

· 论著 ·

基于网络药理学探究布地奈德治疗 IgA 肾病的作用机制



扫描二维码
查看原文

张康¹, 赵婷婷², 张波², 高梦琦³, 李昱熹², 王邵鹏⁴, 赵文景^{1*}

【摘要】 背景 IgA 肾病是我国及世界范围最常见的原发性肾小球肾炎, 25%~30% 的患者在确诊后 20 年内会进展至终末期肾病。目前尚无针对 IgA 肾病有效且安全的治疗方案。近年来针对 IgA 肾病治疗的新药研究进展迅速, 其中靶向迟释布地奈德胶囊是全球首个 IgA 肾病对因治疗药物。目的 基于网络药理学探究皮质类固醇布地奈德肠溶胶囊治疗 IgA 肾病的作用机制。方法 通过 Chemical Book 平台筛选布地奈德的作用靶点; 并利用 GeneCards 和 CTD 数据库获取 IgA 肾病的相关靶点。通过韦恩图取交集获得布地奈德-IgAN 共同靶点。构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图, 对交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。结果 筛选出布地奈德作用靶点 242 个, IgA 肾病候选靶点 1 443 个, 交集靶点 146 个。PPI 网络核心靶点 15 个: 白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 10 (IL-10)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、表皮生长因子受体 (EGFR)、白介素 1B (IL-1B)、白介素 4 (IL-4)、白介素 8 (CXCL8)、1 号染色体的基因 (JUN)、白介素 13 (IL-13)、白介素 2 (IL-2)、趋化因子 2 (CCL2)、TOLL 样受体 4 (TLR4)、集落刺激因子 2 (CSF2)、白蛋白 (ALB)。富集分析共获得 1 646 个 GO 富集结果, 174 条 KEGG 信号通路, 其中生物过程 (BP) 主要涉及磷酸化的正向调节、炎症反应、细胞运动的正向调节等, 细胞组成 (CC) 主要涉及细胞质囊泡腔、囊腔、分泌颗粒腔等, 分子过程 (MF) 主要涉及信号受体激活活性、信号受体调节活性、受体配体活性等。KEGG 信号通路主要涉及白介素 17 信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用、癌症中的通路、肿瘤坏死因子信号通路等。结论 本研究初步验证布地奈德可通过 IL-6、TNF、IL-10、VEGFA、EGFR 等靶点作用于细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、白介素 17 信号通路、癌症中的通路、肿瘤坏死因子信号通路等多条信号通路治疗 IgA 肾病, 为布地奈德的进一步研究及临床实践提供理论依据。

【关键词】 布地奈德; 肾小球肾炎, IgA; IgA 肾病; 网络药理学; 信号通路

【中图分类号】 R 977.11 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0299

【引用本文】 张康, 赵婷婷, 张波, 等. 基于网络药理学探究布地奈德治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 中国全科医学, 2023, 26 (35): 4453-4458, 4463. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0299. [www.chinagp.net]

ZHANG K, ZHAO T T, ZHANG B, et al. Study on the mechanism of budesonide in the treatment of IgA nephropathy based on network pharmacology [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (35): 4453-4458, 4463.

Study on the Mechanism of Budesonide in the Treatment of IgA Nephropathy Based on Network Pharmacology

ZHANG Kang¹, ZHAO Tingting², ZHANG Bo², GAO Mengqi³, LI Yuxi², WANG Shaopeng⁴, ZHAO Wenjing^{1*}

1. Department of Nephrology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

2. Institute of Clinical Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

3. Department of Nephrology and Endocrinology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

4. College of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang 261053, China

*Corresponding author: ZHAO Wenjing, Chief physician; E-mail: wenjingz@263.net

【Abstract】 **Background** IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulonephritis in China and worldwide, approximately 25%~30% of patients will progress to end-stage renal disease within 20 years after diagnosis. Currently, there is no effective and safe treatment specifically for IgAN. In recent years, there has been a rapid progress in the research of new drugs for IgAN, among which the targeted delayed-release budesonide capsules is the first allopathic drug for IgAN globally. **Objective** To investigate the mechanism of corticosteroid budesonide capsules in the treatment of IgAN based on

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2020-3-2235)

1.100010 北京市, 首都医科大学附属北京中医医院肾病科 2.100029 北京市, 中日友好临床医学研究所 3.100102 北京市, 中国中医科学院望京医院肾病内分泌科 4.261053 山东省潍坊市, 潍坊医学院药学院

*通信作者: 赵文景, 主任医师; E-mail: wenjingz@263.net

本文数字出版日期: 2023-07-28

network pharmacology. **Methods** Chemical Book platform was used to screen the targets of budesonide; GeneCards and CTD databases were utilized to obtain the relevant targets of IgAN. The intersection of budesonide targets and IgAN targets was obtained through a Venn diagram. A protein-protein interaction (PPI) network map was constructed, and gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed on the intersecting targets. **Results**

