

• 临床研究 •

FCN2和MASP1与IgA肾病预后风险分层的相关性

姜俞濛, 卢国元, 李建中*

苏州大学附属第一医院肾内科, 江苏 苏州 215006

[摘要] 目的: 探讨补体凝集素途径相关因子纤维胶凝蛋白(ficolin, FCN)2和甘露糖结合凝集素相关的丝氨酸蛋白酶(mannose-binding lectin-associated serine protease, MASP)1在IgA肾病危险分层中的预测价值, 并评估其在南京IgA肾病危险分层系统(Nanjing IgAN risk stratification system, NJIgAN-RSS)中的应用前景。方法: 共纳入51例经肾活检确诊的原发性IgA肾病患者及20例健康对照者, 通过酶联免疫吸附试验检测血清中FCN2和MASP1的浓度。根据NJIgAN-RSS模型, 将患者分为低危组(RSS 0~1分)和中高危组(RSS 2~4分)。分析FCN2和MASP1与各临床病理指标间的相关性, 并探讨它们在IgA肾病危险分层中的预测价值。结果: IgA肾病患者血清FCN2水平显著高于健康对照组, 且与尿蛋白/尿肌酐比值(urine protein-to-creatinine ratio, UPCR)、24 h尿蛋白排泄量(urine protein excretion, UPE)及牛津病理分型中毛细血管内细胞增生呈正相关; 而MASP1与UPCR、UPE及尿红细胞呈正相关。eGFR和血清FCN2为IgA肾病中高危组的独立预测因子。结论: 血清FCN2在IgA肾病预后分层中具有较高的预测价值。

[关键词] IgA肾病; 凝集素途径; 纤维胶凝蛋白2; 甘露糖结合凝集素相关的丝氨酸蛋白酶1; 预后风险分层

[中图分类号] R692.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)11-1616-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN250491

The correlation of FCN2 and MASP1 with prognostic risk stratification in IgA nephropathy

JIANG Yumeng, LU Guoyuan, LI Jianzhong*

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

[Abstract] **Objective:** To explore the predictive value of ficolin (FCN)2 and mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)1 in the risk stratification of IgA nephropathy, and to assess their potential application in the Nanjing IgA nephropathy risk stratification system (NJIgAN-RSS). **Methods:** A total of 51 patients with primary IgA nephropathy confirmed by renal biopsy and 20 healthy controls were enrolled. Serum levels of FCN2 and MASP1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Based on the NJIgAN-RSS, patients were divided into a low-risk group (RSS 0-1) and a moderate-high-risk group (RSS 2-4). Correlation analyses were conducted to evaluate the relationships between FCN2, MASP1, and various clinical and pathological indicators. Additionally, the predictive value of these biomarkers in the risk stratification of IgA nephropathy was explored. **Results:** Serum FCN2 levels in patients with IgA nephropathy were significantly elevated compared to those in healthy controls. Furthermore, FCN2 levels exhibited a positive correlation with the urine protein-to-creatinine ratio (UPCR), 24 h urine protein excretion (UPE), and endocapillary hypercellularity. Additionally, MASP1 levels demonstrated a positive correlation with UPCR, UPE, and urinary red blood cells. Notably, both eGFR and serum FCN2 were identified as independent predictors for the medium-to-high-risk group in IgA nephropathy. **Conclusion:** Serum FCN2 possesses a high predictive value for prognostic risk stratification in IgA nephropathy.

[Key words] IgA nephropathy; lectin pathway; FCN2; MASP1; prognostic risk stratification

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(11): 1616-1625]

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20231199); 苏州市医疗卫生创新项目(SKY2022141); 急诊医学重庆市重点实验室开放课题(2023KFKT07)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lijianzhong1511@suda.edu.cn (ORCID: 0000-0001-8100-975X)

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)是全球范围内最常见的原发性肾小球疾病之一,其临床表现个体差异较大,表现为血尿、蛋白尿及肾功能减退等,肾脏病理改变呈多样性,个体预后也存在显著差异^[1]。有研究显示30%~40%的患者会在20年内发展为终末期肾病^[2]。因此发现可靠的生物标志物,构建准确的预后风险分层模型对于识别高危患者、给予精准干预并改善患者预后至关重要。

IgAN的病理机制与糖基化不足的IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)及其免疫复合物在肾小球的沉积密切相关,主要通过凝集素途径和替代途径激活补体系统,而经典途径很少参与^[3]。研究发现,凝集素途径的模式识别分子在肾小球的沉积与IgAN患者的严重蛋白尿和肾损伤相关^[4-5],提示凝集素途径在IgAN免疫病理过程中可能发挥关键作用。因此本研究聚焦凝集素途径在IgAN中的作用。纤维胶凝蛋白(ficolin, FCN)作为模式识别分子,可识别病原体特定糖类结构,并与甘露糖结合凝集素相关的丝氨酸蛋白酶(mannose-binding lectin-associated serine protease, MASP)结合,激活补体级联反应^[6]。其中,FCN1血清浓度低且易受炎症影响;FCN2在血清中稳定并在IgAN患者中显著升高;而FCN3在IgAN和健康人之间无显著差异^[7-9]。MASP家族中,MASP1能快速自我激活并直接切割补体C2,且有研究发现IgAN患者血清MASP1水平高于健康者;而MASP2需依赖MASP1激活,MASP3能连接凝集素途径和替代途径从而激活替代途径^[8,10]。因此为避免替代途径干扰,本研究最终聚焦FCN2和MASP1作为研究对象。

