

基于尿液表面增强拉曼光谱和机器学习的膜性肾病检测

程蕊¹, 沈剑箫², 戚超君², 马佳伟¹, 章仕徵¹, 杨荟楠¹

(1. 上海理工大学 能源与动力工程学院, 上海 200093; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127)

摘要: 为提高膜性肾病检测的安全性和效率, 研究了表面增强拉曼光谱(SERS)技术应用于生物样品的检测。基于 SERS 技术对 60 例膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、84 例 IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)、26 例糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)和 68 例肾小球类疾病(glomerular disease, GD)患者的尿液样本进行检测, 建立了 MN、IgAN、DN 和 GD 的 SERS 库, 将 SERS 库的数据分为(MN/IgAN、MN/DN、MN/GD)3 组。对比分析光谱数据的拉曼特征峰, 解释其赋值和生物医学意义。在此基础上, 利用主成分分析-线性判别分析(PCA-LDA)和偏最小二乘判别分析(PLS-DA)方法建立分类模型。结果表明, 基于 PCA-LDA 的分类模型对 MN/IgAN、MN/DN 和 MN/GD 的分类准确率均为 100.00%; 基于 PLS-DA 的分类模型对 MN/IgAN、MN/DN 和 MN/GD 的分类准确率分别为 95.12%、100.00% 和 96.09%。PCA-LDA 模型具有更高的准确率, 将 PCA-LDA 模型进行交叉验证, 优化后的模型对 MN/IgAN、MN/DN 和 MN/GD 的分类准确率分别为 74.38%、90.70% 和 77.34%。因此, SERS 在区分 MN 患者和其他肾病患者方面具有临床诊断的潜在价值。

关键词: 尿液; 表面增强拉曼光谱; 膜性肾病; 机器学习

中图分类号: O 657.37 文献标志码: A

Detection of membranous nephropathy based on urine surface-enhanced Raman spectroscopy and machine learning

CHENG Rui¹, SHEN Jianxiao², QI Chaojun², MA Jiawei¹, ZHANG Shizheng¹, YANG Huinan¹

(1. School of Energy and Power Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

Abstract: To enhance the safety and efficiency of membranous nephropathy (MN) detection, surface-

收稿日期: 2025-02-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(52376161); 上海市“曙光”计划资助项目(23SG42)

第一作者: 程蕊(2000—), 女, 硕士研究生。研究方向: 拉曼光谱检测分析。E-mail: yirenpx@163.com

通信作者: 杨荟楠(1983—), 女, 教授。研究方向: 激光光谱测量方法。E-mail: yanghuinan@usst.edu.cn

引文格式: 程蕊, 沈剑箫, 戚超君, 等. 基于尿液表面增强拉曼光谱和机器学习的膜性肾病检测[J]. 上海理工大学学报, 2025, 47(4): 376-384.

Citation: CHENG Rui, SHEN Jianxiao, QI Chaojun, et al. Detection of membranous nephropathy based on urine surface-enhanced Raman spectroscopy and machine learning[J]. Journal of University of Shanghai for Science and Technology, 2025, 47(4): 376-384.

enhanced Raman spectroscopy (SERS) was studied for the detection of biological samples. SERS was used to detect urine samples from 60 patients with membranous nephropathy (MN), 84 patients with IgA nephropathy (IgAN), 26 patients with diabetic nephropathy (DN) and 68 patients with glomerular disease (GD). A SERS special library of MN, IgAN, DN and GD was established. The data of the SERS library were divided into three groups (MN/IgAN, MN/DN, MN/GD). The Raman characteristic peaks of spectral data were compared and analyzed to clarify their assignment and biomedical significance. On this basis, the classification model was established by principal component analysis-linear discriminant analysis (PCA-LDA) and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA). The results show that the PCA-LDA-based classification model has a classification accuracy of 100.00% for MN/IgAN, MN/DN and MN/GD. The classification accuracy of the PLS-DA-based classification model for MN/IgAN, MN/DN and MN/GD is 95.12%, 100.00% and 96.09%, respectively. The PCA-LDA model has higher accuracy, and the accuracy of the optimized model for MN/IgAN, MN/DN and MN/GD classification is 74.38%, 90.70% and 77.34%, respectively. Therefore, SERS has potential for clinical diagnosis in differentiating MN patients from other patients with kidney disease.

