adherence to kidney function monitoring of patients with inflammatory bowel disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 33(9): 1148-1152. DOI: 10.1097/meg.0000000000002008.
- [22] Chemouny JM, Gleeson PJ, Abbad L, et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 34(7): 1135-1144. DOI: 10.1093/ndt/gfy323.
- [23] Kanazawa N, Wada Y, Akiyama M, et al. Crescentic IgA nephropathy after administration of human monoclonal interleukin-12/23p40 antibody in a patient with Crohn's disease: a case report[J]. *CEN Case Rep*, 2020, 9(3): 204-209. DOI: 10.1007/s13730-020-00457-x.
- [24] Sun Q, Xie Y, Zhao WH, et al. Adverse effects of high-dose methotrexate therapy[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2017, 19(7): 781-785. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.010.
- [25] Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse effects of low-dose methotrexate: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(6): 369-380. DOI: 10.7326/M19-3369.
- [26] Mahmud N, Stinson J, O'Connell MA, et al. Microalbuminuria in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 1994, 35(11): 1599-1604. DOI: 10.1136/gut.35.11.1599.
- [27] Mahmud N, McDonald GS, Kelleher D, et al. Microalbuminuria correlates with intestinal histopathological grading in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 1996, 38(1): 99-103. DOI: 10.1136/gut.38.1.99.
- [28] Derici U, Tuncer C, Ebinç FA, et al. Does the urinary excretion of α 1-microglobulin and albumin predict clinical disease activity in ulcerative colitis? [J]. *Adv Ther*, 2008, 25(12): 1342-1352. DOI: 10.1007/s12325-008-0109-8.
- [29] Markó L, Szigeti N, Szabó Z, et al. Potential urinary biomarkers of disease activity in Crohn's disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(12): 1440-1448. DOI: 10.3109/00365521.2010.505658.
- [30] Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (entocort™ EC) capsules for Crohn's disease[J]. *Clin Pharmacokinetic*, 2004, 43(12): 803-821. DOI: 10.2165/00003088-

- 200443120-00003.
- [31] Cesta MF. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue[J]. *Toxicol Pathol*, 2006, 34(5): 599-608. DOI: 10.1080/01926230600865531.
- [32] Fellström BC. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10084): 2117-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30550-0.
- [33] Fang HM, Fu L, Wang JJ. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8941340. DOI: 10.1155/2018/8941340.
- [34] Lauriero G, Abbad L, Vacca M, et al. Fecal microbiota transplantation modulates renal phenotype in the humanized mouse model of IgA nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 694787. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694787.
- [35] Barba C, Soulage CO, Caggiano G, et al. Effects of fecal microbiota transplantation on composition in mice with CKD[J]. *Toxins*, 2020, 12(12): 741. DOI: 10.3390/toxins12120741.
- [36] Zhao J, Bai M, Yang XX, et al. Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 928-933. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1936038.

(收稿日期:2022-01-12)

更正

本刊2019年第19卷第3期刊登的论文《肾小球巨大稀少症一例》(作者:郑艳丹,李垚瑶,鲁晓涵,高莘),由于工作疏忽,导致出现错误,现更正如下。

- 1、文章第三段:(1)将本段第二行“蛋白”两字后的冒号删除;(2)将本段第四行“血沉正常”后的冒号更正为分号。
- 2、文章第四段中“IgG,IgA,IgM”和图4图题中“IgM”的小写“L”均更正为大写“i”,即IgG,IgA,IgM,IgM。

《临床肾脏病杂志》编辑部