DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0655 **文章编号** 1671-8852(2025)10-1293-08

双样本孟德尔随机化分析肥胖相关指标与免疫球蛋白A肾病的因果关联

孙帅刚 翟亚玲 盛晓笑 张文惠 田慧娟 李美涵 李倩倩
郑州大学第一附属医院肾脏内科/郑州大学肾脏病研究所 河南 郑州 450000

摘要 目的：基于孟德尔随机化(MR)分析探讨肥胖相关指标与免疫球蛋白A肾病(IgAN)间潜在的因果关联。方法：提取体质量指数(BMI)、全身脂肪量、体脂率、躯干脂肪量、躯干脂肪率、腰围、臀围、腰臀比和IgAN的大规模全基因组关联研究(GWAS)的汇总数据，以逆方差加权法(IVW)作为主要结果进行双向MR分析。通过Cochran's Q检验、MR-Egger截距检验、MR-PRESSO检验和留一法证实结果的准确性和稳定性。结果：基因预测的BMI(OR=1.202, 95%CI: 1.121～1.288, P=2.009×10^{-7})、全身脂肪量(OR=1.215, 95%CI: 1.129～1.307, P=1.827×10^{-7})、体脂率(OR=1.144, 95%CI: 1.023～1.279, P=1.864×10^{-2})、躯干脂肪量(OR=1.227, 95%CI: 1.136～1.326, P=1.994×10^{-7})、躯干脂肪率(OR=1.113, 95%CI: 1.011～1.227, P=0.030)、腰围(OR=1.255, 95%CI: 1.148～1.371, P=5.712×10^{-7})、臀围(OR=1.175, 95%CI: 1.085～1.274, P=7.997×10^{-5})与发生IgAN的风险呈正相关，但尚无证据显示腰臀比(OR=1.081, 95%CI: 0.855～1.368, P=0.516)与IgAN之间存在可靠的因果关系。这些结果在一系列敏感性分析中是可靠的。此外，反向MR分析显示，IgAN可能不会增加肥胖的风险。结论：肥胖会增加罹患IgAN的风险，预防肥胖可能是降低IgAN风险的重要策略。

关键词 肥胖；IgA肾病；孟德尔随机化；因果关系；体质量指数
中图分类号 R692.6
文献标识码 A **开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between obesity-related factors and immunoglobulin A nephropathy

SUN Shuaigang, ZHAI Yaling, SHENG Xiaoxiao, ZHANG Wenhui, TIAN Huijuan, LI Meihan, LI Qianqian
Dept. of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University & The Renal Research Institution of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China

Abstract

Objective: To investigate the potential causal association between obesity-related factors and immunoglobulin A nephropathy (IgAN) based on Mendelian randomization (MR). **Methods:** The summary-level data of body mass index (BMI), whole-body fat mass, body fat percentage, trunk fat mass, trunk fat percentage, waist circumference, hip circumference, waist-to-hip ratio and IgAN from large-scale Genome-Wide Association Studies (GWAS) of European ancestry were extracted to conduct bidirectional MR analysis using the inverse variance weighted (IVW) method as primary re-

课题来源：河南省自然科学基金项目(编号：232300420034)；国家青年自然科学基金项目(编号：81600555)；中国博士后科学基金项目(编号：2018M640684)；国家自然科学基金项目(编号：82300801)
作者简介：孙帅刚，男，1996—，医学硕士生，主要从事IgA肾病的研究，E-mail:sunshuaigang813@163.com
通信作者：翟亚玲，女，1988—，医学博士，博士后，副主任医师，硕士生导师，主要从事IgA肾病发病机制研究，E-mail:zhaiyaling1988@163.com

sults. The Cochran's Q test, MR-Egger regression intercept test, MR-PRESSO, and leave-one-out sensitivity analysis were conducted to confirm the accuracy and robustness of results. **Results:** The evidence provided by primary MR analysis showed that genetically predicted BMI (OR=1.202, 95%CI: 1.121-1.227, P=2.009×10^{-7}), whole-body fat mass (OR=1.215, 95% CI: 1.129-1.307, P=1.827×10^{-7}), body fat percentage (OR=1.144, 95%CI: 1.023-1.279, P=1.864×10^{-2}), trunk fat mass (OR=1.228, 95%CI: 1.136-1.326, P=1.994×10^{-7}), trunk fat percentage (OR=1.113, 95%CI: 1.011-1.227, P=0.030), waist circumference (OR=1.255, 95%CI: 1.148-1.371, P=5.712×10^{-7}), hip circumference (OR=1.175, 95%CI: 1.085-1.274, P=7.997×10^{-5}) was positive associated with the risk of developing IgAN, but no evidence revealed a reliable casual association between waist-to-hip ratio (OR=1.081, 95%CI: 0.855-1.368, P=0.516) and IgAN. These results were robust to a series of sensitivity analyses. In addition, the reverse MR analysis showed that IgAN might not cause obesity. **Conclusion:** Obesity may increase the risk of developing IgAN, and its prevention could be an important strategy to reduce this risk.

