

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.017

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231212.1517.004\(2023-12-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231212.1517.004(2023-12-12))

TFEB 通路和自噬与 IgA 肾病临床进程的相关性研究*

罗洁,戚月,李晶,敖广宇,陈亭宇,陈民[△]

(成都市中西医结合医院肾脏内科,成都 610041)

[摘要] **目的** 探究免疫球蛋白 A(IgA)肾病进程与转录因子 EB(TFEB)自噬通路的相关性。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月在该院诊断并收治的 IgA 肾病患者 24 例作为研究对象,按 Katakuchi 积分标准将患者分成 4 组,每组 6 例。收集患者一般指标(性别和年龄),实验室指标[血肌酐(Scr)、尿素(UREA)、24 h 尿蛋白、空腹血清和肾穿活检标本]。免疫组织化学染色观察肾穿活检标本中 TFEB、微管相关蛋白 1 轻链 3B(MAP1LC3B,简称 LC3B)、p62 和肾病蛋白(nephrin)表达水平。采用 Pearson 或 Spearman 相关性分析和单因素 logistic 回归分析 TFEB 自噬通路及其蛋白与 IgA 肾病分级的关系。**结果** 各组患者性别与年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与 Katakuchi 0 级患者比较,Katakuchi III 级患者 Scr 水平,以及肾穿组织 TEFB、LC3B 蛋白表达水平升高,p62、nephrin 蛋白表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,IgA 肾病分级与患者性别、年龄、24 h 尿蛋白、尿素无相关性($P>0.05$),与 Scr 水平和 TEFB、LC3B 蛋白表达水平呈正相关($P<0.05$),与 p62、nephrin 蛋白表达水平呈负相关($P<0.05$)。单因素 logistic 回归分析结果显示,Scr 和 TEFB、LC3B、p62、nephrin 蛋白为 IgA 肾病分级的影响因素($P<0.05$)。**结论** IgA 肾病分级与 TFEB 自噬通路存在高度相关性;Scr 高水平,TFEB、LC3B 高表达,p62 和 nephrin 低表达是 IgA 肾病患者病情恶化的潜在标志。

[关键词] 免疫球蛋白 A 肾病;自噬;Katakuchi 积分标准;转录因子 EB;相关性分析

[中图法分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)03-0411-07

Correlation between TFEB pathway and autophagy and the clinical process of IgA nephropathy*

LUO Jie, QI Yue, LI Jing, AO Guangyu, CHEN Tingyu, CHEN Min[△]

(Department of Nephrology, Chengdu Integrated TCM&Western Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the progression of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and the autophagy pathway of transcription factor EB (TFEB). **Methods** A total of 24 patients with IgAN diagnosed and treated in the hospital from December 2021 to December 2022 were selected as the research objects. The patients were divided into four groups according to the Katakuchi score standard, with six cases in each group. General indicators (gender and age) and laboratory indicators [serum creatinine (Scr), urea (UREA), 24-hour urine protein, fasting serum and renal biopsy specimens] were collected. The expression levels of TFEB, microtubule-associated protein 1 light chain 3B (LC3B), p62 and nephrin in renal biopsy specimens were observed by immunohistochemical staining. Pearson or Spearman correlation analysis and univariate logistic regression analysis were used to study the relationship between TFEB autophagy pathway and its protein and IgAN grading. **Results** There was no significant difference in gender and age among the groups ($P>0.05$). Compared with Katakuchi grade 0 patients, Scr level, TEFB and LC3B protein expression levels in renal biopsy tissues of Katakuchi grade III patients increased, and p62 and nephrin protein expression levels decreased, with statistically significant differences ($P<0.05$). Correlation analysis showed that Katakuchi grade was not correlated with gender, age, 24-hour urine protein and urea ($P>0.05$), but positively corre-

lated with Scr level, TEFB and LC3B protein expression levels ($P < 0.05$), and negatively correlated with p62 and nephrin protein expression levels ($P < 0.05$). The results of univariate logistic regression analysis showed that TEFB, LC3B, p62 and nephrin proteins in renal biopsy tissues were the influencing factors of Katakuchi grade of IgAN ($P < 0.05$). **Conclusion** There is a high correlation between Katakuchi grade of IgAN and TFEB autophagy pathway. High Scr level, high expression of TFEB and LC3B, low expression of p62 and nephrin are potential markers of deterioration in IgAN patients.

