

[文章编号] 1671-587X(2025)05-1281-12

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250515

FOSB在IgA肾病及其他常见肾脏病肾组织中的表达特征

梁 鱼¹, 于金宇², 许钟镐¹, 王婉宁¹

(1. 吉林大学第一医院肾病内科, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学第一医院泌尿外科, 吉林 长春 130021)

[摘要] **目的:** 评估FBJ鼠科骨肉瘤病毒癌基因同源物B (*FOSB*) 基因在免疫球蛋白A肾病(IgAN)和常见慢性肾脏病(CKD)中的表达特征, 探讨其作为潜在关键候选基因或生物标志物的价值。**方法:** 从基因表达综合数据库(GEO)中下载IgAN、糖尿病肾病(DKD)、膜性肾病(MN)和微小病变肾病(MCD)肾小球样本的RNA测序数据集。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归、随机森林(RF)和支持向量机(SVM)机器学习方法筛选相应CKD的特征基因。对IgAN的特征基因进行基因本体论(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。采用pROC包绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估特征基因对IgAN的诊断效能, 并筛选诊断效能最高的基因进行基因集富集分析(GSEA), 分析其与IgAN核心免疫细胞浸润的相关性。基于Nephroseq v5平台分析肾组织中*FOSB*表达水平与肾功能的关系。收集IgAN、DKD、MN和MCD患者肾脏组织标本各5例及5例癌旁正常肾组织标本(对照组), 采用免疫组织化学染色法检测各组肾组织中*FOSB*蛋白表达水平。**结果:** 共筛选出110个IgAN肾小球差异表达基因(DEGs), 其中*FOSB*、*NR4A2*和*DUSP1*为特征基因。IgAN组*FOSB* mRNA表达水平明显低于健康对照组($P<0.05$)。GO功能富集分析, IgAN特征基因主要富集于多巴胺生物合成、中脑多巴胺能神经元分化、肽基丝氨酸/苏氨酸去磷酸化及对皮质酮的反应等生物过程。KEGG信号通路富集分析, IgAN特征基因主要富集于可卡因成瘾、安非他命成瘾、白细胞介素17(IL-17)信号通路、醛固酮合成与分泌和5-羟色胺能突触等信号通路。ROC曲线分析, *FOSB*对IgAN具有良好的诊断效能。GSEA分析, *FOSB*高表达组中, DEGs在精氨酸和脯氨酸代谢、丁酸代谢、成红细胞白血病病毒癌基因同源物(ERBB)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和果糖及甘露糖代谢等通路显著富集; *FOSB*低表达组中, DEGs在同种异体移植排斥反应、细胞外基质受体相互作用和1型糖尿病等通路显著富集。免疫细胞浸润分析, 自然杀伤细胞、中性粒细胞和M1型巨噬细胞是IgAN的核心免疫细胞, 且*FOSB*表达与中性粒细胞浸润呈正相关关系($r=0.42$, $P<0.05$)。免疫组织化学检测, 与对照组比较, IgAN、DKD、MN和MCD组患者肾小球组织中*FOSB*蛋白表达水平均明显降低($P<0.05$)。**结论:** *FOSB*基因在IgAN、DKD、MN和MCD患者肾小球组织中呈低表达, 其可能是IgAN潜在的生物标志物。

[关键词] FBJ鼠科骨肉瘤病毒癌基因同源物B; 免疫球蛋白A肾病; 生物信息学; 免疫组织化学; 慢性肾脏病; 候选基因

[中图分类号] R692.6 **[文献标志码]** A

[收稿日期] 2024-11-15 [录用日期] 2025-01-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82000688); 吉林省科技厅自然科学基金项目(20210101339JC)

[作者简介] 梁 鱼(2000—), 女, 内蒙古自治区包头市人, 在读硕士研究生, 主要从事糖尿病肾病等慢性肾脏病发病机制等方面的研究。

[通信作者] 王婉宁, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师(E-mail: wwn@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

Expression characteristics of *FOSB* in kidney tissue from IgA nephropathy and other common kidney diseases

LIANG Yu¹, YU Jinyu², XU Zhonggao¹, WANG Wanning¹

(1. Department of Nephrology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Department of Urology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT **Objective:** To evaluate the expression characteristics of the FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B (*FOSB*) gene in immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and common chronic kidney diseases (CKDs), and to determine its value as a potential key candidate gene or biomarker. **Methods:** The RNA sequencing datasets for IgAN, diabetic kidney disease (DKD), membranous nephropathy (MN), and minimal change disease (MCD) glomerular samples were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. The feature genes for CKD were identified using machine learning methods including least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression, random forest (RF), and support vector machine (SVM). Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway enrichment analyses were performed on the identified IgAN feature genes. The “pROC” package was used to plot the receiver operating characteristic (ROC) curves to evaluate the diagnostic efficacy of IgAN feature genes. The gene with the highest diagnostic value was selected for Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) and correlation analysis with core immune cells in IgAN. Clinical correlation analysis between the *FOSB* expression level in kidney tissue and renal function was performed using the Nephroseq v5 platform. Kidney tissue samples were collected from 5 cases of IgAN patients, DKD patients, MCD patients, and MN patients, respectively, along with 5 samples of adjacent normal kidney tissues (control group). Immunohistochemistry staining method was used to detect the expression levels of *FOSB* protein in tissue samples in various groups. **Results:** A total of 110 differentially expressed genes (DEGs) were identified in IgAN glomeruli, among which *FOSB*, *NR4A2*, and *DUSP1* were identified as the feature genes. Compared with control group, the expression level of *FOSB* mRNA in IgAN group was significantly decreased ($P < 0.05$). The GO functional enrichment analysis results revealed that these IgAN feature genes were primarily enriched in biological processes related to dopamine biosynthesis, midbrain dopaminergic neuron differentiation, peptidyl-serine/threonine dephosphorylation, and response to corticosterone. The KEGG signaling pathway enrichment analysis results showed that the DEGs were significantly enriched in cocaine addiction, amphetamine addiction, interleukin 17 (IL-17) signaling pathway, aldosterone synthesis and secretion, and serotonergic synapse. The ROC curve analysis results demonstrated that *FOSB* showed high diagnostic accuracy for IgAN. GSEA analysis revealed that arginine and proline metabolism, butyrate metabolism, erythroblastic leukemia viral oncogene homolog (ERBB) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, and fructose and mannose metabolism pathways were enriched in *FOSB* high-expression group, while allograft rejection, extracellular matrix receptor interaction, and type 1 diabetes pathways were significantly enriched in *FOSB* low-expression group. The immune cell infiltration analysis results identified natural killer cells, neutrophils, and M1 macrophages as core immune cells in IgAN, and the expression of *FOSB* gene was positively correlated with neutrophil infiltration ($r = 0.42$, $P < 0.05$). The immunohistochemistry analysis results demonstrated that compared with control group, the expression level of *FOSB* protein in glomeruli of the patients in IgAN, DKD, MN, and MCD groups were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expressions of *FOSB* gene in the glomeruli tissue of IgAN, DKD, MN, and MCD patients were decreased, suggesting *FOSB* may represent a potential biomarker for IgAN.