Key Words Obesity; IgA Nephropathy; Mendelian Randomization; Causal Relationship; Body Mass Index

免疫球蛋白A肾病(IgA nephropathy,IgAN)是一种自身免疫性疾病,其特征是系膜区免疫复合物的沉积,伴系膜细胞增生和系膜基质扩张。它是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,且近年来在肾活检中所占的比例仍在显著增加[1-2]。IgAN是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)和终末期肾脏病(end-stage renal disease,ESRD)的主要原因,约40%的IgAN患者在诊断后20年内进展为ESRD,最终需要肾脏替代治疗,这给全球医疗保健系统带来了巨大的负担,严重影响了人类的预期寿命和生存质量[3]。

在过去的几十年里,肥胖的患病率在全球范围内增加了3倍,并被视为最严重的公共卫生问题之一[4-5]。肥胖与多种慢性疾病的发生发展有关,如2型糖尿病、高血压、心脑血管疾病[6-7],也与进展为CKD和ESRD的风险显著增加有关[8-9]。既往研究[10-11]报道了肥胖对IgAN患者临床病理参数和远期肾脏预后的不良影响。

IgAN的发病机制尚不清楚,但自身免疫复合物的形成和炎症参与的机制已被广泛接受[12-14]。此外,体质量指数(body mass index,BMI)升高已被证明通过促炎反应而影响免疫系统[15-17]。然而,关于肥胖与IgAN发生发展之间的因果关系的现有证据很少,而且仍然没有定论。传统的观察性研究常常受到潜在混杂偏倚和反向因果关系的限制,阻碍了它们建立因果关系的能力。孟德尔随机化(Mendelian randomization,MR)[18]是一种用于工具变量(instrumental variables, IVs)分析的流行病学工具,它可以最大限度地减少不可测量的混杂因素造成的固有偏差,提高因果推断的准确性。因此,MR以其独特的优势在医学研究领域获得了广泛的应用。由于IgAN的诊断依赖于侵入性的肾活检,并且考虑到进行大型随机对照试验的挑战,本研究在此进行了双向MR分析,使用医学研究委员会-综合流行病学单位(MRC-IEU)联盟和人体测量特征遗传调查(GIANT)联盟的汇总统计数据,以评估肥胖相关指标对IgAN风险的潜在因果影响。

1 对象与方法

1.1 研究设计 本研究采用双向双样本MR分析来估计各种肥胖相关指标对IgAN风险的因果影响。本研究的设计遵循STROBE-MR指南。如图1所示,MR设计依赖于三个假设[19]:(1)IVs与暴露(肥胖相关指标)密切相关;(2)IVs与任何可能混淆暴露与结果之间关系的因素无关;(3)IVs仅通过暴露(肥胖相关指标)影响结局(IgAN),而不存在替代途径或反向因果关系。

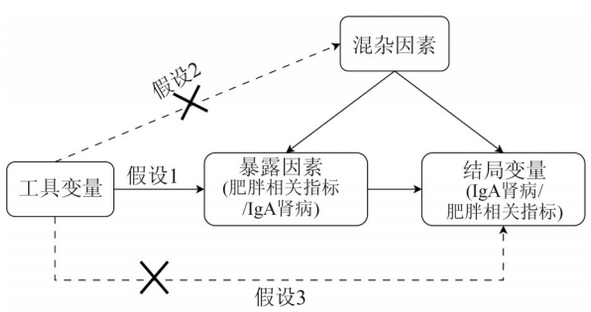


图1 MR研究的3个核心假设

1.2　暴露和结局的数据来源　如表1所示，IgAN的全基因组关联研究（Genome-Wide Association Studies，GWAS）汇总数据和研究中使用的8个暴露因素均来自开放全基因组关联研究（OpenGWAS）数据库（https://gwas. mrcieu. ac. uk/datasets/）。由于数据库的公开性质，本研究被认为不需要额外的伦理批准。BMI（ukb-b-19953）、全身脂肪量（ukb-19393）、体脂率（ukb-8909）、躯干脂肪量（ukb-20044）、躯干脂肪率（ukb-16407）、腰围（ukb-9405）和臀围（ukb-15590）的汇总数据来自MRC-IEU联盟基于GWAS的40多万欧洲人和9 851 867个单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）。此外，腰臀比汇总数据（ieu-a-72）也来自已发表的GWAS GIANT荟萃分析，该分析基于224 459个欧洲人和2 562 516个SNPs。IgAN的汇总数据（ebi-a-GCST90018866）来自一个包含多达15 587例病例和462 197例对照的GWAS研究，且仅限于欧洲血统。