A total of 242 targets for budesonide, 1 443 candidate targets for IgAN, and 146 intersecting targets were selected. The 15 core targets in the PPI network included interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-10 (IL-10), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), epidermal growth factor receptor (EGFR), interleukin-1B (IL-1B), interleukin-4 (IL-4), interleukin-8 (CXCL8), gene on chromosome 1 (JUN), interleukin-13 (IL-13), interleukin-2 (IL-2), chemokine 2 (CCL2), toll-like receptor 4 (TLR4), colony-stimulating factors (CSF2), and albumin (ALB). Enrichment analysis revealed 1 646 GO enrichment results and 174 KEGG signaling pathways. The biological processes (BP) mainly involved positive regulation of phosphorylation, inflammatory response, and positive regulation of cell movement. The cellular components (CC) mainly involved cytoplasmic vesicle lumen, cyst cavity, and secretory granule lumen. The molecular functions (MF) mainly involved receptor signaling activity, receptor regulator activity, and receptor ligand activity. The KEGG signaling pathways mainly included interleukin 17 signaling pathway, cytokine-cytokine receptor interaction, pathways in cancer, and tumor necrosis factor signaling pathway. **Conclusion** This study provides preliminary verified that budesonide can treat IgAN by targeting IL-6, TNF, IL-10, VEGFA, EGFR, and other targets, through multiple signaling pathways, like cytokine-cytokine receptor interaction, interleukin-17 signaling pathway, pathways in cancer, and tumor necrosis factor signaling pathway, providing a theoretical basis for further research and clinical practice of budesonide.

【Key words】 Budesonide; Glomerulonephritis, IgA; IgA nephropathy; Network pharmacology; Signaling pathway

IgA 肾 病 (immunoglobulin A nephropathy, IgAN) 是世界范围常见的原发性肾小球肾炎^[1], 占我国原发性肾小球肾炎的 52.66%^[2], 25%~30% 的 IgAN 患者在确诊后 20 年内会进展至终末期肾病^[3], 成为家庭和国民经济的沉重负担。目前尚无针对 IgAN 有效且安全的治疗方案。2021 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南推荐 IgAN 的治疗重点是优化支持治疗, 包括血压管理、使用最大耐受剂量的肾素-血管紧张素系统抑制剂 (renin-angiotensin system inhibitors, RASI)、生活方式改变等; 对于经过了至少 90 d 的优化支持治疗, 仍有疾病进展风险的 IgAN 患者可以考虑为期 6 个月的皮质类固醇治疗^[4]。然而, 糖皮质激素的长期疗效和安全性仍存在争议, STOP-IgAN 研究显示在高危 IgAN 患者中加强免疫抑制治疗并不能延缓估算肾小球滤过率 (eGFR) 下降, 且不良反应明显增加^[5]; TESTING 研究显示足量激素治疗 IgAN 可显著减少蛋白尿, 减少 63% 的肾衰竭事件, 但严重不良事件风险增加 4.63 倍^[6]。

近年来针对 IgAN 治疗的新药研究进展迅速, 其中靶向迟释布地奈德胶囊是全球首个 IgAN 对因治疗药物。2022 年 10 月, 布地奈德肠溶胶囊的 III 期临床试验 NeflgArd 公布了其研究结果, 表明布地奈德肠溶胶囊在降低蛋白尿方面具有显著优势, 且肾功能稳定, 无严重不良反应发生, 但其治疗 IgAN 的作用机制尚未完全明确^[7]。本研究通过网络药理学的方法探索布地奈德治疗 IgAN 的作用靶点, 进行药物-疾病靶点相互作用分析、基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes,

KEGG) 富集分析, 为布地奈德治疗 IgAN 的临床实践提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 布地奈德基本信息的获取 通过 Chemical Book (<https://www.ChemicalBook.com/>) 获取布地奈德的分子式和结构式。

1.2 布地奈德作用靶点的筛选及靶点信息的规范化 布地奈德相关基因通过人类基因数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 输入关键词 “Budesonide” 获得, 数据库更新截止时间为 2023 年 3 月。利用 DrugBank 数据库 (<https://www.drugbank.ca>) 与 TTD 数据库 (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 对相关靶点进一步补充, 所预测的药物靶点信息与 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行规范化处理后确定为布地奈德主要靶点。

1.3 获取 IgAN 相关靶基因 通过 GeneCards 和 CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>), 输入关键词 “IgA nephropathy”, 获得 IgAN 相关基因。通常在 GeneCards 数据库中, 当靶基因数目较多时可将 Score 值 > 中位数的靶基因作为疾病的潜在靶基因。本研究中通过 GeneCards 获得的相关靶基因数目中等, 因此未进行筛选, 全部纳入研究。其中得到 Score 最大值为 73.96, 最小值为 0.26。利用 CTD 数据库补充相关靶点, 并使用韦恩图将两个数据库的结果取交集获得 IgAN 的最终靶点。

