

局灶节段性肾小球硬化分子标志物鉴定及其潜在治疗药物预测

张苗苗^{1,2*}, 李康慧^{3*}, 辜澜涛^{1,2}, 张 扬⁴, 韦思慧^{1,2}, 林 军^{1,2}, 吴群英^{1,2#}

¹桂林医科大学智能医学与生物技术学院, 广西 桂林

²桂林医科大学广西高校分子医学工程重点实验室, 广西 桂林

³桂林医科大学附属医院肾内科, 广西 桂林

⁴深圳市坪山区人民医院检验科, 广东 深圳

收稿日期: 2025年8月30日; 录用日期: 2025年9月22日; 发布日期: 2025年9月29日

摘 要

利用生物信息学分析方法鉴定局灶节段性肾小球硬化(Focal Segmental Glomerular Sclerosis, FSGS)相关的分子标志物, 并预测其潜在的治疗药物。从GEO数据库下载FSGS相关的基因表达谱芯片数据集, 利用R语言筛选差异表达基因(DEGs), 对DEGs进行功能富集分析和蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析, 利用Cytoscape软件筛选关键基因, 通过验证集验证其表达水平和诊断价值; 使用CIBERSORT反卷积算法进行免疫细胞浸润分析; 结合HPA数据库的单细胞测序数据和GeneCards数据库分析关键基因的表达和亚细胞定位; 利用CMap数据库和分子对接方法预测和验证潜在治疗FSGS的小分子药物。一共获得111个DEGs, KEGG富集分析表明, 这些DEGs主要参与有毒物质反应、解毒和JAK-STAT调控受体信号通路等。通过生物信息学分析, 确定了EGF和HDAC5是FSGS相关的关键基因, ROC分析证实两者均具有较高的诊断效能。1-苯基双胍、水仙环素和花萼海绵诱癌素可能是潜在治疗FSGS的小分子药物。本研究鉴定了FSGS相关的关键基因及其潜在的治疗药物, 为FSGS患者的临床诊断和治疗提供了新思路。

关键词

局灶节段性肾小球硬化, 生物信息学, 分子标志物, 小分子药物, 分子对接

Identification of Molecular Markers and Prediction of Potential Therapeutic Drugs for Focal Segmental Glomerular Sclerosis

Miaomiao Zhang^{1,2*}, Kanghui Li^{3*}, Lantao Gu^{1,2}, Yang Zhang⁴, Sihui Wei^{1,2}, Jun Lin^{1,2}, Qunying Wu^{1,2#}

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张苗苗, 李康慧, 辜澜涛, 张扬, 韦思慧, 林军, 吴群英. 局灶节段性肾小球硬化分子标志物鉴定及其潜在治疗药物预测[J]. 计算生物学, 2025, 15(3): 25-35. DOI: 10.12677/hjcb.2025.153003

¹School of Intelligent Medicine and Biotechnology, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

²Key Laboratory of Molecular Medical Engineering, Education Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

³Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin Guangxi

⁴Department of Laboratory Medicine, Pingshan District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen Guangdong

Received: August 30, 2025; accepted: September 22, 2025; published: September 29, 2025

Abstract

Bioinformatics analysis was used to identify molecular markers associated with Focal Segmental Glomerular Sclerosis (FSGS) and predict potential therapeutic agents. Gene expression microarray datasets associated with FSGS were downloaded from the GEO database. Differentially Expressed Genes (DEGs) were identified using R language and subjected to functional enrichment analysis and Protein-Protein Interaction (PPI) network analysis. Key genes were selected using Cytoscape software, and their expression levels and diagnostic value were validated using validation sets. Immune cell infiltration analysis was conducted using the CIBERSORT deconvolution algorithm. The expression and subcellular localization of key genes were analyzed in conjunction with single-cell sequencing data from the HPA database and information from the GeneCards database. Potential small-molecule drugs for treating FSGS were predicted and validated using the CMap database and molecular docking methods. Expression patterns and subcellular localizations of the key genes were analyzed by combining single-cell sequencing data from the HPA database with information from the GeneCards database. Potential small-molecule drugs for the treatment of FSGS were predicted using the CMap database and validated through molecular docking methods. A total of 111 DEGs were identified. KEGG enrichment analyses revealed that these DEGs were mainly involved in toxic response, detoxification, and JAK-STAT-regulated receptor signaling pathway. Through bioinformatics analysis, EGF and HDAC5 were determined to be key hub genes associated with FSGS, and ROC analysis confirmed that both genes exhibit high diagnostic efficacy. Additionally, 1-phenylbiguanide, narciclasine, and calyculin were predicted to be potential small-molecule drugs for the treatment of FSGS. This study identified key genes and potential therapeutic drugs associated with FSGS, providing new insights for the clinical diagnosis and treatment of FSGS patients.