尽管生物标志物在IgAN诊断中的研究较多,但基于生物标志物的预后风险分层体系尚不成熟。南京IgA肾病危险分层系统(Nanjing IgAN risk stratification system, NJIgAN-RSS)基于尿蛋白排泄量(urine protein excretion, UPE)、球性硬化程度以及肾小管萎缩/间质纤维化程度构建了一个IgAN精准预后模型^[11]。本研究创新性地将FCN2和MASP1纳入NJIgAN-RSS,探讨其在IgAN风险分层中的预测价值。为验证生物标志物在不同人群、不同模型框架下的适用性,还引入了Xie等^[12]在中国多中心队列中开发的风险方程。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2022年1月—2024年4月在苏州大学附

属第一医院肾内科住院,经肾穿刺检查确诊为原发性IgAN的51例患者。另选取同时期在本院体检的20例健康志愿者为对照组。研究经本院临床研究伦理委员会的批准,伦理审核号为:(2024)伦理批第155号。所有标本的获取都经过患者本人的同意。

IgAN患者入选标准:①经肾活检确诊为原发性IgAN且符合牛津分型(MEST-C评分)诊断标准;②年龄18~70岁,以确保研究对象的生理状态相对稳定;③具有完整的临床和病理资料,包括肾功能指标,如血清肌酐、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、MEST-C评分等;④初治患者(未接受过免疫抑制剂或激素治疗或接受稳定治疗方案至少3个月的患者)。排除标准:①继发性IgAN如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜等疾病相关的IgAN,或合并其他继发性肾脏疾病,如糖尿病肾病、高血压肾病等;②患有严重的心、肝、肺、血液系统疾病或恶性肿瘤或合并活动性感染;③3个月内使用过可能影响补体系统功能的药物(如免疫抑制剂、生物制剂等)。

对照组入选标准:①年龄、性别与病例组匹配的健康志愿者;②无肾脏病病史,肾功能正常[eGFR \geq 90 mL/(min \cdot 1.73 m²),UPE阴性]。排除标准:①合并IgAN或其他继发性肾脏疾病;②其他排除标准同IgAN组。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集纳入患者的一般临床资料,包括性别、年龄、白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、胱抑素C(cystatin C, Cys-C)、尿蛋白/尿肌酐比值(urine protein-to-creatinine ratio, UPCR)、24 h UPE、尿红细胞(urinary red blood cell, U-RBC);以及病理指标:系膜细胞增生(mesangial hypercellularity, M)、毛细血管内细胞增生(endocapillary hypercellularity, E)、节段性肾小球硬化(segmental glomerulosclerosis, S)、肾小管萎缩/间质纤维化(tubular atrophy/interstitial fibrosis, T)及细胞/纤维细胞性新月体(crescent, C)。

1.2.2 ELISA测定

受试者静脉采血置促凝分离管,室温放置约30 min后,于4℃、1 000 g离心15 min,收集血清并分装于无菌冻存管,立即置于-80℃保存,通过

ELISA检测FCN2和MASP1水平。根据制造商的说明,使用人FCN2酶联免疫试剂盒和人MASP1酶联免疫试剂盒(武汉CUSABIO)分别对IgAN患者和对照组血清样本中FCN2及MASP1含量进行检测。在450 nm处获得标准品和样品的吸光度值,并根据所建立的标准曲线将样品吸光值换算为浓度。所有样本均按试剂盒说明进行稀释与重复测定,并尽量在同一批次中完成检测以减少批间差异。

1.2.3 NJIgAN-RSS模型评分方法

为探讨FCN2和MASP1在IgAN患者预后危险分层中的预测价值,本研究采用NJIgAN-RSS^[11]来评估患者的预后风险。该系统结合了临床病理指标,并通过以下3项关键变量构建简化评分模型(scoring scale model, SSM):①UPE>1 g/24 h为高风险标志,评分为1分;②球性硬化:肾小球的全球硬化程度超过25%,评分为1分;③肾小管萎缩/间质纤维化:根据MEST-C评分,肾小管萎缩/间质纤维化程度为T1(25%~50%)和T2(>50%),分别评分为1分和2分。患者的总风险评分为以上3项评分的累积分数,根据累积得分将患者分为不同的风险组:0~1分为低风险组;2分为中风险组;3~4分为高风险组。该评分系统可以有效预测IgAN患者的5年肾脏事件风险,且已通过多中心验证,显示出良好的预测效能。

1.2.4 多中心队列CLIN-PATH-Risk5y风险方程

为验证FCN2和MASP1在不同队列中的适用性,本研究还引用了Xie等^[12]基于中国7个大型肾脏病中心共2 155例IgAN患者开发的CLIN-PATH-Risk5y风险方程,用以计算5年肾脏风险概率。该模型纳入4个核心变量:年龄、eGFR[mL/(min·1.73 m²)]、MEST-C评分中的M评分及T评分;将计算所得风险概率≤5%定义为低风险组,>5%定义为中高风险组。CLIN-PATH-Risk5y风险方程 Risk_{5y}=1-0.972 5^{[-0.032 3×(Age-37.3)]-0.056 7×(eGFR-72.5)]+0.635 1×(M-0.39)]+[0.745 2×(T-0.53)]}。

1.3 统计学方法

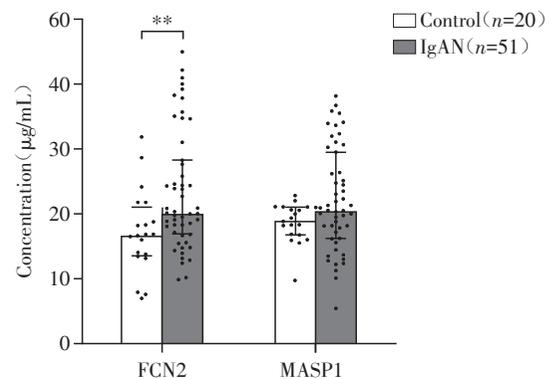
采用SPSS 25.0进行数据分析,用GraphPad Prism 10.0进行作图。对符合正态分布的定量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的定量数据用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,分类变量用例数(百分比)[$n(\%)$]表示。对于组间比较,正态分布的数据采用独立样本 t 检验,非正态分布的数据采用Mann-Whitney U 检验,分类变量采用卡方检验或Fisher精确检验。采用Pearson相关分析(正态分布数据)或Spearman相关分析(非正态分布数据)评估相关性。通过受试者工作特征(receiver

operating characteristic, ROC)曲线计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评估FCN2和MASP1浓度对IgAN危险分层诊断效能。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清FCN2和MASP1在IgAN患者中的表达水平

