· 临床研究 ·

微小病变型肾病与膜性肾病差异蛋白质组学及代谢组学分析

王燕[1]　朵德龙[2]　韩芳[1]

[1]青海大学附属医院肾内科，西宁 810006；[2]青海省人民医院药学部，西宁 810007

通信作者：朵德龙，Email：duodelong12@163. com

【摘要】　目的　应用蛋白质组学和代谢组学技术对微小病变性肾病（minimal change nephropathy，MCN）与特发性膜性肾病（idiopathic membranous nephropathy，IMN）患者血清进行定量比较分析，旨在筛选潜在的疾病特异性血清生物标志物。**方法**　本研究纳入 2024 年 7 月至 10 月接受肾穿刺活检术并明确诊断为 MCN 或 IMN 患者各 6 例（年龄均≥18 岁），收集并比较两组患者基础资料。以 MCN 患者为实验组，IMN 患者为对照组，分别进行血清蛋白质组学定量分析及非靶向代谢组学分析。通过筛选差异表达蛋白和差异代谢物，结合京都基因与基因组百科全书通路富集分析、蛋白互作网络构建等方法，系统解析两组间的分子特征差异。**结果**　蛋白质组学共鉴定出 140 个显著差异蛋白（上调 120 个，下调 20 个），主要富集于肌动蛋白细胞骨架调节、氨基酸生物合成、碳代谢及驱动蛋白介导的马达蛋白通路。与 IMN 组相比，MCN 组患者中 3-磷酸甘油酸脱氢酶、果糖二磷酸醛缩酶 A、磷酸核糖焦磷酸合成酶 2、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性异柠檬酸脱氢酶 3α 亚基、磷酸丙糖异构酶 1、核酮糖-5-磷酸 3-差向异构酶及线粒体顺乌头酸酶 2 均显著上调（$P<0.05$）。代谢组学分析发现 72 种差异代谢物（上调 21 个，下调 51 个），主要涉及精氨酸/脯氨酸代谢（差异最显著）、视黄醇代谢、嘧啶代谢及类固醇激素生物合成。多组学联合分析显示，差异蛋白与瓜氨酸代谢相关。酶联免疫吸附试验结果显示，MCN 组患者 3-磷酸甘油酸脱氢酶、果糖二磷酸醛缩酶 A、磷酸丙糖异构酶 1、线粒体顺乌头酸酶 2 水平均高于 IMN 组[（37 480±4940）ng/L 比（22 670±7540）ng/L，（49 530±8110）ng/L 比（34 220±14 100）ng/L，（286. 69±60. 72）ng/L 比（199. 72±69. 33）ng/L，（501. 14±136. 43）ng/L 比（317. 80±102. 63）ng/L，均显著上调（$P<0.05$）]。**结论**　整合蛋白质组学与代谢组学分析初步提示，与 IMN 相比，MCN 存在显著的能量代谢重编程，其病理机制可能与瓜氨酸代谢途径的改变密切相关，提示精氨酸-瓜氨酸代谢可能参与 MCN 的发病机制。

【关键词】　微小病变型肾病；特发性膜性肾病；蛋白质组学；代谢组学

基金项目：青海省卫生健康系统指导性课题（2025wjzdx27）；青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目（QHKLYC-GDCXCY-2025-237）

DOI：10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2026. 09. 003

Differential proteomic and metabolomic analyses between minimal change nephropathy and membranous nephropathy

Wang Yan[1], *Duo De-long*[2], *Han Fang*[1]

[1]*Department of Nephrology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining* 810006, *China*; [2]*Department of Pharmacy, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining* 810007, *China*

Corresponding author: *Duo De-long*, *Email*: *duodelong*12@163. *com*

【Abstract】　Objective　To perform quantitative comparative proteomic and metabolomic analyses of sera from patients with minimal change nephropathy (MCN) and idiopathic membranous nephropathy (IMN) in order to identify potential disease-specific serum biomarkers. **Methods**　This study enrolled six patients diagnosed with MCN and six patients diagnosed with IMN by renal biopsy between July 2024 and October 2024 (all aged ≥18 years). Baseline data were collected and compared between

the two groups. Serum proteomic quantitative analysis and untargeted metabolomic analysis were conducted using the MCN group as the experimental group and the IMN group as the control group. Differentially expressed proteins and metabolites were screened and systematically analyzed using Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis and protein-protein interaction network to elucidate the molecular profile differences between the two groups. **Results** Proteomic analysis identified 140 significantly differentially expressed proteins (120 upregulated and 20 downregulated), primarily enriched in regulation of actin cytoskeleton, amino acid biosynthesis, carbon metabolism, and motor protein-mediated pathways. Compared with the IMN group, the MCN group showed significant upregulation of phosphoglycerate dehydrogenase, fructose-bisphosphate aldolase A, phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 2, nicotinamide adenine dinucleotide-dependent isocitrate dehydrogenase 3 alpha subunit, triosephosphate isomerase 1, ribulose-5-phosphate 3-epimerase, and mitochondrial aconitase 2 (all $P<0.05$). Metabolomic analysis identified 72 differentially expressed metabolites (21 upregulated and 51 downregulated), mainly involving arginine/proline metabolism (most significant difference), retinol metabolism, pyrimidine metabolism, and steroid hormone biosynthesis. Multi-omics integrative analysis further revealed a close association between differentially expressed proteins and citrulline metabolism. Enzyme-linked immunosorbent assay showed that the levels of phosphoglycerate dehydrogenase, fructose-bisphosphate aldolase A, triosephosphate isomerase 1, and mitochondrial aconitase 2 were significantly higher in the MCN group than in the IMN group [(37 480±4940) ng/L *vs.* (22 670±7540) ng/L, (49 530±8110) ng/L *vs.* (34 220±14 100) ng/L, (286.69±60.72) ng/L *vs.* (199.72±69.33) ng/L, (501.14±136.43) ng/L *vs.* (317.80±102.63) ng/L, respectively; all $P<0.05$]. **Conclusion** Integrated proteomic and metabolomic analyses suggests that MCN exhibits significant energy metabolism reprogramming compared with IMN, and its pathological mechanism potentially closely related to alterations in the citrulline metabolic pathway. This suggests that arginine-citrulline metabolism may be involved in the pathogenesis of MCN. This study provides new molecular insights and potential biomarkers for the pathogenesis of MCN.

【Key words】 Minimal change nephropathy; Idiopathic membranous nephropathy; Proteomics; Metabolomics

Fund program: Qinghai Provincial Health Commission Guiding Topic (2025wjzdx27); Qinghai Province "Kunlun Talents·High-End Innovation and Entrepreneurship Talent" Project (QHKLYC-GDCXCY-2025-237)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.003

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一种可影响各年龄段的常见肾脏疾病,其典型临床特征包括大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿和高脂血症。成人NS的年发病率为0.6～1.2/10万[1],微小病变型肾病(minimal change nephropathy, MCN)与特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是成人NS常见的两种病理亚型,二者均与肾小球足细胞结构和功能损伤密切相关。足细胞与肾小球毛细血管内皮细胞及基底膜共同构成肾小球滤过屏障[2],不仅负责维持滤过功能,还参与局部的免疫与炎症反应[3],在NS发病机制中扮演着关键角色。

MCN与IMN在临床表现及反映肾脏功能与疾病进展的常规指标(如24 h尿蛋白量、血肌酐、血浆白蛋白、肌酐清除率等)上相似,使得临床鉴别诊断存在困难。虽然肾穿刺活检是确诊的金标准,但其侵入性操作可能导致并发症,且在特定情况下存在禁忌。目前,MCN尚缺乏可靠的诊断性生物标志物。而对于IMN,磷脂酶A2受体抗体和1型血小板反应蛋白7A域抗体是目前主要的血清学标志物,但前者仅能覆盖约75%的患者,后者的阳性率则低于5%。此外,基线和随访时这两种抗体滴度仅能适度预测自发缓解情况,与长期肾脏结局的关联性有限。因此,MCN和IMN患者的临床决策与管理很大程度上仍依赖临床经验。寻找可用于MCN与IMN分型诊断、早期识别以及监测疾病进展的潜在生物标志物,对于实现肾病的精准诊疗至关重要。

