·创新思维与技术前沿·

炎症因子与膜性肾病的因果关系:双向两样本孟德尔随机化研究*

董朋涛[1,2],李晓羽[3],冯雪[1,2],赵自然[1,2],张青[1],王峥[1✉]

1. 河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院,河南 郑州 450000;
3. 郑州大学公共卫生学院,河南 郑州 450001

摘要:目的:采用孟德尔随机化方法探索 91 种炎症因子与膜性肾病之间潜在的因果关系。方法:使用 91 种炎症因子和膜性肾病的全基因组关联研究的汇总数据,逆方差加权分析法作为主要分析方法,采用加权中位数、MR - Egger 回归法、中位模型和简单模型方法对结果进行补充。一系列敏感性分析(异质性检验、多效性分析、留一法分析与 MR Steiger 方向性检验)用于检验孟德尔随机化分析结果是否可靠。结果:逆方差加权分析方法结果显示,白细胞介素 - 5[*OR* = 0.601,95% *CI*(0.414,0.872),*P* = 0.007]和胶质细胞源性神经营养因子[*OR* = 0.500,95% *CI*(0.305,0.818),*P* = 0.006]与膜性肾病发病风险存在负相关关系,膜性肾病与白细胞介素 - 1α[*OR* = 1.033,95% *CI*(1.013,1.054),*P* = 0.001]之间存在正相关关系。敏感性分析结果均显示,孟德尔随机化分析结果可靠。结论:白细胞介素 - 5 和胶质细胞源性神经营养因子与膜性肾病发生风险降低有关,膜性肾病会减少体内白细胞介素 - 1α 的表达;炎症因子与膜性肾病发生之间存在潜在的因果关系。

关键词:炎症因子;膜性肾病;孟德尔随机化研究;因果推断
DOI:10.16368/j.issn.1674 - 8999.2026.10.321
中图分类号:R277.592　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1674 - 8999(2026)10 - 2106 - 08

Causal Relationship Between Inflammatory Factors and Membranous Nephropathy: A Bidirectional Two - sample Mendelian Randomization Study

DONG Pengtao[1,2], LI Xiaoyu[3], FENG Xue[1,2], ZHAO Ziran[1,2], ZHANG Qing[1], WANG Zheng[1]

1. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 3. School of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou Henan China 450001

Abstract: Objective: We used Mendelian randomization methods to explore the potential causal relationship between 91 inflammatory factors and membranous nephropathy. Methods: Summary data from genome - wide association studies on 91 inflammatory factors and membranous nephropathy were used. Inverse - variance weighted analysis was applied as the primary method, with weighted median, MR - Egger regression, median model, and simple model methods to supplement the results. A series of sensitivity analyses (heterogeneity test, pleiotropy analysis, leave - one - out analysis, and MR Steiger directionality test) were performed to check the reliability of the Mendelian randomization analysis results. Results: The inverse variance - weighted analysis showed that interleukin - 5[*OR* = 0.601,

* **基金项目**:河南省中医药拔尖人才培养项目(2022ZYBJ08);河南省科技攻关项目(232102310458);河南省中医药科学研究专项项目(2019JDZX2116);河南省高等学校重点科研项目(25A360004)

作者简介:董朋涛(1999 -),男,河南许昌人,硕士研究生,研究方向:中医药防治肾脏疾病的基础与临床研究。
✉**通信作者**:王峥,医学博士,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治肾脏疾病的基础与临床研究。E - mail:zxylc2013@163.com

95% *CI* (0.414,0.872), *P* = 0.007] and glial cell - derived neurotrophic factor[*OR* = 0.500,95% *CI* (0.305,0.818), *P* = 0.006] were negatively associated with the risk of membranous nephropathy, while membranous nephropathy was positively associated with interleukin - 1α[*OR* = 1.033,95% *CI* (1.013,1.054), *P* = 0.001]. Sensitivity analyses all indicated that the Mendelian randomization results were reliable. Conclusion: Interleukin - 5 and glial cell - derived neurotrophic factor are linked to a reduced risk of membranous nephropathy, while membranous nephropathy may decrease interleukin - 1α expression in the body; there seems to be a potential causal relationship between inflammatory factors and the occurrence of membranous nephropathy.