KEYWORDS FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B; Immunoglobulin A nephropathy; Bioinformatics analysis; Immunohistochemistry; Chronic kidney disease; Candidate gene

改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 将慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 定义为任何潜在原因导致的肾脏结构或功能异常, 持续超过3个月且对健康产生影响^[1-2]。目前CKD的发病率持续上升, 而现有治疗手段存在一定局限性, 因此探讨CKD发生发展机制和开发新的治疗手段, 对于改善患者的生活质量并延缓疾病进展有重要意义。中国中青年人群中, 免疫球蛋白A肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)是最常见的CKD之一, 其预后较差, 中位肾脏生存期仅约11年, 约60%的患者最终进展至终末期肾衰竭, 且大多数患者在10~15年内即发展为肾衰竭, 平均发病年龄为48岁^[3-4]。研究^[5]显示: IgAN是由自身免疫应答异常的糖基化IgA抗体引发, 目前诊断及评估IgAN预后的“金标准”仍为肾脏活检病理, 肾活检存在禁忌证、不良事件的风险, 且无法有效监测疾病的长期肾脏进展。因此, 当前临床面临的主要挑战是缺乏可靠的生物标志物, 以揭示IgAN发生发展的潜在机制、准确区分IgAN疾病活动状态与慢性病程, 并实现预后的精准评估。

FBJ鼠科骨肉瘤病毒癌基因同源物B (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B, *FOSB*) 基因是FBJ鼠科骨肉瘤病毒癌基因同源物 (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog, *FOS*) 基因家族的成员, 其编码蛋白质可与JUN家族成员二聚化形成转录因子复合物激活蛋白1 (activator protein-1, AP-1), 在细胞增殖、分化、凋亡、炎症和肿瘤进展中发挥作用^[6-7]。研究^[8]显示: *FOSB*在胶质瘤组织中呈高表达, 可通过促进细胞增殖和迁移及抑制凋亡来促进胶质瘤发展。此外, 该基因通过替代剪接产生的*FOS*家族转录因子稳定变体 δ FosB, 同样参与成瘾行为的调控作用^[8]。随着高通量测序技术及生物信息学分析的飞速发展, 采用生物信息分析挖掘潜在生物标志物并推测其功能已成为可能。既往研究^[10-11]已发现*FOSB*在多种肾脏病状态下表达异常, 但这些研究多集中于单一疾病或初步关联分析, 对于*FOSB*在不同CKD类型, 特别是IgAN中, 其表达特征、作用机制及其在疾病间可能存在的共性和差异仍缺乏系统性探讨。本研究旨在揭示*FOSB*作为IgAN进展

标志物的潜力, 并探讨其在糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD)、膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 和微小病变肾病 (minimal change disease, MCD) 等常见肾脏疾病中的潜在应用价值。

1 资料与方法

1.1 数据获取和处理 本研究从基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 中下载针对IgAN肾小球样本的3个RNA测序 (RNA sequencing, RNA-seq) 数据集, 其中2个作为训练集, 1个作为验证集。每个数据集均包含健康对照组和IgAN组样本信息。根据各平台的注释信息, 将所有探针ID转换为对应基因符号。排除匹配多个基因的探针, 并计算同一基因的多个探针表达量平均值作为该基因表达值。对未归一化数据集进行 \log_2 转换, 并使用R语言limma包进行校正和标准化处理。利用R语言sva包进行批次校正, 以消除批次效应; 使用ggplot2包绘制主成分分析 (principal component analysis, PCA) 图, 验证批次校正效果, 确保数据一致性和可比性。

1.2 IgAN差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 筛选和富集分析 使用训练集批次校正后的数据进行差异表达分析, 计算差异倍数 (fold change, FC), 以 $|\log_2FC| > 1$ 且校正后 $P < 0.05$ 为条件, 筛选训练集数据中健康对照组和IgAN组间的DEGs。通过最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归、随机森林 (random forest, RF) 和支持向量机 (support vector machine, SVM) 机器学习算法识别IgAN特征基因, 并用VennDiagram包绘制韦恩图以展示3种算法筛选的重叠基因, 将其作为与IgAN有密切关联的特征基因。使用R语言limma包和ggpubr包统计并可视化IgAN特征基因在训练集对照组和IgAN组肾小球组织中的表达水平。

为揭示IgAN特征基因潜在功能, 对DEGs进一步开展富集分析。使用org.Hs.eg.db包将基因符号转换后, 使用clusterProfiler包进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and

Genomes, KEGG) 信号通路和基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能注释富集分析。GO分析包括生物过程、细胞组分和分子功能。以校正后 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用R语言 `enrichplot` 包 `cnetplot` 函数绘制基因注释和富集通路之间的网络关系图。

1.3 IgAN特征基因的预测效能分析 利用R语言 `pROC` 包绘制 IgAN 特征基因的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 以 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 值代表特征基因的预测效能, 并选择 AUC 值最高的基因, 在验证集中验证其诊断准确性。

1.4 IgAN高表达组和低表达组DEGs富集分析 根据目标基因在肾小球表达水平中位值, 将训练集内 IgAN 肾小球样本分为高表达组和低表达组。采用分子特征数据库 MSigDB 中 “c2. cp. kegg. Hs. symbols. gmt” 基因集对 2 组 DEGs 进行基因集富集分析 (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 IgAN免疫细胞分析 使用 CIBERSORT 算法评估 IgAN 组和健康对照组肾小球样本中 22 种免疫细胞的相对浸润水平。使用R语言 `vioplot` 包可视化 2 组间差异免疫细胞, 并使用 LASSO 回归筛选 IgAN 特征免疫细胞。利用韦恩图筛选 IgAN 特征免疫细胞与差异免疫细胞的交集, 识别 IgAN 核心免疫细胞。使用 Spearman 相关分析和 `ggplot2` 包评估特征基因与核心免疫细胞的相关性。

1.6 DKD、MCD和MN特征基因筛选及基因表达水平比较 按照“1.1”中方法, 从 GEO 数据库分别获取包含 DKD、MCD 和 MN 患者与健康对照组研究对象肾小球组织样本数据集, 并筛选特征基因。采用 Wilcoxon 秩和检验分析 IgAN 特征基因在 DKD、MCD 和 MN 及健康对照组肾小球中表达水平, 使用小提琴图和箱线图进行结果可视化。

1.7 FOSB基因表达与DKD患者肾功能的相关性分析 Nephroseq v5 数据库 (<http://v5.nephroseq.org>) 是一个综合信息平台, 用于评估肾脏疾病基因 mRNA 水平与肾脏疾病临床特征之间的相关性。利用 Nephroseq v5 数据库分析特征基因 *FOSB* 表达水平与 DKD 患者肾功能指标的相关性。

1.8 临床资料 选取 2021 年 1 月—2022 年 12 月在本院就诊行肾穿刺活检明确诊断为 IgAN、DKD、MCD 和 MN 的 18~70 岁患者的肾脏组织标本各

5 例, 同时收集癌旁正常肾组织标本 5 例。纳入标准为组织标本肾小球数目 ≥ 10 个。本研究方案经吉林大学第一医院伦理委员会批准。

1.9 主要试剂和仪器 兔抗人 FOSB 单克隆抗体购自英国 Abcam 公司, 磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 购自武汉普诺赛生命科技有限公司, 二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 购自上海碧云天生物技术有限公司。切片机 (型号: EM UC7) 购自上海徠卡仪器有限公司, 倒置荧光显微镜 (型号: IX73) 购自日本奥林巴斯公司。