Keywords

Focal Segmental Glomerular Sclerosis, Bioinformatics, Molecular Markers, Small Molecule Drugs, Molecular Docking

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

局灶节段性肾小球硬化(Focal Segmental Glomerular Sclerosis, FSGS)是肾病综合征最常见的病理类型之一, 主要特征为肾小球节段性瘢痕化、肾小管萎缩和受累肾段间质纤维化[1]。近年来, FSGS 的患病率呈逐年上升趋势, 肾穿刺依然是当前诊断 FSGS 的金标准, 但作为一种侵入性检查手段, 不易被患者接受[2][3]。液体活检因其无创性和易获取性, 在疾病诊断方面具有巨大的潜力[4]。已有研究报道, CX3CL1、

TGFB1 和 NR4A1 等可能是 FSGS 潜在的分子标志物[5]-[7]。但这些研究主要依赖于肾脏组织样本进行验证, 基于液体活检如血液样本的验证仍然不足, 在一定程度上限制了这些标志物在临床实践中的应用, 亟需寻找有效诊断 FSGS 的分子标志物。

FSGS 发病机制复杂, 治疗仍充满挑战[8] [9], 目前临床上多采用以糖皮质激素联合免疫抑制剂的非特异性治疗方案延缓 FSGS 的进展, 但由于患者的激素敏感性、肾功能和蛋白尿水平的差异性, 50% 的患者在 5~10 年内逐渐进展为终末期肾病[10], 迫切需要开发新型的 FSGS 靶向治疗药物。

本研究综合分析多个 FSGS 相关的基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)的微阵列数据集, 利用来自外周血和肾脏组织样本的 FSGS 数据集进行验证, 鉴定 FSGS 相关的潜在液体活检分子标志物, 并预测靶向治疗 FSGS 的小分子药物, 为 FSGS 患者的临床诊断和药物研发提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 数据下载

从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载六个与 FSGS 相关的基因表达谱芯片数据集, 其中 GSE108109、GSE104066、GSE108112 和 GSE133288 四个数据集作为测试集, GSE37171 和 GSE129973 两个数据集作为验证集。

2.2. FSGS 差异表达基因的筛选

利用 R 语言 “limma” 包进行差异表达基因(Differentially Expressed Genes, DEGs)的筛选, 筛选标准为 $|\log_2FC| \geq 1$ 和 $\text{adj. } P < 0.05$ 。利用 “ggplot2” 和 “pheatmap” 包进行可视化处理。为增强结果的稳健性并减少批次效应带来的假阳性, 运用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对测试集 DEGs 取交集, 将在四个数据集中表达差异一致的 DEGs 用于后续分析。

2.3. GO 和 KEGG 富集分析

利用 R 语言中 “clusterProfiler” 包, 进一步研究 DEGs 的富集途径和功能。选取富集分析结果中排名前十的条目, 以条形图进行展示。

2.4. 构建 PPI 网络和筛选候选关键基因

将 DEGs 输入 STRING (<http://string-db.org>)数据库, 利用 Cytoscape 3.8.0 构建蛋白质 - 蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络。通过 MCC、MNC、Degree 和 EPC 四种不同的拓扑算法, 分别筛选出 PPI 网络排名前十的基因取交集, 筛选 FSGS 相关的候选关键基因。

2.5. 候选关键基因的表达水平验证及诊断价值评估

利用来自肾脏组织(GSE129973)和外周血(GSE37171)两个独立外部数据集, 对筛选出的候选基因进行表达和诊断效能验证。运用 “pROC” 包绘制各基因的受试者工作特性曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC 曲线)并计算其曲线下面积(area under the curve, AUC)值, 评估候选关键基因对 FSGS 的判别能力。为保障关键基因的可靠性与泛化性, 本研究设定以下验证标准: 仅当基因在两个外部验证集中与训练集差异表达趋势一致(均上调或下调), 且 AUC 均 ≥ 0.7 , 才被最终认定为 FSGS 关键基因。

2.6. FSGS 免疫细胞浸润分析

采用 CIBERSORT 算法评估 FSGS 组织与健康对照组织的免疫浸润水平并计算关键基因与免疫细胞的相关性。使用 “reshape2”、“ggpubr” 和 “corrplot” 软件包绘制关键基因与 FSGS 免疫细胞的相关性图形。

2.7. 单细胞测序分析关键基因的表达及其亚细胞定位

将 DEGs 输入 CMap 数据库(<https://clue.io/>), 筛选得分最小的十个潜在治疗 FSGS 的小分子药物。利用 AutoDockTools 软件分析排名前三的小分子药物与关键基因蛋白的结合活性。利用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)预测关键基因蛋白的亚细胞定位。

2.8. 预测 FSGS 小分子药物及分子对接

将 DEGs 输入 CMap 数据库(<https://clue.io/>), 筛选得分最小的十个潜在治疗 FSGS 的小分子药物。利用 AutoDockTools 软件分析排名前三的小分子药物与关键基因蛋白的结合活性。

3. 结果与分析

3.1. FSGS 相关的差异表达基因

对 GSE108109、GSE108112、GSE133288 和 GSE104066 进行分析, 分别获得 1350 个、262 个、271 个和 1153 个 DEGs(图 1(a), 图 1(b))。对这些 DEGs 取交集, 最终得到 111 个共同的 DEGs(图 1(c)), 其中, 21 个表达上调(图 1(d)), 90 个表达下调(图 1(e))。