Key words: inflammatory factor; membranous nephropathy; mendelian randomization research; causal inference

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的最常见原因之一,其以肾小球基底膜的上皮下区域积聚由免疫球蛋白和补体成分组成的沉积物为特征[1]。MN 长期以来对人类有着相对“友好”的表现,即使在治疗不及时的情况下,约有 1/3 的患者在 5 年内能够自发完全或部分(蛋白尿≤2 g·d^{-1})缓解[2-3]。然而对于持续 NS 以及抗磷脂酶 A2 受体抗体(PLA2R)水平升高的 MN 患者来说[4],经过治疗后晚期仍易发展至终末期肾病,会给社会及家庭带来沉重的负担。MN 发病机制复杂,尽管研究人员在理解其发病机制及治疗方面取得重大进展,但 MN 的病因仍尚未清晰[5]。

MN 是一种免疫炎症相关性疾病,慢性异常的炎症反应对肾脏的持续损害是 MN 进展的基础[6]。研究表明,白细胞介素(interleukin, IL) - 2、IL - 6、肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α, TNF - α)等炎症因子与 MN 的发生发展关系密切[7]。体外实验报道,IL - 1β 可上调大鼠淋巴细胞和粒细胞上的 PLA2R1 表达,在炎症环境中的 PLA2R1 可能更容易被免疫系统识别,从而触发自身免疫反应,加速 MN 的进程[8-9]。Zhang 等[10]研究发现,IL - 35 随着 MN 治疗进展呈上升趋势,IL - 35 可以预测 MN 患者疾病缓解时间。炎症因子与 MN 之间有着复杂的因果关系,探寻 MN 与炎症标志物之间的关系对 MN 的预防和诊疗有临床指导价值。

此前,在调查暴露与结局之间的关联时通常使用观察性研究,但此类研究容易产生混杂和偏倚,进而增加错误产生的风险。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)是一种能够替代随机对照试验的因果推断方法,基于遗传变异在受孕时的随机分配,使用遗传变异作为工具变量(instrumental variables, IVs)的 MR 分析能够减少常规混杂因素的干扰,避免反向因果效应偏差,得到更为准确的结果[11]。目前,MR 分析已被广泛用于探索暴露因素与肾脏疾病的因果关联之中[12-14]。在本研究中,笔者采用遗传变异作为 IVs 进行了双向双样本 MR 分析,以评估 91 种炎症因子水平与患 MN 风险之间的因果关系,为 MN 的预防及诊疗提供一定的参考。

1　资料与方法

1.1　研究设计　一项合格的 MR 研究必须满足 3 个核心假设[15]:(1)遗传变异的 IVs 与暴露密切相关。(2)IVs 与混杂因素满足互斥条件。(3)IVs 对结果的影响完全通过暴露介导。笔者获得了已公开发表的有关 91 种炎症因子和 MN 的 GWAS 汇总数据,进行了一项双向 MR 研究以调查炎症因子与 MN 的因果关系,然后使用一系列敏感性分析方法验证了结果的可靠性。为减少人种差异导致的结果偏倚,本研究的人群均为欧洲血统。本研究中使用的所有数据均来自各伦理委员会批准的研究,并且已获得所有受试者的知情同意,因此不需要额外的伦理审批;本研究报告遵从 STROBE - MR 指南。

1.2　数据来源　在 Zhao 等[16]的研究中获得了炎症因子的 GWAS 数据,这项研究共招募了 14 824 例受试者,通过使用 Olink 靶标炎症免疫测定组合测量全基因组遗传数据和血浆蛋白质组学数据生成了 91 种炎症因子。炎症因子的 GWAS 汇总统计数据可在 EBI - GWAS 目录(登录号 GCST90274758 - GCST90274848)获得[16]。MN 的数据集来自 IEU open GWAS 数据库(https://gwas.mrcieu.ac.uk),其 GWAS - id 为 ebi - a - GCST010005[17]。这项数据集共涉及 2 150 例 MN 患者和 5 829 例对照人群,共有 5 327 688 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。

1.3　工具变量的筛选　为了获得可靠的 IVs,我们设置了一系列严格的 SNP 质量控制程序。在筛选炎症因子作为暴露相关的 SNP 时,首先使用 $P < 5 \times 10^{-8}$ 进行筛选,但此时仅有少量的 SNP 被挑选,因此参考此前的研究,将阈值调整为 $P < 1 \times 10^{-5}$,后设置参数 $kb = 10\ 000$, $r^2 = 0.001$ 排除连锁不平衡的干扰[18-20]。在进行反向 MR 分析时,设置与 MN 相关的 SNP 标准为 $P < 5 \times 10^{-6}$, $kb = 10\ 000$, $r^2 = 0.001$。纳入的 SNP 中可能存在着弱工具变量,会

对结果造成潜在的偏倚，使用 F 统计量计算了每个 SNP 的强度，$F<10$ 的弱 IVs 将会被排除（$F=\beta^2$ 暴露/se^2 暴露）[21]。通过协调暴露－结局数据集消除回文的 SNP[21]。对于协调后的数据使用孟德尔随机多态性残差和离群值（Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier，MR－PRESSO）方法消除离群的 SNP[22]。经过以上标准严格筛选后，剩余的 SNP 用于后续 MR 分析。此外，为消除任何可能破坏 MR 关键假设的 SNP，将选定的 SNP 与 LDtrait 工具中的 SNP 数据源进行了交叉引用，以消除任何可能破坏 MR 关键假设的 SNP（排除与感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎相关的 SNP）[23]。

