

• 论 著 •

孟德尔随机化联合机器学习筛选 IgA 肾病诊断基因*

袁祖君¹, 王倩倩¹, 林昌伟¹, 张全军¹, 林 桐², 冯胜刚^{1△}

1. 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院/南充市中心医院肾内科, 四川南充 637000;
2. 南充市嘉陵区人民医院/南充市中心医院嘉陵院区内科, 四川南充 637100

摘要:**目的** 采用机器学习结合孟德尔随机化的方法筛选与免疫球蛋白 A(IgA)肾病相关的诊断基因, 并探讨其免疫浸润特性及机制。**方法** 从基因表达综合数据库下载 IgA 肾病的基因表达芯片数据, 以 GSE93798 数据集为训练集, GSE37460 数据集为验证集, 利用 R 软件筛选差异表达基因(DEGs), 并进行基因功能(GO)与信号通路(KEGG)富集分析。结合 LASSO 和 SVM-RFE 算法筛选核心诊断基因, 通过受试者工作特征曲线评估诊断效能, 并利用 Nephroseq 数据库验证基因表达趋势。收集 IgA 肾病患者和健康对照外周血样本, 提取外周血单个核细胞后行实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)验证核心诊断基因表达差异。采用孟德尔随机化分析评估核心诊断基因与 IgA 肾病的因果关系, 并通过 CIBERSORT 算法分析免疫细胞的浸润特征及相关性。**结果** 筛选出 347 个 DEGs, 其中 105 个 DEGs 显著上调, 242 个 DEGs 显著下调。GO 富集分析显示这些基因参与有机酸代谢、 α -氨基酸代谢等生物学过程, KEGG 富集分析显示其涉及白细胞介素-17 和肿瘤坏死因子信号通路等关键通路。机器学习筛选的双特异性磷酸酶 1(DUSP1)、乙醇胺激酶 2、FOSB 等 6 个基因在验证集中的诊断效能较高(曲线下面积 >0.7)。qPCR 结果显示除 FOS 外, 其余 5 个基因表达趋势与芯片数据一致。双样本孟德尔随机化分析结果提示 DUSP1 与 IgA 肾病存在显著正向因果关系。免疫细胞分析发现浆细胞和 M2 型巨噬细胞在 IgA 肾病中显著上调, 而中性粒细胞和未活化自然杀伤细胞表达下调。**结论** DUSP1 等 6 个基因可能是 IgA 肾病诊断和治疗的潜在靶标, 免疫细胞的异常浸润可能在 IgA 肾病发生中发挥了重要作用。

关键词: 免疫球蛋白 A 肾病; 机器学习; 孟德尔随机化

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2025. 23. 009 中图法分类号:R593. 242

文章编号:1673-4130(2025)23-2864-08 文献标志码:A

Mendelian randomization combined with machine learning to identify diagnostic gene in IgA nephropathy*

YUAN Zujun¹, WANG Qianqian¹, LIN Changwei¹, ZHANG Quanjun¹,
LIN Tong², FENG Shenggang^{1△}

1. Department of Nephrology, Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University/
Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000 China; 2. Department of Internal
Medicine, Nanchong Jialing District People's Hospital/Nanchong Central Hospital Jialing
Branch, Nanchong, Sichuan 637100, China

Abstract: Objective To screen diagnostic genes related to immunoglobulin A(IgA) nephropathy by using the method of machine learning combined with mendelian randomization, and to explore their immune infiltration characteristics and mechanisms. **Methods** The gene expression chip data of IgA nephropathy were downloaded from the gene expression omnibus database. The GSE93798 dataset was used as the training set, and the GSE37460 dataset was used as the validation set. Differentially expressed genes (DEGs) were screened using R software, and enrichment analyses of gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were conducted. Core diagnostic genes were screened by combining LASSO and SVM-RFE algorithms. The diagnostic efficacy was evaluated by the receiver operating characteristic curve, and the gene expression trend was verified by using the Nephroseq database. Peripheral blood samples from IgA nephropathy patients and healthy controls were collected, and Peripheral blood mononuclear cell were isolated for real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(qPCR) validation of gene expression differences. Mendelian randomization was conducted to assess the causal relationships between genes and IgA nephropathy, and CIBERSORT was employed to analyze immune cell infiltration and correlations. **Results** 347 DEGs were screened out, among which 105 DEGs were significantly up-regulated and 242 DEGs were significantly down-

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科技项目(24QNMP056);南充市科技局市校科技战略合作专项(22SXQT0135)。

作者简介:袁祖君,男,主治医师,主要从事慢性肾脏病的基础与临床研究。 △ 通信作者, E-mail:ncfsg@sina. com。

regulated. The GO enrichment analysis indicated that these genes were involved in biological processes such as organic acid metabolism and α -amino acid metabolism. The KEGG enrichment analysis showed that they were involved in key pathways such as interleukin-17 and tumor necrosis factor signaling pathways. The diagnostic efficacy of the six genes screened by machine learning, such as DUSP1, ETNK2, and FOSB, was relatively high in the validation set (area under the curve >0.7). The qPCR results showed that, except for FOS, the expression trends of the other five genes were consistent with the chip data. The two-sample mendelian randomization analysis results suggest a significant positive causal relationship between DUSP1 and IgA nephropathy. Immune cell analysis revealed that plasma cells and M2-type macrophages were significantly upregulated in IgA nephropathy, while the expression of neutrophils and unactivated natural killer cells was downregulated.

Conclusion Six genes such as DUSP1 may be potential targets for the diagnosis and treatment of IgA nephropathy, and abnormal infiltration of immune cells may play an important role in the occurrence of the IgA nephropathy.