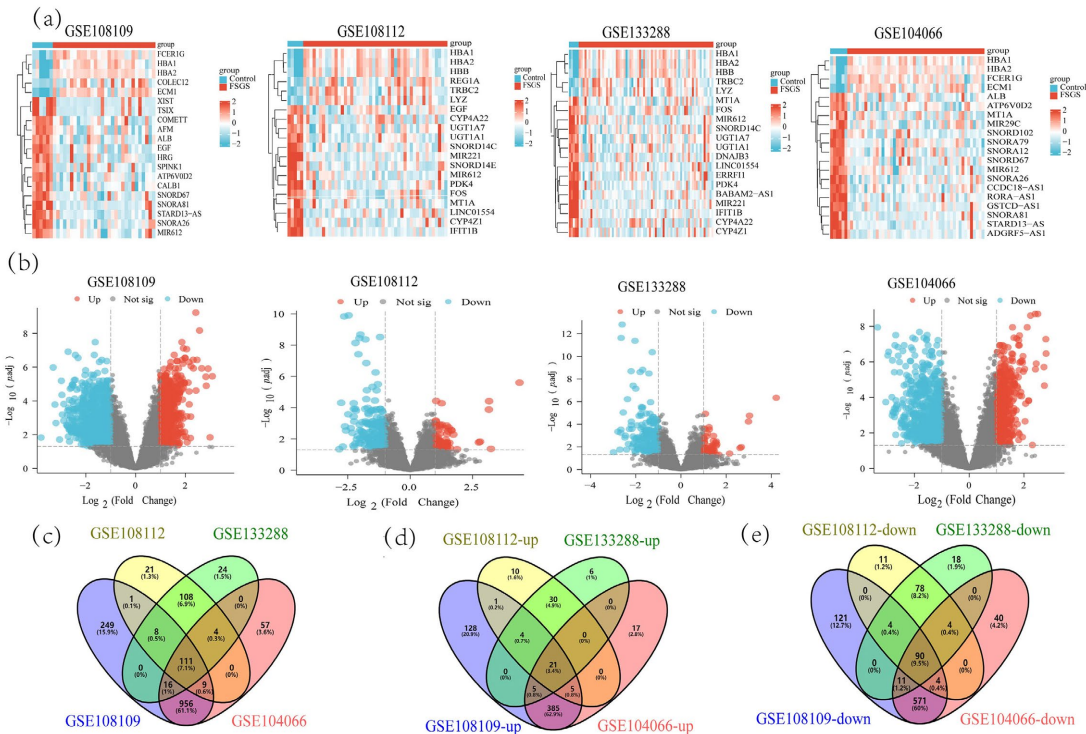


Figure 1. Differentially expressed genes associated with FSGS
图 1. FSGS 相关的差异表达基因

3.2. GO 功能富集和 KEGG 通路富集

GO 功能富集结果显示, DEGs 显著富集在有毒物质反应、解毒和 miRNA 代谢调节等生物过程(图 2(a)), 主要定位于各种复合物、内吞泡和血液微粒等部位(图 2(b)), 与血红素、四吡咯和铁离子结合等分子功能密切相关(图 2(c))。KEGG 信号通路分析表明, DEGs 主要与有毒物质反应、解毒、JAK-STAT 调控受体等信号通路有关(图 2(d))。

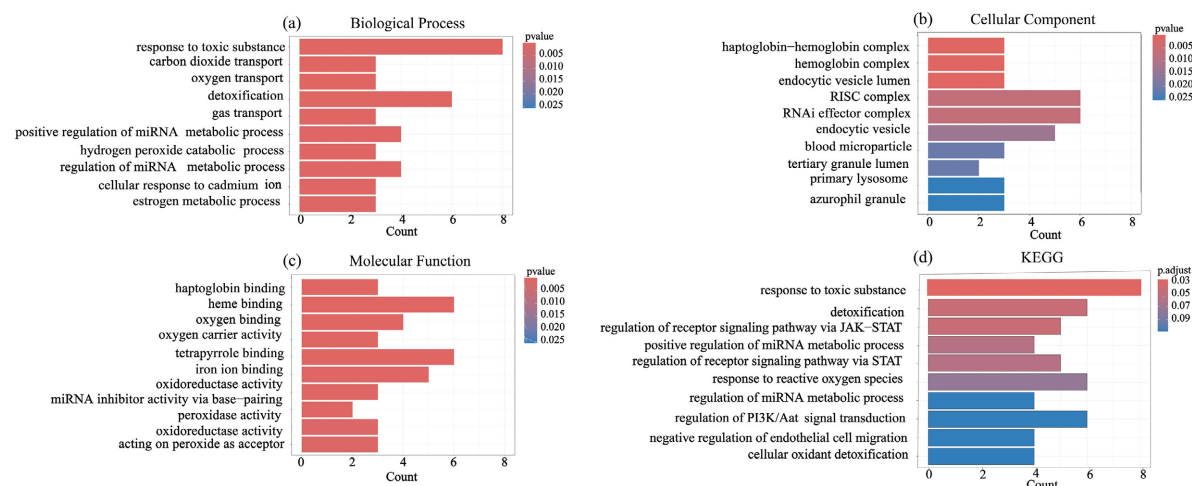


Figure 2. GO and KEGG enrichment analysis for DEGs
图 2. DEGs 的 GO 和 KEGG 富集分析

3.3. PPI 网络的构建和候选关键基因的鉴定

对 DEGs 进行分析, 获得一个由 31 个节点和 37 条边组成的 PPI 网络(图 3(a), 图 3(b))。利用 CytoHubba 插件中的四种不同的拓扑算法筛选出排名前十的基因, 取交集后得到 EGF、HDAC5、CCL5、CSRNP1 和 EGR1 等五个候选的关键基因(图 3(c), 图 3(d))。