1.4　统计分析方法

1.4.1　双向两样本 MR 分析　采用逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）法、MR－Egger 回归法、中位值加权模型（weighted median，WME）、简单模型（simple model，SM）和加权模型（weighted model，WM）5 种分析方法对因果关系进行评估[24]。当所有 SNP 有效即不存在水平多效性时候，IVW 方法使用逆方差权重将单个 IV 的估计值组合在一起，对因果效应进行一致且无偏的估计[25]。MR－Egger 回归法和 WME 是 MR 中的重要工具，用于解决对多效性存在或违反 IVs 假设时的情况。它允许研究人员在考虑多效性效应的同时获得因果效应估计值，并为暴露和结果变量之间的关系提供额外的见解[22]。然而，WME 方法的非参数性质可能会导致估计精度降低，同时，MR－Egger 依赖于回归建模，可能会降低统计功效[26]。SM 将具有相似值的分类 SNP 进行分组，使用拥有最多 SNP 的组进行因果关联评估[27]。WM 则需要鉴别多个变量来作为有效工具以检测相同的因果效应。IVW 分析法有着最高的统计效力，本研究使用 IVW 分析法作为 MR 分析的主要方法[28]。

1.4.2　敏感性分析　*Cochran's Q* 检验用于评估 IVs 之间的异质性，以 $P<0.05$ 为 SNP 之间存在显著异质性[29]，此时使用随机效应模型，否则使用固定效应模型。*MR－Egger* 回归检验用于水平多效性及其统计学意义的评估，如果 *MR－Egger* 中不存在显著的截距项（$P>0.05$），则表明该结果不具有水平多效性[30]。留一法通过逐一剔除单个 IV 探究某个 SNP 对因果关联起主导作用，如果剔除某个 SNP 后对 MR 的结果影响较大，则表明该结果受单个 IV 的干扰。此外，采用 *MR－Steiger* 方向性检验排除 MR 分析的反向因果风险，更加全面地评估暴露－结局之间的关联[31]。

MR 分析采用 R（4.3.2）、R－TwoSampleMR（0.5.10）包和 R－MR－PRESSO 包。炎症因子与 MN 的风险关系以优势比（odds radio，OR）及其 95% 置信区间（confidence interval，CI）表示，$P<0.05$ 表明其可能存在显著的因果关系。

2　结果

2.1　IVs 筛选结果　以炎症因子作为暴露的正向 MR 分析时，共筛选出 395 个 SNP 作为 91 种炎症因子的 IVs。当以 MN 为暴露时，共纳入 546 个 SNP。每个 SNP 的 F 统计量均大于 10，表明 IVs 的鲁棒性。严格按照预定义的原则筛选 SNP，以确保所纳入 SNP 的合适性，因此本研究的结论具有可靠性。

2.2　正向 MR 分析及敏感性分析　在正向 MR 分析中，发现 4 种炎症因子在 IVW 方法下与 MN 发生之间的因果关系。它们分别是 IL－5、TNF 相关激活诱导的细胞因子（TNF－related activation－induced cytokine，TRANCE）、IL－1α 与胶质细胞源性神经营养因子（glial cell line－derived neurotrophic factor，GDNF）。

IVW 方法结果显示，TRANCE［OR = 1.242，95% CI（1.038，1.486），P = 0.018］与 IL－1α［OR = 1.597，95% CI（1.065，2.396），P = 0.024］与 MN 之间存在正相关关系，会增加 MN 发生风险。二者 MR－Egger 回归法、WME 和 WM 显示结果保持稳定。IL－5［OR = 0.601，95% CI（0.414，0.872），P = 0.007］与 GDNF［OR = 0.721，95% CI（0.533，0.976），P = 0.034］与 MN 之间存在负相关关系，会降低 MN 发生风险。对于 IL－5 这一炎症因子，使用 MR－Egger 回归法［OR = 0.288，95% CI（0.099，0.844），P = 0.047］和 WME［OR = 0.572，95% CI（0.351，0.933），P = 0.025］有类似结果（图 2）。MR Steiger 方向性测试表明炎症因子对 MN 的因果效应未受到反向因果的影响，见图 1。

对 IL－5、TRANCE、IL－1α、GDNF 与 MN 因果关系进行 MR 分析，使用 *Cochran's Q* 检验判断 SNPs 的异质性，除 TRANCE 外，其余 *Cochran's Q* 检验的 P 值均 > 0.05，表示不存在明显的异质性。对于 TRANCE 使用 MR 分析的随机效应模型；采用 MR－PRESSO 方法未检出有异常值；水平多效性通过 MR－Egger 回归进行评估，4 种炎症因子的 MR－Egger 回归截距 P 均 > 0.05，显示均无明显水