Key words: immunoglobulin A nephropathy; machine learning; mendelian randomization

免疫球蛋白 A(IgA)肾病是临床上最常见的原发性肾小球肾炎,也是导致慢性肾衰竭的重要原因,但其发病机制尚未明确,诊断主要依赖肾活检,存在侵入性强及重复检查带来的风险^[1-2]。近年来,高通量测序技术和机器学习方法在解析疾病分子机制及免疫性疾病诊断中取得显著进展^[3-4],同时孟德尔随机化为疾病因果关系分析提供了新工具^[5]。基于此,本文旨在利用机器学习从 IgA 肾病数据集中筛选诊断基因,并结合孟德尔随机化验证其诊断效能,以期发现最优诊断标志物,进一步阐明 IgA 肾病的潜在发病机制和免疫浸润特性,为早期诊断和精准治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 基因表达数据 研究数据来源于基因表达综合数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>),该数据库由美国国家生物技术信息中心维护,是一个公开的基因表达数据存储库,包含来自全球研究者的基因芯片、RNA 测序等高通量数据。以“IgA nephropathy”为关键词检索,检索时间为 2024 年 5 月,选取瑞典来源的 GSE93798 数据集作为训练集,包含 20 例 IgA 肾病肾小球组织样本和 22 例健康对照肾小球组织样本^[6]。另选取美国来源的 GSE37460 数据集作为验证集,包含 9 例健康对照肾小球组织样本和 27 例 IgA 肾病肾小球组织样本^[7]。

1.2 数据预处理方法 运用 R 软件中的“limma”包对训练集的基因表达数据进行标准化,采用“normalizeBetweenArrays”函数平衡样本间的批次效应。标准化效果通过箱线图展示,确保样本间数据可比性。

1.3 差异表达基因(DEGs)筛选 以训练集为基础,通过 R 软件中的“limma”包筛选 DEGs。筛选标准为校正后的 $P < 0.05$ 且 $\log_2$ (倍数变化)绝对值 > 1 。筛选得到的 DEGs 表达水平通过热图和火山图进行可视化展示,以直观反映基因在不同样本组之间的表达差异。

1.4 基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 利用“ClusterProfiler”包对

DEGs 进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析从生物学过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组分(CC)3 个层次揭示基因功能;KEGG 富集分析用于识别相关信号通路,以 $P < 0.05$ 为筛选标准,并通过柱状图展示分析结果。

1.5 机器学习筛选诊断基因 采用最小收缩选择算子(LASSO)算法和支持向量机-递归特征消除(SVM-RFE)算法对 DEGs 进行特征筛选。两种方法所得结果取交集作为最终诊断基因。

1.6 诊断基因验证及诊断效能评估 选取验证集进一步分析,验证诊断基因的表达趋势,同时评估其对疾病状态的判别能力。使用 Nephroseq 数据库对诊断基因进行二次验证,以验证其结果的稳健性。

1.7 诊断基因实验验证 收集首都医科大学附属北京安贞医院南充医院(简称本院)经肾活检确诊的 7 例 IgA 肾病患者和 7 例体检健康者的外周血,收集时间为 2024 年 8 月至 2024 年 10 月。所有参与者签署知情同意书。本院伦理委员会审核批准[伦理号:2024 年审(014)号]。样本采集后用 Ficoll-Paque 离心法分离外周血单核细胞(PBMCs)。用 TRIzol 试剂提取 PBMCs 总 RNA。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)对诊断基因表达水平进行检测。配制 20 μ L 反应体系。用漩涡振荡器将管中溶液彻底混合均匀,短暂低速离心。反应条件:95 $^{\circ}$ C, 3 min 变性;95 $^{\circ}$ C, 12 s;62 $^{\circ}$ C, 40 s;40 次循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 mRNA 相对表达水平。

1.8 双样本孟德尔随机化评估 为进一步探讨诊断基因与 IgA 肾病之间的潜在因果关系,采用双样本孟德尔随机化(TSMR)方法进行因果效应评估。利用 OpenGWAS 数据库中已发表的全基因组关联研究数据,构建以诊断基因为暴露因素、IgA 肾病为结局的因果推断模型,从而评估诊断基因是否在遗传层面与 IgA 肾病存在稳定的因果联系。