1.4 布地奈德-IgAN 交集靶点 将布地奈德相关靶点与 IgAN 靶点导入 Venny 2.1.0 网站 (

csic.es/tools/venny/Index.html), 通过韦恩图取交集获得共同靶点。

1.5 药物-疾病靶点的网络构建 将布地奈德和布地奈德-IgAN 共同靶基因导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建药物-疾病靶点网络图。以“节点”表示药物成分与作用靶点, 以“边”表示节点间的相互作用。

1.6 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建 在 STRING 数据库 (https://string-db.org/) 中输入交集靶基因构建 PPI 网络。将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 利用 CytoNCA 插件计算各节点的度值和介数, \geq 度值中位数的靶点被定义为关键靶点。

1.7 GO 和 KEGG 通路富集分析 通过 Metascape 数据库 (https://metascape.org) 对共同靶基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 富集分析包括生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 三部分。筛选条件 Min Overlap 为 3; P Value Cutoff 为 0.01; Min Enrichment 为 1.5, 并用微生信平台 (http://www.bioinformatics.com.cn/) 可视化分析结果。

2 结果

2.1 布地奈德及 IgAN 相关靶点的筛选 药物布地奈德的基本信息见图 1。共获得布地奈德靶点 242 个, IgAN 相关基因 1 443 个。通过韦恩图取交集获得 146 个布地奈德-IgAN 共同靶基因, 约占总数的 9.5%, 见图 2。

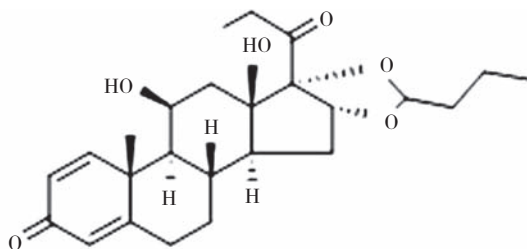


图 1 布地奈德基本信息

Figure 1 Basic information of budesonide

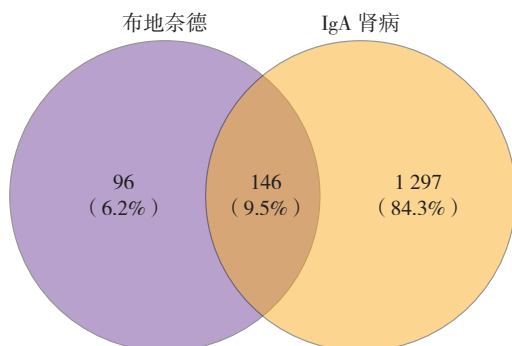


图 2 布地奈德-IgAN 共同靶点韦恩图

Figure 2 Venn diagram of the intersection of budesonide and IgA nephropathy targets

2.2 布地奈德-IgAN 共同靶基因网络分析 以布地奈德和 146 个布地奈德-IgAN 共同靶基因构建“药物-疾病靶点”网络图, 中心橙色节点代表布地奈德, 周边 146 个绿色节点代表布地奈德治疗 IgAN 的潜在靶点, 146 条边代表布地奈德-IgAN 之间的相互作用, 见图 3。

2.3 PPI 网络分析 于 STRING 数据库中输入 146 个布地奈德-IgAN 共同靶基因, 构建 PPI 网络, 设置筛选条件后获得 143 个节点, 1 022 条边, 见图 4。将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件中, 利用 CytoNCA 插件计算各节点的度值和介数的中位数分别为 34.0、810.67, 以 \geq 度