平多效性(表 1)。值得注意的是,在进行留一法分析时,IL－5 与 TRANCE 这两种炎症因子在逐个去除单个 SNP 后,结果的总效应无明显改变。本研究发现,IL－1α 的 rs11759846 和 GDNF 的 rs11740708 对结果有明显的主导作用。因此,对这两种炎症因子的主导 SNP 分别去除后再次进行了 MR 分析。去除后 IVW 结果显示,IL－1α 与 MN 之间不再具有因果效应(*IVW* － *P* = 0.772)。GDNF[*OR* = 0.500,95% *CI*(0.305,0.818),*P* = 0.006]与 MN 之间仍存在显著负相关关系,结果保持稳定。对 GDNF 与 MN 的 MR 结果进行敏感性分析,MR － Steiger 方向性检验、异质性、水平多效性与留一法分析均表明此结果可靠,见表 2、图 2。

暴露	结局指标	方法	SNP数量	β 值	SE值	*P*值	*OR*(95%*CI*)
GDNF	MN	MR Egger	10	−0.02707533	0.24146202	0.913482157	0.973(0.606−1.562)
		Weighted median	10	−0.14576414	0.18111573	0.420928079	0.864(0.606−1.233)
		Inverse variance weighted	10	−0.32692424	0.15432631	**0.034141547**	0.721(0.533−0.976)
		Simple mode	10	−0.13438586	0.44588500	0.769963595	0.874(0.365−2.095)
		Weighted mode	10	−0.11910626	0.17889847	0.522250437	0.888(0.625−1.261)
IL−5	MN	MR Egger	12	−1.24157320	0.54693832	**0.046567227**	0.289(0.099−0.844)
		Weighted median	12	−0.55865439	0.24973093	**0.025284692**	0.572(0.351−0.933)
		Inverse variance weighted	12	−0.50902170	0.19005507	**0.007400016**	0.601(0.414−0.872)
		Simple mode	12	−0.89791674	0.47665313	0.086282203	0.407(0.160−1.037)
		Weighted mode	12	−0.87272506	0.48695543	0.100614974	0.418(0.161−1.085)
IL−1α	MN	MR Egger	8	1.18142859	0.34948706	**0.014849282**	3.259(1.643−6.465)
		Weighted median	8	0.62777615	0.26033127	**0.015889180**	1.873(1.125−3.121)
		Inverse variance weighted	8	0.46841100	0.20692352	**0.023593099**	1.597(1.065−2.396)
		Simple mode	8	0.33535087	0.46729080	0.496218716	1.398(0.560−3.495)
		Weighted mode	8	0.79739690	0.26447421	**0.019522963**	2.220(1.322−3.728)
TRANCE(随机效应模型)	MN	MR Egger	10	0.16271881	0.10682543	0.166204976	1.177(0.954−1.451)
		Weighted median	10	0.19538380	0.06684040	**0.003465213**	1.216(1.066−1.386)
		Inverse variance weighted	10	0.21652855	0.09161615	**0.018106541**	1.242(1.038−1.486)
		Simple mode	10	−0.11944037	0.43081460	0.787856177	0.887(0.381−2.065)
		Weighted mode	10	0.15151780	0.06637013	**0.048330998**	1.164(1.022−1.325)



图 1　炎症因子与膜性肾病因果关系的森林图

表 1　炎症因子与膜性肾病因果关系的敏感性分析结果

暴露	结局指标	方法	SNPs/个	Cochran′s Q			水平多效性			Correct causal direction
				Q	*Q* − df	*Q* − pval	Egger_intercept	*SE*	*P* 值	
GDNF	MN	IVW	10	9.617	9	0.382	−0.055	0.035	0.153	TRUE
GDNF	MN	MR Egger	10	7.120	8	0.524				
IL－5	MN	IVW	12	10.539	11	0.483	0.069	0.048	0.184	TRUE
IL－5	MN	MR Egger	12	8.499	10	0.580				
IL－1α	MN	IVW	8	8.597	7	0.284	−0.098	0.040	0.052	TRUE
IL－1α	MN	MR Egger	8	2.759	6	0.838				
TRANCE	MN	IVW	10	19.740	9	0.020	0.032	0.033	0.354	TRUE
TRANCE	MN	MR Egger	10	17.608	8	0.020				

暴露	结局指标	方法	SNP数量	β 值	SE值	*P*值	*OR*(95%*CI*)
GDNF(留一法去除后)	MN	MR Egger	9	−0.87572774	0.9692559	0.396284604	0.417(0.062−2.784)
		Weighted median	9	−0.58414358	0.3533839	0.098330829	0.558(0.279−1.115)
		Inverse variance weighted	9	−0.69367406	0.2516887	**0.005849884**	0.500(0.305−0.818)
		Simple mode	9	−0.15724467	0.5911174	0.796956739	0.854(0.268−2.722)
		Weighted mode	9	−0.10244850	0.5761487	0.863287410	0.903(0.292−2.792)
IL−1α(留一法去除后)	MN	MR Egger	7	0.95960053	0.9449417	0.356454493	2.611(0.410−16.638)
		Weighted median	7	0.17438992	0.3372627	0.605104160	1.191(0.615−2.306)
		Inverse variance weighted	7	0.07454474	0.2574519	0.772161887	1.077(0.650−1.785)
		Simple mode	7	0.24418721	0.5003663	0.642857982	1.277(0.479−3.404)
		Weighted mode	7	0.24418721	0.4925832	0.637718189	1.277(0.486−3.352)