近年来,多组学技术在疾病研究中得到广泛应

用。在蛋白质组学领域，数据非依赖性采集（data-independent acquisition，DIA）质谱技术因其高通量、高重复性和高灵敏度等优势，已成为进行深度蛋白质定量分析的重要工具。非靶向代谢组学则通过对生物体内代谢物的全面分析，揭示代谢途径和网络的变化，提供丰富的生物学信息[4]。这两种技术已成为生命科学研究的前沿热点，并已应用于多种肾脏疾病的研究中。例如，Suzuki 等[5]利用尿液蛋白质组学技术对比系统性红斑狼疮患者，发现狼疮肾炎患者尿液中有 8 个特异性蛋白位点显著增强，且其丰度与肾脏损伤程度呈正相关，提示这些蛋白可作为诊断、评估活动度及治疗反应的潜在生物标志物。Yokota 等[6]通过对免疫球蛋白 A 肾病患者尿液的蛋白质组学分析，鉴定出 216 个差异表达蛋白点，绘制了免疫球蛋白 A 肾病的特征性尿蛋白图谱，有助于该病的鉴别诊断。此外，基因组学、蛋白质组学和代谢组学技术也揭示了一些急性肾损伤的生物标志物和治疗靶点。Nguyen 等[7]利用尿液蛋白质组学和代谢组学技术，在心肺分流术后患者中鉴别出缺血性急性肾损伤的早期标志物。梁谋等[8]则应用代谢组学技术研究了难治性肾病综合征脾肾阳虚证患者的尿液代谢特征，发现其代谢图谱与健康对照存在显著差异，并筛选出 5 种可能与病证相关的潜在代谢标志物。

相较于血清，尿液样本因获取无创、简便而被较多研究采用。但尿液蛋白浓度易受多种因素影响，且其蛋白丰度通常低于血清，这为研究带来一定挑战。血清样本则具有蛋白含量丰富且相对稳定的特点，更适于深入探究系统性病理变化。因此，本研究采用清晨空腹血清样本，整合蛋白质组学与非靶向代谢组学分析方法，旨在鉴定 MCN 与 IMN 患者血清中特异性表达的蛋白质和代谢物，并构建其差异表达谱。这种综合组学分析策略有望为 MCN 和 IMN 的病理机制及新型血清生物标志物的发现提供新见解。

对象与方法

一、研究材料

易肽 DeeP 低丰度蛋白富集前处理制备试剂盒购自上海易算生物科技有限公司（型号：OSFP0002-96X）；乙酸铵、乙酸均购自西格玛奥德里奇公司（货号：73594-100G-F、A6283-100ML）；甲酸购自天津一方科技有限公司（货号：A117-50）；乙腈、甲醇、氨水、异丙醇均购自上海安谱实验科技股份有限公司（货号：CAEQ-4-00308-4000、CAEQ-4-000306-4000、CAEQ-4-000310-0050、CAEQ-4-000309）；3-磷酸甘油酸脱氢酶（phosphoglycerate dehydrogenase，PHGDH）、果糖二磷酸醛缩酶 A（fructose-bisphosphate aldolase A，ALDOA）、磷酸丙糖异构酶 1（triosephosphate isomerase 1，TPI1）及线粒体顺乌头酸酶 2（aconitase 2，ACO2）酶联免疫吸附测定法检测试剂盒均购自上海茁彩生物科技有限公司（货号：ZC-58082、ZC-33215、ZC-58054、ZC-58015）。

二、研究对象

纳入 2024 年 7 月至 10 月期间经肾活检确诊为 MCN、IMN 患者各 6 例。收集患者一般资料，包括年龄、性别及是否合并高血压。实验室指标采集患者入院后、接受任何药物治疗前的首次检验结果，具体包括：血常规、血清白蛋白、血肌酐、估算肾小球滤过率、血钙、三酰甘油、总胆固醇、24 h 尿蛋白量、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M、尿 α1-微球蛋白、补体 C3。本研究方案已通过医院科研伦理委员会审查批准（批准号：2024-098-01）。所有入组患者均自愿参与并签署知情同意书。

三、纳入标准和排除标准

纳入标准：（1）大量蛋白尿（＞3.5 g/d）；（2）低白蛋白血症（血清白蛋白＜30 g/L）；（3）水肿；（4）高脂血症。其中（1）和（2）为诊断的必备条件。行肾穿刺活检明确诊断为 MCN 或 IMN。

排除标准：（1）年龄＜18 岁；（2）系统性红斑狼疮肾炎、糖尿病、肥胖或其他代谢性疾病、乙型肝炎病毒相关肾病、多发性骨髓瘤、淀粉样变、单克隆疾病等其他继发因素导致的 NS；（3）经肾脏穿刺活检明确为其他继发性原因引起的 NS；（4）诊断明确后应用药物治疗或病情已缓解的 MCN 或 IMN。

四、研究方法

现有文献报道的蛋白质组学研究文章样本量通常为 3～5 例，本研究收集 MCN 和 IMN 患者各 6 例，采集未使用激素或免疫抑制剂治疗的静脉血 3 mL，3000 r/min 离心 10 min（离心半径 10 cm），将血清保存在 -80 ℃的冰箱中进行蛋白质组学、代谢组学分析，采用酶联免疫吸附测定法测定差异表达蛋白含量。

五、DIA 蛋白质组学分析

（1）蛋白质前处理：使用试剂盒磁珠富集血清蛋白质，经清洗后依次进行还原烷基化、胰蛋白酶酶解（37 ℃，12 h）及 C18 柱脱盐处理。（2）纳米液相色谱-

质谱分析：取 200 ng 肽段，经超高效纳升液相色谱（纳升液相 2 系统）分离，采用肽分离 C18 色谱柱（75 μm×15 cm，1.9 μm；德国布鲁克公司）。流动相：A 相为 0.1% 甲酸水溶液，B 相为 0.1% 甲酸乙腈溶液。梯度洗脱程序（300 nL/min，45 min）联用飞行时间质谱 Pro2 质谱仪进行 DIA。

六、非靶向代谢组学分析

（1）样本制备：100 μL 血清加入 400 μL 预冷提取液（甲醇∶乙腈=1∶1，含同位素内标），涡旋 30 s，冰水浴超声 10 min，-40 ℃静置 1 h。4 ℃ 12 000 r/min 离心 15 min（离心半径 8 cm）后取上清液。（2）色谱-质谱检测：采用万阔超高效液相色谱系统（赛默飞公司），配备 BEH 酰胺色谱柱（内径 2.1 mm，长度 50 mm，填料粒径 1.7 μm）。流动相 A 为含 25 mmol/L 乙酸铵和 25 mmol/L 氨水的水溶液，流动相 B 为乙腈。进样量 2 μL，柱温 40 ℃。每批次穿插等量混合样本上清作为质控样本，以监控系统稳定性。

七、生物信息学分析

（1）蛋白质组学：使用脉冲星引擎 18 软件处理原始数据，对差异蛋白进行基因本体（gene ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）功能注释。利用相互作用基因/蛋白质检索工具数据库构建蛋白质相互作用网络，再通过使用细胞景观软件对蛋白质相互作用网络进行模块分析，筛选出核心功能模块。（2）代谢组学：原始数据经质谱数据转换软件转换为标准质谱数据格式，采用峰提取与对齐算法进行峰识别与保留时间校正。应用主成分分析和正交偏最小二乘判别分析进行多变量统计分析，使用可视化绘图软件绘制火山图和热图，以直观展示差异代谢物。

八、酶联免疫吸附法分析

采用酶联免疫吸附法检测差异表达蛋白 PHGDH、ALDOA、TPI1、ACO2。准备试剂盒平衡 30 min，取出所需板条。设置标准品孔和样本孔，标准品孔各加 50 μL 不同浓度的标准品。样本孔中加入待测样本 50 μL，空白孔不加。除空白孔外，每孔加入 100 μL 辣根过氧化物酶标记的检测抗体，封住反应孔，37 ℃温育 60 min。弃去液体，洗涤 5 次，每次加满洗涤液静置 1 min。每孔加入底物 A、B 各 50 μL，37 ℃避光孵育 15 min。最后每孔加入终止液 50 μL，在 450 nm 波长下测定吸光度值。