表1　本MR研究中包含的GWAS数据集的基本特征

暴露或结局变量	样本量	SNPs数目	人群	单位	GWAS-ID	来源	年份
BMI	461 460	9 851 867	欧洲	SD	ukb-b-19953	MRC-IEU	2018
全身脂肪量	454 137	9 851 867	欧洲	SD	ukb-b-19393	MRC-IEU	2018
体脂率	454 633	9 851 867	欧洲	SD	ukb-b-8909	MRC-IEU	2018
躯干脂肪量	454 588	9 851 867	欧洲	SD	ukb-b-20044	MRC-IEU	2018
躯干脂肪率	454 613	9 851 867	欧洲	SD	ukb-b-16407	MRC-IEU	2018
腰围	462 166	9 851 867	欧洲	SD	ukb-b-9405	MRC-IEU	2018
臀围	462 117	9 851 867	欧洲	SD	ukb-b-15590	MRC-IEU	2018
腰臀比	224 459	2 562 516	欧洲	SD	ieu-a-72	GIANT	2015
IgAN	477 784	24 182 646	欧洲	—	ebi-a-GCST90018866	—	2021

1.3　IVs的选择　本研究在全基因组显著性阈值下提取了与肥胖相关指标显著相关的SNPs作为IVs（$P<5\times10^{-8}$，如果SNPs数量<10个，则选用更宽松的$P<5\times10^{-5}$）[20-21]。然后，通过设置参数$r^2\geqslant0.001$，kb>10 000用于排除连锁不平衡（Linkage Disequilibrium，LD）的干扰，以确保不受潜在混杂因素的影响。进一步协调数据以调整暴露与结局关联之间的效应大小，并删除可能的回文SNPs。最后，采用F统计量评估IVs的强度，定义为所有SNPs的平均β^2/SE^2[22]，其中β为SNPs对暴露的效应量，SE为β的标准误。

1.4　双样本MR和敏感性分析　所有统计分析均在R软件（4. 2. 1版本；http://www. R-project. org）上使用“TwoSampleMR”“MendelianRandomization”和“MR-PRESSO”R包进行。双尾P值小于0. 05被视为差异有统计学意义。采用逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）方法作为主要MR分析方法，该方法基于随机效应或固定效应模型，具体取决于异质性的检测结果[23]。然而，由于IVW方法在IVs无效或存在多效性时会给出有偏估计，本研究进行了一系列补充分析，包括MR Egger法、加权中位数法、惩罚加权中位数法和最大似然法，以进一步验证暴露与结局之间的因果关系，确保IVW结果的稳健性。使用Cochran's Q检验来评估SNPs的异质性。同时，通过MR-Egger回归截距检验来评估IVs的潜在的水平多效性。一旦检测到显著的水平多效性，使用MR多效性残差和异常值（MR-PRESSO）来估计并纠正可能导致结果偏差的异常SNPs。此外，本研究进行了留一敏感性分析（leave-one-out sensitivity analysis）以评估单个SNP对总体结果的影响。然后将所有结果通过森林图、散点图和漏斗图进行可视化。最后，还进行了反向MR分析，以检验IgAN对肥胖相关指标是否存在因果影响。

2　结果

2.1　IVs的选择　通过先前定义的SNPs筛选标准（设置参数$P<5\times10^{-8}$，$r^2\geqslant0.001$，kb>10 000），最初确定的用于探索肥胖相关指标与IgAN之间因果关系的IVs共有2 924个，去除不相容等位基因和回文序列的SNPs，并与相应的IgAN数据集协调后的结果共有2 779个，且所有纳入的肥胖相关指标的F统计量在48. 749～67. 920之间，即所选SNPs具有足够的强度，可以消除弱IVs的偏倚。详见补充表S1～5（手机扫描本文OSID二维码可见）。

2.2　肥胖相关指标与IgAN的因果关系　以肥胖相关指标为暴露因素，IgAN为结局进行MR分析，若Cochran's Q检验提示不存在异质性，则选择固定效应IVW作为主要结果，否则选用随机效应IVW。

如表2所示,BMI与IgAN的主要MR分析(IVW法)显示,BMI每增加一个标准差,IgAN的风险显著增加20.2%(*OR*=1.202, 95%*CI*: 1.121～1.288,*P*=2.009×10^{-7})。在补充MR分析中(见补充表S6,手机扫描本文OSID二维码可见),加权中位数法(*OR*=1.202, 95%*CI*: 1.061～1.362, *P*=3.801×10^{-3})、惩罚加权中位数法(*OR*=1.206, 95%*CI*:1.061～1.371,*P*=4.075×10^{-3})和最大似然法(*OR*=1.204, 95%*CI*: 1.122～1.291, *P*=2.140×10^{-7})进一步支持了正向因果关系。