[Key words] immunoglobulin A nephropathy; autophagy; Katakuchi grade; TFEB; correlation analysis

免疫球蛋白 A(IgA)肾病是世界范围内最常见的原发性肾小球肾炎,最早于 1968 年被提出,临床表现为肾功能逐渐下降,肾病理活检显示为系膜 IgA 沉积,这是导致此病高发病率与高致死率的重要原因^[1]。在世界范围内,IgA 肾病发病率因不同民族/种族群体的变化导致差异很大,东亚地区的发病率最高,我国 IgA 肾病患者约占原发性肾小球疾病的 45.3%,日本为 40.0%,其他亚洲国家为 40.0%~50.0%,美国为 12.0%,欧洲为 25.0%,非洲为 5.0%^[2-3]。性别之间的分布因地区而异,北美和欧洲地区的男女比例约为 2:1,但东亚地区约为 1:1^[4]。除了性别,蛋白尿也是 IgA 肾病的特征之一,肾小球滤过率的下降速率会随蛋白尿量而变化,IgA 肾病具有广泛的临床表现和病程,这导致患者间临床严重程度出现不同表现,不利于开展治疗^[5]。因此有必要寻找与 IgA 肾病发展有关的因素。

自噬是一种进化上保守的自我消化系统,双膜液泡选择性或非选择性地吞噬细胞质物质,并与溶酶体融合,降解所含物质^[6]。这是一个高度动态的自降解过程,能促进溶酶体依赖的酶消化细胞质成分^[7]。转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)是多种哺乳动物细胞自噬信号的主控制器,能调节自噬相关基因(autophagy-related gene, ATG)和 Beclin1、微管相关蛋白 1 轻链 3(MAP1LC3B, 简称 LC3)、p62 等自噬通路上的关键蛋白,在自噬体、自噬溶酶体形成,以及加快自噬底物降解等方面有促进作用^[8-9]。尽管有证据表明自噬发生在肾间质纤维化过程中^[10],但自噬活化在 IgA 肾病中的作用及自噬如何影响 IgA 肾病进程仍处于研究空白。因此,本研究探讨 IgA 肾病患者中 TFEB 自噬通路 with IgA 肾病疾病分型的相关性,阐明其可能存在的调控关系,为开发以 TFEB 自噬通路为靶点的药物与治疗手段提供实验基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月本院诊断并收治的 IgA 肾病患者 24 例。纳入标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)住院经肾脏病理活检证实为 IgA 肾病;(3)首次行肾穿刺活检患者;(4)肾组织病理切片肾小球数

量>5 个。排除标准:(1)过敏性紫癜肾炎、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎、类风湿性关节炎肾损伤等继发性肾脏病患者;(2)有高血压、糖尿病、自身免疫性疾病、肾功能不全、肾小球源性血尿及蛋白尿等病史;(3)拒绝执行肾穿刺者。本研究通过医院伦理委员会批准(审批号:2023 年 KT 第 18 号),所有患者均签署相关知情同意书。以 Katakuchi 积分标准^[11]作为 IgA 肾病患者分级标准,0 级为无明显病变,I 级为病变面积<30%,II 级为病变面积 30%~70%,III 级为病变面积>70%。纳入研究的 24 例患者,Katakuchi 0~III 级每个分级各 6 例。

1.2 方法

1.2.1 一般资料与实验室资料收集

记录患者年龄与性别,在空腹状态下采集静脉血 5 mL,收集 24 h 尿液,冷藏待测。采用全自动活检肾穿刺针(美国巴德公司),16G 或 18G 一次性活检针在 B 超定位引导下经皮肾穿刺活检术,麻醉方式为局部麻醉,取材部位统一为肾下极,每例患者收集 2 份肾活检组织供后续检测。

1.2.2 指标检测

生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测患者外周血中血肌酐(Scr)、尿素(UREA)和 24 h 尿蛋白水平。免疫组织化学染色法检测肾穿组织中 TFEB、LC3B、p62 和肾病蛋白(nephrin)表达水平,肾穿组织病理切片经脱蜡至水、抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、血清封闭、一抗孵育、二抗孵育、DAB 显色、细胞核复染、脱水固封后,显微镜下观察并使用图像分析系统计算每张图像阳性面积占比(% DAB)。抗体信息:TFEB(英国 Abcam 公司,1:100)、nephrin(江苏亲科生物研究中心有限公司,1:100)、LC3B(武汉三鹰生物技术有限公司,1:100)、p62(武汉爱博泰克生物科技有限公司,1:100)、兔二抗(武汉赛维尔生物科技有限公司,1:100)。采用苏木精-伊红(HE)对肾穿组织病理切片进行染色,显微镜下观察肾脏及肾小球病变情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资