九、统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据整理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验。$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。筛选差异表达蛋白的标准为 $P<0.05$ 且差异倍数（fold change，FC）变化≤0.67 或 FC≥1.5；若 FC≤0.67 或≥1.5，则分别认为蛋白表达下调或上调。变量投影重要性＞1 且 $P<0.05$ 的代谢物视为显著差异代谢物。

结　果

一、MCN 和 IMN 患者一般资料比较

选取的 12 例患者均为肾穿刺活检明确诊断为 MCN 或 IMN，其中 6 例 MCN 患者肾小球足细胞裂孔膜蛋白抗体阴性，年龄（44.4±4.4）岁；6 例 IMN 患者抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性，年龄（45.2±5.7）岁。两组患者的年龄、高血压及实验室检查（24 h 尿蛋白量、血清白蛋白、总胆固醇、三酰甘油、尿素氮、血肌酐、血红蛋白、免疫球蛋白、补体 C3、尿 α1 微球蛋白）比较，差异无统计学意义。（表 1）

二、基于 DIA 的蛋白质组分析

采用基于 DIA 的定量蛋白质组学技术筛选 MCN 与 IMN 组的差异表达蛋白，以 $P<0.05$ 且 FC≤0.67 或≥1.5 为筛选阈值，从 1861 个鉴定蛋白中筛选出 140 个显著差异表达蛋白，其中 120 个上调，20 个下调，揭示两种表型间存在具有潜在生物学意义的蛋白表达差异。火山图分析进一步显示：右侧区域（$\log_2$FC＞0.263）显著富集上调蛋白，主要包括高尔基体整合膜蛋白、肌浆/内质网钙三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）酶 1、磷酸甘露糖酶 2、PHGDH、真核翻译起始因子 4γ3、载脂蛋白 A-Ⅱ、蛋白质转运蛋白 Sec31A、乙醛脱氢酶 1A1、蛋白 S（α 亚基）及髓鞘碱性蛋白；左侧区域（$\log_2$FC＜-0.263）显著富集下调蛋白，包括免疫球蛋白 λ 可变区 3-9、免疫球蛋白重链可变区 3-72、分泌球蛋白家族 1D 成员 2、纤溶酶原、抗凝血酶-Ⅲ、补体 C3、载脂蛋白 E 及载脂蛋白 C-Ⅰ（图 1）。上述结果进一步验证了该表达模式下两组间蛋白表达谱的显著异质性。

三、差异表达蛋白的富集分析

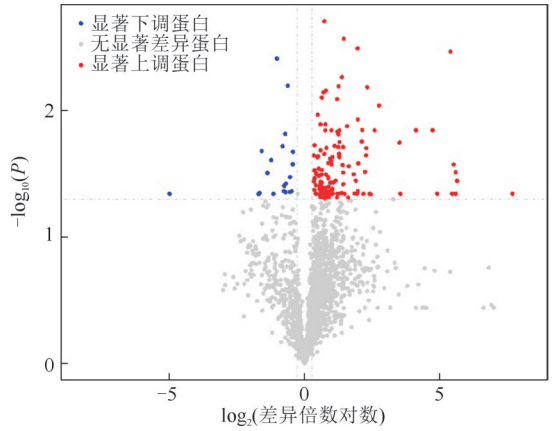
对 MCN 组的 140 个差异表达蛋白进行 GO 功能富集分析，结果显示：在生物学过程层面，差异蛋白显著富集于小分子代谢过程、分子功能负调控及膜组织结构调控（图 2A）；在细胞组分层面，主要分布于细胞外区室（含细胞外基质、细胞间隙和细胞外空间）及囊泡腔（图 2B）；在分子功能层面，主要涉及蛋白质结合（含同源蛋白结合）、碳水化合物衍生物

表 1　MCN 和 IMN 组患者一般资料比较

Tab 1　General data of patients in MCN and IMN groups

指标	MCN 组（n=6）	IMN 组（n=6）	P 值
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	44. 40±4. 40	45. 20±5. 70	0. 917
高血压［例（%）］	0（0）	0（0）	-
24h 尿蛋白量（g，$\bar{x}\pm s$）	9. 52±5. 02	10. 52±3. 08	0. 500
血清白蛋白（g/L，$\bar{x}\pm s$）	22. 45±5. 06	20. 01±4. 70	0. 657
总胆固醇（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	7. 54±1. 95	9. 05±2. 45	0. 278
三酰甘油（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	2. 46±2. 08	2. 23±1. 07	0. 132
尿素氮（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）	4. 45±1. 08	4. 06±2. 11	0. 207
血肌酐（μmol/L，$\bar{x}\pm s$）	79. 08±34. 49	76. 08±30. 33	0. 115
血红蛋白（g/L，$\bar{x}\pm s$）	131. 35±16. 43	135. 43±14. 85	0. 119
免疫球蛋白 A（g/L，$\bar{x}\pm s$）	2. 50±1. 17	2. 43±1. 25	0. 108
免疫球蛋白 G（g/L，$\bar{x}\pm s$）	6. 72±3. 37	5. 78±2. 26	0. 144
免疫球蛋白 M（g/L，$\bar{x}\pm s$）	1. 08±0. 48	1. 18±0. 56	0. 469
补体 C3（g/L，$\bar{x}\pm s$）	1. 23±0. 17	1. 33±0. 34	0. 071
估算肾小球滤过率［$mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$，$\bar{x}\pm s$］	76. 20±22. 41	76. 38±26. 59	0. 124
尿 α1 微球蛋白（mg，$\bar{x}\pm s$）	64. 85±51. 48	67. 83±32. 29	0. 053

注：MCN 为微小病变型肾病；IMN 为特发性膜性肾病。



注：-log10P 值对 $\log_2$ 蛋白比率进行对数作图，显著上调的差异表达蛋白用红色表示，显著下调的差异表达蛋白用蓝色表示，非显著差异蛋白用灰色表示。

图 1　蛋白质表达水平差异火山图

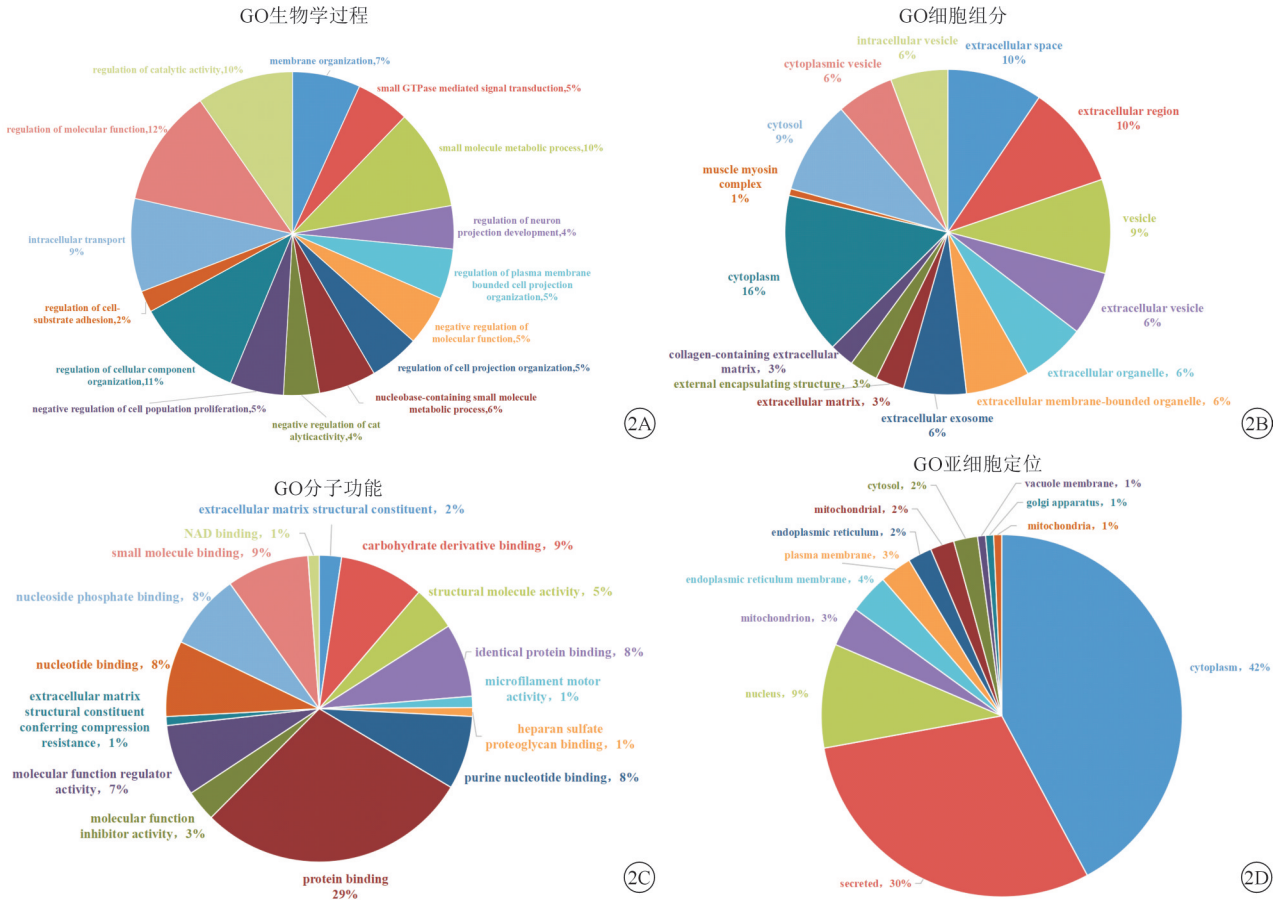
Fig 1　Volcano plot of differentially expressed proteins