1.9 免疫细胞浸润分析 基于 CIBERSORT 反卷积算法,计算 22 种免疫细胞在 IgA 肾病肾小球组织样本和健康对照肾小球组织样本中的浸润比例,并比较

两类样本之间免疫细胞浸润水平的差异。

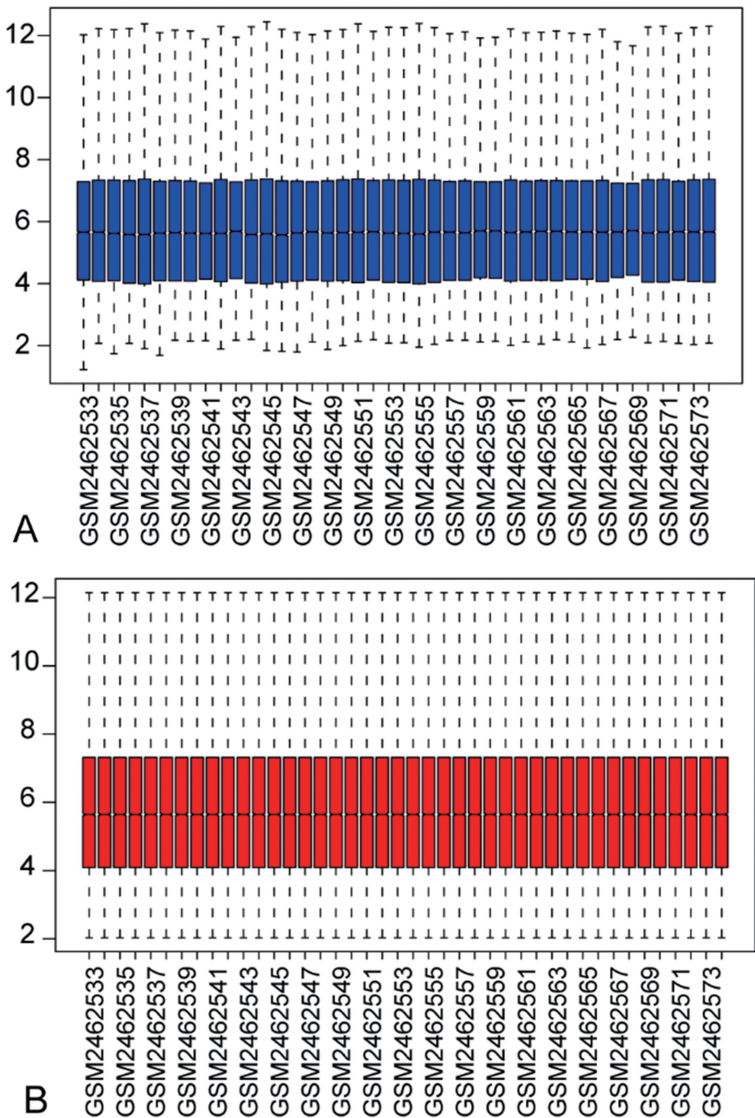
1.10 统计学处理 采用 R 软件(版本 4.2.1)进行数据处理分析。验证集中诊断基因的表达水平通过非配对 *t* 检验进行比较,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线以计算曲线下面积(AUC),用于评估其诊断性能。TSMR 分析中单核苷酸多态性筛选标准: $P<1\times 10^{-5}$, $r^2<0.001$ (遗传距离 10 000 kb)以控制连锁不平衡; F 统计量 ≥ 10 以确保工具变量的解释力。主效分析方法为逆方差加权法(IVW),同时采用 Cochran's *Q* 统计量评估异质性,使用孟德尔随机化-Egger 回归(MR-Egger)截距检验潜在的水平多效性,以保证分析结果的稳定性和可靠性。免疫细胞间的

相关性通过 Pearson 相关系数分析确定。 $|r|\leq 0.4$ 为弱相关, $0.4<|r|\leq 0.7$ 为中等强度相关, $0.7<|r|$ 为高度相关。正态分布计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布计量数据采用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 数据预处理分析 训练集基因表达数据进行规范化处理后,42 个基因表达数据在整体水平上表现均匀,样本间的数据差异小,数据质量较高。见图 1。

2.2 DEGs 分析 训练集中共筛选出 347 个 DEGs,其中 105 个 DEGs 显著上调,242 个 DEGs 显著下调。DEGs 分布通过火山图和热图展示,见图 2。



注:A 表示训练集基因表达数据标准化处理前;B 表示训练集基因表达数据标准化处理后;横坐标为样本编号,纵坐标表示 $\log_2$ 转换后的基因表达值。

图 1 训练集基因表达数据标准化结果

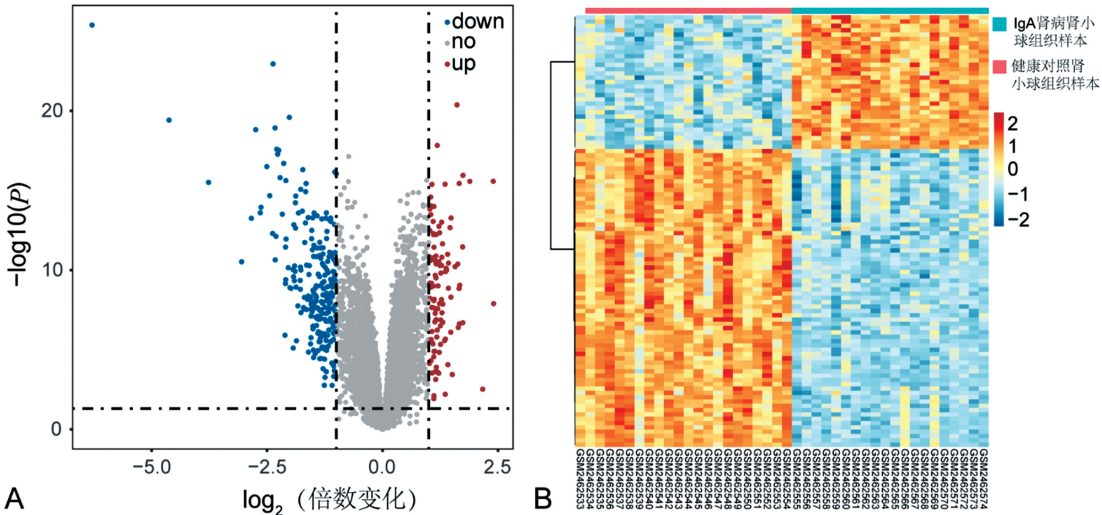
2.3 DEGs 的 GO 和 KEGG 富集分析 GO 主要富集于有机酸分解代谢过程,包括 α -氨基酸代谢过程、细胞氨基酸代谢过程、对有毒物质反应、对异种刺激