1.10 免疫组织化学染色法检测 IgAN、DKD、MCD 和 MN 患者肾组织中 FOSB 蛋白表达水平

将收集的肾脏组织标本经 10% 甲醛于室温固定 24 h 后, 常规梯度乙醇脱水、二甲苯透明处理。透明后的组织用石蜡包埋, 冷却凝固后, 用切片机将石蜡包埋组织切成 4 μm 厚的连续切片。切片经二甲苯脱蜡 2 次, 每次 10 min, 随后按梯度乙醇依次水化。使用 PBS 缓冲液冲洗, 微波修复。切片置于 3% 过氧化氢溶液中孵育 15 min, PBS 缓冲液洗涤 3 次, 每次 5 min。置于 5% 血清蛋白中, 室温下封闭 40 min 后, 加入抗 FOSB 一抗 (1:500), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。复温后用 PBS 缓冲液清洗 3 次, 每次 5 min。加入带有辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 60 min。DAB 显色 44 min 后, 用蒸馏水冲洗终止显色, 苏木素复染细胞核后水洗。然后进行脱水、二甲苯透明处理, 最终使用中性的树胶封片剂封片。对照组使用 PBS 缓冲液代替一抗处理。

每例组织标本切取 5 张切片, 每张切片采集 10 个视野图像。采用染色强度评分法分析免疫组织化学结果, 使用 Image J 软件定量评估各标本肾小球和肾小管染色的相对光密度值, 以平均相对光密度值代表各样本 FOSB 蛋白表达水平。

1.11 统计学分析 采用 GraphPad Prism 10.1.2 统计软件进行统计学分析。各样本肾小球和肾小管平均相对光密度值符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间样本均数比较采用两独立样本 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IgAN、DKD、MCD和MN的GEO数据集 通过对 GEO 公共数据库筛选, 本研究共纳入了 12 个肾小球组织 RNA-seq 数据集, 涵盖 IgAN、DKD、

MCD和MN 4种疾病。每种疾病均包含2个训练集和1个独立验证集,所有数据集均包含疾病组及健康对照组样本信息。见表1。

2.2 IgAN的DEGs筛选和富集分析 IgAN训练集内,IgAN组与健康对照组之间共筛选出110个DEGs,其中23个DEGs上调,87个DEGs下调。见图1。LASSO回归、RF与SVM 3种机器学习方法分别筛选出18、9和24个IgAN特征基因,韦恩图显示交集基因为*FOSB*、*NR4A2*和*DUSP1*。与健康对照组比较,IgAN组肾小球中*FOSB*、*NR4A2*和

*DUSP1*基因表达均明显降低($P<0.001$)。GO功能富集分析结果显示:*FOSB*、*NR4A2*和*DUSP1*参与多巴胺能神经元的发育和分化过程,并通过调节肽基脱磷酸化等过程来影响神经元的活性和功能,揭示其与多巴胺生物合成过程、中脑多巴胺能神经元分化等关键生物学过程之间有关联。KEGG信号通路分析结果显示:*FOSB*、*NR4A2*和*DUSP1*参与可卡因成瘾、安非他命成瘾、白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)信号通路、醛固酮合成与分泌和5-羟色胺能突触等信号通路。见图2。

表1 IgAN、DKD、MCD和MN的GEO数据集
Tab. 1 GEO datasets for IgAN,DKD,MCD,and MN

Group	IgAN			DKD		
	Training set	Validation set		Training set	Validation set	
Dataset	GSE93798	GSE104948 (GPL24120)	GSE99340 (GPL19184)	GSE30528	GSE96804	GSE30122
Healthy control samples	22	2	8	13	20	26
Disease samples	20	27	26	9	41	9
Group	MCD			MN		
	Training set	Validation set		Training set	Validation set	
Dataset	GSE99339 (GPL19184)	GSE104948 (GPL22945)	GSE47183 (GPL14633)	GSE115857	GSE108113	GSE99339 (GPL19184)
Healthy control samples	8	18	14	7	6	8
Disease samples	8	5	10	11	44	21

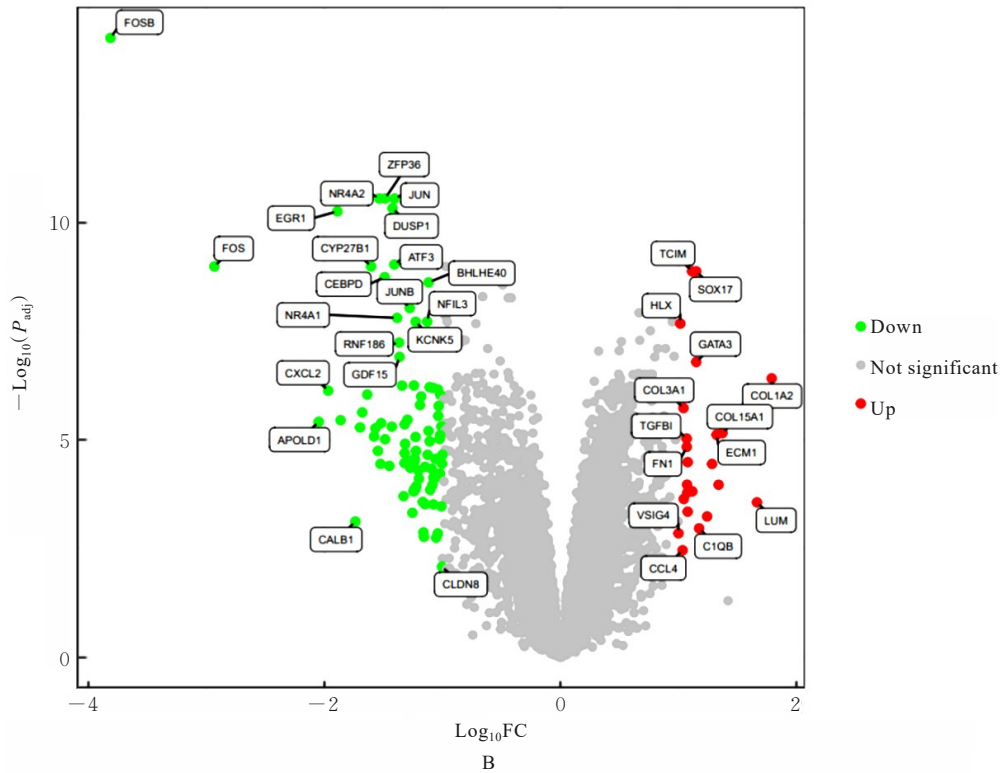
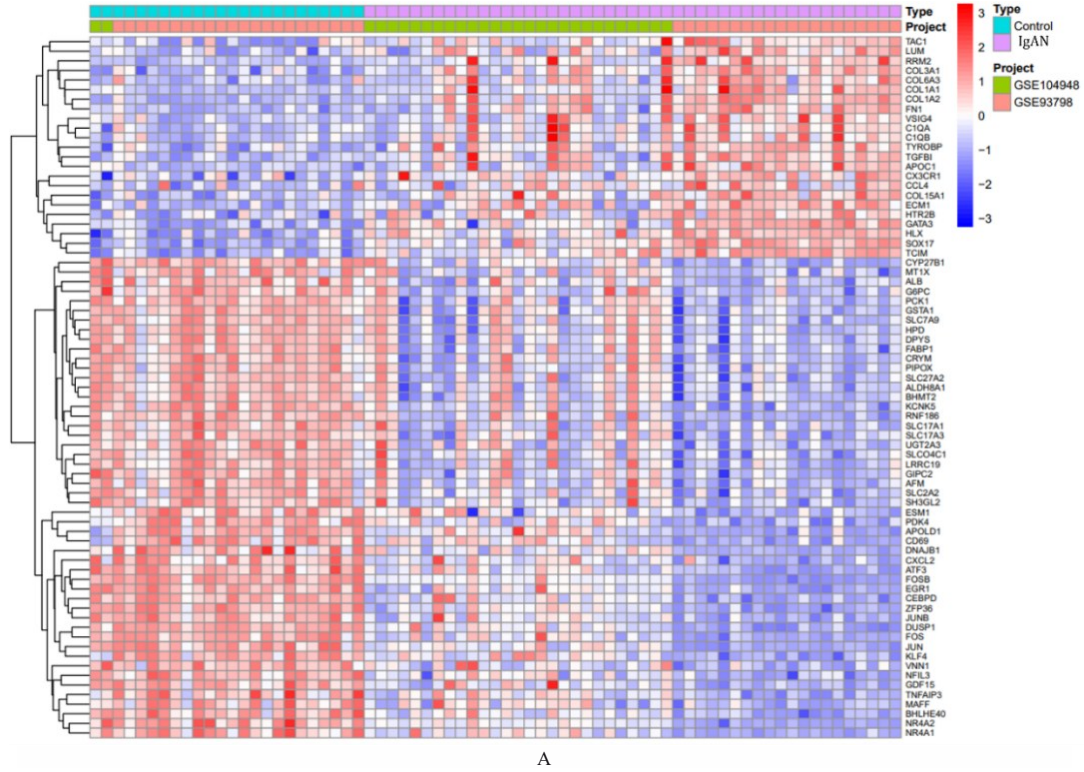
2.3 IgAN特征基因诊断效能评估 绘制*FOSB*、*NR4A2*和*DUSP1*的ROC曲线,结果显示:与*NR4A2*和*DUSP1*比较,*FOSB*的AUC值最大,表明其对IgAN具有较好的诊断效能。见图3。在验证集进一步验证*FOSB*、*NR4A2*和*DUSP1*在肾小球组织中的差异表达情况及诊断效能,结果与训练集一致,并且均有统计学意义。因此,*FOSB*被作为后续研究的特征基因,其可能是IgAN的潜在标志物。见图4。