3.4. 候选关键基因的表达水平及诊断价值

为了验证 5 个候选关键基因的组织特异性, 利用外周血和肾脏组织样本相关数据集进行表达水平验证, 结果显示, 只有 EGF 和 HDAC5 在肾脏组织(图 4(a))和外周血(图 4(b))中的表达水平与测试集的结果一致。与正常样本相比, EGF 在 FSGS 患者中显著低表达($P < 0.05$), HDAC5 显著高表达($P < 0.05$)。ROC 曲线结果表明, EGF 和 HDAC5 均具有良好的诊断价值($AUC > 0.70$) (图 4(c), 图 4(d))。

3.5. 免疫细胞浸润

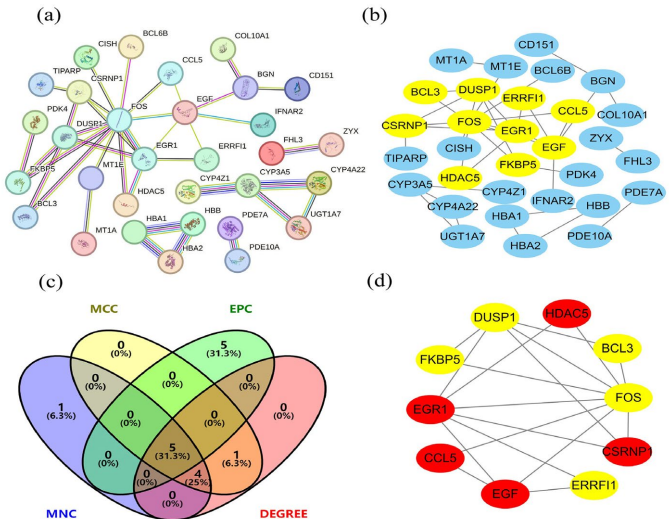
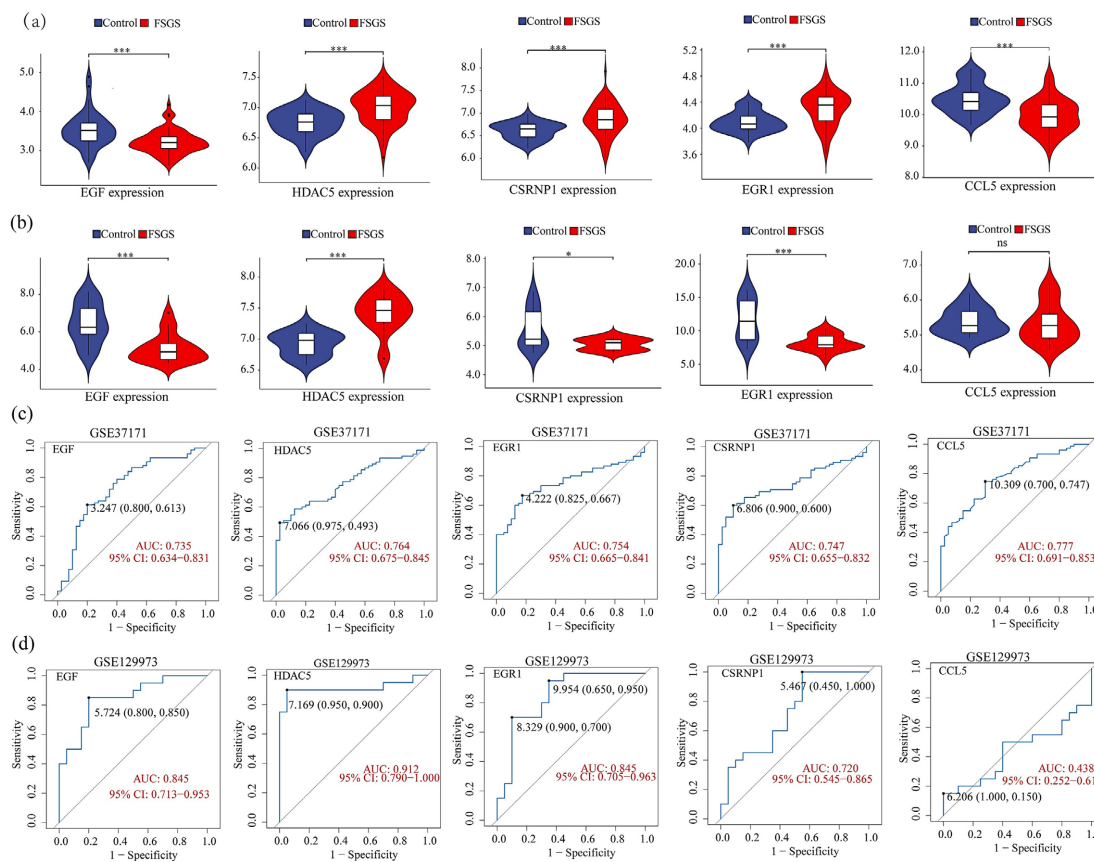


Figure 3. Network topology map of PPI and candidate key genes associated with FSGS
图 3. PPI 网络拓扑图和 FSGS 候选关键基因



注: ns: $P > 0.05$; *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$; ****: $P < 0.0001$.