反应、羧酸转运 DNA 结合转录激活因子活性等。KEGG 富集分析显示 DEGs 主要参与白细胞介素-17 和肿瘤坏死因子信号通路、病毒蛋白与细胞因子相互

作用等。见图 3。

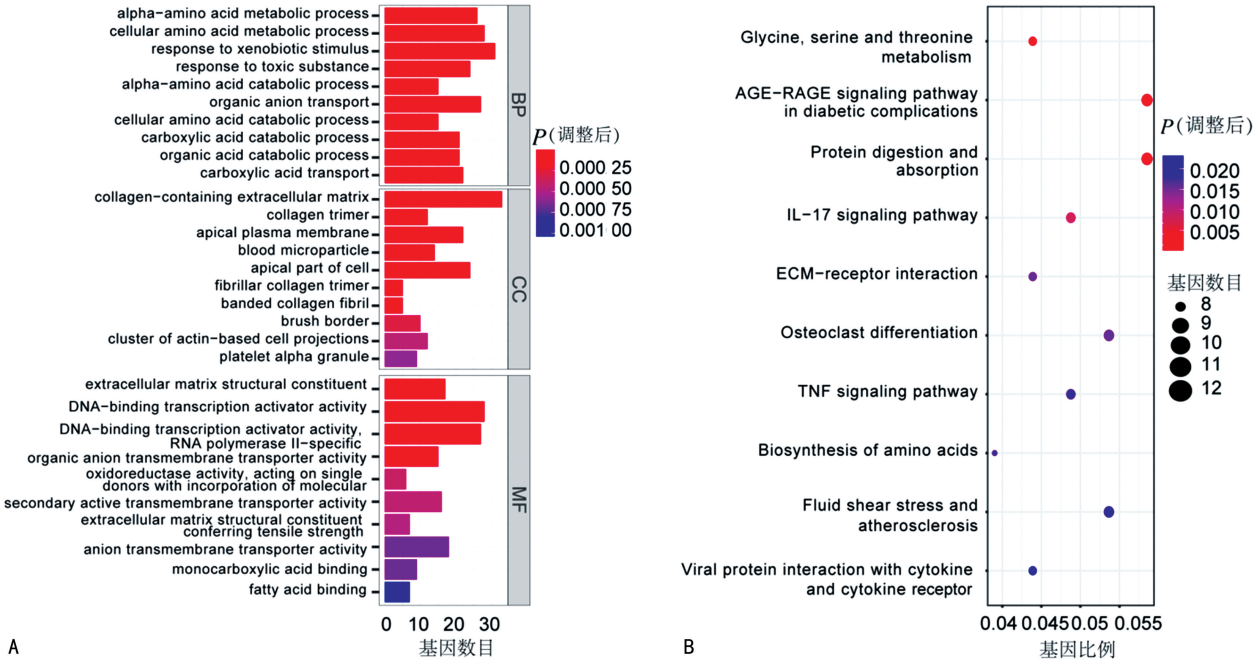
2.4 机器学习筛选诊断基因 通过 SVM-RFE 算法和 LASSO 算法对 IgA 肾病的 DEGs 进行深入筛选。SVM-RFE 算法筛选出 40 个候选特征基因(图 4A)，

同时 LASSO 算法确定了 15 个特征基因(图 4B)。综合两种方法的结果，筛选出 6 个诊断基因，包括双特异性磷酸酶 1(DUSP1)、乙醇胺激酶 2(ETNK2)、FOSB、FOS、LYL1 和 SRPX2(图 4C)。



注:A 为火山图,图中红色表示上调基因(up),蓝色表示下调基因(down),灰色表示无显著差异基因(no);B 为热图。

图 2 IgA 肾病 DEGs 筛选及表达谱可视化



注:A 为 GO 富集分析;B 为 KEGG 富集分析。

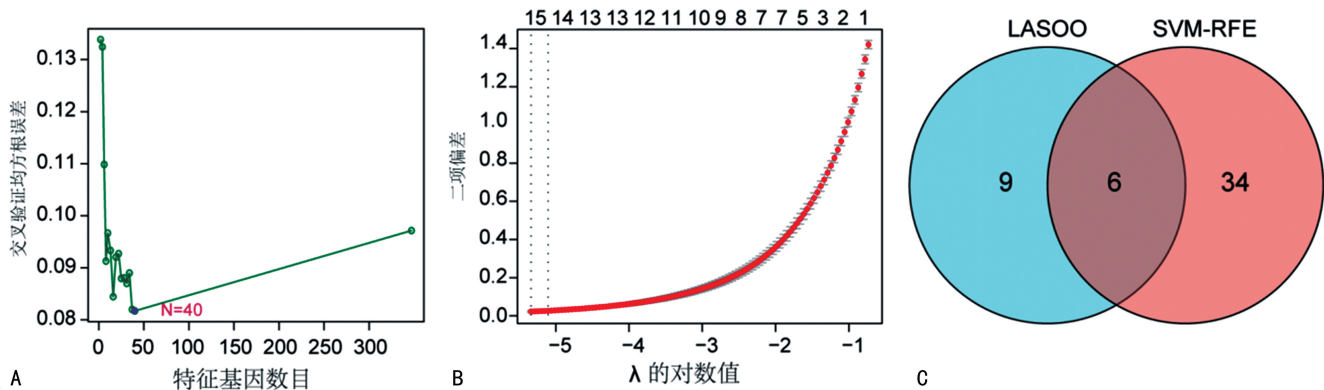
图 3 IgA 肾病 DEGs 的 GO 与 KEGG 富集分析结果

2.5 诊断基因验证及诊断效能分析 验证集中筛选的 6 个诊断基因在 IgA 肾病患者肾小球组织与健康对照肾小球组织中表达比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,DUSP1(9.19 ± 0.57 vs. 8.41 ± 0.41 , $P = 0.003$)、LYL1(7.90 ± 0.26 vs. 7.41 ± 0.30 , $P < 0.001$)和 SRPX2(5.53 ± 0.53 vs. 5.06 ± 0.15 , $P < 0.001$)上调,ETNK2(6.54 ± 0.57 vs. 7.19 ± 0.56 , $P = 0.009$)、FOS(8.39 ± 1.23 vs. 9.58 ± 1.71 , $P = 0.008$)和 FOSB(6.66 ± 0.50 vs. 10.00 ± 1.67 , $P <$

0.001)下调,表达趋势与训练集一致。ROC 曲线分析提示 6 个基因均具有较高诊断效能($AUC > 0.7$)。见图 5。Nephroseq 数据库验证显示,除 LYL1 外,其余 5 个基因的差异方向一致:DUSP1 [$2.102 (1.761, 2.506)$ vs. $0.553 (0.293, 0.640)$, $P < 0.001$]和 SRPX2 [$-1.898 (-2.114, -1.508)$ vs. $-2.417 (-2.481, -2.268)$, $P < 0.001$]升高;ETNK2 [$-0.902 (-1.163, -0.506)$ vs. $-0.007 (-0.120, 0.255)$, $P < 0.001$]、FOS [$-0.753 (-0.968, -0.281)$ vs.