2.4 GSEA富集分析 GSEA分析结果显示:*FOSB*高表达组中,DEGs显著富集于精氨酸和脯氨酸代谢、丁酸代谢、成红细胞白血病病毒癌基因同源物(erythroblastic leukemia viral oncogene homolog, ERBB)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和丙酸代谢途径等通路;*FOSB*低表达组中,DEGs显著富集于移植物抗宿主病和1型糖尿病等途径。见图5。

2.5 免疫细胞浸润情况和IgAN核心免疫细胞 免疫细胞浸润分析结果显示:与健康对照组比

较,IgAN组患者肾小球组织中活化自然杀伤细胞、M1型巨噬细胞和未成熟树突状细胞浸润水平明显升高($P<0.05$),静息自然杀伤细胞、成熟树突状细胞和中性粒细胞的浸润水平明显下降($P<0.05$)。将其与LASSO回归筛选的IgAN特征的6种免疫细胞,即初始B细胞、活化CD4+记忆T细胞、自然杀伤细胞、M1型巨噬细胞与M2型巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞,进行批次校正后取交集,筛选得到IgAN核心免疫细胞为自然杀伤细胞、中性粒细胞和M1型巨噬细胞。相关性分析显示:*FOSB*与中性粒细胞浸润程度呈明显正相关关系($r=0.42$, $P<0.05$)。见图6和7。

2.6 DKD、MCD和MN中特征基因筛选和差异表达 采用上述相同方法分析3种疾病特征基因,结果显示:DKD的特征基因为*DUSP1*,MCD的特征基因为*NFIL3*、*CEBPB*和*ATF3*;MN的特征基因为*CSRNP1*、*SNORA72*、*KCTD12*、*FAM110A*、*FOSB*、*C9orf16*、*TSPYL2*、*ELF4*、*NFKBIZ*、*PPP1R3C*和*NRGN*。ROC曲线分析结果显示:



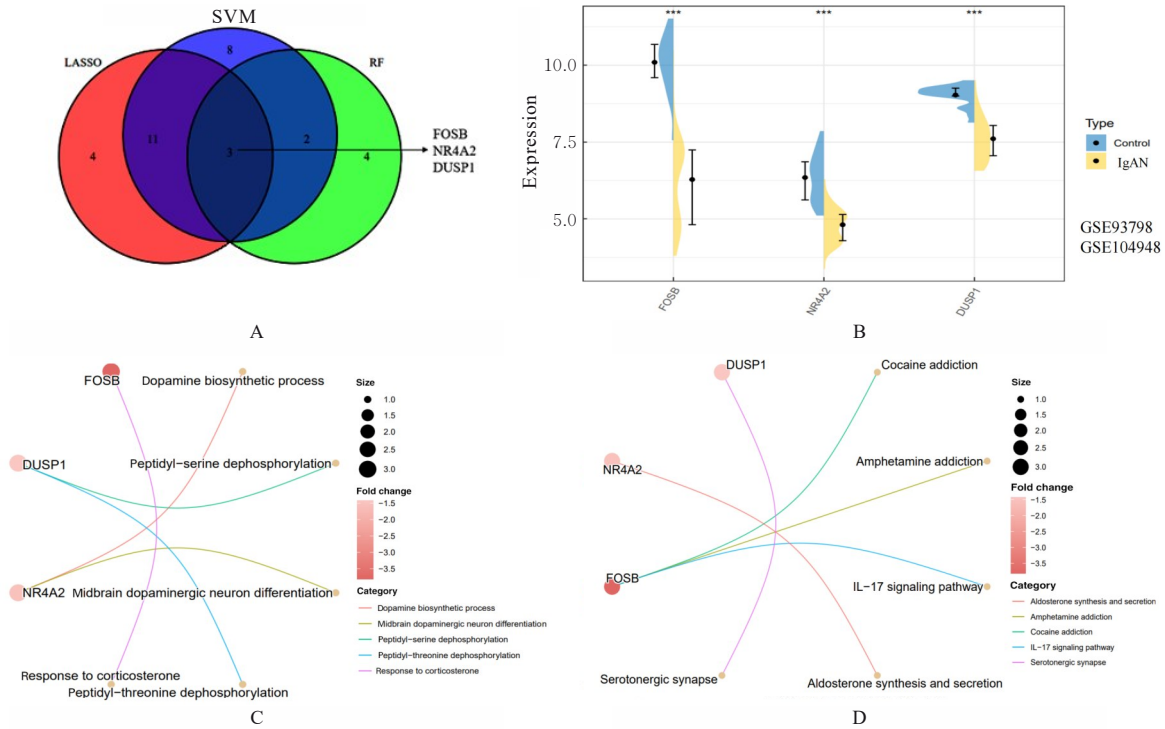
A: Volcano plot; B: Heatmap.