Figure 4. Expression levels and diagnostic value of candidate key genes

图 4. 候选关键基因的表达水平和诊断价值

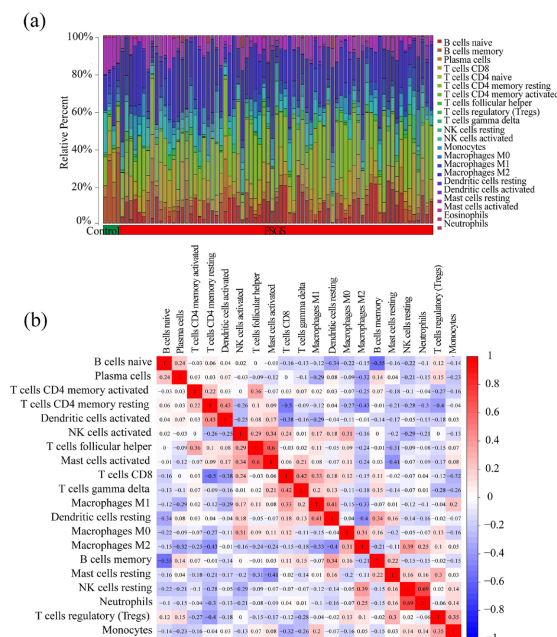


Figure 5. Analysis of immune cell infiltration in FSGS

图 5. FSGS 的免疫细胞浸润分析

基于 DEGs 进行免疫细胞浸润分析, 结果显示, FSGS 组织中 T 细胞、自然杀伤细胞和 B 细胞的比例明显高于健康对照组(图 5(a))。免疫细胞之间相互作用分析结果表明, 活化的自然杀伤细胞与活化的肥大细胞呈正相关; 浆细胞与调控 T 细胞呈正相关(图 5(b))。其中 EGF 与浆细胞、活化的自然杀伤细胞呈显著正相关($r \geq 0.331$, $P \leq 0.004$), 而与静息的自然杀伤细胞、M1 巨噬细胞呈显著负相关($r \leq -0.258$, $P < 0.05$) (图 6(a))。HDAC5 与单核细胞、M1 巨噬细胞呈显著正相关($r \geq 0.252$, $P < 0.05$), 而与浆细胞呈显著负相关($r = -0.317$, $P = 0.006$) (图 6(b))。

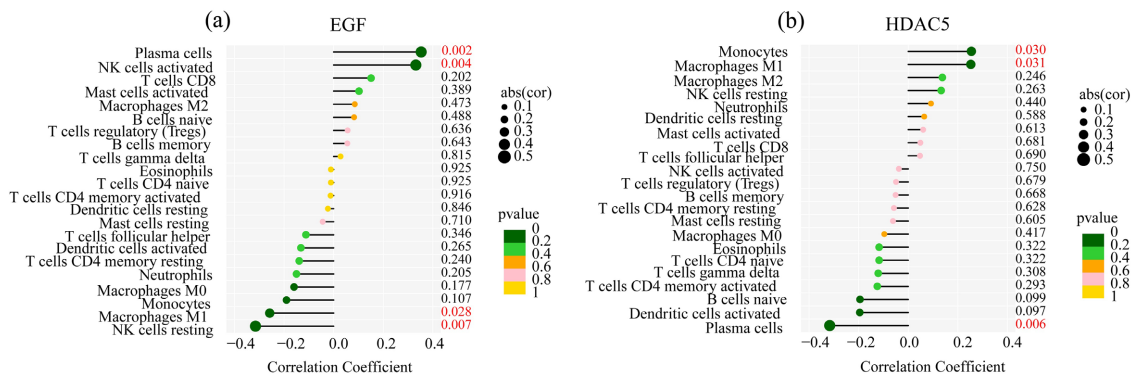


Figure 6. Correlation between key genes and immune cell infiltration in FSGS

图 6. 关键基因与 FSGS 免疫细胞浸润的相关性

3.6. 关键基因的单细胞测序分析和亚细胞定位

通过 HPA 数据库中的单细胞分析, 发现 EGF 主要富集在近端小管细胞和远端小管细胞中(图 7(a)), 且主要分布在溶酶体、细胞外基质和肾脏细胞质膜中(图 7(b)); HDAC5 主要富集在远端小管细胞、集合管细胞、T 细胞和巨噬细胞中(图 7(c)), 主要定位于细胞质基质和细胞核(图 7(d))。