1.249 (0.618, 1.960), $P < 0.001$], FOSB $[-1.305 (-1.483, -1.208) \text{ vs. } 0.118 (-0.504, 0.974), P < 0.001]$ 降低。qPCR 结果显示,除 FOS 表达比较差异无统计学意义 ($0.82 \pm 0.07 \text{ vs. } 1.00 \pm 0.10, P = 0.060$) 外,其余 5 个基因表达比较差异有统计学意义: DUSP1 ($1.31 \pm 0.05 \text{ vs. } 1.01 \pm 0.11, P <$

0.05), LYL1 ($1.35 \pm 0.02 \text{ vs. } 1.00 \pm 0.06, P < 0.01$) 和 SRPX2 ($1.37 \pm 0.15 \text{ vs. } 1.00 \pm 0.05, P < 0.05$) 上调, ETNK2 ($0.71 \pm 0.09 \text{ vs. } 1.00 \pm 0.04, P < 0.05$) 和 FOSB ($0.82 \pm 0.07 \text{ vs. } 1.00 \pm 0.10, P < 0.05$) 下调, qPCR 结果与前述验证集和 Nephroseq 数据库分析结果一致。



注: A 为 SVM-RFE 算法筛选 IgA 肾病的 DEGs; B 为 LASSO 算法筛选 IgA 肾病的 DEGs; C 为韦恩图。

图 4 诊断基因筛选

2.6 双样本孟德尔随机化分析 DUSP1 与 IgA 肾病存在显著的正向因果关联(图 6):其表达增加与 IgA 肾病风险升高显著相关($\beta = 2.61, SE = 1.011, P = 0.010$)。异质性检验结果显示,无论采用 IVW 方法还是 MR-Egger 回归法,均未发现显著异质性 (IVW: $P = 0.252$; MR-Egger: $P = 0.519$)。MR-Egger 截距项为 0.98,提示不存在明显的水平多效性,说明工具变量效应较为稳健。

2.7 免疫浸润分析 在 IgA 肾病肾小球组织与健康对照肾小球组织中,22 种免疫细胞的浸润比例存在差异。免疫细胞之间的相关性热图显示,未活化的肥大细胞与嗜酸性细胞、初始 B 细胞呈中度正相关($r = 0.55, 0.65$),未活化的肥大细胞与活化的肥大细胞呈中度负相关($r = -0.63$)。与健康对照肾小球组织相比, IgA 肾病肾小球组织中浆细胞和 M2 型巨噬细胞

的浸润比例显著升高($P = 0.003, 0.004$),而中性粒细胞和未活化自然杀伤细胞的浸润比例显著降低。见图 7。

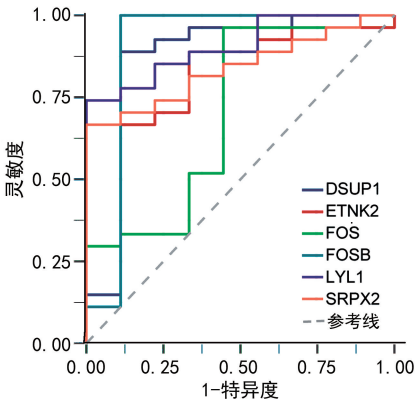
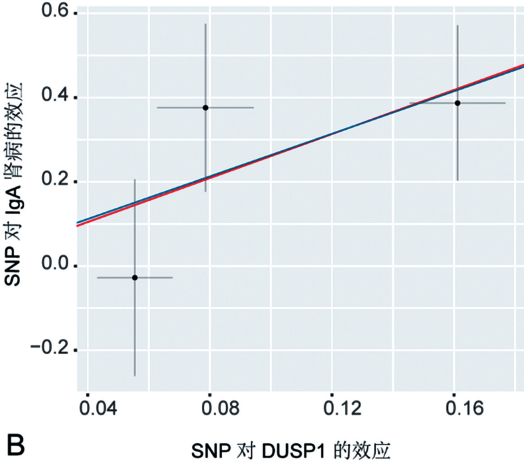
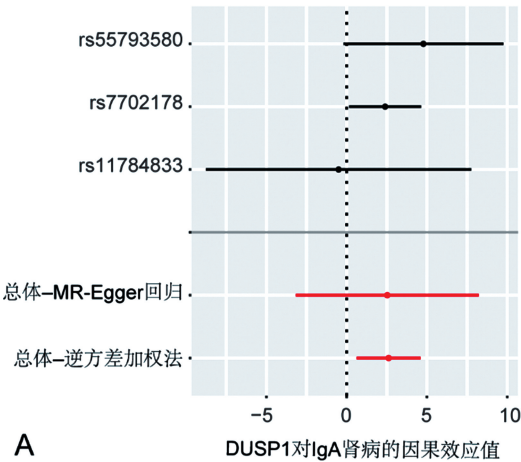
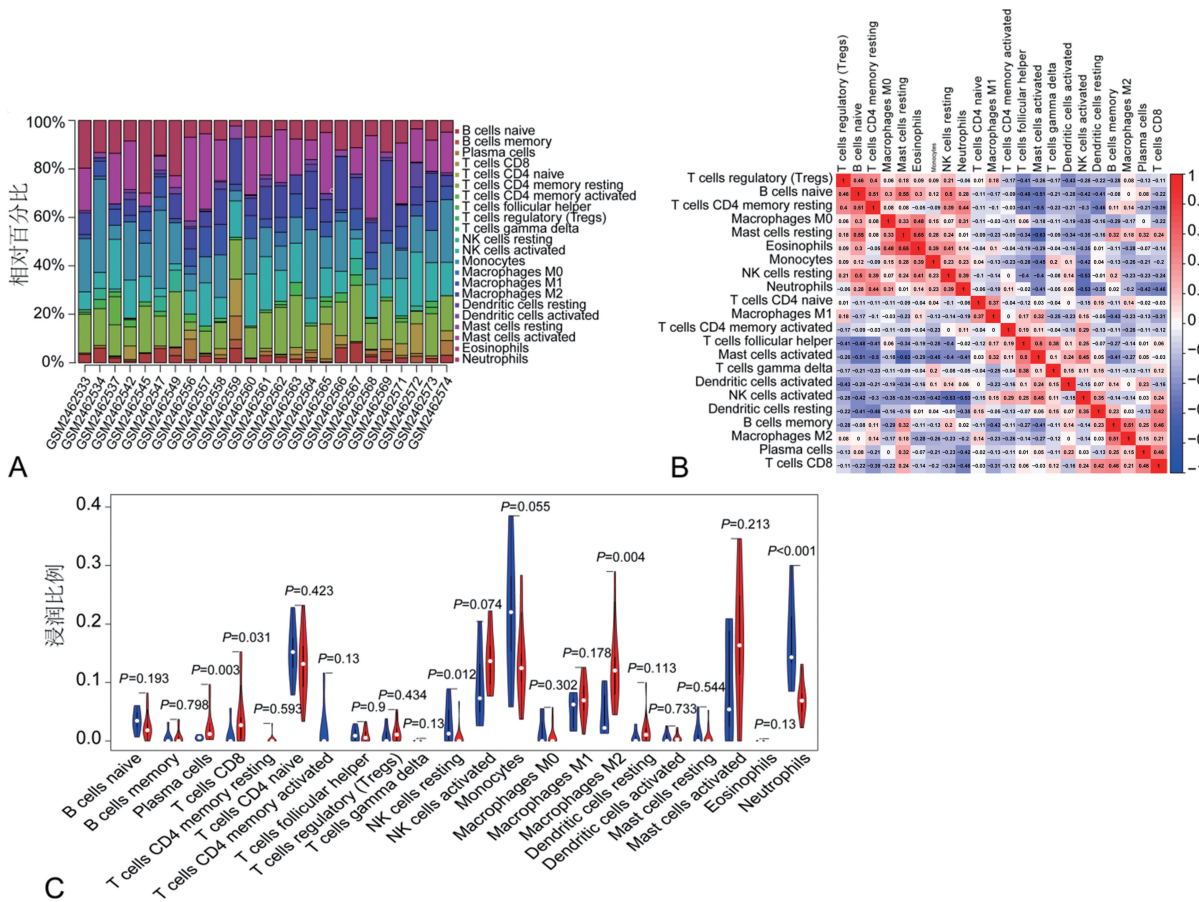