图1 IgAN组与健康对照组肾小球组织中DEGs筛选

Fig. 1 Screening of DEGs in glomerular tissue in IgAN group and healthy control group

KCTD12、*PPP1R3C*和*FOSB*在MN的验证集与训练集均展现出良好的诊断效能。见图8和9。差

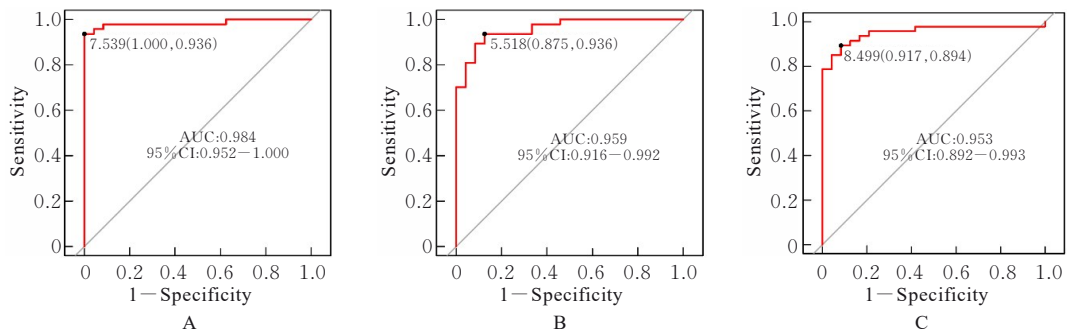
异分析结果显示：与健康对照组比较，DKD、MCD和MN组肾小球组织中*FOSB* mRNA表达水平均



A: Venn diagram of feature genes (SVM:Support vector machine, LASSO:Least absolute shrinkage and selection operator, RF:Random forest); B: Violin plot of expression levels of feature genes in IgAN training set ($*P < 0.001$ compared with healthy control group); C: GO functional enrichment analysis cnet plot; D: KEGG signaling pathway enrichment analysis cnet plot.

图 2 IgAN 特征基因表达水平及 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析网络关系图

Fig. 2 IgAN feature gene expression levels and GO functional and KEGG signaling pathway enrichment analysis network relationships



A: *FOSB*; B: *NR4A2*; C: *DUSP1*.

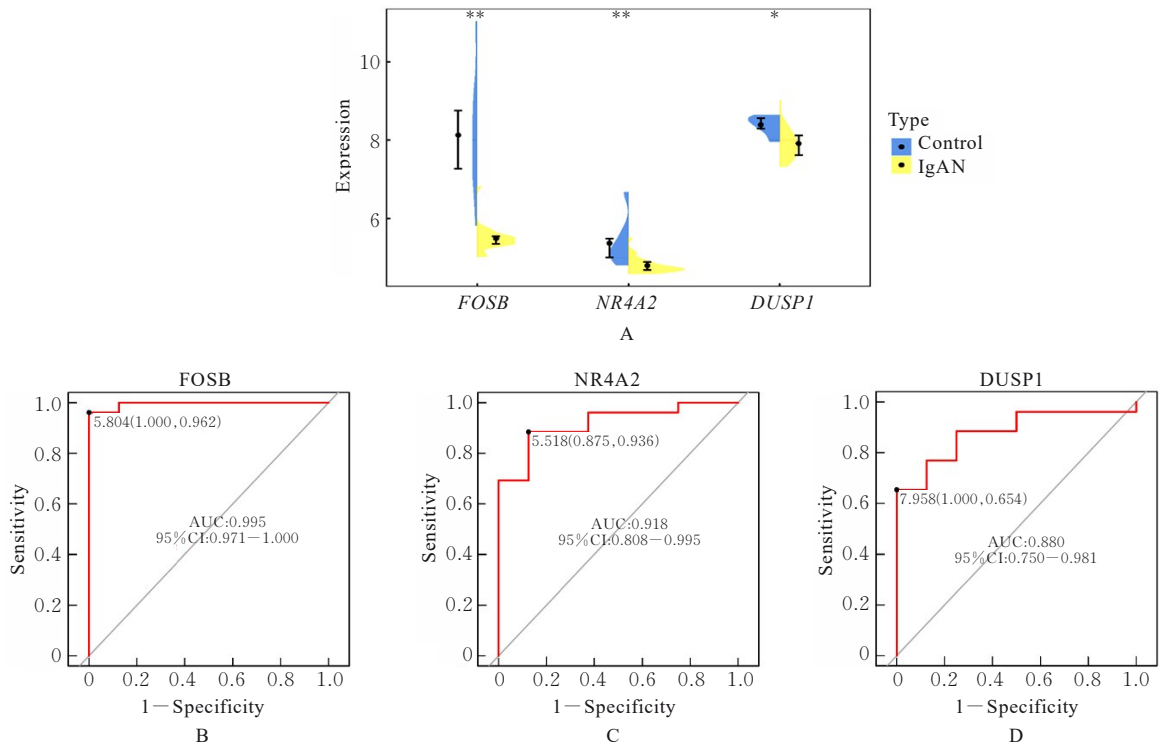
图 3 训练集 IgAN 特征基因的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curves of IgAN feature genes in training set

明显降低 ($P < 0.05$)。见图 10。

2.7 *FOSB* 基因表达与 DKD 患者肾功能的相关性 为探讨 *FOSB* 基因的临床价值, 筛选得到 1 个包含 10 例 DKD 患者肾组织样本的基因表达数据集^[11] 进行分析, 结果显示: *FOSB* 表达与肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 呈正相关关系 ($r = 0.913$, $P < 0.01$), 提示 *FOSB* 基因高表达可能与 DKD 患者肾功能保护作用有关联。见图 11。