表2 肥胖相关指标与IgAN因果关系的MR分析结果及异质性与多效性检验

暴露因素	SNPs	MR结果				异质性		水平多效性				
								Egger回归		MR-PRESSO		
		β	*SE*	*OR*(95%*CI*)	*P*	Cochran's *Q*	*Q*-*P*	截距	*P*	剔除离群值	*β*±*SE*	*P*
BMI	436	0.184	0.035	1.202(1.121～1.288)	<0.001	462.037	0.179	0.003	0.100			
全身脂肪量	414	0.195	0.037	1.215(1.129～1.307)	<0.001	453.051	0.085	0.003	0.107			
体脂率	376	0.134	0.057	1.144(1.023～1.279)	0.019	471.714	<0.001	0.001	0.642	rs13026103 rs529200	0.119±0.056	0.033
躯干脂肪量	397	0.205	0.039	1.227(1.136～1.326)	<0.001	459.587	0.015	0.004	0.052	rs2802774 rs28714450	0.207±0.038	<0.001
躯干脂肪率	368	0.107	0.049	1.113(1.011～1.227)	0.030	482.513	<0.001	0.003	0.295			
腰围	355	0.227	0.045	1.255(1.148～1.371)	<0.001	375.306	0.209	0.003	0.141			
臀围	403	0.162	0.041	1.175(1.085～1.274)	<0.001	505.923	<0.001	0.006	0.006	rs113230003 rs4970946 rs9385385	0.148±0.040	<0.001
腰臀比	30	0.078	0.120	1.081(0.855～1.368)	0.516	45.857	0.024	−0.004	0.758			

基于MR Egger方法的结果表明,BMI对IgAN的正向因果影响趋势相似,但统计学意义不显著(*OR*=1.034, 95%*CI*: 0.852～1.254, *P*=0.739)。类似的结果同样出现在全身脂肪量、体脂率、躯干脂肪量、躯干脂肪率、腰围和臀围的主要MR分析中,并在补充MR分析中进一步得到验证。然而,腰臀比与IgAN之间未观察到显著的因果关联(*OR*=1.081,95%*CI*:0.855～1.368,*P*=0.516)。补充图S1～8(手机扫描本文OSID二维码可见)展示了各项研究IVs的森林图。随后,MR-Egger截距检验发现臀围存在水平多效性(截距=0.006,*P*=0.006),但进一步的MR-PRESSO分析并未检测到使原始结果显著改变的异常值。留一敏感性分析表明,未发现任何对因果估计有统计学显著影响的单个SNP(补充图S9～16,手机扫描本文OSID二维码可见)。此外,散点图显示了肥胖相关指标与IgAN之间存在的正因果关系以及效应大小(图2),漏斗图显示代表因果关联效应的点呈对称分布,表明因果关联受到潜在偏倚影响的可能性较小(图3)。

2.3 IgAN对肥胖相关指标的反向因果关系 最后,进行了反向MR分析,以评估基因预测的IgAN是否会成为肥胖的潜在原因。如表3所示,IVW法除躯干脂肪量外未发现显著性结果(*OR*=0.966, 95%*CI*:0.934～0.999,*P*=0.043)。然而,考虑到*P*值接近临界值,我们使用另一个数据集(GWAS-ID:ukb-a-291;联盟:Nealelab;样本量:331 093)。与之前的分析相反,IVW分析显示IgAN与躯干脂肪量之间无相关性(*OR*=0.980,95%*CI*:0.959～1.001,*P*=0.068),表明IgAN对躯干脂肪质量的负因果效应缺乏可信度。

3 讨论

本研究表明,BMI、全身脂肪量、体脂率、躯干脂肪量、躯干脂肪率、腰围、臀围与发生IgAN的风险呈正相关,但没有证据显示腰臀比与IgAN之间存在可靠的因果关系。这些结果在一系列敏感性分析中是可靠的。此外,反向MR分析显示,没有证据支持IgAN对肥胖的显著影响。

肥胖与IgAN临床病理特征之间的相关性一直是人们感兴趣和讨论的话题[24-26]。最近来自中国的一项对1 054例IgAN患者进行的回顾性研究[11]发现,肥胖与蛋白尿增加等更严重的临床表现显著相关,并有利于ESRD的后续发展。同样,在一项来自韩国8所大学医院的537名参与者的回顾性横断面研究中,HONG等人[10]发现肥胖组的患者表现出更高的高血压率、更低的肾小球滤过率和更高的蛋白尿。此外,他们更倾向于在系膜基质扩张、间质纤维化和小管萎缩方面获得更高的组织学评分。