图 5 诊断基因在验证集中的诊断效能 ROC 曲线



注: A: 为 TSMR 分析结果森林图; B: 为 TSMR 分析结果散点图, 红色线表示 IVW 法结果, 蓝色线表示 MR-Egger 法结果。

图 6 DUSP1 与 IgA 肾病的双样本孟德尔随机化因果效应分析



注:A 为 IgA 肾病肾小球组织和健康对照肾小球组织中 22 种免疫细胞的相对浸润比例分布;B 为 22 种免疫浸润细胞的相关性热图(红色表示正相关,蓝色表示负相关);C 为 IgA 肾病肾小球组织和健康对照肾小球组织中 22 种免疫细胞浸润比例的差异,红色表示 IgA 肾病肾小球组织,蓝色表示健康对照肾小球组织。

图 7 CIBERSORT 算法分析 IgA 肾病肾小球组织与健康对照肾小球组织的免疫细胞浸润特征

3 讨 论

IgA 肾病是慢性肾病的重要病因之一,约 40% 患者在确诊后 20 年内进展为终末期肾病^[8-9]。目前,IgA 肾病确诊仍依赖肾活检,因其缺乏特异度和灵敏度高的非侵入性生物标志物,而肾活检的创伤性及并发症风险促使研究者寻找更便捷的诊断方法^[10-11]。近年来,基于高通量测序和生物信息学的技术进步为筛选分子标志物提供了新路径,尤其是在免疫性疾病领域,机器学习和孟德尔随机化方法的应用显著推动了诊断和因果推断研究^[12]。本研究通过整合基因表达数据与多组学分析,筛选 IgA 肾病的诊断基因并探讨其潜在机制,为早期诊断和靶向治疗提供理论支持。

本研究通过系统分析 IgA 肾病患者的基因表达数据,鉴定出 347 个 DEGs,其中 105 个 DEGs 显著上调,242 个 DEGs 显著下调,并利用机器学习算法筛选出 6 个核心诊断基因(DUSP1、ETNK2、FOSB、FOS、LYL1、SRPX2),其在 IgA 肾病肾小球组织与健康对照肾小球组织中表达比较差异均有统计学意义($P<0.05$),且 ROC 曲线分析结果显示其诊断效能

较高($AUC>0.7$)。孟德尔随机化分析进一步揭示 DUSP1 与 IgA 肾病存在显著正向因果关系。免疫浸润分析显示,IgA 肾病患者中浆细胞和 M2 型巨噬细胞浸润显著增加,而中性粒细胞和未活化自然杀伤细胞减少,与免疫微环境重构的相关研究相符^[13]。上述结果为 IgA 肾病的分子机制和免疫病理研究奠定了基础。

DUSP1 也称为促分裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1,其是蛋白酪氨酸磷酸酶超家族的成员之一^[14]。DUSP1 作为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的重要负调控因子,长期以来被报道在炎症反应和自然免疫调控中发挥关键作用,其主要作用是使 MAPK 脱磷或干扰具有与 MAPK 结合的效应分子,抑制 MAPK/核因子- κ B 通路,从而发挥在自然免疫和炎症反应中的调节作用^[15]。先前的研究表明,在脂肪肝和心脏缺血再灌注损伤中,DUSP1 通过改变线粒体功能,从而影响非酒精性脂肪肝和心脏缺血再灌注损伤的进展^[16-17]。在慢性肾脏疾病中,肾纤维化是一个重要的病理特征。动物实验表明,DUSP1 可通过影响细胞外基质的沉积和肌成纤维细胞的活化来参与肾