料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间差异比较进行单因素方差分析(ANOVA), 两两比较使用 LSD- t 检验或秩和检验。计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 分析, 回归分析采用 logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各分级 IgA 患者一般资料

各分级 IgA 患者年龄与性别差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 各分级 IgA 肾病患者肾功能指标检测结果

各分级患者 24 h 尿蛋白与血清中尿素水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); Scr 水平随 IgA 肾病分级增大而升高($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 各组患者年龄与性别分布情况			
疾病分级	<i>n</i>	年龄[$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	性别(男/女, <i>n/n</i>)
Katafuchi 0 级	6	35.1(21.5, 52.0)	2/4
Katafuchi I 级	6	29.5(21.8, 39.8)	4/2
Katafuchi II 级	6	52.8(43.0, 65.0)	2/4
Katafuchi III 级	6	27.7(23.8, 30.0)	3/3
Z/χ^2		52.000	1.846
<i>P</i>		0.321	0.605

表 2 各组患者肾功能指标检测情况

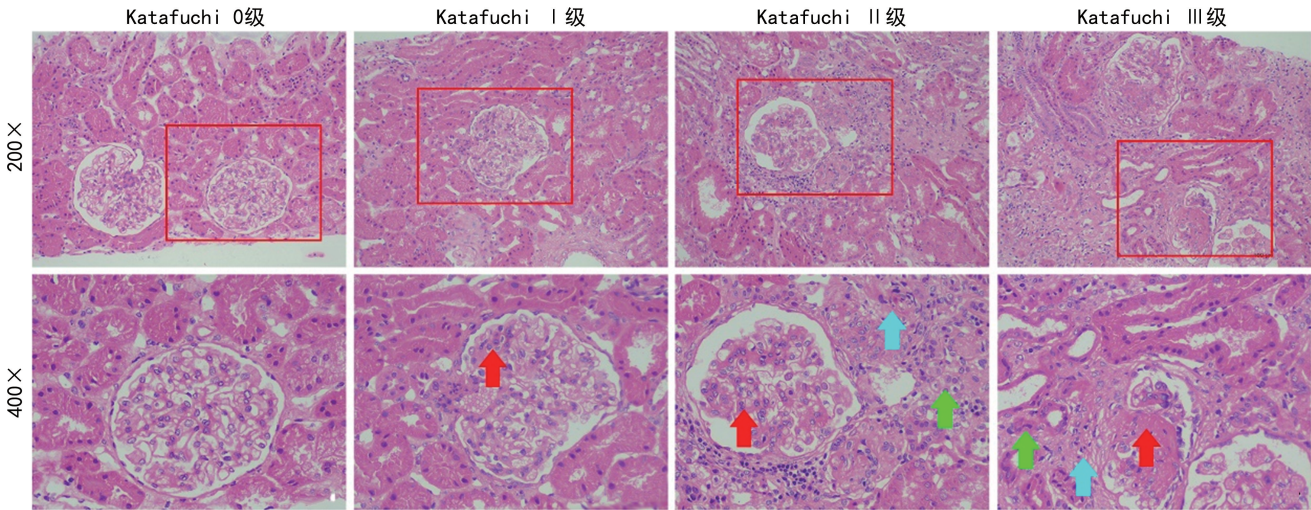
疾病分级	<i>n</i>	24 h 尿蛋白[$M(Q_1, Q_3)$, g/24 h]	Scr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	尿素($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
Katafuchi 0 级	6	2.260(0.705, 4.300)	73.667 $\pm$ 21.360	7.282 $\pm$ 2.661
Katafuchi I 级	6	0.912(0.392, 1.460)	78.333 $\pm$ 20.772 ^a	6.078 $\pm$ 3.028
Katafuchi II 级	6	5.494(2.335, 9.655)	124.501 $\pm$ 81.872 ^b	7.524 $\pm$ 3.407
Katafuchi III 级	6	2.170(0.910, 3.375)	193.500 $\pm$ 111.572 ^a	8.113 $\pm$ 2.900
<i>Z/F</i>		65.167	3.705	0.488
<i>P</i>		0.401	0.029	0.694