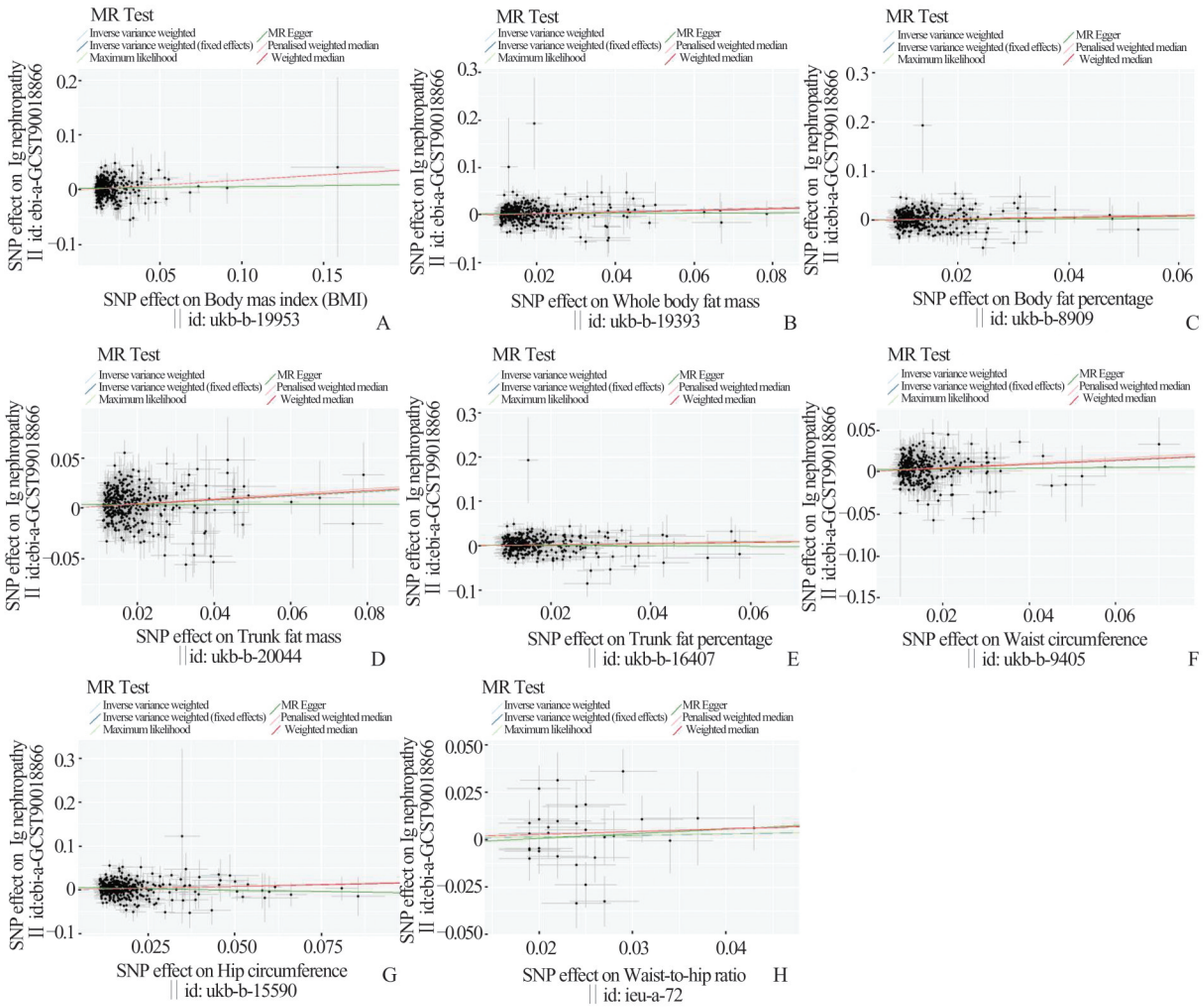


图 2　8 个肥胖相关指标对 IgAN 的因果关系的散点图

A. BMI；B. 全身脂肪量；C. 体脂率；D. 躯干脂肪量；E. 躯干脂肪率；F. 腰围；G. 臀围；H. 腰臀比

然而，目前关于肥胖和 IgAN 风险之间关系的证据很少，而且仍然没有定论。KIM 及其同事[5]进行的一项观察性队列研究分析了韩国 14 492 例肾活检病例，发现尽管 IgAN 也是肥胖患者主要的肾脏病理类型，但肥胖参与者的 IgAN 患病率明显低于非肥胖参与者（33.7% *vs* 38.9%）。值得注意的是，在肥胖相关性肾小球疾病合并其他肾脏疾病的患者中，IgAN 最为常见，占 40.9%。然而，考虑到患者选择偏倚的存在，超过 30% 的肾活检缺乏 BMI 结果，以及观察性研究容易混淆和反向因果关系，肥胖与 IgAN 之间的因果关系仍然不确定。因此，在这项基于大样本 GWAS 的 MR 研究中，我们不仅选取了一般性肥胖（BMI、全身脂肪量、体脂率），还选取了腹部肥胖（躯干脂肪量、躯干脂肪率、腰围、臀围、腰臀比）等 8 个特定的肥胖相关指标，进行了 5 种不同的分析方法，并经过细致的水平多向性检验和调整，本研究为肥胖和 IgAN 之间有争议的关联提供了遗传证据，并鼓励通过降低体质量来预防 IgAN。