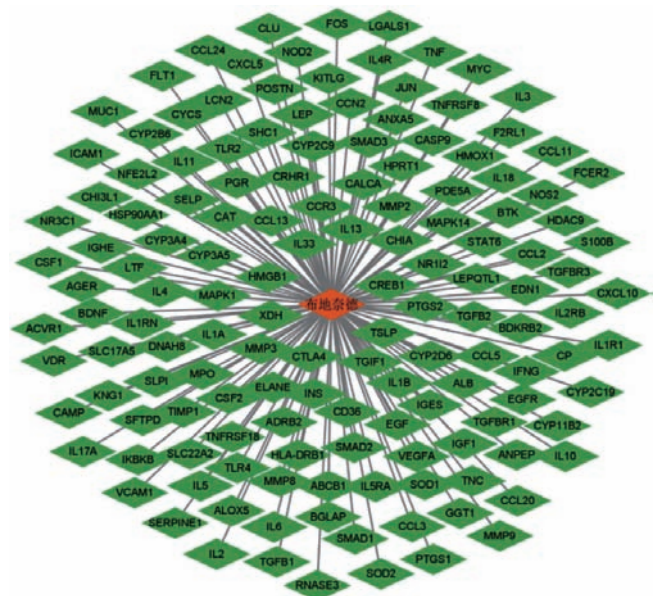


图 3 布地奈德-IgAN 靶基因网络

Figure 3 Budesonide-IgAN target genes network

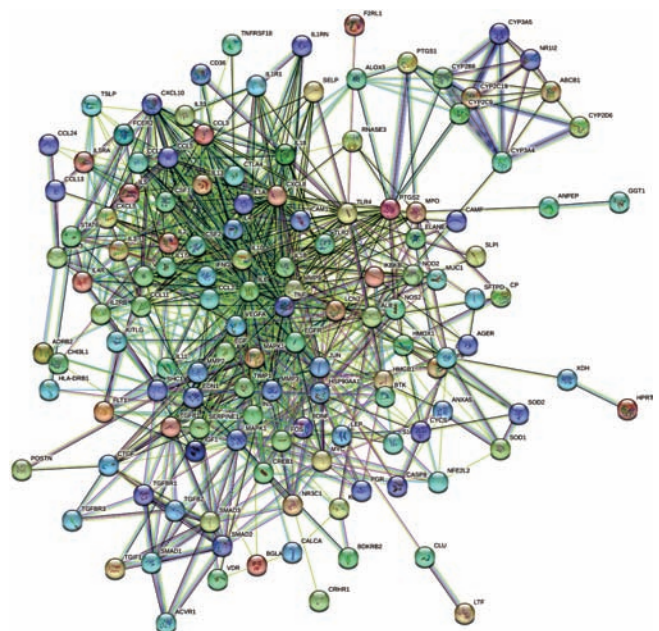
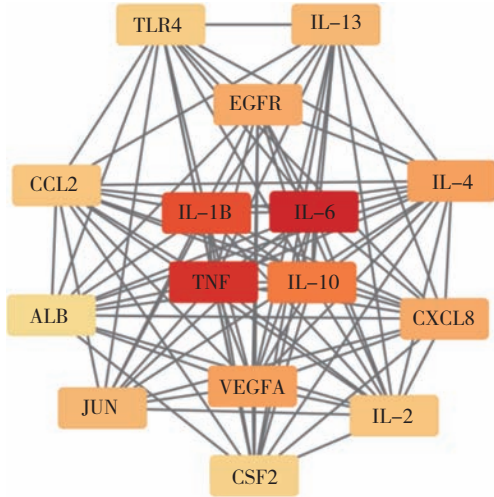


图 4 布地奈德-IgAN 交集靶点的 PPI 网络图

Figure 4 PPI network map of the intersection of budesonide and IgA targets

值中位数对靶点进行筛选, 共获得 15 个关键靶基因: 白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 10 (IL-10)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等, 见图 5、表 1。

2.4 GO 富集分析 应用 Metascape 数据库将 146 个



注: IL-6= 白介素 6, TNF= 肿瘤坏死因子, IL-1B= 白介素 1B, IL-10= 白介素 10, VEGFA= 血管内皮生长因子 A, IL-4= 白介素 4, CXCL8= 白介素 8, EGFR= 表皮生长因子受体, JUN=1 号染色体的基因, IL-13= 白介素 13, IL-2= 白介素 2, CCL2= 趋化因子 2, TLR4=TOLL 样受体 4, CSF2= 集落刺激因子 2, ALB= 白蛋白。

图 5 15 个关键靶基因
Figure 5 15 core target genes

表 1 PPI 网络 15 个关键靶基因及其拓扑参数

Table 1 15 core target genes of PPI network and their topological parameters

靶点	度中心性	介值中心性	接近中心性
IL-6	67	1 621.375	0.640 777
TNF	63	1 648.284	0.62 857 145
IL-1B	57	1 289.359	0.6 055 046
IL-10	50	612.046 9	0.5 689 655
VEGFA	43	501.654 1	0.559 322
IL-4	43	532.723 1	0.545 455
CXCL8	41	353.113 2	0.538 776
EGFR	41	844.235 5	0.55
JUN	39	865.605 5	0.540 984
IL-13	39	611.600 8	0.517 647
IL-2	37	372.990 9	0.513 619
CCL2	37	242.563 8	0.532 258
TLR4	36	736.172 1	0.517 647
CSF2	35	131.414 7	0.507 692
ALB	34	1 397.614	0.545 455

注: IL-6= 白介素 6, TNF= 肿瘤坏死因子, IL-1B= 白介素 1B, IL-10= 白介素 10, VEGFA= 血管内皮生长因子 A, IL-4= 白介素 4, CXCL8= 白介素 8, EGFR= 表皮生长因子受体, JUN=1 号染色体的基因, IL-13= 白介素 13, IL-2= 白介素 2, CCL2= 趋化因子 2, TLR4=TOLL 样受体 4, CSF2= 集落刺激因子 2, ALB= 白蛋白。

交集靶基因进行 GO 功能富集, 共得到 1 646 个 BP, 62 个 CC 及 127 个 MF, 其中 BP 主要涉及炎症反应 (inflammatory response)、磷酸化的正向调节 (positive regulation of phosphorylation)、细胞运动的正向调节 (positive regulation of cell motility) 等; CC 主要涉及囊腔 (vesicle lumen)、细胞质囊泡腔 (cytoplasmic vesicle lumen)、分泌颗粒腔 (secretory granule lumen) 等; MF 主要涉及信号受体激活活性 (signaling receptor activator activity)、信号受体调节活性 (signaling receptor regulator activity)、受体配体活性 (receptor ligand activity) 等。使用微生信平台按照 P 值排序将排名前 20 的富集分析结果绘制出气泡图, 图中圆点大小代表基因个数, 颜色对应 P 值大小, 见图 6~8。