本研究共纳入了51例IgAN患者和20例健康对照者,采用ELISA检测两组血清中FCN2和MASP1浓度(图1)。通过Mann-Whitney U 检验比较两组之间血清浓度差异,结果显示,IgAN组血清FCN2浓度[20.19(16.91, 28.28) $\mu\text{g/mL}$]显著高于对照组[16.78(13.58, 21.06) $\mu\text{g/mL}$],且差异有统计学意义($P < 0.01$);而IgAN组血清MASP1浓度[20.59(16.25, 29.50) $\mu\text{g/mL}$]虽略高于对照组[19.15(16.81, 21.12) $\mu\text{g/mL}$],但两组间差异无统计学意义($P=0.12$)。



Serum FCN2 is significantly elevated in IgAN patients, while MASP1 shows no significant difference. ** $P < 0.01$.

图1 血清FCN2和MASP1在两组间表达水平对比
Figure 1 Comparison of serum FCN2 and MASP1 levels between the two groups

2.2 IgAN低危组和中高危组临床病理特征

根据NJIgAN-RSS将51例IgAN患者分为低危组(RSS评分0~1分, $n=34$)和中高危组(RSS评分2~4分, $n=17$)。比较两组临床指标发现,与低危组患者相比,中高危组患者eGFR显著降低,而UPCR、UPE、Scr、Cys-C及血清FCN2水平均显著升高,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。虽然中高危组患者MASP1水平较低危组略高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。病理指标MEST-C评分结果显示,低危组34例患者的肾小球萎缩/间质纤维化(T)均为T0(受累皮质区≤25%),而中高危组中8例(44.4%)为T0,9例(55.6%)为T1/T2(受累皮质区>25%),组间差异具有统计学意义(Fisher精确检验, $P < 0.001$,表1)。

表1 IgAN低危组和中高危组患者临床病理特征

Table 1 Clinical and pathological characteristics of IgAN patients in the low-risk and moderate-high-risk groups

Characteristic	Low-risk group(n=34)	Moderate-high-risk group(n=17)	P
Age[years, $M(P_{25}, P_{75})$]	35(30, 45)	36(30, 46)	0.542
Sex[n(%)]			0.839
Male	13(38.2)	7(41.2)	
Female	21(61.8)	10(58.8)	
eGFR[mL/(min·1.73 m ²), $M(P_{25}, P_{75})$]	109.1(88.1, 115.3)	80.2(55.7, 97.1)	0.002
UPCR[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.65(0.41, 1.17)	1.69(1.25, 2.39)	<0.001
UPE[g/24 h, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.95(0.65, 1.78)	2.11(1.34, 3.97)	<0.001
WBC[×10 ⁹ /L, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.93(5.56, 8.06)	7.23(5.73, 8.67)	0.603
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	131 ± 23	129 ± 16	0.549
PLT[×10 ⁹ /L, $M(P_{25}, P_{75})$]	242(205, 284)	257(235, 297)	0.280
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.74(1.22, 2.28)	1.61(1.12, 2.36)	0.689
TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.89(4.46, 5.59)	5.10(4.11, 5.86)	0.653
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.8 ± 4.6	36.8 ± 4.5	0.086
Scr[μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	72.1(58.3, 85.5)	87.4(70.4, 133.8)	0.014
Cys-C[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.93(0.82, 1.13)	1.37(0.98, 1.95)	0.002
U-RBC[1/μL, $M(P_{25}, P_{75})$]	28.17(11.23, 79.05)	45.74(15.84, 206.73)	0.223
FCN2[μg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	19.03(15.33, 24.08)	27.68(20.52, 36.83)	0.003
MASP1[μg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	19.84(15.54, 25.42)	23.11(19.96, 33.03)	0.063
M[n(%)]			0.234
M0	20(58.8)	7(41.2)	
M1	14(41.2)	10(58.8)	
E[n(%)]			0.682
E0	22(64.7)	10(58.8)	
E1	12(35.3)	7(41.2)	
S[n(%)]			0.334
S0	11(32.4)	3(17.6)	
S1	23(67.6)	14(82.4)	
T[n(%)]			<0.001
T0	34(100.0)	8(47.1)	
T1/T2	0(0)	9(52.9)	
C[n(%)]			0.842
C0	19(55.9)	10(58.8)	
C1/C2	15(44.1)	7(41.2)	