将肥胖与 IgAN 联系起来的潜在机制尚未得到很好的阐明。首先，根据以往的研究[25-28]，脂肪组织可引起促炎细胞因子（如 TNF-α、IL-6）的增加，引发炎症级联，产生超氧自由基和蛋白酶，激活补体系统。这些过程与系膜细胞、足细胞和小管上皮细胞的凋亡诱导有关。其次，除了促炎细胞因子外，主要由脂肪组织分泌的脂联素和瘦素参与了肥胖相关代谢紊乱的炎症调节和病理生理过程[29]。肥胖状态使血清瘦素浓度升高[30]，并刺激转化生长因子-β1（TGF-β1）的表达，进一步导致系膜细胞增殖，系膜基质扩张[31]。SERRA 等[32]的一项回顾性观察性研究进一步证实了这一点。此外，脂联素已被证明可以增强胰岛素敏感性、减少炎症并促进细胞存活[33]，

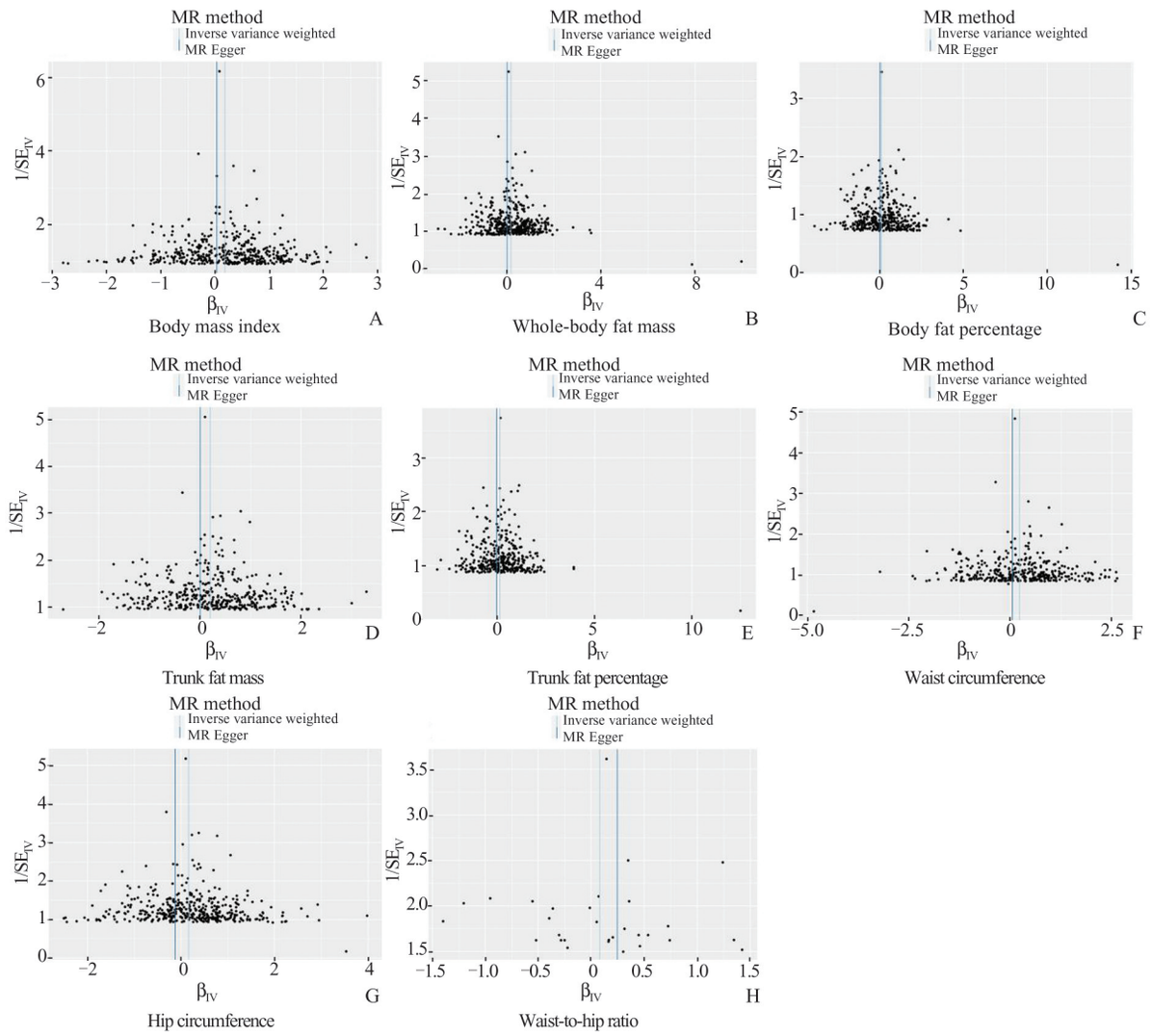


图3 8个肥胖相关指标对IgAN的因果关系的漏斗图

A. BMI;B. 全身脂肪量;C. 体脂率;D. 躯干脂肪量;E. 躯干脂肪率;F. 腰围;G. 臀围;H. 腰臀比

表3 IgAN与肥胖相关指标的反向MR分析

暴露因素	结局	SNPs数目	IVW			
			beta	*SE*	*OR* (95% *CI*)	*P*
IgAN	BMI	8	−0.012	0.016	0.988 (0.958～1.019)	0.433
IgAN	全身脂肪量	8	−0.030	0.015	0.971 (0.943～1.000)	0.051
IgAN	体脂率	8	−0.007	0.007	0.993 (0.980～1.006)	0.267
IgAN	躯干脂肪量	8	−0.034	0.017	0.966 (0.934～0.999)	0.043
IgAN	躯干脂肪率	8	−0.013	0.008	0.987 (0.972～1.003)	0.104
IgAN	腰围	8	−0.003	0.008	0.997 (0.982～1.012)	0.704
IgAN	臀围	8	−0.042	0.028	0.959 (0.907～1.014)	0.139
IgAN	腰臀比*	31	−0.002	0.006	0.998 (0.987～1.009)	0.701
IgAN	躯干脂肪量**	8	−0.020	0.011	0.980 (0.959～1.001)	0.068

*按照更宽松的$P<5\times10^{-5}$;**验证集

其中系膜细胞和足细胞被认为是最重要的靶细胞之一[34-35]。IgAN以系膜区异常糖基化IgA沉积为特征[36]。既往研究[37]报道,与天然IgA刺激相比,异常糖基化IgA可抑制脂联素分泌,这种局部抑制可能参与IgAN对肾小球炎症和硬化的调节。此外,有报道[38-39]称$CD4^+$ T细胞也可能在异常的IgA糖基化

过程中发挥作用。先前的研究[40-41]表明，脂联素通过抑制细胞内糖酵解来限制肥胖背景下的$CD4^+$ T细胞，而瘦素缺乏也可以降低$CD4^+$ T细胞的频率。因此，肥胖个体血清瘦素水平升高而脂联素水平降低的情况可能会降低对$CD4^+$ T细胞的抑制作用，进一步增加致病性。最后，既往的研究[42-44]将肥胖与黏膜功能障碍联系起来，同时有证据表明肠黏膜免疫系统异常与IgAN发病机制之间存在相关性。

本研究存在一些局限性。首先，MR分析中使用的几乎所有数据集都来自欧洲血统的个体，在讨论和解释MR分析结果时，应充分考虑样本重叠的可能性及其对结果的影响，未来应使用不同的数据集并在其他人群中对结果进行验证。其次，我们不能排除肥胖相关指标和IgAN之间存在其他中介效应的可能性。最后，我们没有评估儿童肥胖对IgAN的影响，提取的数据没有纳入基于性别、年龄、BMI调整的肥胖程度的亚组分析，这是未来研究的有价值的方向。

总之，这项MR研究的结果揭示了肥胖与IgAN的发生发展呈正相关，并为IgAN的发病机制提供了新的遗传证据。预防肥胖可能是降低IgAN风险的重要策略。

参考文献