2.5 KEGG 信号通路富集分析 将 146 个交集靶基因通过 Metascape 数据库进行 KEGG 富集分析, 共获得 174 条信号通路。对前 20 条信号通路制作 KEGG 信号通路

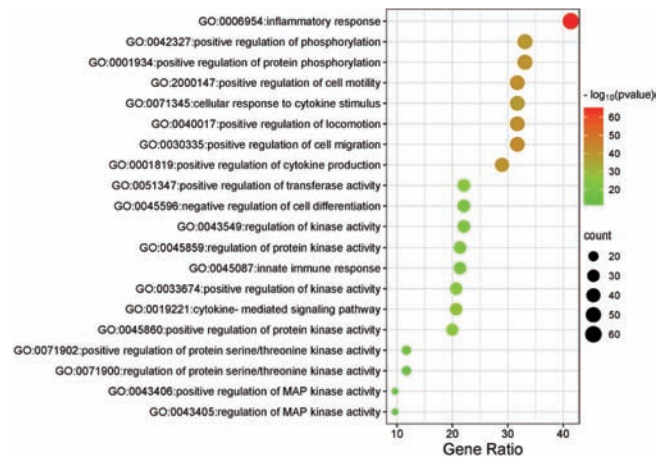


图 6 布地奈德治疗 IgAN 关键靶点的 GO-BP 富集分析
Figure 6 GO-BP enrichment analysis of core targets of IgAN treated with budesonide

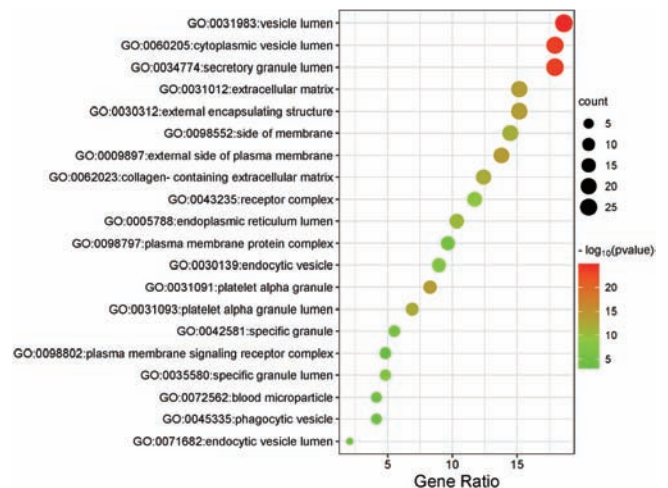


图 7 布地奈德治疗 IgAN 关键靶点的 GO-CC 富集分析
Figure 7 GO-CC enrichment analysis of core targets of IgAN treated with budesonide

柱状图(图9),纵坐标是信号通路的名称,横坐标是富集在每条通路上基因的数目,不同的颜色代表不同的P值,颜色越红,P值越小,富集越明显,说明此通路与疾病的相关性越大。结果显示富集基因较多且富集明显的通路包括细胞因子-细胞因子受体相互作用(cytokine-cytokine receptor interaction)、白介素17信号通路(IL-17 signaling pathway)、癌症中的通路(pathways in cancer)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)等。

3 讨论

黏膜免疫缺陷导致半乳糖缺陷IgA1分子(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)的产生在IgAN发病机制中具有重要意义^[8],因此,从病因出发寻找新型治疗方案是当前IgAN的研究重点。

近年来,作为黏膜免疫系统最广泛、最重要的部位,肠道黏膜免疫系统在IgAN发生、发展中的作用越来越受到关注^[9]。肠道黏膜免疫系统拥有全身最广泛

的黏膜相关淋巴组织——肠道相关淋巴组织(GALT),对肠道局部和全身免疫均发挥作用。其中,派尔集合淋巴结是GALT中抗原采集和免疫诱导的主要部位,也是人体IgA1分子的主要来源^[10],有促进B细胞向分泌IgA的浆细胞分化的微环境。B细胞分化成IgA浆细胞后,错位迁移至全身,导致循环Gd-IgA1过多,可能是IgAN发病的基础和源头^[11]。布地奈德肠溶胶囊作为一种靶向肠道释放的糖皮质激素在IgAN的治疗中显示出了独特的优势,其靶向释放于回肠末端的黏膜B细胞,达到从上游减少诱发IgAN的Gd-IgA1产生从而治疗IgAN的作用^[7]。