^a: $P < 0.05$, 与 Katafuchi 0 级比较; ^b: $P < 0.05$, 与 Katafuchi I 级比较。

2.3 各分级 IgA 肾病患者肾穿组织病理学结果

结果显示, Katafuchi 0 级患者肾脏组织被膜较为完整, 皮质与髓质分界较为清晰, 皮质区肾小体结构完整清晰, 肾小囊腔清晰可见, 血管球未见毛细血管基底膜或系膜增生, 无变性、坏死及纤维化; 肾小管结构较为完整, 上皮细胞未见明显变性坏死, 近曲小管刷状缘丰富, 管腔内无细胞管型或蛋白管型。Katafuchi I 级患者肾脏组织结构较为正常, 肾小球局部轻度或轻微系膜增宽, 部分区域系膜细胞增生, 肾小管

结构较为正常, 偶见少量纤维组织增生。Katafuchi II 级患者肾脏组织结构被破坏, 肾小球系膜弥漫性增厚、增宽, 系膜细胞增多明显, 偶见硬化, 周围局部肾小管轻度萎缩半纤维组织增生及少量炎症细胞浸润。Katafuchi III 级患者肾脏组织肾小球结构被破坏, 弥漫性系膜增殖和增宽、小球硬化明显, 偶见新月体、球囊粘连, 肾小管萎缩明显, 间质可见大量纤维组织增生及炎症细胞浸润, 以淋巴细胞为主, 见图 1。



红色箭头: 肾小球系膜增厚; 绿色箭头: 肾小管萎缩; 蓝色箭头: 组织纤维增生。

图 1 各分级 IgA 肾病患者肾穿组织病理学结果(HE 染色)

2.4 各分级 IgA 肾病患者 TEFB、nephrin、LC3B 和 p62 蛋白表达水平比较

免疫组织化学检测结果显示,与 Katafuchi 0 级患者比较,Katafuchi I 级患者 LC3B 蛋白表达水平升

高,nephrin 蛋白表达水平降低,Katafuchi II、III 级患者 TEFB 与 LC3B 蛋白表达水平升高,nephrin 和 p62 蛋白表达水平降低($P<0.05$),见表 3、图 2。