Keywords: *urine; surface-enhanced Raman spectroscopy; membranous nephropathy; machine learning*

肾脏是人体重要的器官之一,负责排泄体内废物和调节体液平衡。然而,随着社会发展和生活方式的改变,肾病的发病率逐渐增加^[1]。据世界卫生组织统计,全球有超过8500万人患有不同程度的肾脏疾病^[2]。我国肾脏疾病的发病率也呈现出逐年上升的趋势^[3]。常见的肾病包括膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)和肾小球类疾病(glomerular disease, GD)等。

MN是肾病综合征常见的病理类型之一^[4-6]。全国范围内MN占肾脏疾病的24.9%,已跃居第二位,且比例有逐年增高的趋势,局部地区占比高达51%^[7-8]。8%~15%的MN患者会出现进行性肾功能恶化^[8]。在临床上,有60%~80%的膜性肾病患者会出现肾病综合征,其余患者则表现为无症状的蛋白尿(<3.5 g/24 h)^[9-10]。临床症状主要表现为大量蛋白尿、高度水肿、血脂升高等。病理表现为光镜下肾小球基底膜增厚、颗粒状免疫复合物沿毛细血管壁沉积,电镜下见上皮下电子致密物^[11]。此病发病机制复杂多样,诊断依赖于肾组织活检,且部分患者预后较差,约50%的MN患者病情进展出现肾功能损伤,进一步恶化导致终末期肾病^[12]。IgAN是指IgA或以IgA为主的免疫球蛋白弥漫沉积于肾小球系膜区及毛细血管袢引起的一系列临床症状及病理改变^[13],临床表现多样

化,且和病程长短、病理类型、免疫球蛋白沉积种类及部位都有一定关系^[14]。DN是指高血糖及相关的糖代谢紊乱,使细胞形态改变,基底膜增厚和血管收缩,进而对肾脏造成不可逆的损伤^[15]。

目前,医疗诊断中已广泛采用现代医学影像技术来定量评估慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的早期肾功能损伤,但肾脏的运动伪影容易影响图像的准确性,并且图像分辨率较低。超声造影(CEUS)能精确、微创、直观地监测左、右肾微循环灌注情况^[16],具有可重复性强、对比剂无毒性等优势^[17]。但其评估没有国际标准,需要效能良好的临床实验来确定临床评估的最佳参数和不同亚组的正常范围^[18]。磁共振灌注成像(MR-PWI)在评估肾功能方面具有广阔的应用前景,但该技术可能会造成肾功能损害。目前,针对MR-PWI图像的分析方法尚未形成统一标准,缺乏广泛认可的评估共识^[19]。上述主流肾病检测方法可能造成身体损伤和资源消耗。因此,迫切需要开发一种快速且简便的新型诊断方法,以提高诊断的安全性和效率,减少对人体的伤害和医疗资源的浪费。

表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)技术是一种高灵敏度的检测方法,由于其物理和化学机制所产生的增强效应^[20],SERS可将正常拉曼光谱信号增强4~14个数量级^[21]。此外,SERS无创、快速的特点使其成为大

规模筛查的理想工具。Cui 等^[22]利用 SERS 检测膀胱癌或前列腺癌患者的尿液样本，结合主成分分析-线性判别分析 (principal component analysis-linear discriminant analysis, PCA-LDA) 对光谱进行分类，分类准确率为 91.9%，表明 SERS 结合 PCA-LDA 诊断算法可作为分类和诊断的工具。Ou 等^[23]利用 PCA 和偏最小二乘判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)，对健康人和肝癌患者血清的 SERS 谱图进行研究，分类准确率为 97.98%。Guo 等^[24]利用 SERS 结合 PCA-LDA 对健康人和慢性肾脏疾病患者进行分类并构建训练分类模型。该分类模型灵敏度和特异性均为 100%，这表明拉曼光谱技术在疾病鉴别诊断和临床诊断中具有很大的实用性。

本文提出了通过测量尿液来区分 MN/IgAN、MN/DN 和 MN/GD 的方法，采用 SERS 对 238 例尿样进行了检测。基于实测的 SERS，采用 PCA-LDA 和 PLS-DA 建立分类模型，对 MN/IgAN、MN/DN 和 MN/GD 进行识别，并通过受试者工作特征 (ROC) 曲线验证模型分类性能。