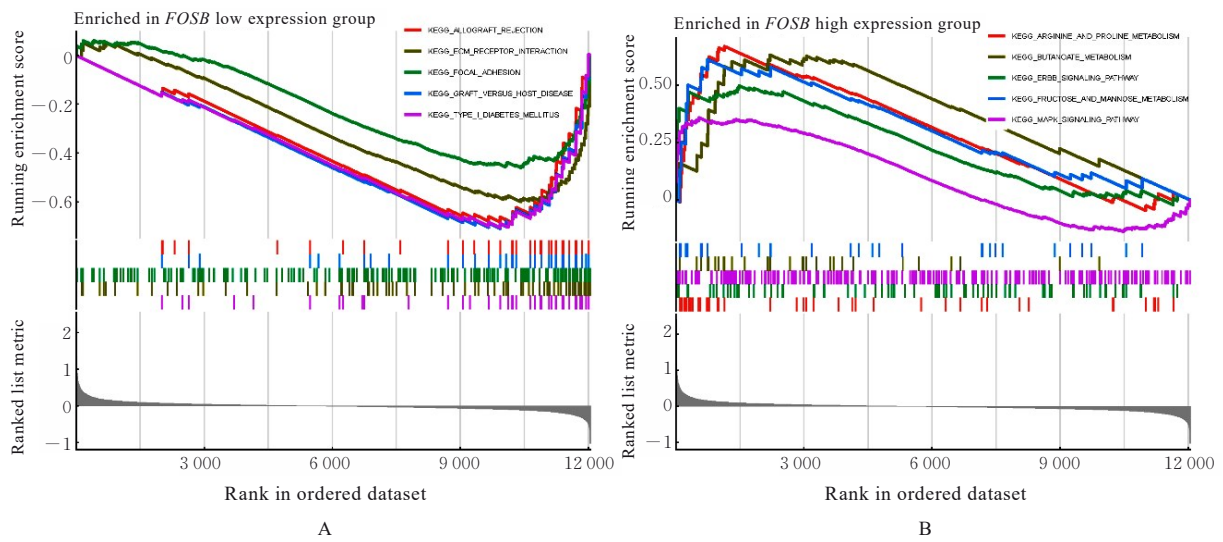
2.8 IgAN、MN、MCD 和 DKD 患者肾组织中 *FOSB* 蛋白表达水平 免疫组织化学检测结果显示: 与对照组比较, IgAN、MN 和 DKD 组患者肾小球和肾间质组织中 *FOSB* 蛋白表达水平均明显降低 ($P < 0.05$), MCD 组患者肾间质组织中 *FOSB* 蛋白表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 12 和 13。



A: Violin plots (* $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ compared with control group); B-D: ROC curves.

图4 验证集IgAN特征基因表达情况及ROC曲线

Fig. 4 Expressions of IgAN feature genes and ROC curves in validation set



A: *FOSB* low expression group; B: *FOSB* high expression group.

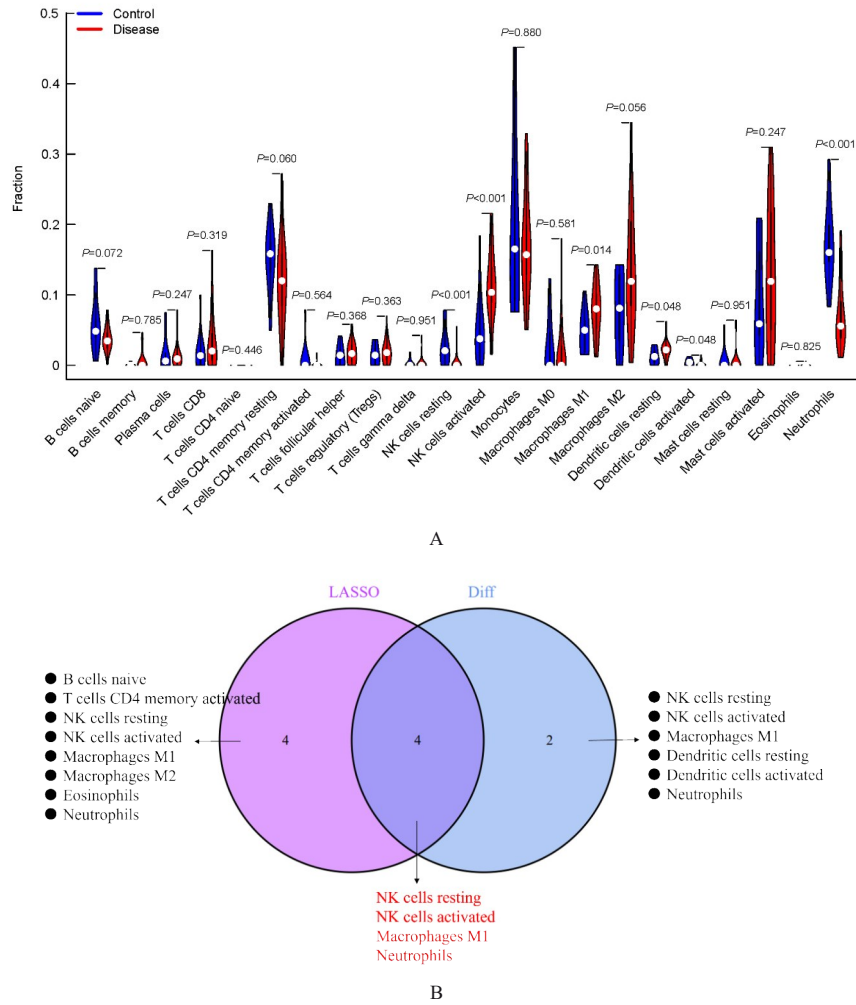
图5 *FOSB* 低和高表达组GSEA富集分析

Fig. 5 GSEA enrichment analysis of *FOSB* low and high expression groups

3 讨论

CKD已成为全球性公共卫生问题, 日益受到重视。IgAN作为一种常见CKD, 其发病机制复杂, 涉及遗传、免疫和炎症等多个因素, 在全球范

围内影响数百万患者^[12]。本研究采用高通量测序技术和生物信息学分析, 结合免疫组织化学验证, 系统探讨了*FOSB*基因在IgAN及其他CKD患者肾组织中的表达特征。



A: Immune cell infiltration differences in IgAN group and healthy control group; B: Venn diagram of IgAN core immune cells.

图6 免疫细胞浸润差异分析和核心免疫细胞鉴定

Fig. 6 Difference analysis of immune cell infiltration and identification of core immune cells

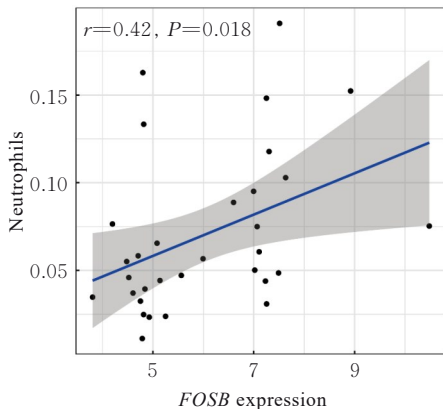
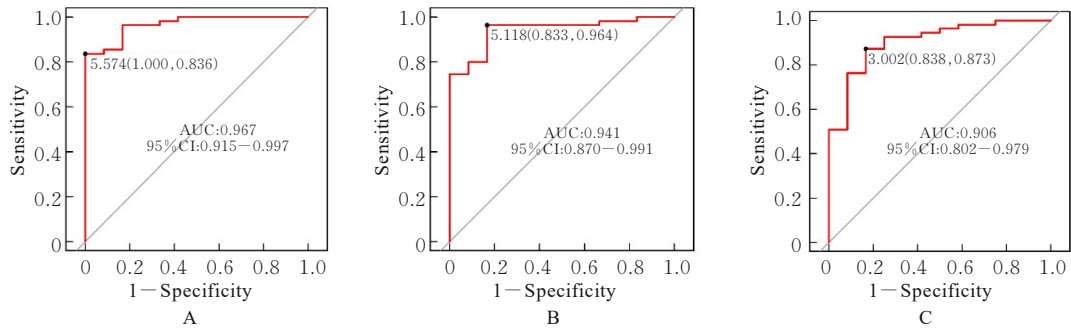