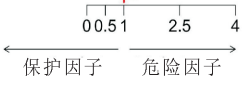


图 2　留一法去除后炎症因子与膜性肾病因果关系的森林图

表 2　留一法去除后炎症因子与膜性肾病因果关系的敏感性分析结果

暴露	结局指标	方法	SNPs/个	Cochran's *Q*			水平多效性			Correct causal direction
				Q	*Q* – df	*Q* – pval	Egger_intercept	*SE*	*P* 值	
GDNF(留一法去除后)	MN	IVW	9	6.341	8	0.609	0.017	0.086	0.851	TRUE
GDNF(留一法去除后)	MN	MR Egger	9	6.303	7	0.505				

为消除任何可能破坏 MR 关键假设的 SNP，使用 LDtrait 工具对 IL－5、TRANCE 与 GDNF 进行更全面的调查，发现 TRANCE 的 3 个 SNP(rs2229092 相关于类风湿性关节炎；rs2535313 相关于类风湿关节炎、肺炎链球菌、慢性乙型肝炎、系统性红斑狼疮；rs7310615 相关于癌症、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、甲状腺炎、总胆固醇水平、甘油三酯水平)与混杂因素相关，排除这 3 个 SNP 再次进行分析，IVW 显示 TRANCE[*OR* = 1.273，95% *CI*(0.688，2.356)，*P* = 0.442]与 MN 不再具有因果效应，见图 3。

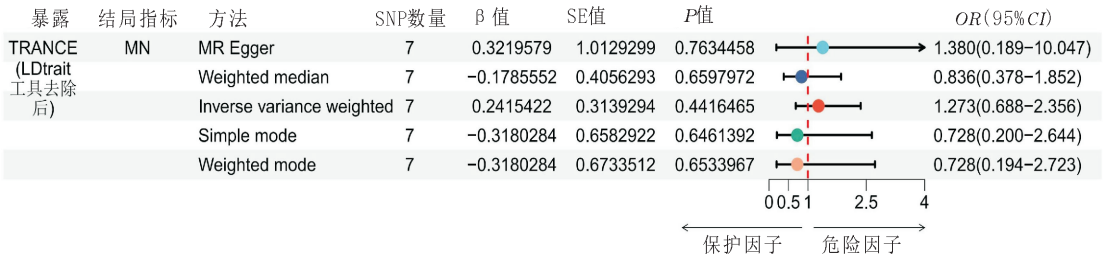


图 3　去除混杂因素后 TRANCE 与膜性肾病因果关系的森林图

因此，最终确定了 IL－5、GDNF 与 MN 存在负相关关系。

2.3　反向 MR 分析与敏感性分析　在以 MN 为暴露的反向 MR 分析中，使用 IVW 方法，发现 MN 与 IL－1α、C－C 基序趋化因子 19(C－C motif chemokine 19，CCL19)、CD40L 受体、IL－10 受体 β 亚基(IL－10 receptor subunit beta，IL－10Rβ)、IL－15 受体 α 亚基(IL－15 receptor subunit alpha，IL－15Rα)、IL－6、单核细胞趋化蛋白－2(monocyte chemoattractant protein 2，MCP－2)、程序性死亡配体 1(programmed cell death 1 ligand 1，PD－L1)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 9(tumor necrosis factor receptor superfamily member 9，TNFRSF9)等 9 种炎症因子的因果关系。但是对于这 9 种炎症因子在后续进行的敏感性分析中，留一法提示除 IL－1α 外，其他 8 种炎症因子均有起主导作用的 SNP，因此认为 MN 只与 IL－1α 的因果关系稳健。