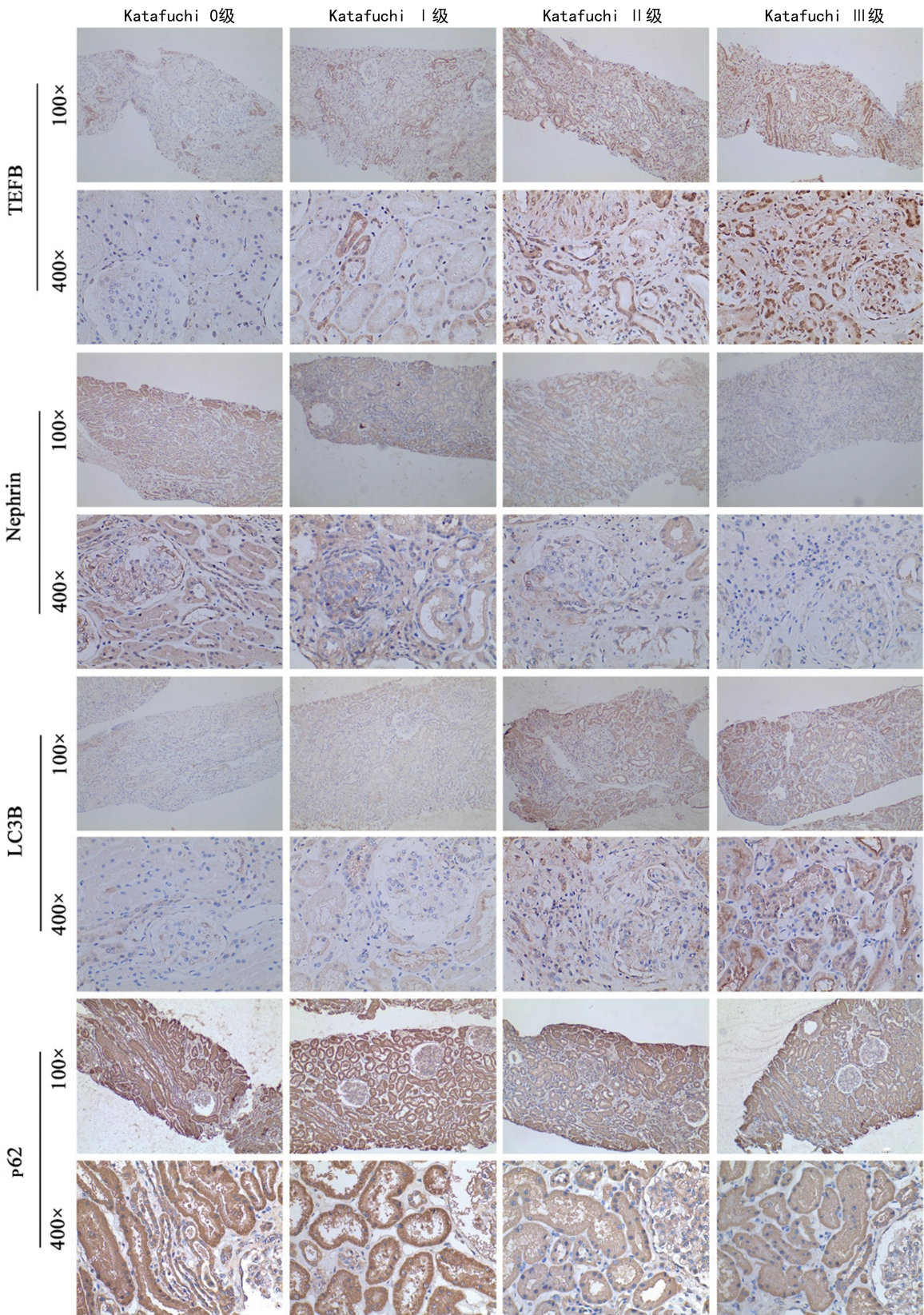


图 2 各分级 IgA 肾病患者 TEFB、nephrin、LC3B 和 p62 蛋白表达情况 (DAB 染色)

表 3 各分级 IgA 肾病患者 TEFB、nephrin、LC3B 蛋白和 p62 表达水平比较($\bar{x}\pm s$, %DAB)

疾病分级	<i>n</i>	TEFB	nephrin	LC3B	p62
Katafuchi 0 级	6	3.961±2.184	24.174±7.940	6.922±2.550	45.955±9.023
Katafuchi I 级	6	8.473±2.024	14.105±6.580 ^a	15.766±3.803 ^a	41.964±8.604
Katafuchi II 级	6	11.644±6.159 ^a	9.308±3.814 ^a	19.930±3.653 ^a	32.324±8.193 ^a
Katafuchi III 级	6	20.558±5.932 ^a	6.127±3.456 ^a	18.756±3.429 ^a	31.407±4.135 ^a
<i>F</i>		14.403	11.217	18.024	4.150
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.022

^a:*P*<0.01,与 Katafuchi 0 级比较。

2.5 影响 IgA 肾病分级的因素分析结果

IgA 肾病分级与患者性别、年龄、24 h 尿蛋白、尿素无相关性(*P*>0.05);与患者 Scr 和 TEFB、LC3B 蛋白表达水平呈正相关(*P*<0.05),与 p62 和 nephrin 蛋白表达水平呈负相关(*P*<0.05),见表 4。

表 4 IgA 肾病分级与患者各指标的相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	0.017	0.918
年龄	−0.034	0.858
24 h 尿蛋白	−0.037	0.866
尿素	0.158	0.470
Scr	0.563	0.004
p62 蛋白	−0.616	0.003
TEFB 蛋白	0.806	<0.001
nephrin 蛋白	−0.765	<0.001
LC3B 蛋白	0.744	<0.001

2.6 IgA 肾病分级单因素回归分析

以 IgA 肾病分级为因变量,在相关性分析中差异有统计学意义的指标为自变量,进行单因素回归分析。结果显示:Scr 和 p62、TEFB、nephrin 和 LC3B 蛋白为 IgA 肾病分级的影响因素(*P*<0.05),见表 5。