[1] PETROU D, KALOGEROPOULOS P, LIAPIS G, et al. IgA nephropathy: Current treatment and new insights[J]. Antibodies, 2023, 12(2): 40.

[2] GENTILE M, SANCHEZ-RUSSO L, RIELLA L V, et al. Immune abnormalities in IgA nephropathy [J]. Clin Kidney J, 2023, 16(7): 1059-1070.

[3] NATALE P, PALMER S C, RUOSPO M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 3(3): CD003965.

[4] Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2 416 population-based measurement studies in 128•9 million children, adolescents, and adults[J]. Lancet, 2017, 390(10113): 2627-2642.

[5] KIM T B, AHN S Y, OH J, et al. The impact of obesity on kidney disease: Observational cohort study analyzing 14 492 kidney biopsy cases[J]. J Korean Med Sci, 2024, 39(3): e12.

[6] Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration, LU Y, HAJIFATHALIAN K, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants[J]. Lancet, 2014, 383(9921): 970-983.

[7] MEIGS J B, WILSON P W F, FOX C S, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 2906-2912.

[8] GAROFALO C, BORRELLI S, MINUTOLO R, et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population[J]. Kidney Int, 2017, 91(5): 1224-1235.

[9] PANWAR B, HANKS L J, TANNER R M, et al. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease[J]. Kidney Int, 2015, 87(6): 1216-1222.

[10] HONG Y A, MIN J W, HA M A, et al. The impact of obesity on the severity of clinicopathologic parameters in patients with IgA nephropathy[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2824.

[11] WANG S Q, QIN A Y, DONG L Q, et al. Association of obesity with the development of end stage renal disease in IgA nephropathy patients[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1094534.