2.3 FCN2和MASP1与IgAN临床病理指标的相关性

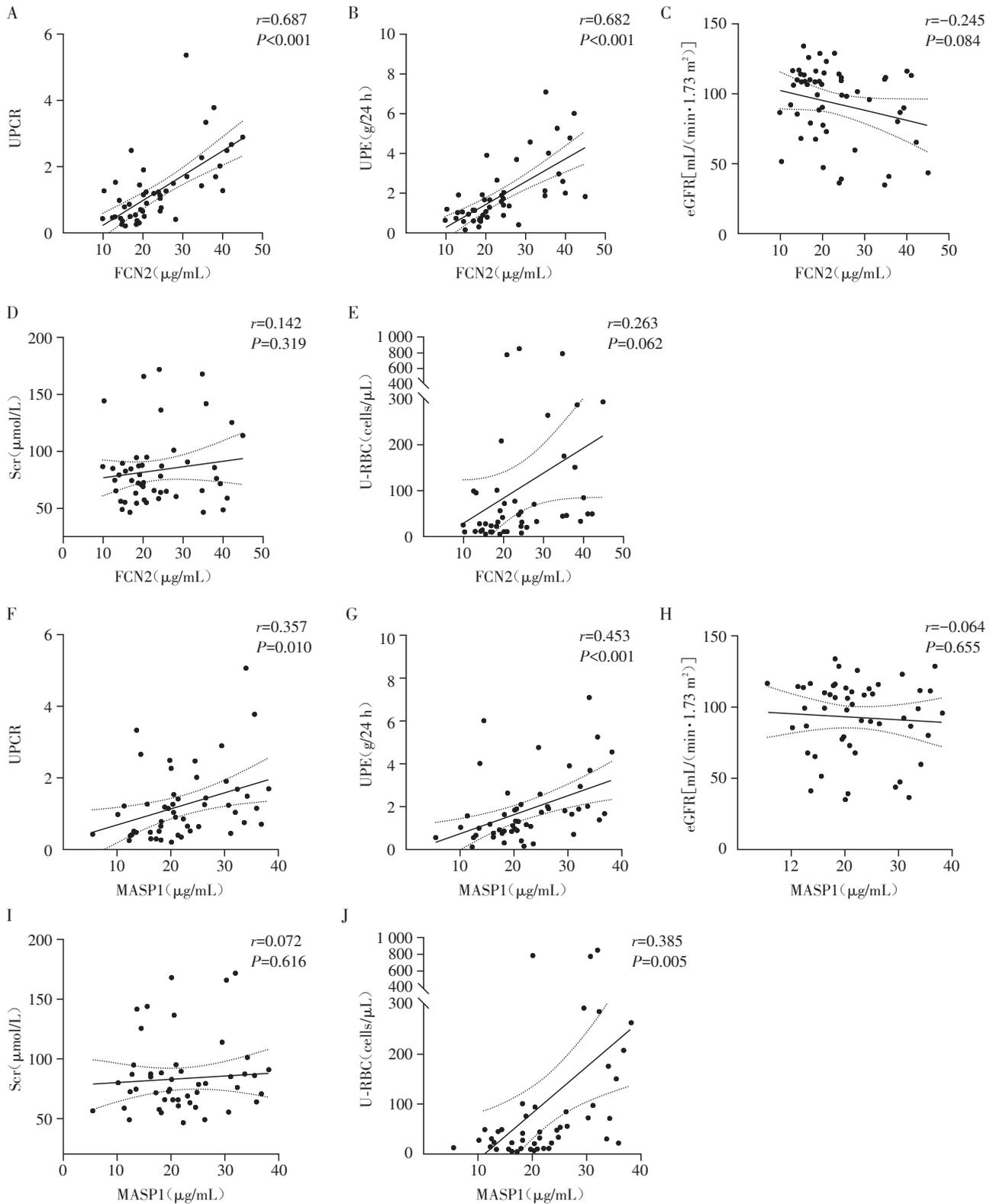
本研究评估了FCN2和MASP1与IgAN患者多项临床指标(eGFR、UPCR、UPE、Scr、U-RBC)之间的相关性,同时探讨了它们在MEST-C评分间的差异。分析结果显示,FCN2与蛋白尿指标(UPCR、UPE)呈正相关(图2A、B),而与eGFR、Scr、U-RBC无明显相关性(图2C~E)。此外在MEST-C评分中,毛细血管内细胞增生程度为E1的IgAN患者,其血清FCN2水平显著高于E0患者(图3)。