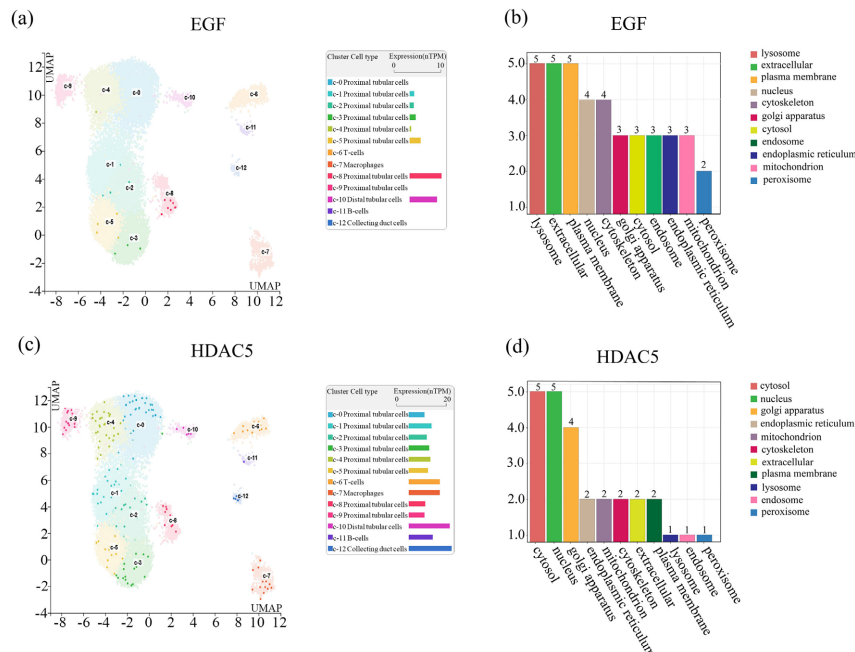


Figure 7. Single-cell sequencing analysis and subcellular localization of key genes

图 7. 关键基因单细胞测序分析和亚细胞定位

3.7. 潜在治疗 FSGS 的小分子药物及分子对接验证

利用 CMap 数据库, 筛选得到具有潜在治疗 FSGS 的十个小分子药物, 其中, 1-苯基双胍(1-Phenylbiguanide)、水仙环素(Narciclasine)和花萼海绵诱癌素(Calyculin)为排名前三的药物(表 1)。分子对接结果表明, 以上三个药物与 EGF 和 HDAC5 的结合能均 $< -5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 且花萼海绵诱癌素与两个关键蛋白的结合能均为最小(表 2, 图 8)。

4. 讨论

FSGS 在肾活检中诊断为原发性肾小球疾病的病例中占比达 6%~12%, 缺乏早期诊断和治疗的靶标 [11]。近年来, 随着生物信息学的发展, 为精准识别疾病分子标志物并预测潜在的治疗药物, 提供了坚实的数据支撑与理论依据[4] [12]。本研究通过整合生物信息学分析方法, 系统鉴定了 111 个和 FSGS 相关的 DEGs。基因功能富集分析显示, 这些 DEGs 主要富集于 JAK-STAT 调控受体信号通路、有毒物质反应及解毒等信号通路。值得注意的是, 已有研究证实 JAK2-STAT3 信号通路的异常激活可通过促进肾脏炎症反应和纤维化进程, 在 FSGS 的发生发展中发挥关键作用[13]。

Table 1. Top ten potential small molecule drugs for treating FSGS
表 1. 潜在治疗 FSGS 的前十个小分子药物

Name	ID	Description	Score
1-Phenylbiguanide	BRD-K31491153	Serotonin receptor agonist	-99.22
Narciclasine	BRD-K06792661	Cofilin signaling pathway activator	-98.66
Calyculin	BRD-A47513740	Protein phosphatase inhibitor	-98.63
Cycloheximide	BRD-A62184259	Protein synthesis inhibitor	-98.59
Anisomycin	BRD-K91370081	DNA synthesis inhibitor	-98.38
Verrucarín-a	BRD-A26002865	Protein synthesis inhibitor	-98.11
Tyrphostin-AG-126	BRD-K67506692	ERK1 and ERK2 phosphorylation inhibitor	-98.06
Cephaeline	BRD-K80348542	Protein synthesis inhibitor	-98.06
Homoharringtonine	BRD-K76674262	Protein synthesis inhibitor	-97.99
Liothyronine	BRD-K89152108	Thyroid hormone stimulant	-97.92

Table 2. Binding energy of FSGS key genes and small molecule drug docking
表 2. FSGS 关键基因与小分子药物对接的结合能

小分子药物	分子对接结合能(kcal·mol ⁻¹)	
	EGF	HDAC5
1-苯基双胍	-5.6	-7.6
水仙环素	-6.6	-9.0
花萼海绵诱癌素	-6.6	-9.1

基于 PPI 分析, 本研究并利用 MCC、MNC、Degree 和 EPC 四种算法, 分别在外周血来源和肾组织来源的 FSGS 数据集中进行验证, 最终筛选出 EGF 和 HDAC5 两个 FSGS 相关的关键基因。与正常对照