本研究采用网络药理学方法对布地奈德治疗IgAN的作用机制进行了探索。研究表明IL-6、TNF、IL-10、VEGFA、EGFR等处于布地奈德治疗IgAN关键靶点的核心位置。IL-6、TNF- α 、IL-10均属于炎症细胞因子,IgAN患者血清IL-6、TNF- α 、IL-10水平显著升高^[12-13]。作为一种促炎细胞因子,IL-6是肾上腺TOLL样受体(TLR)9激活介导IgA1过度生成的主要分子之一,IL-6不仅可以诱导Gd-IgA1的过量产生,亦可介导系膜细胞增殖和基质扩张,并促进肾脏炎症细胞浸润,从而诱发疾病生成^[14-15];此外,临床研究显示IgAN患者尿液IL-6水平异常升高,与肾脏病理损伤呈正相关,提示IL-6可作为一种无创性生物标志物,反应IgAN的肾脏损伤情况^[16]。TNF- α 可通过与IgAN足细胞TNF- α 受体1(TNFR1)结合介导足细胞凋亡,从而引发蛋白尿^[17-18]。IL-10在IgAN肾内的表达主要发生在肾小管区域,作为一种抗炎细胞因子,IL-10可通过减少IL-1 β 的合成来抑制炎症反应^[19],亦可下调TNF的合成^[20]。此外,一项在中国西北地区人群中展开的研究表明IL-10是IgAN患者的易感基因^[21],IL-10基因G-1082A多态性与IgAN进展相关^[22]。VEGFA是一种重要的血管内皮生长因子,对维持肾小球内皮细胞、系膜细胞、足细胞和壁层上皮细胞的存活、分化和结构至关重要^[23],肾小管VEGFA产生的增加会导致纤维化和肾小球病变^[24]。VEGFA在IgAN患者肾脏顶叶上皮细胞、肾小管上皮细胞、足细胞和系膜细胞中强烈表达,尿液VEGFA水平与肾小管萎缩/间质纤维化显著相关,是IgAN的独立预后因素^[25]。EGFR是一种多功能的信号转导子,过量的EGFR可激活PI3K/Akt通路,增加TGF- β 1的含量,促进肾脏纤维化,并增加炎症细胞因子的产生^[26]。

对关键靶点进行GO富集分析,其中BP主要涉及磷酸化的正向调节、炎症反应、细胞运动的正向调节等,CC主要涉及细胞质囊泡腔、囊腔、分泌颗粒腔等,MF主要涉及信号受体激活活性、信号受体调节活性、受体配体活性等。KEGG富集分析显示,布地奈德可通

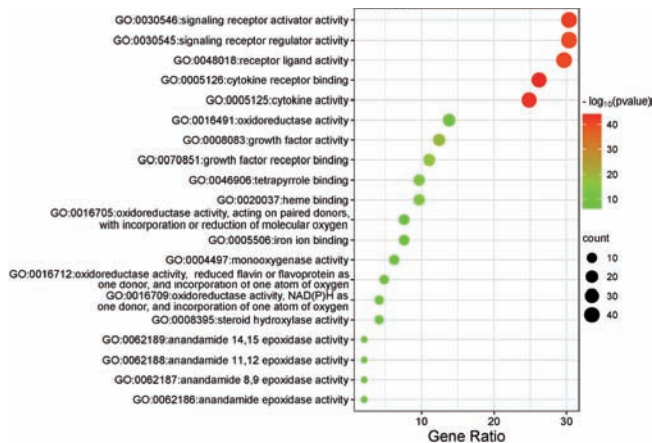


图8 布地奈德治疗IgAN关键靶点的GO-MF富集分析

Figure 8 GO-MF enrichment analysis of core targets of IgAN treated with budesonide