MASP1与蛋白尿指标(UPCR、UPE)呈正相关(图2F、G),但与eGFR无显著相关性(图2H),与U-RBC

也呈正相关(图2J),而在MEST-C评分中未表现出显著差异(图3)。

2.4 FCN2和MASP1在NJIgAN-RSS风险分层中的诊断效能

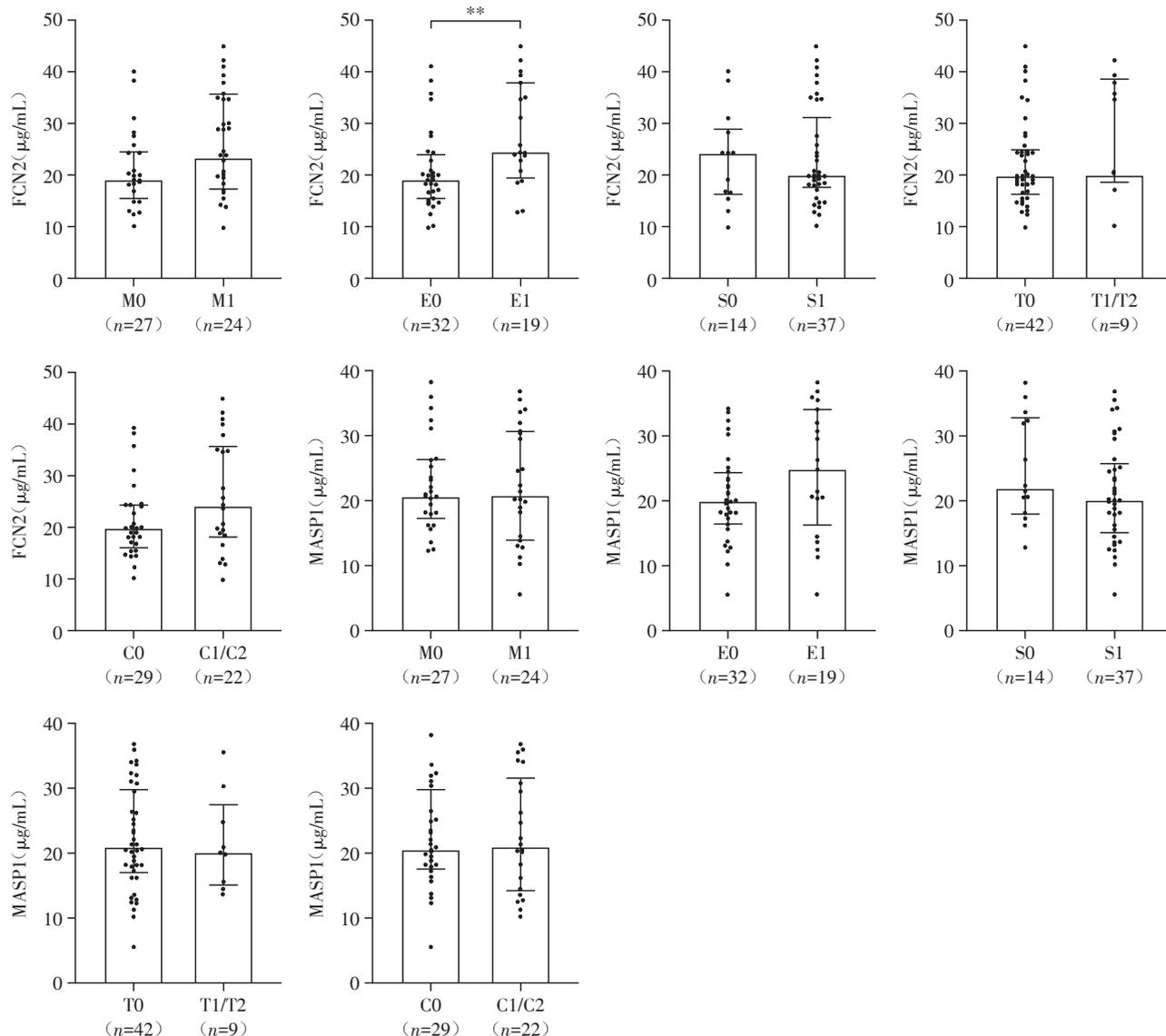
基于NJIgAN-RSS风险分层,以低危组(RSS 0~1分)和中高危组(RSS 2~4分)为分组变量,对血清FCN2与MASP1进行ROC曲线分析(图4A),结果显示FCN2的AUC值为0.754($P=0.003$),表现出良好的分层鉴别能力;而MASP1的AUC值为0.661($P=0.063$),其诊断效能无统计学意义。为了评价在传统临床指标基础上加入FCN2后对IgAN预后的增



A: FCN2 positively correlates with UPCR. B: FCN2 positively correlates with UPE. C: FCN2 shows no significant correlation with eGFR. D: FCN2 shows no significant correlation with Scr. E: FCN2 shows no significant correlation with U-RBC. F: MASP1 positively correlates with UPCR. G: MASP1 positively correlates with UPE. H: MASP1 shows no significant correlation with eGFR. I: MASP1 shows no significant correlation with Scr. J: MASP1 positively correlates with U-RBC.

图2 FCN2和MASP1与IgAN临床指标的相关性

Figure 2 Correlation of FCN2 and MASP1 with clinical indicators of IgAN



Serum FCN2 and MASP1 levels in IgA nephropathy patients are stratified by the Oxford MEST-C scores. FCN2 levels are significantly higher in E1 than E0 ($P < 0.01$) but show no significant difference across M, S, T, or C scores. MASP1 levels do not differ significantly across any MEST-C scores. $^{**}P < 0.01$.

图3 FCN2和MASP1在不同IgAN牛津MEST-C评分组间的比较

Figure 3 Comparison of FCN2 and MASP1 levels in different Oxford MEST-C groups

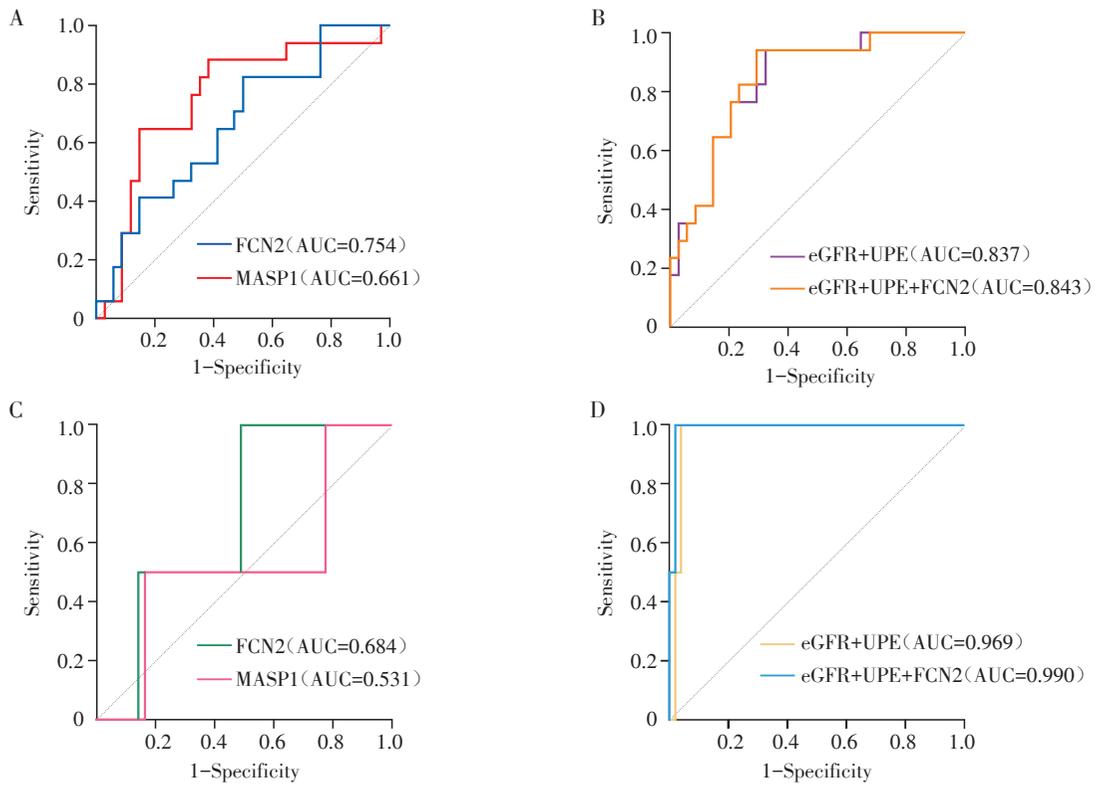
益,本研究将传统临床指标作为基础模型(eGFR+UPE),后续纳入血清FCN2作为扩展模型(eGFR+UPE+FCN2)对比这两种模型的ROC曲线及AUC发现,在NJIgAN-RSS框架下,扩展模型的AUC由基础模型的0.837提升至0.843(图4B)。