纤维化的进程^[18]。有学者通过加权共表达研究提示, DUSP1 在 IgA 中发挥了重要的作用^[19]。本研究则通过机器学习和孟德尔随机化进一步验证了其因果效应。

ETNK2 是参与哺乳动物乙醇胺途径的酶之一, 可将乙醇胺转化为磷酸乙醇胺^[20]。目前 ETNK2 的研究主要集中在肿瘤学方面, ETNK2 可通过激活 HIPPO 通路, 进一步促进上皮-间质转化过程, 促进甲状腺癌的发生发展^[21-22]。胃癌中 ETNK2 通过影响细胞凋亡增强肝转移。ETNK2 的 mRNA 水平可以预测肝细胞癌诊断后的存活率, 还可作为预测肝脏复发的生物标志物和作为治疗靶点^[23]。

FOS 基因家族包括了 FOS、FOSB、FOSL1 和 FOSL2, 它们参与细胞增殖、分化、凋亡和转化的分子机制, 其异常表达与多种病理状况有关, 包括免疫学、骨骼和神经学缺陷, 以及致癌和肿瘤进展^[24]。研究表明, FOS 参与了 IgA 肾病患者动脉粥样硬化的炎症, 另外 FOS 家族基因多态性与 IgA 肾病患者的足细胞足突消失显著相关^[25]。另一项研究发现, miR-27a-3p 通过直接靶向 FOSB 来调节足细胞和小管上皮细胞的细胞凋亡、细胞增殖和炎症细胞因子的释放, 从而调节 IgA 肾病的发生、发展^[26]。本研究结果表明, FOSB 与 IgA 肾病密切相关, 这与之前的研究一致^[27]。但 FOSB 在 IgA 肾病发病中的具体机制尚不清楚, 需要更深入的研究。

IgA 肾病的免疫致病机制尚不清楚。为进一步研究免疫细胞在 IgA 肾病中的作用, 本研究采用了 CIBERSOFT 反卷积算法探索了免疫细胞浸润在 IgA 肾病表达情况。CIBERSOFT 反卷积算法是一种可靠的机器学习方法, 被广泛用于免疫的评估。本研究分析结果显示, 相较于健康对照肾小球组织, 浆细胞、M2 型巨噬细胞在 IgA 肾病中表达显著上调, 与以往的研究结果一致^[28-29]。浆细胞在免疫记忆中发挥作用, 并在自身免疫性疾病中发挥作用, 其能够分泌抗体长达数年甚至一生。IgA1 是 IgA 肾病起始和进展的基础, 而半乳糖缺陷型 IgA1 (Gd-IgA1) 来源于黏膜中的致敏浆细胞, 阻止 IgA1 和抗 Gd-IgA1 抗体的产生, 可减少免疫复合物沉积、炎症和组织损伤, 从而保护 IgA 肾病患者的肾功能^[30]。M 巨噬细胞与炎症的下调、组织碎片和凋亡小体的消除、组织重塑及纤维化有关。M2 巨噬细胞可以分为 M2a、M2b、M2c 这 3 个亚群^[31]。HU 等^[32]研究表明, M2a 巨噬细胞与 IgA 肾病患者的血清肌酐、蛋白尿呈正相关。而 M2b 和 M2c 巨噬细胞的浸润与这些临床参数无关, 因此可以推测 M2a 巨噬细胞可能会加重 IgA 肾病的进展。

本研究存在一定的局限性。首先, 所用的基因表

达数据主要来自芯片平台, 部分筛选出的基因仅有动物实验结果支持, 缺乏充分的临床验证。其次, 对于部分核心基因的具体功能机制 (例如 ETNK2 在 IgA 肾病中的作用), 仍需要通过大规模、前瞻性研究及实验室机制验证进一步明确。此外, 本研究所使用的数据主要来源于瑞典和美国样本, 在其他人群中的适用性与参考价值尚需谨慎评估。为此, 应加强多中心、跨区域临床样本的验证。最后, 结合分子生物学实验深入解析核心基因在信号传递及免疫调控中的作用机制, 将为 IgA 肾病的早期诊断和精准治疗提供坚实的理论依据与实践指导。

总之, 本研究不仅通过机器学习筛选出具有较高诊断效能的 6 个基因, 还揭示了免疫细胞在 IgA 肾病中的分布异常, 进一步强调了 DUSP1 等基因在疾病进程中的潜在作用。这些发现为 IgA 肾病的分子机制研究提供了新的视角, 同时也为未来的临床转化和个体化治疗奠定了基础。

参考文献

[1] EL KAROUI K, FERVENZA F C, DE VRIESE A S. Treatment of IgA nephropathy: a rapidly evolving field [J]. J Am Soc Nephrol, 2024, 35(1): 103-116.

[2] ZHAO C, ZHANG M, ZHAO L, et al. From genomic insights to clinical hope: targeting NEU1 in IgA nephropathy [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 132(1): 112051.

[3] DANIELI M G, BRUNETTO S, GAMMERI L, et al. Machine learning application in autoimmune diseases: State of art and future perspectives [J]. Autoimmun Rev, 2024, 23(2): 103496.

[4] VIVAS A J, BOUMEDIENE S, TOBON G J. Predicting autoimmune diseases: a comprehensive review of classic biomarkers and advances in artificial intelligence [J]. Autoimmun Rev, 2024, 23(9): 103611.

[5] TANG C, CHEN P, XU L L, et al. Circulating proteins and IgA nephropathy: a multi-ancestry proteome-wide mendelian randomization study [J]. J Am Soc Nephrol, 2024, 35(8): 1045-1057.