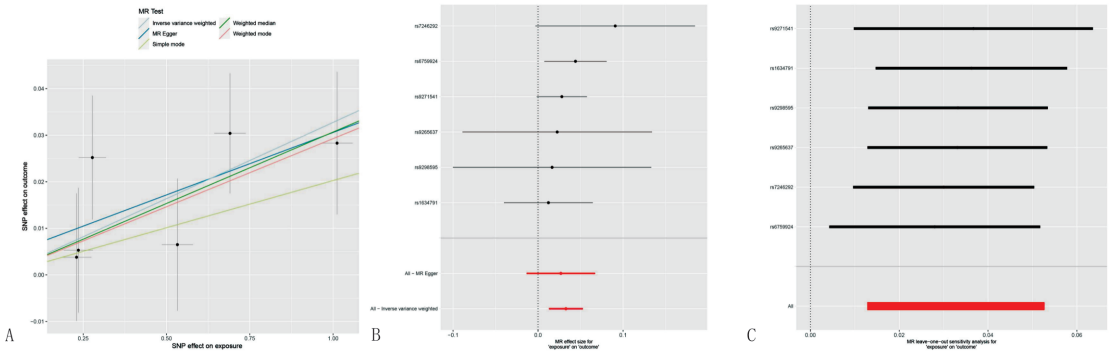
IVW 结果显示，MN 与 IL－1α[*OR* = 1.033，95% *CI*(1.013，1.054)，*P* = 0.001]之间存在着正相关关系(图 4)，MN 与 IL－1α 因果关系的散点图与森林图见图 5A、图 5B。MR－Steiger 方向性检验提示 MN 对 IL－1α 的因果关系无明显方向性，MR－Egger 回归证明结果无明显水平多效性(截距 *P* = 0.755)，*Cochran's Q* 检验提示 IVs 之间无显著异质性(IVW 和 MR Egger 的 *Q*－*P* 值分别为 0.756 和 0.641)(表 3)；MR－PRESSO 检验未检出明显的异常值；留一法方法表明，无单一的 SNP 对因果关系的总体评估有主导作用(图 5C)。



图 4　MN 与 IL－1α 因果关系的森林图

表 3　膜性肾病与 IL－1α 因果关系的敏感性分析结果

暴露	结局指标	方法	SNPs/个	Cochran's *Q*			水平多效性			Correct causal direction
				Q	*Q* – df	*Q* – pval	Egger_intercept	*SE*	*P* 值	
MN	IL－1α	IVW	6	2.632	5	0.756	0.004	0.011	0.755	TRUE
MN	IL－1α	MR Egger	6	2.521	4	0.641				



注：A：散上图；B：森林图；C：留一法图。

图 5　膜性肾病与 IL－1α 因果关系的散点图、森林图与留一法图

3　讨论

MN 是成人 NS 的病理类型之一。炎症因子在 MN 的发病和进展中起着关键作用。炎症作为疾病发生和发展的重要病理反应，可以出现在各种类型的疾病中。各种炎症因子之间相互作用介导的肾损伤导致的蛋白尿是 MN 发病机制中的一个重要环节，在慢性肾脏病的发生和发展过程中扮演着重要角色[32]。使用遗传变异代替疾病探索因果关系的代替方法得出了炎症因子与 MN 的关联，基于炎症因子相互协同与拮抗作用，本研究为理解全身炎症与 MN 之间的双向关联做出了一定贡献。

本研究发现，较高水平的 IL－5 与 GDNF 会导致 MN 患病风险降低，并且 MN 患者 IL－1α 水平降低。这为靶向炎症因子预防 MN 并开发 MN 的药物提供了流行病学证据。

IL－5 是由 T 辅助 2 型细胞（Th2）产生的一种促进嗜酸性粒细胞生成和活化的细胞因子，主要参与嗜酸性粒细胞的增殖、分化和激活[33]，尚未有研究阐述其与 MN 发病之间的关系。鉴于炎症因子之间复杂的交互作用，IL－5 有作为 MN 发病风险标志物的潜力。GDNF 属于转化生长因子－β 超家族的成员，是治疗神经退行性疾病的潜在靶点，也可治疗肾纤维化[34－35]。GDNF 修饰的脂肪源性间充质干细胞可减轻单侧输尿管梗阻小鼠肾脏炎症和氧化应激，改善肾小管周围毛细血管损伤，促进血管生成，在一定程度上延缓间质纤维化的进展[36]。此外，*GDNF*$^{-/-}$突变或缺乏 *GDNF* 基因的小鼠可能存在肾脏发育不良的表现，这表明 GDNF 可能在肾脏发育中起到形态因子的作用[37－38]。Zhang 等[39]研究表明，GDNF 是一种组织形态因子，可增强干细胞的迁移和分化，逆转肾损伤。GDNF 作为一种营养因子在肾脏疾病发生发展中发挥着重要作用，其对肾功能的保护功能提示其可能有降低 MN 发病风险的作用。

本研究的反向 MR 分析提示，在机体患 MN 时 IL－1α 水平下降。IL－1α 是 IL－1 家族的一员，IL－1 家族包括 7 种具有激动活性的配体（IL－1α、IL－1β、IL－18、IL－33、IL－36α、IL－36β、IL－36γ）、3 种受体拮抗剂（IL－1Ra、IL－36Ra、IL－38）和一种抗炎细胞因子（IL－37），促炎细胞因子 IL－1α 和 IL－1β 在 IL－1 家族发挥着重要作用[40]。目前，尚未有研究表明 MN 患者中 IL－1α 如何表达，鉴于 IL－1α 的促炎特性与炎症因子之间复杂的交互作用，笔者猜测，IL－1α 可能与某些细胞因子表达之间有着拮抗作用。IL－1α 与其他细胞因子的拮抗作用可能会影响其自身表达。随着细胞因子水平的变化，IL－1α 的水平可能会出现下降，这反映了肾脏炎症微环境的变化。总之，这些发现强调了炎症因子失调和免疫反应在 MN 发病机制中的关键作用。