2.5 FCN2在CLIN-PATH-Risk5y模型中的外部验证

采用中国多中心CLIN-PATH-Risk5y风险方程计算每例患者的5年ESRD风险概率,并以风险概率 $\leq 5\%$ 定义为低风险组, $>5\%$ 定义为中高风险组,以检验FCN2在不同队列和验证模型中的适用性。ROC曲线分析结果发现,FCN2的AUC=0.684, MASP1的

AUC=0.531(图4C)。将传统临床指标作为基础模型(eGFR+UPE),后续纳入血清FCN2作为扩展模型(eGFR+UPE+FCN2),对比这两种模型的ROC曲线及AUC发现,在CLIN-PATH-Risk5y模型中,扩展模型的AUC由基础模型的0.969提升至0.990(图4D)。

为进一步明确FCN2对IgAN预后风险分层的预测作用,本研究将患者的危险分层(低危组和中高危组)作为因变量,纳入临床指标(eGFR、TC、ALB、Cys-C、血清FCN2及MASP1)和病理指标(M、E、S、C)作为自变量,进行Logistic回归分析。分析结果显示,eGFR和FCN2是中高危组的独立预测因素,



A: In NJIgAN-RSS risk-stratification system, FCN2 shows superior diagnostic efficiency compared with MASP1. B: In NJIgAN-RSS risk-stratification system, addition of FCN2 leads to an increase of AUC in extended model. C: In CLIN-PATH-Risk5y risk-stratification system, FCN2 shows superior diagnostic efficiency compared with MASP1. D: In CLIN-PATH-Risk5y risk-stratification system, addition of FCN2 leads to a remarkable increase of AUC in extended model.

图4 血清FCN2对IgAN预后风险的诊断效能

Figure 4 Diagnostic efficacy of serum FCN2 for prognostic risk of IgAN

而MASP1及其他临床和病理指标P值均未显示统计学意义(表2)。

3 讨论

IgAN是全球最常见的原发性肾小球疾病,在东亚尤为高发,其临床表现和病理特征具有个体特异性^[13]。患者血清中升高的Gd-IgA1与特异性自身抗体(如IgG)结合成循环免疫复合物,沉积于肾小球系膜后激活补体系统,导致系膜细胞增生和基质沉积等肾损伤^[14]。近年的研究强调了补体激活在IgAN发病和进展中的核心作用。

在3条补体激活途径中,经典途径几乎不参与IgAN发病,替代途径持续低水平活化,而凝集素途径被显著激活:模式识别分子FCN2通过其纤维蛋白原样结构域(fibrinogen-like domain, FBG)特异性结合Gd-IgA1等损伤相关配体,进而招募并激活MASP触发补体级联反应^[6,15];MASP1在激活MASP2裂解C4和C2以生成C3转化酶(C4b2a)的过程中起

表2 Logistic回归分析预测IgAN预后风险分层的因素
Table 2 Logistic regression analysis of factors predicting prognostic risk stratification in IgAN

Factor	OR	95%CI	P
eGFR	0.945	0.898-0.994	0.027
TC	0.522	0.217-1.255	0.147
ALB	1.474	0.982-2.210	0.061
Cys-C	4.781	0.652-35.045	0.124
FCN2	1.316	1.067-1.623	0.010
MASP1	1.097	0.960-1.254	0.172
M(M1 vs. M0)	1.592	0.255-9.935	0.619
E(E1 vs. E0)	0.623	0.054-7.149	0.704
S(S1 vs. S0)	9.711	0.627-150.369	0.104
C(C1/C2 vs. C0)	0.958	0.051-18.076	0.977

关键作用,最终通过形成C5b-9膜攻击复合物损伤肾小球,导致肾功能下降^[16-17]。因此,FCN2和MASP1的相互作用在IgAN的免疫损伤中起重要作用。

本研究发现IgAN患者血清FCN2水平显著高于

对照组($P < 0.05$), 而MASP1水平差异无统计学意义。这与Medjeral-Thomas等^[8]报道的IgAN患者FCN2及MASP1均升高的结果存在矛盾, 推测可能与研究人群的肾功能异质性有关。值得注意的是, 既往研究纳入患者的eGFR中位数为52.6(28.7, 81.8)[mL/(min·1.73 m²)], 提示多数处于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)G3期, 而本队列患者eGFR中位数达99.2(77.5, 113.5)[mL/(min·1.73 m²)](CKD G1~2期), 提示其肾脏损害程度较轻。推测肾功能保留较多的早期IgAN患者可能因病理损伤局限于系膜区, 仅触发FCN2介导的凝集素补体途径初始活化; 而MASP1作为该途径下游效应分子^[9], 其显著升高可能需要更广泛的补体激活, 这通常伴随肾功能恶化。这一机制或可解释本研究与既往报道的差异, 同时提示FCN2作为疾病活动性生物标志物在早期诊断中的潜在优势, 而MASP1可能更适合作为疾病进展的预测指标。