表 5 IgA 肾病分级单因素回归分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
Scr	0.004	0.001	3.302	0.005	0.001~0.007
p62 蛋白	−0.025	0.008	−3.054	0.008	−0.042~−0.007
TEFB 蛋白	0.061	0.012	4.890	<0.001	0.034~0.088
nephrin 蛋白	−0.056	0.011	−5.048	<0.001	−0.080~−0.032
LC3B 蛋白	0.052	0.017	3.103	0.007	0.017~0.088

3 讨 论

尿液蛋白质分析是一种比活检更安全的选择。尿液中蛋白质的主要来源是肾脏,尿液中的蛋白质生物标志物水平高于血液,尿液样本在 20 ℃下较为稳定,即使存储多年也可以用于蛋白质分析^[12]。目前临床已发表了约 40 种尿蛋白标志物,其中 20 种能特异

性标记 IgA 肾病;在低蛋白尿和肾功能稳定的 IgA 肾病中,30 种尿蛋白和 4 种潜在标志物水平会发生改变^[13]。一项大规模多中心研究结果显示,尿中的胶原蛋白碎片数量减少可能对进展性 IgA 肾病最有意义,因为肾脏纤维化中胶原蛋白降解和胶原酶抑制减少^[14]。蛋白尿是肾功能丧失最重要预测因子,肾小球滤过率的下降速率随着蛋白尿量的增加而增加^[15],表明蛋白尿可能与 IgA 肾病进展之间存在密切关系。本研究病理结果显示,随着 IgA 肾病分级的不断提高,患者肾脏组织中肾脏及肾小球增生明显,肾小球结构破坏程度也逐渐增加。IgA 肾病患者虽然出现不同程度的蛋白尿,但是尿蛋白高低与 IgA 肾病分级却没有明显相关性。相关检测发现,只有 Scr 与 IgA 肾病分级具有正相关,这可能是因为 IgA 肾病具有广泛的临床表现和病程,临床严重程度因个体差异而明显不同。不同患者之间蛋白尿与肾功能差别较大,少数病例(约 5%)可自发缓解,少数病例肾功能由快速恶化演变成缓慢进行性恶化,也有患者根本没有进展^[16]。这提示只根据临床和组织学特征对患者进行详细分层较为困难,初步判断蛋白尿与尿素都可以作为 IgA 肾病患者的诊断标志,但不适用于疾病发展进程判断,而 Scr 水平则可作为评价 IgA 肾病病情进展的辅助标准。

自噬是真核细胞中普遍存在的细胞生物学过程,它消除了受损的细胞器和生物大分子,被证明是维持细胞内稳态重要且高度保守的调节机制^[17]。与选择性降解短寿蛋白的泛素-蛋白酶体系统比较,自噬更喜欢老化和功能失调的细胞质蛋白^[18]。IgA 肾病患者的自噬现象最早是通过电子显微镜观察足细胞发现,SATO 等^[19]发现支持细胞的自噬类型与 IgA 肾病的预后密切相关,以 I 型自噬为主的 IgA 肾病患者肾损伤更严重,复发次数更多,进展更快,预后更差^[20-21]。TEFB 是溶酶体生物发生和自噬的主要调节因子,在正常生理条件下,TEFB 被哺乳动物雷帕霉素 C1 靶蛋白(mTORC1)磷酸化,导致其被保留在细胞质中^[22]。在饥饿或其他应激条件下,mTORC1 从溶酶