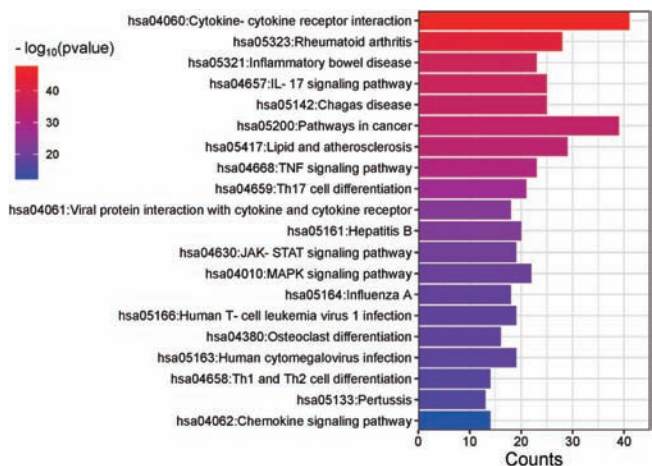


图9 布地奈德治疗IgAN关键信号通路

Figure 9 Key signaling pathways of IgAN treated with budesonide

过多条信号通路调控 IgAN，其中细胞因子与细胞因子受体相互作用的通路在布地奈德治疗 IgAN 中起到了关键作用。细胞因子作为机体内最具有活性的可溶性多肽，从生物酶活力、细胞膜通透性、细胞骨架蛋白功能、基因表达等多方面参与机体生理病理状态，细胞因子-细胞因子受体网络是机体信号转导的重要组成部分，也是药物干预的靶点和核心环节^[27]。IgAN 与黏膜感染相关，常伴有细胞因子升高，IgAN 患者细胞因子-细胞因子受体相互作用通路在细菌感染宿主的炎症过程中发挥着重要调控作用。其中 IL-6 作为促炎因子，在机体发生感染时可发出炎症信号，促进免疫细胞增殖分化。在 IgAN 患者中，IL-6 可通过调节 ST6GALNAC2 和 C1GALT1 的基因表达及酶活性，上调 IgA1 分子的半乳糖缺失，进而增加免疫复合物形成、促进疾病进展^[28]。因而，布地奈德通过调控细胞因子-细胞因子受体相互作用通路抑制 Gd-IgA1 合成在 IgAN 的治疗中具有重要意义。

综上所述，本研究初步探讨了布地奈德治疗 IgAN 的药理学机制。布地奈德可能通过 IL-6、TNF、IL-10、VEGFA、EGFR 等靶点作用于细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、白介素 17 信号通路、癌症中的通路、肿瘤坏死因子信号通路等多条信号发挥 IgAN 治疗作用，为布地奈德治疗 IgAN 进一步研究提供了理论依据，后续可通过基础实验进一步验证。

作者贡献：张康设计文章的思路与框架，绘制图表，撰写论文初稿；张波、高梦琦进行文献收集、整理和提炼；李昱熹、王邵鹏进行论文的修订；赵婷婷、赵文景负责论文终稿的审定，文章的质量控制及审校；张康、赵文景对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SCHENA F P, NISTOR I. Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38 (5): 435-442. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013.

[2] HOU J H, ZHU H X, ZHOU M L, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40, 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China [J]. *Kidney Dis*, 2018, 4 (1): 10-19. DOI: 10.1159/000484717.

[3] RODRIGUES J C, HAAS M, REICH H N. IgA nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (4): 677-686. DOI: 10.2215/cjn.07420716.

[4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases [J]. *Kidney Int*, 2021, 100 (4S): S1-276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

[5] RAUEN T, EITNER F, FITZNER C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (23): 2225-2236. DOI:

10.1056/NEJMoa1415463.

[6] LV J C, ZHANG H, WONG M G, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318 (5): 432-442. DOI: 10.1001/jama.2017.9362.

[7] BARRATT J, LAFAYETTE R, KRISTENSEN J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeffIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2023, 103 (2): 391-402. DOI: 10.1016/j.kint.2022.09.017.

[8] MAKITA Y, SUZUKI H, NAKANO D, et al. Glomerular deposition of galactose-deficient IgA1-containing immune complexes via glomerular endothelial cell injuries [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37 (9): 1629-1636. DOI: 10.1093/ndt/gfac204.

[9] HE J W, ZHOU X J, LV J C, et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (25): 11462-11478. DOI: 10.7150/thno.49778.

[10] BARRATT J, ROVIN B H, CATTRAN D, et al. Why target the gut to treat IgA nephropathy? [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5 (10): 1620-1624. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.009.

[11] BOYD J K, CHEUNG C K, MOLYNEUX K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2012, 81 (9): 833-843. DOI: 10.1038/ki.2011.501.

[12] 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*, 2022, 9: 944027. DOI: 10.3389/fmed.2022.944027.

[13] HOU J, ZHANG L, WU H, et al. Increased Tim-3+ monocytes/macrophages are associated with disease severity in patients with IgA nephropathy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107666. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107666.

[14] GROZA Y, JEMELKOVA J, KAFKOVA L R, et al. IL-6 and its role in IgA nephropathy development [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 66: 1-14. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.04.001.

[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. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.022.

[16] 程劲, 徐萍萍, 王巍巍, 等. 尿液中 IL-6、KIM-1、TGF-β1 水平与 IgA 肾病患者肾脏病理及临床指标的相关性 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18 (5): 433-435.

[17] LEUNG J C K, LAI K N, TANG S C W. Role of mesangial-podocytic-tubular cross-talk in IgA nephropathy [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38 (5): 485-495. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.018.

[18] WAN Q, ZHOU J B, WU Y S, et al. TNF-α-mediated podocyte injury via the apoptotic death receptor pathway in a mouse model of IgA nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2022, 44 (1): 1216-1226. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2079527.