本研究尚有一些局限性。首先，研究纳入的人群均为欧洲人，本结果是否适用于其他人群还需进一步实验研究。其次，在挑选 SNP 时，为了确保有足够的 IVs 能够纳入研究进行分析，放宽了所得到的 IVs 的标准，这可能对结果的准确性有一定影响。最后，从获得的 GWAS 数据中，无法明确所纳入 MN 患者的分期、年龄、性别，因此无法根据分期、年龄等进行亚组分析，待未来出现与 MN 患者分期、年龄、性别相关的 GWAS 汇总数据时可根据亚组行进一步的 MR 分析。

综上，本研究发现高水平的 IL－5、GDNF 与 MN 发生风险增加有关；MN 患者体内 IL－1α 表达水平降低。

参考文献：

[1] Alsharhan L, Beck L J. Membranous nephropathy: core cur-

riculum 2021[J]. Am J Kidney Dis,2021,77(3):440 – 453.
[2]Caravaca – Fontán F,Yandian F,Fervenza F C. Future landscape for the management of membranous nephropathy[J]. Clin Kidney J,2023,16(8):1228 – 1238.
[3]Schieppati A,Mosconi L,Perna A,et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Pediatr Nephrol,1994,8(3):294.
[4]De Vriese A S,Glassock R J,Nath K A,et al. A Proposal for a Serology – Based Approach to Membranous Nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2017,28(2):421 – 430.
[5]Miao H,Zhang Y,Yu X,et al. Membranous nephropathy: Systems biology – based novel mechanism and traditional Chinese medicine therapy[J]. Front Pharmacol,2022,13:969930.
[6]Zhao Q,Dai H,Hu Y,et al. Cytokines network in primary membranous nephropathy[J]. Int Immunopharmacol,2022,113(Pt A):109412.
[7]Qin X S,Liu J H,Lyu G T,et al. Variants in the Promoter Region of HLA – DQA1 were Associated with Idiopathic Membranous Nephropathy in a Chinese Han Population[J]. Chin Med J 2017,130(14):1677 – 1682.
[8]Beck S,Beck G,Ostendorf T,et al. Upregulation of group IB secreted phospholipase A(2) and its M – type receptor in rat ANTI – THY – 1 glomerulonephritis[J]. Kidney Int,2006,70(7):1251 – 1260.
[9]Liu W,Gao C,Dai H,et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and Its Role[J]. Front Immunol,2019,10:1809.
[10]Zhang N,Dai H,Dong X,et al. Level of interleukin – 35 in patients with idiopathic membranous nephropathy and its predictive value for remission time[J]. Front Immunol,2022,13:926368.
[11]Lawlor D A,Harbord R M,Sterne J A,et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. Stat Med,2008,27(8):1133 – 1163.
[12]Fang J,Luo C,Zhang D,et al. Correlation between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy: a two – sample Mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol,2023,14:1265711.
[13]Giontella A,de La Harpe R,Cronje H T,et al. Caffeine Intake,Plasma Caffeine Level,and Kidney Function: A Mendelian Randomization Study[J]. Nutrients,2023,15(20):4422.
[14]Li H,Li M,Liu C,et al. Causal effects of systemic inflammatory regulators on chronic kidney diseases and renal function: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Immunol,2023,14:1229636.
[15]Emdin C A,Khera A V,Kathiresan S. Mendelian Randomization[J]. JAMA,2017,318(19):1925 – 1926.
[16]Zhao J H,Stacey D,Eriksson N,et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune – mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol,2023,24(9):1540 – 1551.
[17]Xie J,Liu L,Mladkova N,et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non – invasive diagnosis[J]. Nat Commun,2020,11(1):1600.
[18]Li Y,Wang X,Zhang Z,et al. Effect of the gut microbiome,plasma metabolome,peripheral cells,and inflammatory cytokines on obesity: a bidirectional two – sample Mendelian randomization study and mediation analysis[J]. Front Immunol,2024,15:1348347.
[19]Li Y,Wang K,Zhang Y,et al. Revealing a causal relationship between gut microbiota and lung cancer: a Mendelian randomization study[J]. Front Cell Infect Microbiol,2023,13:1200299.
[20]Orrù V,Steri M,Sidore C,et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy[J]. Nat Genet,2020,52(10):1036 – 1045.
[21]Burgess S,Thompson S G. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol,2011,40(3):755 – 764.
[22]Verbanck M,Chen C Y,Neale B,et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet,2018,50(5):693 – 698.
[23]Couser W G. Primary Membranous Nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2017,12(6):983 – 997.
[24]Saini D C,Kochar A,Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy[J]. Indian J Ophthalmol,2021,69(11):3364 – 3368.
[25]Burgess S,Scott R A,Timpson N J,et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. Eur J Epidemiol,2015,30(7):543 – 552.
[26]van Kippersluis H,Rietveld C A. Pleiotropy – robust Mendelian randomization[J]. Int J Epidemiol,2018,47(4):1279 – 1288.
[27]Dobrijevic E,van Zwieten A,Kiryluk K,et al. Mendelian randomization for nephrologists[J]. Kidney Int,2023,104(6):1113 – 1123.
[28]Han Y,Zhang Y,Zeng X. Assessment of causal associations between uric acid and 25 – hydroxyvitamin D levels[J]. Front Endocrinol,2022,13:1024675.