本研究结果表明, IgAN患者血清FCN2水平与蛋白尿严重程度(UPE和UPCR)及毛细血管内细胞增生(E1)呈显著正相关, 同时与eGFR呈负相关趋势, 提示FCN2可能在IgAN患者的蛋白尿发生及疾病进展中发挥作用, 但其与肾功能损害的直接关联仍需进一步研究验证。相比之下, MASP1水平与UPE、UPCR及U-RBC呈正相关, 与eGFR和MEST-C评分未见显著相关性, 表明MASP1与肾功能损害的直接关联性尚不明确。因此, 本研究结果提示FCN2可能参与IgAN蛋白尿形成及疾病进展过程, 但尚不足以作为进展预测的独立生物标志物, 仍需更大样本中进一步验证。

国家肾脏疾病临床医学研究中心经过长期研究建立了针对IgAN患者的肾脏预后预测工具NJIgAN-RSS, 这是全球首个使用人工智能, 结合患者的临床病理指标预测肾脏预后的研究。该研究在评估多种机器学习方法和回归模型后, 选择了达到最高C-statistics的XGBoost为最终应用的精准预测模型。使用XGBoost模型从36个临床病理变量中选出对模型最重要的10个变量, 然后进行逐步Cox回归分析筛选出3个关键变量。这3个变量包括: 肾小管萎缩/间质性纤维化比例(T1/T2)、球形硬化比例>25%、UPE>1 g/d, 且根据Cox回归系数为这3个变量分配相应分值, 从而构建SSM, 将3个变量对应的得分相加, 得到RSS, 定义0~1分为低危组, 2分为中危组, 3~4分为高危组。该模型的C-statistics高于以往的绝对肾脏风险分数(absolute renal risk, ARR)

模型, 表明NJIgAN-RSS构建的SSM模型可以精准预测IgAN肾脏预后^[11, 18]。Xie等^[12]在中国多中心队列上共构建了4条风险方程, 分别针对5年和10年终点的CLIN模型(仅含临床变量)与CLIN-PATH模型(另加MEST-C评分中的M/T评分)。本研究选择了CLIN-PATH-Risk5y方程, 不仅因为研究终点同NJIgAN-RSS风险分层一致——聚焦于5年内ESRD或eGFR下降50%, 并且在发现队列中, CLIN-PATH-Risk5y方程的C-statistics略高于其他方程, 因此其更适合作为本研究的外部验证模型^[12]。

目前使用生物标志物预测IgAN预后的研究较少, 因此本研究创新性地评估了FCN2和MASP1这两个生物标志物在NJIgAN-RSS预后风险分层中的预测价值。将51例IgAN患者分为低危组和中高危组, 采用ROC曲线分析探讨FCN2和MASP1在IgAN预后中的诊断效能, 发现FCN2表现出优越的预测性能, 而MASP1的预测性能一般。先前研究已证明在IgAN预后模型中以5%的风险概率作为分组阈值具有合理性^[19], 因此本研究在CLIN-PATH-Risk5y模型中计算5年肾脏风险事件概率, 将风险概率≤5%定义为低风险组, >5%定义为中高风险组, 结果同样验证了FCN2在预测IgAN5年肾脏事件中的稳定优势。

在IgAN预后风险模型中, eGFR和UPE被公认为最稳定、最具临床应用价值的预后标志。KDIGO指南将eGFR和UPE列为评估CKD分期和进展风险的核心指标, 这同样适用于IgAN患者^[20]。Barbour等^[21]提出的国际IgAN预后模型将eGFR和UPE纳入其核心因素, 并在多种族队列中表现出良好的预测效能。因此本研究以eGFR联合UPE作为基础预测模型, 后续纳入血清FCN2作为扩展预测模型。在此基础上, 血清FCN2在两种截然不同的风险评估模型下均表现出稳定的预测能力。提示其作为补充标志物的潜在价值。

接下来为进一步探讨FCN2在IgAN危险分层中的预测价值, 本研究采用Logistic回归分析, 评估其是否为IgAN预后中高危组的独立预测因素。本研究采用NJIgAN-RSS模型进行IgAN危险分层, 为避免模型中变量之间的共线性问题, 提高模型的稳定性, 我们在构建多因素回归模型时, 排除了与肾小管萎缩/间质性纤维化比例(T1/T2)、球形硬化比例和24 h UPE直接相关的因素, 如UPE、UPCR以及T病变。既往研究显示, 补体C3在IgAN进展中具有重要作用, 在IgAN患儿中, 系膜C3沉积≥2+的患者

ALB水平显著升高($P=0.023$),而TC水平显著降低($P=0.018$),进一步分析表明,系膜C3沉积和血清C3水平降低是IgAN患者肾脏不良结局的危险因素,这一发现提示ALB和TC可能通过影响C3水平,间接参与IgAN的疾病进展^[22]。在凝集素途径的激活过程中,FCN2作为补体C3的上游激活因子^[23],ALB和TC可能作为潜在的混杂因素,影响FCN2对IgAN预后分层的独立预测价值,因此为避免混杂因素干扰,将ALB和TC纳入Logistic回归模型中。在本研究排除共线性干扰因素后,最终将eGFR、TC、ALB、Cys-C、FCN2、MASP1及MEST-C评分指标M、E、S、C纳入多因素回归模型中。结果显示eGFR和血清FCN2是IgAN预后中高危组的独立预测因素,且具有统计学意义($P < 0.05$)。这一结果突出了FCN2作为早期标志物在NIJgAN-RSS预后分层中的重要作用,并证实了eGFR和FCN2在临床上对IgAN患者进行预后风险评估的潜力。这些发现为未来构建IgAN预后模型提供了新的理论依据。

综上所述,本研究强化了补体凝集素途径在IgAN发病和进展中的关键作用,同时为FCN2作为新的生物标志物在IgAN预后危险分层中的应用提供了有力的理论依据。

本研究存在一些局限性:样本量较小且数据来自单中心,这可能限制了结果的普遍适用性;主要关注血清指标,未探讨FCN2和MASP1在肾组织中的沉积;未能长期随访,无法了解生物标志物随病程变化的动态。未来需通过多中心、大样本的随访研究进一步验证这些发现,并构建基于生物标志物的IgAN肾脏预后模型。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突

Conflict of Interests:

The authors declare no competing interests.