图7 *FOSB* 表达与 IgAN 核心免疫细胞的相关性分析

Fig. 7 Correlation analysis between *FOSB* expression and IgAN core immune cells

本研究通过生物信息学分析确定了 IgAN 特征基因 *FOSB*、*NR4A2* 和 *DUSP1*，这些基因在

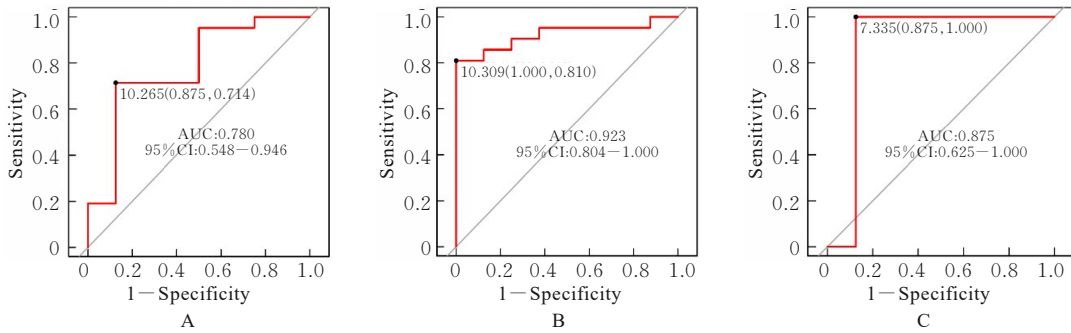
IgAN 患者肾组织中表达水平平均明显下调。ROC 曲线分析显示：*FOSB* 基因在 IgAN 诊断中具有较高诊断效能，表明其可能参与 IgAN 发病机制，并具有成为 IgAN 潜在生物标志物的价值。这一发现与既往研究^[11, 14-15]结果一致。IgAN 患者普遍存在炎症微环境，其中半乳糖缺乏 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 在肾小球系膜区沉积导致系膜细胞活化、增殖及促炎细胞因子释放是 IgAN 发病的中心环节^[16]。本研究 KEGG 信号通路富集分析和 GSEA 分析结果显示：*FOSB* 富集于 IL-17 信号通路激活，且其低表达组与 ERBB 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路等通路有关联。研究^[17]显示：IgAN 患者中 IL-17 信号通路激活会促进炎症细胞因子释放、白细胞募集及肾脏损伤。此外，IgA1



A: *KCTD12*; B: *PPP1R3C*; C: *FOSB*.

图8 训练集MN特征基因ROC曲线

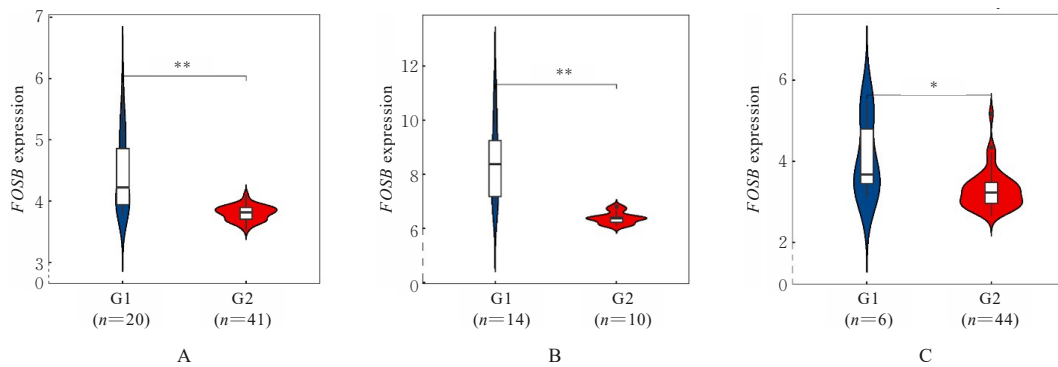
Fig. 8 ROC curves of MN feature genes in training set



A: *KCTD12*; B: *PPP1R3C*; C: *FOSB*.

图9 验证集MN特征基因ROC曲线

Fig. 9 ROC curves of MN feature genes in validation set



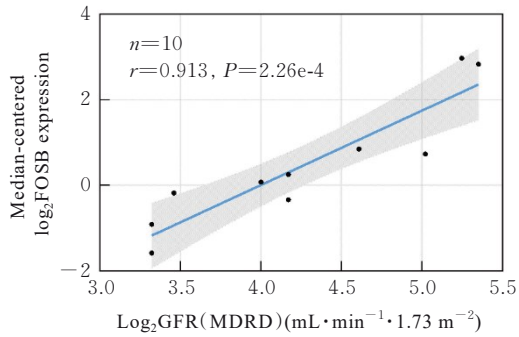
* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ compared with control group. A: DKD group; B: MCD group; C: MN group.

图10 *FOSB* mRNA在对照组和DKD、MCD及MN组肾小球组织中的表达

Fig. 10 Expression of *FOSB* mRNA in glomerular tissue in control group and DKD, MCD, and MN groups

免疫复合物激活可激活MAPK信号通路,该过程与IgAN患者肾小管损伤和炎症反应有密切关联^[18]。刘馨怡等^[19]通过网络药理学方法研究发现:ERBB信号通路是IgAN发病机制相关的重要途径之一。以上结果提示:*FOSB*下调可能通过上述通路促进细胞增殖和炎症反应,从而加剧IgAN患者肾脏损伤。

本研究免疫浸润分析结果进一步支持了上述观点,结果显示: IgAN发生的核心免疫细胞为自然杀伤细胞、中性粒细胞和M1型巨噬细胞,且*FOSB*表达与中性粒细胞浸润呈正相关关系。研究^[20]表明:中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可作为预测IgAN患者病理损害程度的炎症标志物,也是影响IgAN患者预



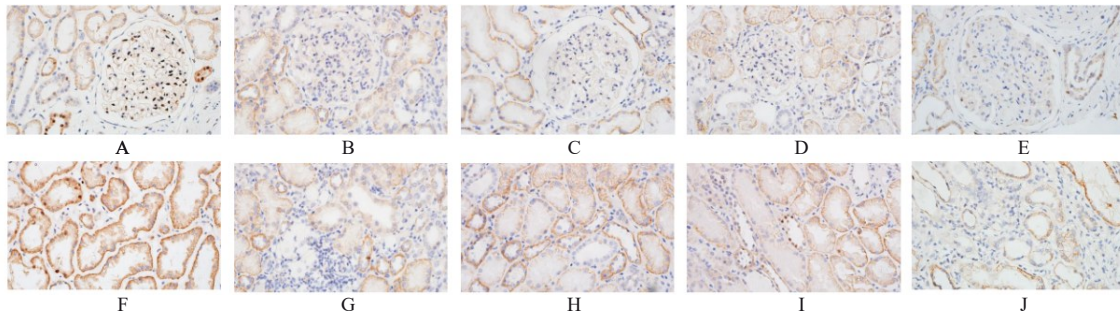
MDRD equation was used to evaluate the glomerular filtration rate.