结合和嘌呤核苷酸结合（图 2C）；亚细胞定位分析进一步表明，差异蛋白主要定位于细胞质、分泌途径和细胞核（图 2D）。上述多层次注释提示，MCN 表型可能与蛋白质翻译后修饰异常、细胞外基质重塑及染色质动态调控存在潜在关联。

KEGG 通路富集分析显示，MCN 组差异表达蛋白显著富集于肌动蛋白细胞骨架调节通路，其次为氨基酸生物合成、碳代谢及驱动蛋白马达信号通路（图 3）。

四、非靶向代谢组学分析

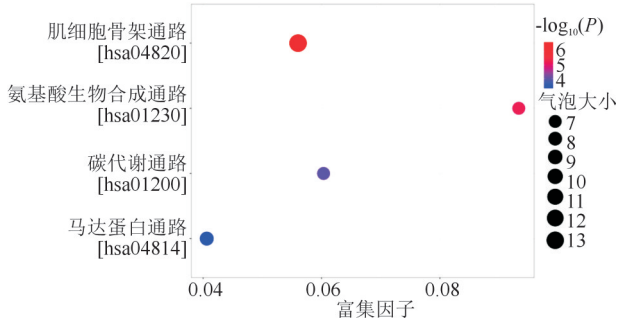
通过采用液相色谱-质谱联用平台的非靶向代谢组学技术，对样本代谢谱进行系统性解析。鉴定结果显示，代谢物主要涵盖脂类和类脂分子、有机杂环化合物、有机酸及其衍生物、含氧有机化合物、脂肪酸、苯丙素和聚酮化合物、核苷、核苷酸及类似物、莽草酸和苯丙酸等 10 类化学家族，其中脂质及类脂分子（20. 60%）与有机杂环化合物（18. 89%）在差异代谢物谱中占比较高，构成主要代谢成分（图 4A）。多变量统计分析（主成分分析与正交偏最小二乘判别分析模型）显示，MCN 与 IMN 组间的代谢谱存在显著分离趋势（图 4B、4C），提示两组样本的代谢特征具有系统性差异。经严格筛选（变量投影重要性＞1. 0 且 P＜0. 05），共鉴定出 72 个显著差异代谢物，其中上调 21 个，下调 51 个。差异表达模式通过热图与火山图可视化呈现（图 4D、4E）：火山图右侧区域（$\log_2$FC＞0. 263）为核心上调代谢物，主要包括 6-甲基-1H，6H，7H-吡咯［2，3-c］吡啶-7-酮、1，2-二氯-4-（4，5-二氢-1H-咪唑-2-基）吡啶、4-（二甲胺基丙腈）丁酸甲酯、5-（2-氨丙基）香豆酮、7-甲基萘-2-醇、5-甲基胞嘧啶、苯磺酸、3′-羟基黄烷酮、坦度替尼（药物）及橘青霉素（真菌毒素）；左侧区域（$\log_2$FC＜-0. 263）则为显著下调代谢物，包括 2-［5-（2-羟丙基）草酰脲-2-基］丙酸、顺式-5-十四碳酰肉碱、4-乙基-甲基-5-［（丙烷-2-基）氧基］-9H-吡啶［3，4-b］吲哚-3-羧酸盐、苯丙氨酸基苯丙氨酸、奥氮平（药物）、1-吡咯烷庚酸、2-（3-羟辛基）-5-氧代戊酸、1-氧代十二烷基肉碱、5-（吗啉甲基）-3-（2-硝基亚苄基氨



注：GO为基因/蛋白功能分类数据库。

图2　GO分析差异蛋白 2A. 基于生物过程的差异表达蛋白质的分析图；2B. 差异表达蛋白的细胞组分分析；2C. 差异表达蛋白质的分子功能分析；2D. 差异表达蛋白的亚细胞定位分析

Fig 2　Gene ontology analysis of differentially expressed proteins 2A. GO analysis bar chart of differentially expressed proteins based on biological processes; 2B. Cellular component analysis of differentially expressed proteins; 2C. Molecular function analysis of differentially expressed proteins; 2D. Subcellular localization analysis of differentially expressed proteins



注：KEGG为京都基因与基因组百科全书；气泡大小，代表富集到这条通路里面的差异蛋白数量；圆点越大，包含的差异蛋白数目越多；-log10(*P*)为气泡颜色，颜色越偏红，*P*值越小，通路统计学差异越显著。

图3　差异表达蛋白的KEGG通路富集分析

Fig 3　Enrichment analysis of differentially expressed proteins in KEGG pathways

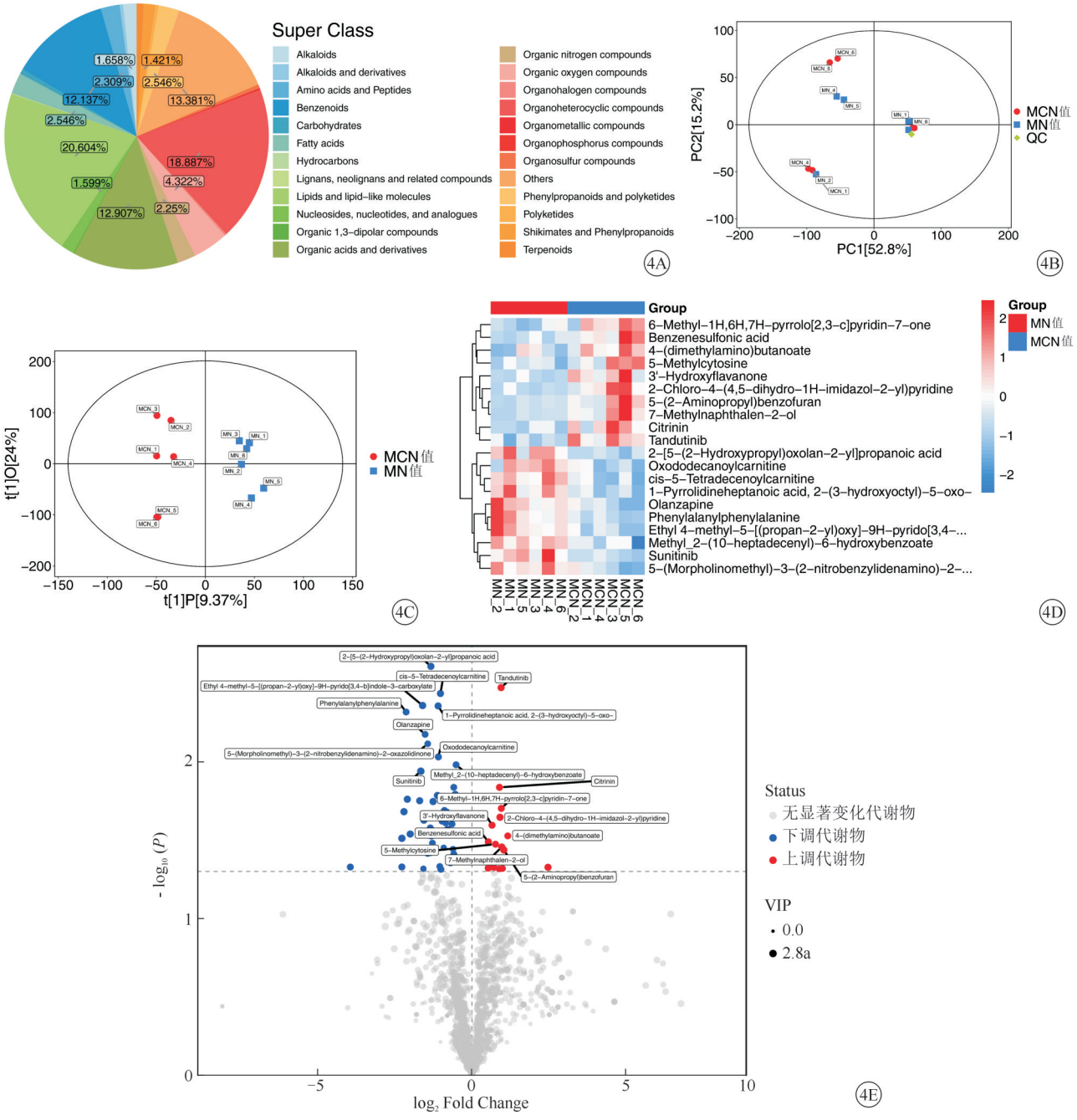
基)-2-噁唑烷酮、甲基-2-(10-十七烯基)-6-羟基苯甲酸甲酯及舒尼替尼等(图4D、4E)。