1 材料与方法

1.1 尿液样本收集

2023 年 2—12 月，在上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科收集了 238 例年龄在 6~85 岁的肾病患者的尿液样本，其中，男性 125 例，女性 113 例。根据肾病患者的病理结果将其进行分类，其中：60 例 MN 样本；84 例 IgAN 样本；26 例 DN 样本；68 例 GD 样本。所有提供样品的患者在检查前三日禁止做钡剂造影检查 (如食物血糖生成指数、大肠钡剂灌肠造影等)，检查前一日主要以无渣流质食物为主。采集尿样前，获得所有患者的知情同意和伦理批准。收集的 MN 患者和其他肾病患者均无其他疾病。

1.2 样品制备

每天早晨从患者身上收集 5 mL 晨尿。本文使用自合成的纳米银溶液 (南京先锋纳米材料科技有限公司) 作为衬底来增强生物样本的拉曼信号，采用微波加热和搅拌混合制备纳米银溶液。通过电感耦合等离子体发射光谱法测定银胶体溶液的质量浓度为 0.1 mg/mL，并使用透射电子显微镜对银胶体溶液进行观察。结果显示，银纳米粒子的平均尺寸约为 50 nm。将配制好的纳米银溶液吸取

2 mL 进行离心处理，离心结束后，吸取表面液体留下沉淀，加入去离子水至 2 mL，重复上述操作两遍。最后，将离心好的纳米银溶液与 1 mL 的尿液进行混合备用。

1.3 数据采集

用激光波长为 785 nm 的半导体激光器作为光源，功率为 50 mW，获得了 400~1650 cm⁻¹ 的 SERS 光谱。入射光通过带通滤光片透射，然后聚焦在比色皿中的待测样品上。积分时间为 20 s，累计积分 2 次。狭缝宽度为 200 nm，光谱分辨率为 0.8 cm⁻¹。光信号被转换成电信号，并传送至计算机进行预处理。由于光谱信号容易受到荧光背景、激光功率波动、样品浓度差异等因素的影响，因此，必须消除干扰后续多变量分析的噪声和其他变化。对原始光谱数据进行平滑和归一化的光谱预处理，使用自带的 Filtration 进行平滑，再进行基线校正。实验前用无水乙醇和罗丹明溶液对检测平台进行标定。每个样品的光谱通过 Origin 软件进行矢量归一化。为了减少电子噪声、光散射和激光功率波动等有害因素的影响，每个样品扫描 5 次，计算平均光谱，用于进一步分析。

1.4 统计数据分析

光谱数据通过 LabSpec 5 软件进行平滑处理，基线校正通过四阶多项式拟合实现。对于每个尿液样本，使用 5 次重复测量的平均光谱作为后续分析的代表性光谱。首先，采用 Origin 软件对数据进行归一化处理，并使用酒精进行预处理校准，消除噪声和不相关的特征，确保数据质量满足分析要求。其次，运用 SPSS 统计软件对 4 组样本 (MN、IgAN、DN、GD) 的光谱数据进行差异分析，选取各组平均强度差异显著的拉曼峰，采用学生 *t* 检验比较 MN 组与 IgAN、DN 和 GD 组的平均强度差异 (显著性水平设为 $p<0.05$)。再次，基于 Python 3.10 平台构建 PCA-LDA 和 PLS-DA 两种分类模型，对处理后的光谱数据进行分析^[25]。最后，通过 ROC 曲线分析，并结合准确率、灵敏度、特异度等指标，系统评估分类模型的预测性能。

2 结果与讨论

2.1 尿液样本的 SERS 分析

实验分析了 60 例 MN 患者尿液样本、84 例 IgAN 患者尿液样本、26 例 DN 患者尿液样本、68 例 GD 患者尿液样本。图 1 为显微镜下不同肾病的病理图，可以看出它们之间存在一定的差

异。图2显示了4组样品的平均SERS谱。波数为442、484、524、543、598、680、715、793、888、927、1184、1365和1386 cm⁻¹的拉曼峰可以在4组平均谱中观察到,且强度上存在显著差异。与MN患者相比,IgAN患者样品在整个波数范围内的强度较高,GD患者样品在442、484、543、927 cm⁻¹处的强度比MN患者样品强度高,