组相比, FSGS 患者肾脏组织和外周血中均呈现 EGF 表达显著下调和 HDAC5 表达显著上调的特征性改变。EGF 作为一种重要的有丝分裂因子, 其表达下调能够激活 PI3K/Akt 信号通路活性, 促进肾小管间质纤维化[14]-[16]。在慢性肾病中, EGF 低表达状态可激活 T 细胞中的 NF- κ B 信号通路, 诱导炎症反应并加速肾纤维化进程[17]。HDAC5 作为表观遗传调控的关键效应分子, 通过调控组蛋白赖氨酸去乙酰化过程参与多种肾脏疾病的病理进程[18]。值得注意的是, 近期研究发现 HDAC5 在糖尿病肾病患者中高表达, 通过促进肾小管上皮-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)过程, 加剧肾纤维化进展[19]。ROC 曲线分析结果表明, EGF 和 HDAC5 两个标志物均表现出良好的诊断效能(AUC 值 ≥ 0.735)。鉴于血液样本采集的非侵入性和便捷性, 本研究结果提示血清 EGF 和 HDAC5 表达水平可能是 FSGS 无创诊断的新型液体活检的标志物。

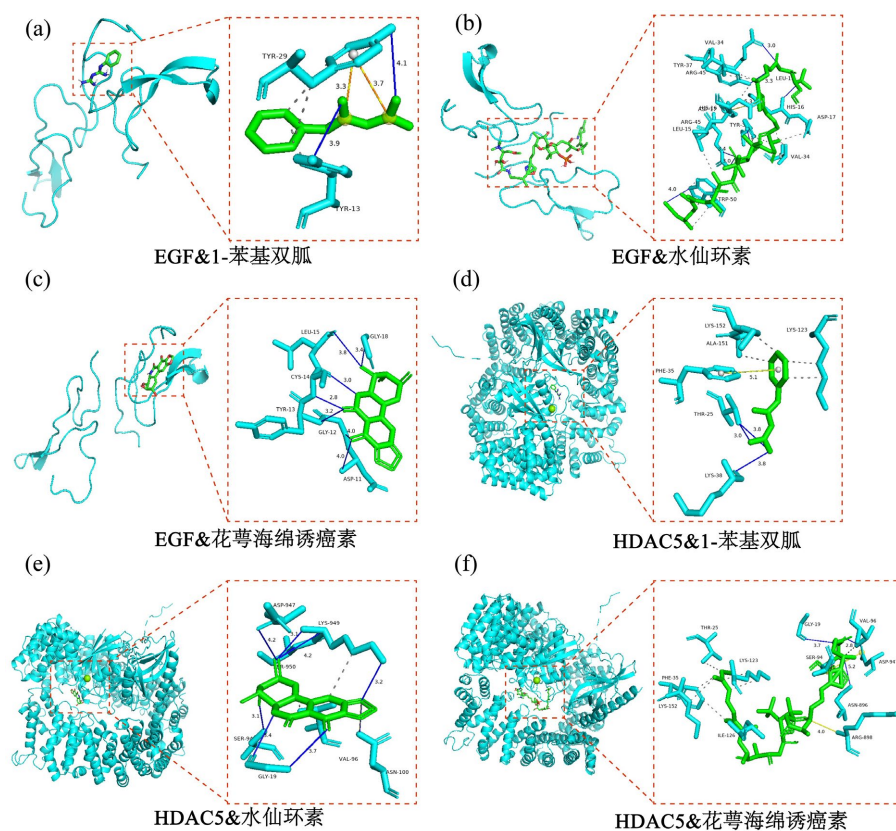


Figure 8. Molecular docking of EGF and HDAC5 with small molecule drugs

图 8. EGF 和 HDAC5 与小分子药物的分子对接

本研究通过 CMap 数据库进行药物筛选, 发现 1-苯基双胍、水仙环素及花萼海绵诱癌素对 FSGS 具有潜在的治疗价值, 分子对接结果进一步证实三者均能高效结合 EGF 与 HDAC5。已有研究表明, 水仙环素通过抑制 NF- κ B 信号通路, 能够有效逆转肾小管上皮细胞损伤表型, 抑制成纤维细胞活化, 并显著降低血清肌酐水平, 缓解蛋白尿及炎症反应[20]。殷丽萍等人[21]报道, 水仙环素通过 ESR1/S100A11 轴减轻脓毒症相关的急性肾损伤。目前尚无关于 1-苯基双胍和花萼海绵诱癌素在肾病治疗中的相关报道, 未来需进一步探索其在肾病治疗中的应用潜力。

综上所述, EGF 和 HDAC5 可能是 FSGS 液体活检的潜在分子标志物, 1-苯基双胍、水仙环素和花萼海绵诱癌素可能是潜在治疗 FSGS 的三种小分子药物, 但仍需进一步的实验研究来证实。

基金项目

本项目由 2025 年度广东省医学科研基金立项项目(项目编号: B2025711)、2024 年坪山区卫生健康系统科研项目(项目编号: 2024543)、2024 年广西大学生创新创业训练项目(项目编号: S202410601172)共同资助。