五、代谢途径富集分析

MCN组与IMN组间的差异代谢物进行KEGG代谢通路富集分析，共鉴定出差异最显著的前15个代谢途径(图5A)，主要包括代谢途径、抗坏血酸和醛酸代谢、胆汁分泌、氨基酸的生物合成、核苷酸糖的生物合成、辅因子的生物合成、戊糖和葡糖醛酸互变、半乳糖代谢、磷酸肌醇代谢、类固醇激素生物合成、嘧啶代谢、精氨酸生物合成、视黄醇代谢、ABC转运蛋白、磷脂酰肌醇信号系统，其中精氨酸和脯氨酸代谢、视黄醇代谢、嘧啶代谢及类固醇激素生物合成是富集程度最高的4个代谢途径(图5B)。

六、网络分析

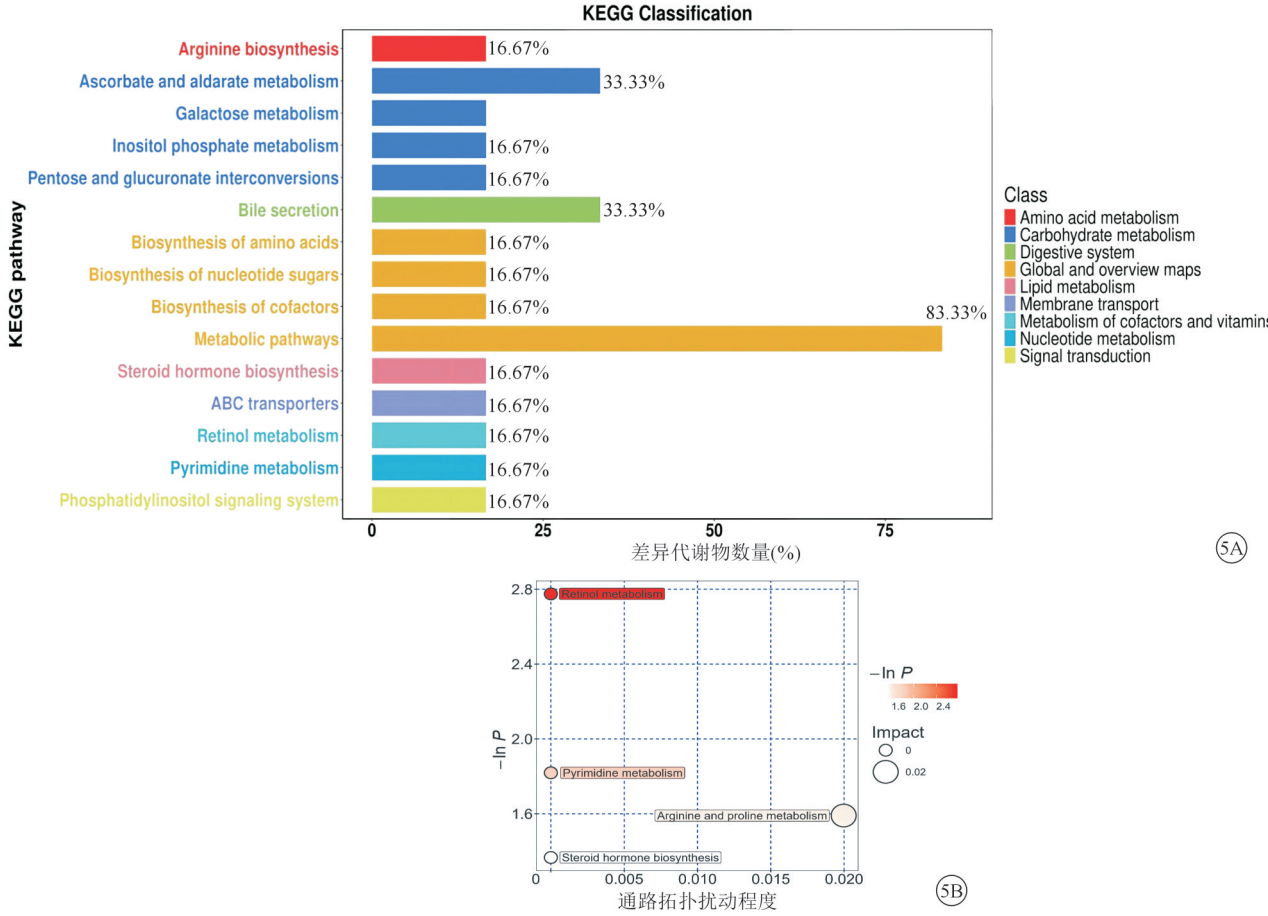
差异表达蛋白的网络互作分析结果显示：核心蛋白聚糖、弹性蛋白、层粘连蛋白A/C、钠/钾-转运ATP酶α3亚基、钠/钾-转运ATP酶β1亚基及双糖链蛋白聚糖显著富集于肌动蛋白细胞骨架调节通路；肌动蛋白α2参与驱动蛋白马达信号通路；肌球



注：MCN 为微小病变型肾病；IMN 为特发性膜性肾病；QC 为质控样本；PC 为主成分；PC1[52.8%]为第一主成分，可以解释为 52.8%的样本整体差异；PC2[15.2%]为第二主成分，解释为 15.2%差异；t[1][9.37%]为模型预测主成分；t[1]O[24%]为正交主成分；$\log_2$(差异)为代谢物倍数变化；$-\log_{10}(P)$为差异显著性。

图 4　两组样本差异代谢物分析　4A. 代谢物大类分布圆环图；4B. 代谢物谱的主成分分析评分图，QC 质控样本用于评估检测稳定性；4C. 代谢物分布的正交偏最小二乘判别分析评分图；4D. MCN 与 IMN 代谢物表达水平差异聚类热图；4E. MCN 与 IMN 代谢物表达水平差异的火山图

Fig 4　Differential metabolomic analysis of the two groups　4A. Donut chart of the distribution of major metabolite categories; 4B. Principal component analysis score plot of metabolite profiles Quality control samples were used to assess detection stability; 4C. Orthogonal partial least squares discriminant analysis score plot of metabolite distribution; 4D. Hierarchical clustering heatmap of differentially expressed metabolites between MCN and IMN; 4E. Volcano plot of differential metabolite expression levels between MCN and IMN



注：KEGG 为京都基因与基因组百科全书；Impact 为数值越大（点越靠右），代表两组对比下，这条通路整体调控发生剧烈改变，具备更高生物学意义；-ln *P*-value ln 是自然对数，*P* 就是富集分析 *P* 值，数值越高=*P* 越小，通路富集的统计学显著性越强；MCN 为微小病变型肾病；IMN 为特发性膜性肾病。