图 11 *FOSB* 表达与 DKD 患者 GFR 的相关性

Fig. 11 Correlation between *FOSB* expression and GFR in DKD patients

后的独立危险因素。研究^[21]发现：*FOSB*作为 AP-1 的组成部分，参与调节细胞炎症反应，间接影响中性粒细胞功能。因此，*FOSB*可能通过调节中性粒细胞功能参与 IgAN 炎症反应。研究^[22]表明：IgAN 患者中，microRNA-27a-3p 可通过直接靶向 *FOSB* 调节炎症因子释放，进一步支持了 *FOSB* 在 IgAN 炎症反应中的调控作用，但其具体调控机制仍需进一步研究。*FOSB* 在 DKD、MN 和 MCD 患者肾组织中也呈低表达，表明 *FOSB* 可能参与多种 CKD 的共同病理机制，为 CKD 治疗策略提供了新靶点。

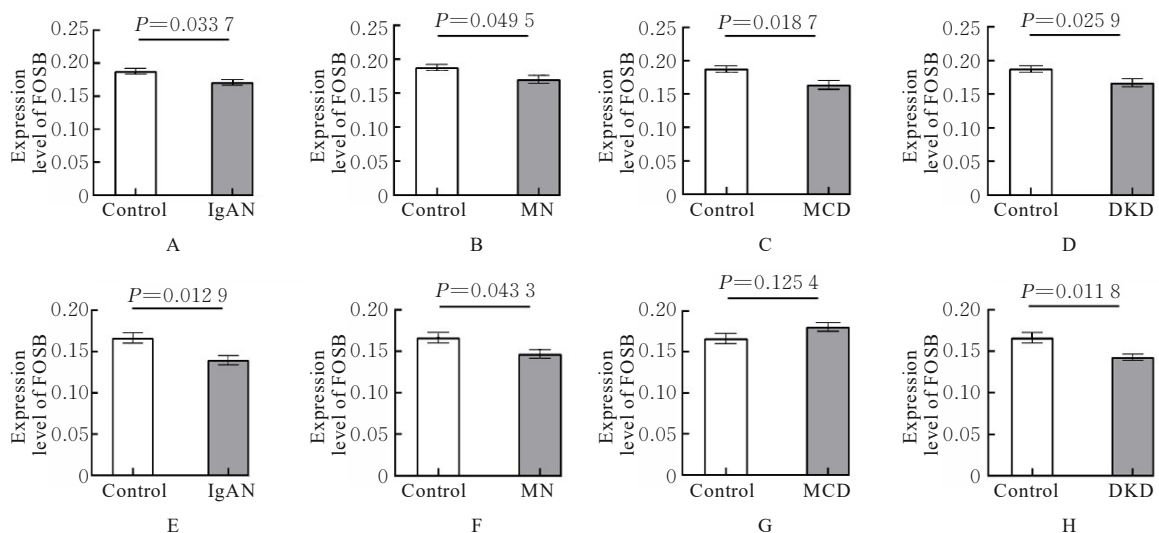
综上所述，*FOSB* 基因在 IgAN、DKD、MN 和 MCD 患者肾小球组织中呈低表达，其可能是 IgAN 潜在的生物标志物。



A—E: Glomerular tissue; F—J: Renal interstitium; A, F: Control group; B, G: IgAN group; C, H: MN group; D, I: MCD group; E, J: DKD group.

图 12 对照组和 IgAN、MN、MCD 及 DKD 组肾组织中 *FOSB* 蛋白表达情况 (免疫组织化学, ×400)

Fig. 12 Expressions of *FOSB* protein in kidney tissues in control group and IgAN, MN, MCD and DKD groups (Immunohistochemistry, ×400)



A—D: Glomerular tissue; E—H: Renal interstitium; A, E: IgAN group; B, F: MN group; C, G: MCD group; D, H: DKD group.

图 13 对照组和 IgAN、MN、MCD 及 DKD 组肾组织中 *FOSB* 蛋白表达水平

Fig. 13 Expression levels of *FOSB* protein in kidney tissue in control group and IgAN, MN, MCD and DKD groups

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

梁鱼参与论文选题、研究设计、数据分析和论文撰写,于金宇参与实验操作,许钟镛参与论文指导和审阅,王婉宁参与论文选题、研究设计和论文修改。

[参考文献]

- [1] STEVENS P E, LEVIN A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830.
- [2] 杨超, 张路霞, 赵明辉. 2024版KDIGO《慢性肾脏病评估与管理临床实践指南》更新要点及解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(6): 457-460.
- [3] WONG K, PITCHER D, BRADDON F, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases(RaDaR) cohort[J]. *Lancet*, 2024, 403(10433): 1279-1289.
- [4] PITCHER D, BRADDON F, HENDRY B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(6): 727-738.
- [5] WU M Y, CHEN C S, YIANG G T, et al. The emerging role of pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(8): 225.
- [6] DURCHDEWALD M, ANGEL P, HESS J. The transcription factor Fos: a Janus-type regulator in health and disease[J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(11): 1451-1461.
- [7] ANDERSON W J, HORNICK J L. Immunohistochemical correlates of recurrent genetic alterations in sarcomas [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(2): 111-123.
- [8] QI M, SUN L A, ZHENG L R, et al. Expression and potential role of FOSB in glioma [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 972615.
- [9] LÓPEZ-MUCIÑO L A, GARCÍA-GARCÍA F, CUETO-ESCOBEDO J, et al. Sleep loss and addiction[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 141: 104832.
- [10] 郭文涛, 刘瑛琦, 王希, 等. 狼疮性肾炎患者肾组织差异表达基因筛选及功能分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(5): 544-548.
- [11] MEHEDI HASAN MAL, MANIRUZZAMAN M, SHIN J. Identification of key candidate genes for IgA nephropathy using machine learning and statistics based bioinformatics models[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13963.
- [12] 姜嫄嫄, 赵文景, 钟旭辉, 等. 儿童与成人IgA肾病比较研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(6): 502-506, 511.
- [13] SCHENA F P, NISTOR I. Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(5): 435-442.
- [14] LI B, LI S C, FAN Y T, et al. Computational analysis reveals the characteristics of immune cells in glomerular and tubulointerstitial compartments in IgA nephropathy patients[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 838863.
- [15] WU J P, WEI X N, LI J 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: e13725.
- [16] CHEUNG C K, DORMER J P, BARRATT J. The role of complement in glomerulonephritis-are novel therapies ready for prime time? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(8): 1789-1797.
- [17] MATSUMOTO K, KANMATSUSE K. Interleukin-17 stimulates the release of pro-inflammatory cytokines by blood monocytes in patients with IgA nephropathy[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2003, 37(2): 164-171.
- [18] TAMOUZA H, CHEMOUNY J M, RASKOVA KAFKOVA L, et al. The IgA1 immune complex-mediated activation of the MAPK/ERK kinase pathway in mesangial cells is associated with glomerular damage in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1284-1296.
- [19] 刘馨怡, 刘金响, 田耘. 基于分子对接和网络药理学探讨肾复康治疗IgA肾病的潜在机制[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(12): 1075-1079.
- [20] BAUMHOER D, AMARY F, FLANAGAN A M. An update of molecular pathology of bone tumors. Lessons learned from investigating samples by next generation sequencing[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(2): 88-99.
- [21] PARK H J, KIM J W, CHO B S, et al. Association of FOS-like antigen 1 promoter polymorphism with podocyte foot process effacement in immunoglobulin A nephropathy patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(5): 391-397.
- [22] LIAO Y, WANG Z Y, WANG L X, 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.