- 10.1097/AOG.0b013e31828a82b5.
- [4] 时春艳, 李博雅. 新产程标准及处理的专家共识(2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7): 486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.07.002.
- [5] KHALIFA E, EL-SATEH A, ZEENELDIN M, et al. Effect of maternal BMI on labor outcomes in primigravida pregnant women [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 753. DOI: 10.1186/s12884-021-04236-z.
- [6] 申南, 范玲. 产程管理新模式下总产程超过24小时孕妇的分娩结局探讨 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3): 194-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.03.008.
- [7] PERGIALIOTIS V, BELLOS I, ANTSAKLIS A, et al. Maternal and neonatal outcomes following a prolonged second stage of labor: a meta-analysis of observational studies [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2020, 252: 62-69. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.018.
- [8] 王智慧, 陈文殊, 李宇, 等. 硬膜外阻滞分娩镇痛下第二产程时长对新生儿结局的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(3): 219-221, 224.
- [9] GAUDERNACK L C, MICHELSEN T M, EGELAND T, et al. Does prolonged labor affect the birth experience and subsequent wish for cesarean section among first-time mothers? A quantitative and qualitative analysis of a survey from Norway [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 605. DOI: 10.1186/s12884-020-03196-0.
- [10] LAUGHON S K, BERGHELLA V, REDDY U M, et al. Neonatal and maternal outcomes with prolonged second stage of labor [J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(1): 57-67. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000278.
- [11] MATTA P, TURNER J, FLATLEY C, et al. Prolonged second stage of labour increases maternal morbidity but not neonatal morbidity [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2019, 59(4): 555-560. DOI: 10.1111/ajo.12935.
- [12] 闫思思, 肖玲. 新产程标准及其助产模式对产钳助产、中转剖宫产和新生儿窒息发生率的影响 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(4): 315-317. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.04.016.
- [13] 任娜娜, 田慧, 孙娣, 等. 新产程标准对总产程超过24h初产妇分娩结局的影响 [J]. 全科护理, 2020, 18(28): 3745-3748. DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2020.28.001.
- [14] HUNT J C, MENTICOGLU S M. Perinatal outcome in 1515 cases of prolonged second stage of labour in nulliparous women [J]. J D'obstetrique Gynecol Du Can, 2015, 37(6): 508-516. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30227-9.
- [15] SANDSTRÖM A, ALTMAN M, CNATTINGIUS S, et al. Durations of second stage of labor and pushing, and adverse neonatal outcomes: a population-based cohort study [J]. J Perinatol, 2017, 37(3): 236-242. DOI: 10.1038/jp.2016.214.
- [16] GIMOVSKY A C, BERGHELLA V. Randomized controlled trial of prolonged second stage: extending the time limit vs usual guidelines [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(3): 361.e1-361.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.042.
- [17] ALLEN V M, BASKETT T F, O'CONNELL C M, et al. Maternal and perinatal outcomes with increasing duration of the second stage of labor [J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(6): 1248-1258. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a722d6.
- (收稿日期: 2023-04-25; 修回日期: 2023-05-29)
(本文编辑: 康艳辉)

(上接第4458页)

- [19] MYLLYMÄKI J M, HONKANEN T T, SYRJÄNEN J T, et al. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy [J]. Kidney Int, 2007, 71(4): 343-348. DOI: 10.1038/sj.ki.5002046.
- [20] ROMAGNANI S. T-cell subsets (Th1 versus Th2) [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000, 85(1): 9-18; quiz 18, 21. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X.
- [21] GAO J, WEI L T, FU R G, et al. Association of interleukin-10 polymorphisms (rs1800872, rs1800871, and rs1800896) with predisposition to IgA nephropathy in a Chinese Han population: a case-control study [J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42(1): 89-98. DOI: 10.1159/000471899.
- [22] BANTIS C, HEERING P J, AKER S, et al. Association of interleukin-10 gene G-1082A polymorphism with the progression of primary glomerulonephritis [J]. Kidney Int, 2004, 66(1): 288-294. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00730.x.
- [23] GNUDI L, BENEDETTI S, WOOLF A S, et al. Vascular growth factors play critical roles in kidney glomeruli [J]. Clin Sci, 2015, 129(12): 1225-1236. DOI: 10.1042/CS20150403.
- [24] KIKUCHI R, STEVENS M, HARADA K, et al. Anti-angiogenic isoform of vascular endothelial growth factor-a in cardiovascular and renal disease [J]. Adv Clin Chem, 2019, 88: 1-33. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.10.001.
- [25] FENG S Z, HUANG N Y, XUE M R, et al. Association between urinary VEGFA and renal pathology of IgA nephropathy patients [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(10): e23995. DOI: 10.1002/jcla.23995.
- [26] 宋坚, 王旭东, 刘宏斌, 等. 肾安方对慢性肾脏病大鼠 EGFR 介导的 PI3K/Akt 通路的影响 [J]. 中医药导报, 2022, 28(8): 22-26. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2022.08.005.
- [27] KHAN A, ALI A, JUNAID M, et al. Identification of novel drug targets for diamond-blackfan anemia based on RPS19 gene mutation using protein-protein interaction network [J]. BMC Syst Biol, 2018, 12(Suppl 4): 39. DOI: 10.1186/s12918-018-0563-0.
- [28] 黄海, 列才华, 梁兰青, 等. 细胞因子对 IgA 肾病患者 IgA1 O-糖基化的影响及相关机制研究 [J]. 东南国防医药, 2019, 21(1): 44-48. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.01.010.
- (收稿日期: 2023-03-24; 修回日期: 2023-07-10)
(本文编辑: 贾萌萌)