图 5　差异代谢物 KEGG 通路富集分析 5A. MCN 与 IMN 中相比不同代谢物的 KEGG 分类条形图；5B. 代谢通路富集拓扑气泡图

Fig 5　KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed metabolites　5A. KEGG classification bar chart of differentially expressed metabolites between MCN and IMN; 5B. Metabolic pathway enrichment topology bubble plot

蛋白重链 1、肌球蛋白重链 4、肌球蛋白重链 7、肌球蛋白重链 8、肌球蛋白重链 13 及肌动蛋白 γ1 共同参与氨基酸生物合成通路和碳代谢通路；异柠檬酸脱氢酶 3α 亚基（isocitrate dehydrogenase [NAD$^+$] subunit alpha, mitochondrial, IDH3A）、TPI1、ALDOA、核酮糖 -5- 磷酸 -3- 差向异构酶（ribulose-5-phosphate-3-epimerase, RPE）、PHGDH、ACO2 及磷酸核糖焦磷酸合成酶 2（phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 2, PRPS2）同时参与肌动蛋白细胞骨架调节通路和碳代谢通路。（图 6）

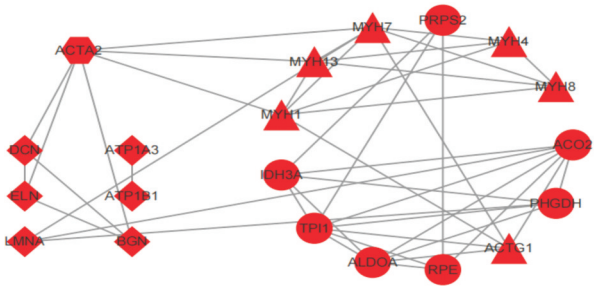
进一步的差异表达蛋白与代谢物的通路网络互作分析表明，PHGDH、ALDOA、PRPS2、IDH3A、TPI1、RPE、ACO2 这 7 种蛋白共同参与瓜氨酸代谢过程。（图 7）

七、两组差异表达蛋白比较

MCN 组相较于 IMN 组 PHGDH、ALDOA、TPI1、ACO2 差异表达蛋白显著上调，均 $P<0.05$，差异有统计学意义。（表 2）

讨　论

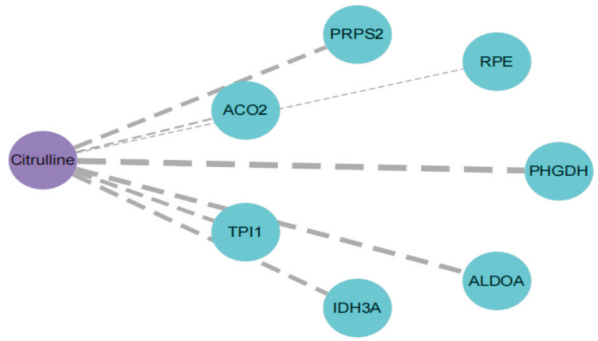
MCN 和 IMN 是两种常见且均可导致大量蛋白尿及 NS 的肾小球疾病。尽管临床表现存在重叠，但二者的病理机制存在显著差异。在此背景下，蛋白质组学技术能够系统识别 MCN 与 IMN 的疾病特异性蛋白质表达谱，通过揭示差异表达蛋白深入解析疾病分子机制，挖掘潜在的诊断/预后生物标志物或治疗靶点；代谢组学则可全面描述肾脏疾病患者的代谢重塑特征，阐明代谢通路异常，为理解疾病早期事件、病理进程及指导个体化治疗提供依据。整



注：正方形代表出现在肌动蛋白细胞骨架调节通路中的蛋白质；六边形代表出现在马达蛋白通路中的蛋白质；三角形代表出现在氨基酸和碳代谢通路中的蛋白质；圆形代表出现在肌动蛋白细胞骨架调节通路和马达蛋白通路中的蛋白质。蛋白质之间的线表明了各种类型的相互作用证据。DCN为核心蛋白聚糖；ELN为弹性蛋白；BGN为双糖链蛋白聚糖；PRPS2为磷酸核糖焦磷酸合成酶2；ACO2为线粒体顺乌头酸酶2；RPE为核酮糖-5-磷酸-3-差向异构酶；PHGDH为3-磷酸甘油酸脱氢酶；TPI1为磷酸丙糖异构酶1；IDH3A为异柠檬酸脱氢酶3α亚基；ALDOA为果糖二磷酸醛缩酶；ACTG1为肌动蛋白γ1；MYH为肌球蛋白重链。

图6　差异表达蛋白的网络互作图

Fig 6　Network interaction diagram of differentially expressed proteins



注：绿色代表蛋白质；紫色代表代谢小分子；线条表示代谢分子；PRPS2为磷酸核糖焦磷酸合成酶2；ACO2为线粒体顺乌头酸酶2；RPE为核酮糖-5-磷酸-3-差向异构酶；PHGDH为3-磷酸甘油酸脱氢酶；TPI1为磷酸丙糖异构酶1；IDH3A为异柠檬酸脱氢酶3α亚基；ALDOA为果糖二磷酸醛缩酶。

图7　差异表达蛋白与代谢物的通路网络互作图

Fig 7　Interaction between differentially expressed proteins and metabolic pathway networks

合蛋白质组学与代谢组学的多组学交叉分析策略，能够从生物分子网络层面解析MCN与IMN的异质性，为精准区分疾病亚型和优化治疗提供分子基础。

基于此，本研究采用DIA蛋白质组学技术构建MCN与IMN的差异蛋白图谱，共鉴定出140个显著差异蛋白，其中120个上调、20个下调。KEGG通路富集分析显示，这些差异蛋白主要参与肌动蛋白细胞骨架调节、氨基酸生物合成、碳代谢及驱动蛋白介导的马达蛋白通路等4个关键生物学过程。

在对MCN与IMN进行比较分析时，肌动蛋白细胞骨架调节通路显示出最高的显著性。本研究提示，肌动蛋白细胞骨架调节通路的异常可能是MCN发病的重要机制。上述差异蛋白通过调控肌肉收缩动力学、离子稳态、细胞核-细胞骨架耦联、胞外基质组装及信号转导等过程，共同维持足细胞结构完整性与功能。具体而言，肌球蛋白重链家族通过调节足细胞内的收缩动力学，直接影响足突的融合与裂孔隔膜的解体过程。例如，MYH蛋白的上调可能导致足细胞过度收缩，从而破坏其精细结构，这一发现与既往研究一致。在MCN模型中，增强的肌动蛋白-肌球蛋白相互作用可诱导线粒体功能障碍和氧化应激，进而加剧蛋白尿[9]。此外，钠钾转运ATP酶亚基的功能异常可能扰乱钠钾泵的活性，影响细胞膜电位的变化，进而干扰细胞体积调节和离子稳态，从而间接损害滤过屏障。层粘连蛋白A/C的上调提示核骨架与细胞骨架的耦联失调，可能通过影响基因表达和细胞凋亡参与足细胞损伤。尽管该机制在类似研究中报道较少，但其变异与足细胞硬化的关联在糖尿病肾脏疾病中已被观察到。研究显示，该蛋白的变异可能通过改变细胞外基质的组成和结构，影响足细胞的附着和信号传导，从而促进足细胞硬化。胞外基质蛋白的富集，表明MCN中细胞外基质的重塑活跃，可能通过改变肾小球基底膜的性质促进疾病进展。近年来的国际研究指出，MCN的病理生理可能源于细胞骨架功能障碍，或是对细胞骨架损伤的补偿性反应，而IMN则更强调补体系统激活的主导作用。这种机制上的差异反

表2　MCN和IMN组差异表达蛋白比较（ng/L，$\bar{x}\pm s$）

Tab 2　Comparison of differentially expressed proteins between groups（ng/L，$\bar{x}\pm s$）

蛋白	PHGDH	ALDOA	TPI1	ACO2
MCN组（n=6）	37 480.00±4940.00	49 530.00±8110.00	286.69±60.72	501.14±136.43
IMN组（n=6）	22 670.00±7540.00	34 220.00±14 100.00	199.72±69.33	317.80±102.63
t值	-3.793	-3.164	-2.945	-4.046
P值	0.013	0.025	0.032	0.010