作者贡献声明:

李建中提供思路和设计实验;姜俞濛负责数据收集和数据分析、论文撰写;李建中、卢国元负责论文审阅和修改。

Author's Contributions:

LI Jianzhong provided research ideas and designed the experiment; JIANG Yumeng was responsible for data collection and analysis, manuscript drafting; LI Jianzhong and LU Guoyuan were responsible for manuscript review and editing.

[参考文献]

[1] STAMELLOU E, SEIKRIT C, TANG S C W, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9: 67

- [2] 陈梦星,宗慧敏,张 洋.糖基化基因构建的IgA肾病风险预测模型及免疫细胞浸润分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2024,44(12):1671-1681
CHEN M X, ZONG H M, ZHANG Y. Risk prediction model of IgA nephropathy constructed by glycosylation genes and analysis of immune cell infiltration[J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2024, 44(12): 1671-1681
- [3] 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
- [4] MEDJERAL-THOMAS N R, COOK H T, PICKERING M C. Complement activation in IgA nephropathy[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(5): 679-690
- [5] BARRATT J, LAFAYETTE R A, ZHANG H, et al. IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy[J]. Kidney Int, 2023, 104(2): 254-264
- [6] BIDULA S, SEXTON D W, SCHELENZ S. Ficolins and the recognition of pathogenic microorganisms: an overview of the innate immune response and contribution of single nucleotide polymorphisms [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 3205072
- [7] WANG P, WU Q, SHUAI Z W. Emerging role of ficolins in autoimmune diseases[J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105266
- [8] MEDJERAL - THOMAS N R, TROLDORGBORG A, CONSTANTINO N, et al. Progressive IgA nephropathy is associated with low circulating mannan-binding lectin-associated serine protease-3(MASP-3) and increased glomerular factor H-related protein-5(FHR5) deposition[J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(2): 426-438
- [9] HOWARD M, FARRAR C A, SACKS S H. Structural and functional diversity of collectins and ficolins and their relationship to disease [J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(1): 75-85
- [10] DOBÓ J, SZAKÁCS D, OROSZLÁN G, et al. MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31877
- [11] CHEN T, LI X, LI Y, et al. Prediction and risk stratification of kidney outcomes in IgA nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(3): 300-309
- [12] XIE J Y, LV J C, WANG W M, et al. Kidney failure risk prediction equations in IgA nephropathy: a multicenter risk assessment study in Chinese patients[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(3): 371-380
- [13] CHEUNG C K, ALEXANDER S, REICH H N, et al. The pathogenesis of IgA nephropathy and implications for

- treatment[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2025, 21(1): 9-23
- [14] OHYAMA Y, RENFROW M B, NOVAK J, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy: what we know and what we don't know[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3467
- [15] CARAVACA-FONTÁN F, GUTIÉRREZ E, SEVILLANO Á M, et al. Targeting complement in IgA nephropathy[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(suppl 2): ii28-ii39
- [16] SAHAGÚN-RUIZ A, BREDA L C, VALENCIA M M, et al. Studies of the binding of ficolin-2 and ficolin-3 from the complement lectin pathway to *Leptospira biflexa*, *Pasteurella pneumotropica* and diarrheagenic *Escherichia coli*[J]. *Immunobiology*, 2015, 220(10): 1177-1185
- [17] TORTAJADA A, GUTIERREZ E, PICKERING M C, et al. The role of complement in IgA nephropathy[J]. *Mol Immunol*, 2019, 114: 123-132
- [18] BERTHOUX F, MOHEY H, LAURENT B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(4): 752-761
- [19] BARBOUR S J, COPPO R, BARRATT J, et al. Using the international IgA nephropathy prediction tool to enrich clinical trial cohorts[J]. *Kidney Int Rep*, 2025, 10(4): 1283-1287
- [20] ROVIN B H, ADLER S G, BARRATT J, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): S1-S276
- [21] BARBOUR S J, COPPO R, ZHANG H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy[J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(7): 942-952
- [22] WU D, LI X, YAO X, et al. Mesangial C3 deposition and serum C3 levels predict renal outcome in IgA nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(6): 641-651
- [23] MEDJERAL-THOMAS N R, O'SHAUGHNESSY M M. Complement in IgA nephropathy: the role of complement in the pathogenesis, diagnosis, and future management of IgA nephropathy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(2): 111-119
- [收稿日期] 2025-04-26
(本文编辑: 蒋 莉)

(上接第 1615 页)

- Chem*, 2004, 279(40): 41679-41685
- [31] TASSI I, CELLA M, PRESTI R, et al. NK cell-activating receptors require PKC-Theta for sustained signaling, transcriptional activation, and IFN - gamma secretion [J]. *Blood*, 2008, 112(10): 4109-4116
- [32] SCHOENBORN JR, WILSON C B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses[J]. *Adv Immunol*, 2007, 96: 41-101
- [33] JORGOVANOVIC D, SONG M J, WANG L P, et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49
- [34] GAO A H, HU Y R, ZHU W P. IFN- γ inhibits ovarian cancer progression via SOCS1/JAK/STAT signaling pathway[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(1): 57-65
- [35] HAURA E B. SRC and STAT pathways[J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(5): 403-405
- [36] STROBER W, FUSS I J. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6): 1756-1767
- [收稿日期] 2025-06-07
(本文编辑: 戴王娟)