[6] LIU P, LASSEN E, NAIR V, et al. Transcriptomic and proteomic profiling provides insight into mesangial cell function in IgA nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(10): 2961-2972.

[7] GUO F, ZHANG W, SU J, et al. Prediction of drug positioning for Quan-Du-Zhong capsules against hypertensive nephropathy based on the robustness of disease network [J]. Front Pharmacol, 2019, 10(1): 49.

[8] RAJASEKARAN A, JULIAN B A, RIZK D V. IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease [J]. Am J Med Sci, 2021, 361(2): 176-194.

- [9] 曹楚江,蔡红兵,阳华英,等. 血清可溶性 Klotho 蛋白、肌腱蛋白-C 与 IgA 肾病患者病情严重程度及氧化应激的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2024,45(4):430-434.
- [10] SELVASKANDAN H, BARRATT J, CHEUNG C K. Novel treatment paradigms: primary IgA nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*,2024,9(2):203-213.
- [11] ZHANG Y M, ZHANG H. Update on treatment of immunoglobulin A nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018,23 (Suppl 4):S62-S67.
- [12] LI M, YU X Q. Genetic determinants of IgA nephropathy: eastern perspective[J]. *Semin Nephrol*,2018,38(5): 455-460.
- [13] ZENG H, WANG L, LI J, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals distinct immune cell subsets and signaling pathways in IgA nephropathy[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11 (1):203.
- [14] SHI L, ZHA H, PAN Z, et al. DUSP1 protects against ischemic acute kidney injury through stabilizing mtDNA via interaction with JNK[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (11):724.
- [15] HU Y, ZHAN F, WANG Y, et al. The Ninj1/Dusp1 axis contributes to liver ischemia reperfusion injury by regulating macrophage activation and neutrophil infiltration[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*,2023,15(5):1071-1084.
- [16] JIN Q, LI R, HU N, et al. DUSP1 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing the Mff-required mitochondrial fission and Bnip3-related mitophagy via the JNK pathways[J]. *Redox Biol*,2018,14(1):576-587.
- [17] XU P, ZHANG G, SHA L, et al. DUSP1 alleviates cerebral ischaemia reperfusion injury via inactivating JNK-Mff pathways and repressing mitochondrial fission[J]. *Life Sci*,2018,210(1):251-262.
- [18] SHENG J, LI H, DAI Q, et al. DUSP1 recuses diabetic nephropathy via repressing JNK-Mff-mitochondrial fission pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (3): 3043-3057.
- [19] JIANPING W, WEI X, LI J, et al. Identifying DUSP-1 and FOSB as hub genes in immunoglobulin A nephropathy by WGCNA and DEG screening and validation[J]. *PeerJ*,2022,10(1):e13725.
- [20] CHU J, QIAN X X, ZHANG X M, et al. ETNK2 low-expression predicts poor prognosis in renal cell carcinoma with immunosuppressive tumor microenvironment[J]. *J Oncol*,2023,2023:1743357.
- [21] GUAN Y, CHEN X, WU M, et al. The phosphatidylethanolamine biosynthesis pathway provides a new target for cancer chemotherapy[J]. *J Hepatol*,2020,72(4):746-760.
- [22] ZHENG D, JIN L, CHEN B, et al. The ETNK2 gene promotes progression of papillary thyroid carcinoma through the HIPPO pathway[J]. *J Cancer*,2022,13(2):508-516.
- [23] MIWA T, KANDA M, SHIMIZU D, et al. Hepatic metastasis of gastric cancer is associated with enhanced expression of ethanolamine kinase 2 via the p53-Bcl-2 intrinsic apoptosis pathway[J]. *Br J Cancer*,2021,124(8): 1449-1460.
- [24] PANAGOPOULOS I, LOBMAIER I, GORUNOVA L, et al. Fusion of the genes WWTR1 and FOSB in pseudomyogenic hemangioendothelioma[J]. *Cancer Genomics Proteomics*,2019,16(4):293-298.
- [25] ZHOU X, WANG N, ZHANG Y, et al. Expression of CCL2, FOS, and JUN may help to distinguish patients with IgA nephropathy from healthy controls[J]. *Front Physiol*,2022,13(1):840890.
- [26] LIAO Y, WANG Z, WANG L, et al. MicroRNA-27a-3p directly targets FosB to regulate cell proliferation, apoptosis, and inflammation responses in immunoglobulin a nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(4):1124-1130.
- [27] LIU H, DAI L, LIU J, et al. Establishment and validation of diagnostic model in immunoglobulin A nephropathy based on weighted gene co-expression network analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*,2024,103(48):e39930.
- [28] 林洁珊,胡文学,郝文科,等. IgA 肾病患者肾组织树突状细胞和 M2 巨噬细胞的数目与分布与临床病理的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*,2019,35(11):809-815.
- [29] ZHENG N, WANG B, FAN J, et al. Increased abundance of plasmacytoid dendritic cells and interferon-alpha induces plasma cell differentiation in patients of IgA nephropathy[J]. *Mediators Inflamm*,2017,2017:4532409.
- [30] MAIXNEROVA D, EL MEHDI D, RIZK D V, et al. New treatment strategies for IgA nephropathy: targeting plasma cells as the main source of pathogenic antibodies[J]. *J Clin Med*,2022,11(10):2810.
- [31] ZENG J, ZHANG Y, HUANG C. Macrophages polarization in renal inflammation and fibrosis animal models (review)[J]. *Mol Med Rep*,2024,29(2):29.
- [32] HU W, LIN J, LIAN X, et al. M2a and M2b macrophages predominate in kidney tissues and M2 subpopulations were associated with the severity of disease of IgAN patients[J]. *Clin Immunol*,2019,205(1):8-15.

(收稿日期:2025-03-02 修回日期:2025-07-20)