体中被释放出来,导致 TFEB 去磷酸化,快速易位至细胞核,与自噬相关基因的启动子区结合,诱导自噬体的生物发生、自噬体与自噬体融合^[23]。在自噬溶酶体过程中,过表达 TFEB 可增加自噬小体的形成,而缺乏 LC3/Atg8 同源物会导致 TFEB 活化受阻^[24],说明 TFEB 与 LC3 两者可能与 IgA 肾病发展进程具有直接关系。本研究结果显示,与 Katafuchi 0 级患者比较,Katafuchi I 级患者 LC3B 蛋白表达水平升高,nephrin 蛋白表达水平降低,Katafuchi II、III 级患者 TEFB 与 LC3B 蛋白表达水平升高,nephrin 和 p62 蛋白表达水平降低,IgA 肾病分级与患者 Scr 和 TEFB、LC3B 蛋白表达水平呈正相关,与 p62 和 nephrin 蛋白表达水平呈负相关。其中,nephrin 是一种重要的足细胞特异性蛋白,参与调节肌动蛋白动力学和细胞存活信号通路^[25]。有研究发现,在 IgA 肾病大鼠中,nephrin 的表达先增加后减少,提示这是一种代偿性改变^[26],结合本研究结果,说明 IgA 肾病患者中肾脏及肾小球损伤有可能是 TFEB 通路介导自噬造成的,高水平自噬及 nephrin 减少均有可能是促进 IgA 肾病进程的关键因素。单因素回归分析结果显示,TFEB、nephrin、LC3B 和 p62 蛋白水平均是 IgA 肾病疾病进程的影响因素,与赵明明^[27]研究结果一致,说明基于 TFEB、LC3B 和 p62 等自噬通路关键靶点可以对 IgA 肾病进行预测与治疗,nephrin 表达与自噬具有一定的相关性,可用于日后相关药物的研究与开发,但其中涉及的机制还需要进一步深入研究。

综上所述,IgA 肾病患者发病进程与 Scr、TFEB、LC3B、p62 和 nephrin 等指标高度相关,提示 Scr 高水平,TFEB、LC3B 高表达及 nephrin、p62 低表达均是 IgA 肾病患者病情恶化的潜在标志。

参考文献

[1] KONIECZNY A,DONIZY P,GOLEBIEWSKI T,et al. Clinical and histopathological factors influencing IgA nephropathy outcome[J]. Diagnostics,2021,11(10):1764.

[2] 刘开翔,占志朋,谢席胜. IgA 肾病的诊治进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(2):173-176.

[3] SCHENA F P,NISTOR I. Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective [J]. Semin Nephrol,2018,38(5):435-442.

[4] KNOPPOVA B,REILY C,KING R G,et al. Pathogenesis of IgA nephropathy: current understanding and implications for development

of disease-specific treatment[J]. J Clin Med, 2021,10(19):4501.

[5] YU B C,PARK J H,LEE K H,et al. Urinary C5b-9 as a prognostic marker in IgA nephropathy[J]. J Clin Med,2022,11(3):820.

[6] NAH J,SUNG E A,ZHAI P,et al. Tfeb-mediated transcriptional regulation of autophagy induces autosis during ischemia/reperfusion in the heart[J]. Cells,2022,11(2):258.

[7] LIN T A,WU V C,WANG C Y. Autophagy in chronic kidney diseases[J]. Cells,2019,8(1):61.

[8] DO M,PARK J,CHEN Y,et al. PERK activation by SB202190 ameliorates amyloidogenesis via the TFEB-induced autophagy-lysosomal pathway[J]. Aging,2022,14(3):1233-1252.

[9] LIU X,ZHENG X,LU Y,et al. TFEB dependent autophagy-lysosomal pathway: an emerging pharmacological target in sepsis[J]. Front Pharmacol,2021,12:794298.

[10] 邹琴,李清璇,屈玲玲,等. E2F1 调节肾小管上皮细胞自噬对小鼠糖尿病肾病肾纤维化的作用研究[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(6):1046-1055.

[11] 王建芳,康乐. IgA 肾病患者肾组织中 TIM-1、TGF-β1 的表达及临床意义[J]. 实验与检验医学,2019,37(4):751-753.

[12] CHEBOTAREVA N,VINOGRADOV A,MC-DONNELL V,et al. Urinary protein and peptide markers in chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci,2021,22(22):12123.

[13] RUDNICKI M,SIWY J,WENDT R,et al. Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant,2021,37(1):42-52.

[14] 崔少远,段姝伟,张岩,等. 不同尿蛋白检测方法在 IgA 肾病患者的相关性和一致性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(6):621-624.

[15] GUTIERREZ E,CARVACA-FONTAN F,LUZARDO L,et al. A personalized update on iga nephropathy: a new vision and new future challenges[J]. Nephron,2020,144(11):555-571.

[16] GUTIERREZ E,ZAMORA I,BALLARIN J A,et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria[J]. J Am Soc Nephrol,2012,23(10):1753-1760.

[17] 雷艳,詹世淮,杨兰,等. 脐带间充质干细胞源外

泌体通过自噬对肾小管上皮细胞凋亡的抑制作用研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(15): 2255-2266.