注：MCN为微小病变型肾病；IMN为特发性膜性肾病；PHGDH为3-磷酸甘油酸脱氢酶；ALDOA为果糖二磷酸醛缩酶A；TPI1为磷酸丙糖异构酶1；ACO2为线粒体顺乌头酸酶2。

映了两类疾病在病理过程中的不同侧重[10]。

在氨基酸生物合成过程中，氨基供体主要为谷氨酸/谷氨酰胺，而碳骨架则源自糖酵解、三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA）或磷酸戊糖途径的中间代谢物。本研究中，MCN 组相较于 IMN 组呈现 PHGDH、ALDOA、PRPS2、IDH3A、TPI1、RPE 及 ACO2 差异蛋白的系统性上调。这些差异蛋白通过调控糖酵解、磷酸戊糖途径及丝氨酸-单碳代谢等核心通路，显著影响氨基酸合成与氧化应激响应；其中 PRPS2 作为限速酶催化 5-磷酸核糖焦磷酸生成，为嘌呤/嘧啶核苷酸及组氨酸生物合成提供必需前体[11]。

上述发现表明，MCN 可能对氨基酸的生物合成网络产生更显著的影响。从病理机制的角度来看，IMN 以足细胞膜抗原引发的自身抗体沉积为特征，补体的激活导致亚上皮免疫复合物的形成及细胞损伤；而 MCN 则与 T 淋巴细胞功能异常高度相关，其分泌的循环因子能够增加肾小球的通透性，直接诱导足突融合及大量蛋白尿[12]。因此推测 MCN 中广泛存在的足细胞损伤可能驱动能量代谢的重编程，通过上调糖酵解-TCA 相关酶来满足急性修复的能量需求，同时激活 PHGDH 介导的多重机制以损伤足细胞。具体来说，ALDOA 和 TPI1 的上调可能增强糖酵解流，提供 ATP 以支持足细胞骨架的维护和修复，而 ACO2 和 IDH3A 的增加则支持 TCA，减轻线粒体的应激，这与国际研究结果一致[13]。糖酵解是细胞能量代谢的重要途径，而在足细胞中，糖酵解功能的缺陷与足细胞损伤密切相关。研究显示，糖酵解酶的表达变化可能导致足细胞细胞骨架的重塑，从而引发足细胞的融合和蛋白尿的发生[14]。此外，糖酵解的抑制也可能通过减少细胞内的能量供应而影响足细胞的正常功能[15]。糖酵解的调节与足细胞的细胞骨架完整性密切相关，抑制糖酵解可能通过影响细胞骨架蛋白的分布来减轻足细胞的损伤[16]。PHGDH 作为代谢的关键节点，通过促进丝氨酸合成和一碳代谢引发氨基酸代谢的紊乱，并通过调节 S-腺苷甲硫氨酸及组蛋白甲基化影响表观遗传，导致细胞功能的异常，同时它通过 Y 盒结合蛋白 1/溶质载体家族 7 成员 11 轴抑制铁死亡，干扰抗氧化防御机制；在镉等应激条件下，通过内质网应激途径加剧线粒体功能障碍和自噬。这些多重机制涵盖了代谢、表观遗传、氧化应激和线粒体损伤，彼此相互作用，形成自我强化的正反馈环，共同推动 MCN 中足细胞损伤的进程[17-19]。相比之下，IMN 的局灶性免疫复合物沉积可能优先激活补体信号，而非全局性的代谢重塑。这种差异反映了 MCN 与 IMN 在病理生理层面的根本区别。

碳代谢通路作为细胞能量生成的核心框架，通过糖酵解将葡萄糖分解为丙酮酸并生成 ATP 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，丙酮酸继而进入 TCA 循环产生大量还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/还原型黄素腺嘌呤二核苷酸，最终经电子传递链驱动氧化磷酸化高效合成 ATP。TCA 同时提供生物合成前体并调控氧化还原稳态，对肾脏这类高耗能器官具有关键意义[20]。本研究发现 MCN 中碳代谢通路关键酶显著上调，表明细胞通过增强糖酵解-TCA-电子传递链级联反应提升 ATP 产能效率。这种代谢重编程可能响应足细胞损伤修复的紧急能量需求，通过稳定细胞骨架结构、缓解氧化应激及促进滤过屏障再生来拮抗病理进程，揭示了 MCN 特异的能量适应机制。

马达蛋白作为利用 ATP 水解能驱动机械运动的分子引擎，其核心马达结构域将化学能转化为机械功，主要包括沿微管运动的驱动蛋白与动力蛋白以及沿肌动蛋白丝运动的肌球蛋白超家族[21]。在 MCN 中，肌动蛋白-肌球蛋白相关骨架分子呈协同性上调，此类蛋白构成足细胞次级足突内 F-肌动蛋白-肌球蛋白Ⅱ收缩单元的核心组件。鉴于足突融合是 MCN 的特征性病理改变，肌球蛋白马达功能紊乱可能通过破坏微丝骨架的动态平衡直接导致裂孔隔膜结构解体。靶向调控肌球蛋白介导的机械力传导过程，有望成为干预 MCN 足细胞损伤的新策略。

代谢组学为蛋白质组学发现提供了关键代谢情境解析，共同构建对疾病机制的系统认知。在 MCN 与 IMN 的比较研究中，代谢通路富集分析揭示精氨酸/脯氨酸代谢、视黄醇代谢、嘧啶代谢及类固醇激素生物合成发生显著异常，其中精氨酸-脯氨酸代谢轴呈现最显著差异。该代谢轴的核心调控点在于精氨酸酶介导的分流效应：精氨酸酶活性上调将消耗 L-精氨酸池，驱动代谢流向 L-鸟氨酸及其下游产物（多胺/脯氨酸）倾斜导致多胺累积，引发细胞增殖异常与组织纤维化；L-精氨酸耗竭，削弱一氧化氮合酶底物供给，抑制一氧化氮信号介导的血管张力调节、免疫应答及神经传导功能[22]。这种代谢失衡进一步耦合巨噬细胞极化失调-M1 型巨噬细胞依赖一氧化氮合酶通路催化 L-精氨酸生成一氧化氮与瓜氨酸，而 M2 型则通过精氨酸酶-L-鸟氨酸轴

介导组织修复与免疫调节。精氨酸代谢分流导致的M1/M2极化失衡，可诱发慢性炎症、自身免疫激活及组织重塑障碍。值得注意的是，脯氨酸作为该代谢轴的另一核心节点，除参与胶原合成外，其衍生的脯氨酸异构酶，通过调控蛋白质折叠、线粒体通透性转换及T淋巴细胞活化信号[23-24]，深度参与免疫微环境塑造。本研究提示MCN中T淋巴细胞功能异常可能与精氨酸-脯氨酸代谢重编程存在因果关联：代谢通路上调或为异常T淋巴细胞活化及增殖提供能量与生物合成前体，这一发现不仅为MCN的免疫代谢机制提供新视角，更暗示靶向精氨酸代谢分流的治疗潜力。在与国际研究的对比中，NS代谢组学分析同样揭示了精氨酸-脯氨酸通路的异常。然而，这些研究主要集中于儿童群体[25]，而本研究则在成人队列中验证了这一现象，并通过多组学整合揭示了蛋白质-代谢物相互作用网络，特别是瓜氨酸代谢的参与[26]。此外，MCN中的补体通路下调，而本研究强调了代谢通路的上调，这一差异可能源于样本的异质性或检测平台的不同，但整体上支持MCN的免疫代谢特征。

蛋白质在体内通过与蛋白质、脱氧核糖核酸及核糖核酸等生物大分子形成功能性互作网络来执行生物学过程。本研究基于KEGG通路富集结果，构建了涵盖4个核心功能模块的蛋白质-蛋白质相互作用网络：肌动蛋白细胞骨架调节、氨基酸生物合成、碳代谢及分子马达蛋白。通过整合蛋白质组学与代谢组学的数据，发现差异表达的蛋白质PHGDH、ALDOA、TPI1及ACO2的升高趋势与酶联免疫吸附测定法验证结果一致。此外，这些差异蛋白与瓜氨酸代谢过程具有显著关联。作为关键的非蛋白氨基酸，其肾脏代谢具有特殊生理意义：约85%由小肠释放的瓜氨酸被肾脏摄取，其中约83%在肾内代谢转化，近75%通过肾脏特异性尿素循环亚通路（依赖精氨酸琥珀酸合成酶与精氨酸琥珀酸裂解酶）转化为精氨酸，每日代谢量达1.5 g。多组学联合分析进一步揭示，在MCN中，上述差异蛋白通过增强糖酵解→TCA→磷酸戊糖途径的代谢流，驱动能量供应与生物合成前体生成，同时通过瓜氨酸-精氨酸转化轴促进精氨酸合成。该发现不仅阐明MCN中精氨酸代谢重编程的分子基础，更为开发基于瓜氨酸代谢通路的疾病诊断标志物提供理论依据。