[12] MESTECKY J, NOVAK J, MOLDOVEANU Z, et al. IgA nephropathy enigma[J]. Clin Immunol, 2016, 172: 72-77.

[13] LAI K N. Pathogenesis of IgA nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(5): 275-283.

[14] KNOPPOVA B, REILY C, MAILLARD N, et al. The origin and activities of IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy[J]. Front Immunol, 2016, 7: 117.

[15] ESPOSITO K, PONTILLO A, DI PALO C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial[J]. JAMA, 2003, 289(14): 1799-1804.

[16] VISSER M, BOUTER L M, MCQUILLAN G M, et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children[J]. Pediatrics, 2001, 107(1): E13.

[17] TIMPSON N J, NORDESTGAARD B G, HARBORD R M, et al. C-reactive protein levels and body mass index: Elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization[J]. Int J Obes (Lond), 2011, 35(2): 300-308.

[18] SMITH G D, EBRAHIM S. 'Mendelian randomization': Can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease?[J]. Int J Epidemiol, 2003, 32(1): 1-22.

[19] BOEF A G C, DEKKERS O M, LE CESSIE S. Mendelian randomization studies: A review of the approaches used and the quality of reporting[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 496-511.

[20] ZOU X L, WANG S, WANG L Y, et al. Childhood obesity and risk of stroke: A Mendelian randomisation analysis[J]. Front Genet, 2021, 12: 727475.
[21] XIE J R, HUANG H K, LIU Z N, et al. The associations between modifiable risk factors and nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive Mendelian randomization study[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 949-964.
[22] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665.
[23] BONNET F, DEPRELE C, SASSOLAS A, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(4): 720-727.
[24] KATAOKA H, OHARA M, SHIBUI K, et al. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: Prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(5): 706-712.
[25] KESSLER C. Pathophysiology of obesity[J]. Nurs Clin N Am, 2021, 56(4): 465-478.
[26] TORTAJADA A, GUTIERREZ E, PICKERING M C, et al. The role of complement in IgA nephropathy [J]. Mol Immunol, 2019, 114: 123-132.
[27] GABRIELSSON B G, JOHANSSON J M, LÖNN M, et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men[J]. Obes Res, 2003, 11(6): 699-708.
[28] WLAZLO N, VAN GREEVENBROEK M M J, FERREIRA I, et al. Low-grade inflammation and insulin resistance independently explain substantial parts of the association between body fat and serum C3: The CODAM study[J]. Metabolism, 2012, 61(12): 1787-1796.
[29] UNAMUNO X, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(9): e12997.
[30] MYERS M G, LEIBEL R L, SEELEY R J, et al. Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(11): 643-651.
[31] WOLF G, HAMANN A, HAN D C, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis[seecomments[J]. Kidney Int, 1999, 56(3): 860-872.
[32] SERRA A, ROMERO R, LOPEZ D, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function[J]. Kidney Int, 2008, 73(8): 947-955.
[33] HOLLAND W L, MILLER R A, WANG Z V, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin[J]. Nat Med, 2011, 17(1): 55-63.
[34] SONG H J, CHAN J, ROVIN B H. Induction of chemokine expression by adiponectin *in vitro* is isoform dependent[J]. Transl Res, 2009, 154(1): 18-26.
[35] SHARMA K, RAMACHANDRARAO S, QIU G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5): 1645-1656.
[36] LAI K N, TANG S C W, SCHENA F P, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16001.
[37] INOUE T, SUGIYAMA H, KITAGAWA M, et al. Suppression of adiponectin by aberrantly glycosylated IgA1 in glomerular mesangial cells *in vitro* and *in vivo* [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33965.
[38] SATO M, HAIZUKA H, ASAKURA H. Relationship between serum IgA levels and CD4 subsets in IgA nephropathy[J]. Nephron, 1994, 68(1): 20-24.
[39] RUSZKOWSKI J, LISOWSKA K A, PINDEL M, et al. T cells in IgA nephropathy: Role in pathogenesis, clinical significance and potential therapeutic target[J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(3): 291-303.
[40] SURENDAR J, FROHBERGER S J, KARUNAKARAN I, et al. Adiponectin limits IFN-γ and IL-17 producing CD4 T cells in obesity by restraining cell intrinsic glycolysis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2555.
[41] GALGANI M, PROCACCINI C, DE ROSA V, et al. Leptin modulates the survival of autoreactive $CD4^+$ T cells through the nutrient/energy-sensing mammalian target of rapamycin signaling pathway[J]. J Immunol, 2010, 185(12): 7474-7479.
[42] PARIS S, EKEANYANWU R, JIANG Y W, et al. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 321(3): G335-G343.
[43] COPPO R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(3): 360-366.
[44] FELLSTRÖM B C, BARRATT J, COOK H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial[J]. Lancet, 2017, 389(10084): 2117-2127.

(2024-08-29收稿)
编辑 袁 靓