(下转第 2117 页)

[12]傅延龄. 伤寒论研究大辞典[M]. 济南:山东科学技术出版社,1994:765.
[13]杨士瀛. 仁斋直指方论[M]. 北京:中医古籍出版社,2016:549.
[14]丁春. 论宋代福建中医药发展的特色[J]. 福建中医学院学报,2002,12(1):50-52.
[15]徐春甫. 古今医统大全集要[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2007:547.
[16]张景岳. 景岳全书[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:884.
[17]汉语大字典编辑委员会. 汉语大字典第 4 卷[M]. 成都:四川辞书出版社,1988:2930.
[18]郭茂倩. 乐府诗集[M]. 北京:西苑出版社,2003:249.
[19]贾思勰. 齐民要术[M]. 北京:蓝天出版社,1998.
[20]沈德潜. 古诗源[M]. 长沙:岳麓书社,1998:237.
[21]钱超尘. 中医古籍训诂研究[M]. 贵阳:贵州人民出版社,1988:306.
[22]陈章太. 闽语研究[M]. 北京:语文出版社,1991:483.
[23]李无未. 东亚视阈汉语史论[M]. 厦门:厦门大学出版社,2014:383.
[24]李根旺. 武邑县志[M]. 北京:方志出版社,1998:797.
[25]岳阳县地方志编纂委员会办公室. 岳阳县方言志[M]. 岳阳:岳阳县地方志编纂委员会办公室,1994:204.
[26]邵燕梅,刘长锋,邵明武. 沂南方言志[M]. 济南:齐鲁书社,2010:4.
[27]王旭东. 巢元方医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,2018:352.
[28]曹洪欣,张志斌. 温病大成[M]. 福州:福建科学技术出版社,2008:912.
[29]张楚楚,刘莹,张伟娜,等. 中医古籍临床今用存在问题与路径[J]. 中华中医药杂志,2023,38(1):67-72.

收稿日期:2026-04-18
编辑:孙铮

(上接第 2112 页)

[29]Bowden J, Davey S G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.
[30]Burgess S, Thompson S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(5): 377-389.
[31]Hemani G, Tilling K, Davey S G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. PLoS Genet, 2017, 13(11): e1007081.
[32]Schunk S J, Kleber M E, Mrz W, et al. Genetically determined NLRP3 inflammasome activation associates with systemic inflammation and cardiovascular mortality[J]. Eur Heart J, 2021, 42(18): 1742-1756.
[33]Lombardi C, Comberiati P, Ridolo E, et al. Anti-IL-5 Pathway Agents in Eosinophilic-Associated Disorders Across the Lifespan[J]. Drugs, 2024, 84(6): 661-684.
[34]Orth S R, Ritz E, Suter-Crazzolara C. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) is expressed in the human kidney and is a growth factor for human mesangial cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(5): 589-595.
[35]Waheed Y A, Buberwa W, Sun D. Glial cell line-derived neurotrophic factor and its role in attenuating renal fibrosis: a review[J]. Korean J Intern Med, 2025, 40(2): 219-229.
[36]Li S, Zhao Y, Wang Z, et al. Transplantation of Amniotic Fluid-Derived Stem Cells Preconditioned with Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene Alleviates Renal Fibrosis[J]. Cell Transplant, 2019, 28(1): 65-78.
[37]Sariola H, Saarma M. Novel functions and signalling pathways for GDNF[J]. J Cell Sci, 2003, 116(Pt 19): 3855-3862.
[38]Cortés D, Carballo-Molina O A, Castellanos-Montiel M J, et al. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 258.
[39]Zhang R, Lu Y, Li J, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor induced the differentiation of amniotic fluid-derived stem cells into vascular endothelial-like cells in vitro[J]. J Mol Histol, 2016, 47(1): 9-19.
[40]Afsar B, Covic A, Ortiz A, et al. The Future of IL-1 Targeting in Kidney Disease[J]. Drugs, 2018, 78(11): 1073-1083.

收稿日期:2026-05-21
编辑:秦小川