本研究采用整合蛋白质组学和代谢组学的方法，深入探究MCN与IMN的潜在分子机制及其生物标志物。通过综合分析，鉴定出140种差异表达蛋白和72种差异代谢物。功能富集分析显示，这些差异蛋白主要参与细胞骨架组成、氨基酸生物合成、碳水化合物代谢以及分子马达蛋白相关等生物过程。代谢组学分析则表明，差异主要集中于精氨酸与脯氨酸代谢、视黄醇代谢、嘧啶代谢以及类固醇激素生物合成等途径。进一步的联合分析揭示，与IMN相比，MCN中的差异表达蛋白与瓜氨酸代谢密切相关，提示该代谢途径可能参与MCN的发病机制。这种综合组学策略为深入解析MCN与IMN的分子机制提供了有力工具，并有望成为发现潜在新型生物标志物的有效途径。

利益冲突　所有作者均声明没有利益冲突

参　考　文　献

[1] Nagai K. Immunosuppressive agent options for primary nephrotic syndrome: a review of network meta-analyses and cost-effectiveness analysis[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(3): 601. DOI: 10.3390/medicina59030601.

[2] 李巧玲，周静，吴玥，等. 石榴皮鞣质对被动型Heymann肾炎大鼠肾组织足细胞nephrin和podocin表达的影响[J]. 中国药学杂志，2021，56 (5): 351-358. DOI: 10.11669/cpj.2021.05.003.
Li QL, Zhou J, Wu Y, et al. Effect of tannins from punica granatum L on the expression of nephrin and podocin in the podocytes of rats with passive Heymann nephritis[J]. Chin Pharm J, 2021, 56 (5):351-358. DOI: 10.11669/cpj.2021.05.003.

[3] Zeng LF, Szeto CC. Urinary podocyte markers in kidney diseases[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 315-324. DOI: 10.1016/j.cca.2021.10.017.

[4] Zhang KX, Liu YY, Liu LY, et al. Untargeted metabolomics analysis using UHPLC-Q-TOF/MS reveals metabolic changes associated with hypertension in children[J]. Nutrients, 2023, 15 (4): 836. DOI: 10.3390/nu15040836.

[5] Suzuki M, Ross GF, Wiers K, et al. Identification of a urinary proteomic signature for lupus nephritis in children[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(12): 2047-2057. DOI: 10.1007/s00467-007-0608-x.

[6] Yokota H, Hiramoto M, Okada H, et al. Absence of increased alpha1-microglobulin in IgA nephropathy proteinuria[J]. Mol Cell Proteomics, 2007, 6(4): 738-744. DOI: 10.1074/mcp.M600336-MCP200.

[7] Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, et al. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics[J]. Am J Nephrol, 2005, 25(4): 318-326. DOI: 10.1159/000086476.

[8] 梁谋，钟建瑜，张震. 基于代谢组学的难治性肾病综合征脾肾阳虚证尿液生物标志物筛选研究[J]. 河北中医，2019，41(2): 191-194. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2019.02.007.
Liang M, Zhong JY, Zhang Z. Screening of urine biomarkers based on metabolomics for refractory nephrotic syndrome with spleen and kidney yang deficiency syndrome[J]. Hebei J TCM,

2019, 41(2): 191-194. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2019.02.007.

[9] Makino SI, Shirata N, Oliva Trejo JA, et al. Impairment of proteasome function in podocytes leads to CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(3): 597-613. DOI: 10.1681/ASN.2019101025.

[10] Bărar AA, Pralea IE, Maslyennikov Y, et al. Minimal change disease: pathogenetic insights from glomerular proteomics[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5613. DOI: 10.3390/ijms25115613.

[11] Ugbogu EA, Schweizer LM, Schweizer M. Contribution of model organisms to investigating the far-reaching consequences of PRPP metabolism on human health and well-being[J]. Cells, 2022, 11(12): 1909. DOI: 10.3390/cells11121909.

[12] Medica D, Franzin R, Stasi A, et al. Extracellular vesicles derived from endothelial progenitor cells protect human glomerular endothelial cells and podocytes from complement- and cytokine-mediated injury[J]. Cells, 2021, 10(7): 1675. DOI: 10.3390/cells10071675.

[13] Wang HW, Xiong Q, He GZ, et al. Hepatic IDH2 regulates glycolysis and gluconeogenesis[J]. Metabolism, 2023, 143: 155559. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155559.

[14] Zhang ZW, Liang W, Luo Q, et al. PFKP activation ameliorates foot process fusion in podocytes in diabetic kidney disease[J/OL]. Front Endocrinol, 2021, 12: 797025. DOI: 10.3389/fendo.2021.797025.

[15] Chen ZW, Zhu ZJ, Liang W, et al. Reduction of anaerobic glycolysis contributes to angiotensin II-induced podocyte injury with foot process effacement[J]. Kidney Int, 2023, 103(4): 735-748. DOI: 10.1016/j.kint.2023.01.007.

[16] Zhou YM, Kim C, Pablo JLB, et al. TRPC5 channel inhibition protects podocytes in puromycin-aminonucleoside induced nephrosis models[J/OL]. Front Med, 2021, 8: 721865. DOI: 10.3389/fmed.2021.721865.

[17] Zhang XY, Hu DD, Sun XY, et al. PHGDH/SYK: a hub integrating anti-fungal immunity and serine metabolism[J]. Cell Death Differ, 2024, 31(12): 1664-1678. DOI: 10.1038/s41418-024-01374-7.

[18] Wang YH, Zhang QQ, Lv SS, et al. PHGDH alleviates DKD by regulating YB1/SLC7A11-mediated ferroptosis in podocytes[J]. Transl Res, 2025, 282: 1-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2025.06.001.

[19] Yang YQ, Li SN, Yang YX, et al. ATF4/PHGDH mediates the effects of ER stress on cadmium-induced autophagy and glycolysis[J/OL]. Toxicology, 2024, 509: 153976. DOI: 10.1016/j.tox.2024.153976.

[20] Imam KMSU, Tian Y, Xin FJ, et al. Lactucin, a bitter sesquiterpene from Cichorium intybus, inhibits cancer cell proliferation by downregulating the MAPK and central carbon metabolism pathway[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7358. DOI: 10.3390/molecules27217358.

[21] Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, et al. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(10): 682-696. DOI: 10.1038/nrm2774.

[22] Brand M, Adamik J, Wang H, et al. Serum Arginase-1 is a predictive biomarker for melanoma patients and a surrogate indicator of systemic myeloid cell fitness[J/OL]. Oncoimmunology, 2025, 14(1): 2595764. DOI: 10.1080/2162402X.2025.2595764.

[23] Luan XH, Yang WX, Bai XY, et al. Cyclophilin A is a key positive and negative feedback regulator within interleukin-6 trans-signaling pathway[J/OL]. FASEB J, 2021, 35(11): e21958. DOI: 10.1096/fj.202101044RRR.

[24] Gegunde S, Alfonso A, Alvariño R, et al. Crosstalk between cyclophilins and T lymphocytes in coronary artery disease[J]. Exp Cell Res, 2021, 400(2): 112514. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112514.

[25] Jacob M, Nimer RM, Alabdaljabar MS, et al. Metabolomics profiling of nephrotic syndrome towards biomarker discovery[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12614. DOI: 10.3390/ijms232012614.

[26] Hicks KG, Cluntun AA, Schubert HL, et al. Protein-metabolite interactomics of carbohydrate metabolism reveal regulation of lactate dehydrogenase[J]. Science, 2023, 379(6636): 996-1003. DOI: 10.1126/science.abm3452.

（收稿日期：2025-07-14）