[18] YE X, ZHOU X J, ZHANG H. Autophagy in immune-related renal disease [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 5071687.

[19] SATO S, KITAMURA H, ADACHI A, et al. Two types of autophagy in the podocytes in renal biopsy specimens: ultrastructural study [J]. J Submicrosc Cytol Pathol, 2006, 38(2/3): 167-174.

[20] LIU N, SHI Y, ZHUANG S. Autophagy in chronic kidney diseases [J]. Kidney Dis, 2016, 2(1): 37-45.

[21] BHATIA D, CHOI M E. Autophagy in kidney disease: advances and therapeutic potential [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2020, 172: 107-133.

[22] REN J, WEI H, SUN J, et al. GSK3 β -dependent lysosome biogenesis: an effective pathway to mitigate renal fibrosis with LM49 [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 925489.

[23] YUAN H, ZHENG C, ZHU L, et al. Contribution of TFEB-mediated autophagy to tubulointerstitial fibrosis in mice with adenine-induced chronic kidney disease [J]. Biomed Pharmacoth-

er, 2021, 133: 110949.

[24] NAKAMURA S, AKAYAMA S, YOSHIMORI T. Autophagy-independent function of lipidated LC3 essential for TFEB activation during the lysosomal damage responses [J]. Autophagy, 2021, 17(2): 581-583.

[25] WAN Q, ZHOU J, WU Y, 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.

[26] CHANG M, YANG B, LI L, et al. Modified Huangqi Chifeng Decoction attenuates proteinuria by reducing podocyte injury in a rat model of immunoglobulin a nephropathy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 714584.

[27] 赵明明. 基于 PI3K/Akt/mTOR 及 AMPK/mTOR 通路调控自噬探讨加味黄芪赤风汤保护足细胞机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.

(收稿日期: 2023-05-23 修回日期: 2023-11-07)
(编辑: 张芑捷)

(上接第 410 页)

超声特征构建机器学习模型预测浸润性乳腺癌 Luminal 分型 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(18): 2279-2283.

[15] 肖琦琪, 李智, 石晶, 等. 基于 HER2 阳性晚期乳腺癌患者预后因素分析的回顾性研究及预后模型的建立 [J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(1): 57-62.

[16] 成娟, 梁轩, 郑森爽, 等. 基于 Lasso logistic 回归模型的乳腺癌高风险人群筛查利用相关因素研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2018, 22(6): 551-554.

[17] 包兴, 卫鑫, 白明华, 等. 乳腺癌保乳术后及乳房重建术后患者放疗期间 CBCT 验证摆位误差分析 [J]. 重庆医学, 2023, 52(4): 481-485.

[18] 徐凡, 陈国栋, 张一帆, 等. 体重指数与乳腺癌相关性的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1): 232-238.

[19] 王思聪, 石超珺, 滕斌, 等. 贝叶斯网络模型在体检结果分析中的应用 [J]. 中国卫生统计, 2020, 37(6): 832-834.

[20] 张振, 田雪飞, 郜文辉, 等. 基于决策树及贝叶斯网络建立原发性肝癌肝郁脾虚证诊断模型研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(9): 115-120.

[21] 古丽娜扎尔·艾克拜尔, 刘亚洁, 加依娜·拉兹别克, 等. 基于贝叶斯网络乌鲁木齐市老年肺结核治疗结局因果效应分析 [J]. 现代预防医学, 2020, 47(5): 788-794.

[22] 尹玢璨, 辛世超, 张晗, 等. 基于 SEER 数据库应用贝叶斯网络构建亚洲肿瘤患者预后模型: 以非小细胞肺癌为例 [J]. 数据分析与知识发现, 2017, 38(2): 41-46.

[23] 杜婧, 滕婧, 马卞, 等. 基于贝叶斯方法的乳腺癌预后分析 [J]. 计算机工程与应用, 2020, 56(3): 146-151.

[24] 李皓晨, 齐滢滢, 张翀, 等. 基于贝叶斯网络的肾综合征出血热发病率预测模型研究 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2021, 32(4): 475-480.

[25] 杨青. 基于改进贝叶斯网络的乳腺癌预后模型的研究与应用 [D]. 合肥: 安徽大学, 2020.

(收稿日期: 2023-03-08 修回日期: 2023-10-20)
(编辑: 袁皓伟)