参考文献

- [1] 王羽, 吴超, 汪裕伟, 等. 原发性局灶节段性肾小球硬化症的病理亚型与临床疗效的相关性分析[J]. 沈阳医学院学报, 2023, 25(3): 238-242.
- [2] 张小田, 周国平. TFAP2A 对肾小球硬化相关基因 NPHS2 的转录调控作用观察[J]. 山东医药, 2023, 63(32): 20-24.
- [3] 匡仟卉柠, 高春林, 姚俊, 等. 局灶节段性肾小球硬化诊治现状[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(6): 470-474.
- [4] Zhang, Y.X., Bai, J.Y., Pu, X., Lv, J. and Dai, E.L. (2023) An Integrated Bioinformatics Approach to Identify Key Biomarkers in the Tubulointerstitium of Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis and Construction of mRNA-miRNA-lncRNA/circRNA Networks. *Renal Failure*, **45**, Article ID: 2284212. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2284212>
- [5] Bai, J., Pu, X., Zhang, Y. and Dai, E. (2022) Renal Tubular Gene Biomarkers Identification Based on Immune Infiltrates in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Renal Failure*, **44**, 966-986. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2022.2081579>
- [6] Zhang, Y.X., Lv, J., Bai, J.Y., Pu, X. and Dai, E.L. (2023) Identification of Key Biomarkers of the Glomerulus in Focal Segmental Glomerulosclerosis and Their Relationship with Immune Cell Infiltration Based on WGCNA and the LASSO Algorithm. *Renal Failure*, **45**, Article ID: 2202264. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2202264>
- [7] Gholaminejad, A., Ghacidamini, M., Simal-Gandara, J. and Roointan, A. (2022) An Integrative *in Silico* Study to Discover Key Drivers in Pathogenicity of Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney and Blood Pressure Research*, **47**, 410-422. <https://doi.org/10.1159/000524133>
- [8] 高言, 张嘉欣, 赵静, 谢席胜. 基于足细胞病研究看原发性 FSGS 诊治新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(11): 1028-1031.
- [9] Deng, Y., Liu, K., Qiu, Q., Tang, Z., Que, R., Li, D., *et al.* (2023) Identification and Validation of Hub Genes in Drug Induced Acute Kidney Injury Basing on Integrated Transcriptomic Analysis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1126348. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1126348>
- [10] 徐丽辰, 李贵森. 局灶节段性肾小球硬化发病机制及治疗进展[J]. 内科理论与实践, 2023, 18(5): 363-367.
- [11] 张碧丽, 李志军, 宋兰云, 等. Desmin 蛋白与局灶节段性肾小球硬化的相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(1): 76-78.
- [12] Lv, C., Wu, X., Wang, X., Su, J., Zeng, H., Zhao, J., *et al.* (2017) The Gene Expression Profiles in Response to 102 Traditional Chinese Medicine (TCM) Components: A General Template for Research on TCMs. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00535-8>
- [13] 徐子斌. 精准化 5/6 肾切除术建立局灶节段性肾小球硬化模型观察 JAK2/STAT3 信号通路的变化[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [14] Hall, G., Lane, B.M., Khan, K., Peditakis, I., Xiao, J., Wu, G., *et al.* (2018) The Human FSGS-Causing ANLN R431C Mutation Induces Dysregulated PI3K/AKT/mTOR/Rac1 Signaling in Podocytes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 2110-2122. <https://doi.org/10.1681/asn.2017121338>
- [15] 王娟, 王乐, 毛加荣, 等. 中医药靶向 JAK/STAT 信号通路防治 IgA 肾病的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(2): 171-173+182.
- [16] Hou, Y.P., Diao, T.T., Xu, Z.H., Mao, X., Wang, C. and Li, B. (2022) Bioinformatic Analysis Combined with Experimental Validation Reveals Novel Hub Genes and Pathways Associated with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article 691966. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.691966>
- [17] Dong, Z., Chen, F., Peng, S., Liu, X., Liu, X., Guo, L., *et al.* (2023) Identification of the Key Immune-Related Genes and Immune Cell Infiltration Changes in Renal Interstitial Fibrosis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1207444. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1207444>
- [18] 邓芳静, 朱杰夫, 吴雄飞. 组蛋白去乙酰化酶在急性肾损伤中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(4): 333-338.
- [19] 许朝霞. 组蛋白去乙酰化酶 5 对糖尿病肾小管上皮细胞转分化的影响及机制[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北

医科大学, 2020.

- [20] Xiao, A., Chen, X., Ma, J., Chen, X., Long, T., Ma, Y., *et al.* (2025) Gene Signature-Guided Drug Screening Identified Narciclasine as a Potential Therapeutic for Interstitial Fibrosis of the Kidney. *Kidney International*, **108**, 74-89.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.03.021>
- [21] Yin, L., Huang, X., Zhang, B., Zhu, Q. and Zhao, H. (2025) Narciclasine Attenuates Sepsis-Associated Acute Kidney Injury through the ESR1/S100A11 Axis. *Functional & Integrative Genomics*, **25**, Article No. 13.
<https://doi.org/10.1007/s10142-024-01513-w>