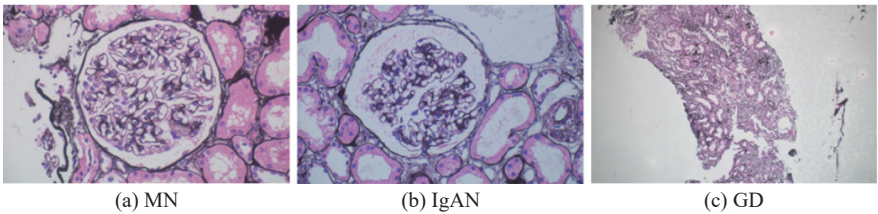


图1 显微镜下肾病病理图

Fig.1 Pathological images of nephropathy under the microscope

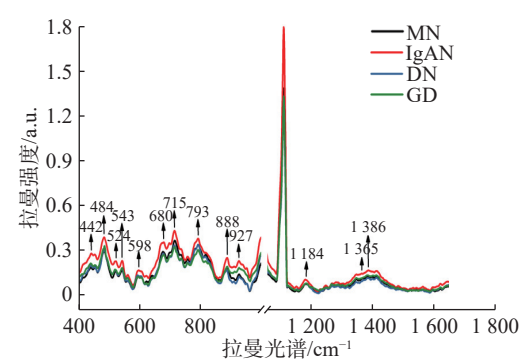


图2 4组样品的平均SERS谱图

Fig.2 Average SERS spectra of 4 groups of samples

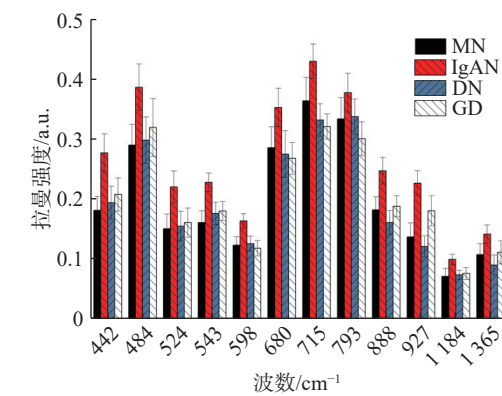


图3 组间差异最明显峰的平均强度和标准差

Fig.3 The mean intensity and standard deviation of the peaks with the most significant difference between groups

在常规临床诊断中,尿液样本可以反映肾脏代谢中一些重要物质的细微变化,如氨基酸代谢和蛋白质。不同肾脏疾病中,生物分子成分(如DNA/RNA、蛋白质和脂质)的含量和构成可能发生细微的变化。为了更好地分析生物分子的SERS特征,将实验所得的SERS光谱数据赋值,

而在598、680、715、793 cm⁻¹处的强度比MN患者样品强度弱。在误差条形图中可以更清楚地看到这些特征峰强度的差异(图3)。拉曼光谱可以提供有关生物样本化学组成的详细信息,这些峰值对应于生物样本中特定分子振动模式的能量变化。不同波数的峰值与蛋白质、脂质、核酸和其他生物大分子的特定化学键相关联。

如表1所示^[26-32]。不同肾脏疾病患者的尿液拉曼光谱波段强度有明显差异,与MN患者尿液样本相比,IgAN患者尿液样本在442 cm⁻¹(淀粉酶)、484 cm⁻¹(动物淀粉)、543 cm⁻¹(胆固醇)和598 cm⁻¹(胞嘧啶)等波数处的SERS信号强度较高^[26]。524 cm⁻¹处的拉曼峰属于蛋白质中的S—S二硫化物拉伸;680 cm⁻¹处的拉曼峰属于鸟嘌呤的环呼吸;888 cm⁻¹处的拉曼峰属于酪氨酸中C—O—H分子的弯曲振动和谷胱甘肽的环弯曲;927 cm⁻¹处的拉曼峰属于A辅酶C—C—H和O—C—H分子产生的拉伸振动;1365 cm⁻¹处的拉曼峰属于氨基酸和色氨酸C=O的拉伸。总体上,MN患者相比IgAN患者,尿液样本中生物分子氨基酸含量低。

可以看出,尿液表面增强拉曼光谱是快速预测肾脏疾病的有力分析指标,能够揭示肾脏疾病患者尿液的生物分子变化,对肾脏疾病的区分具有重要意义。

2.2 统计分析

不同病理结果的尿液样本其光谱强度在不同受试者之间存在显著差异和部分重叠。为了进一步验证新型SERS方法区分不同患者的能力,将不同样本的SERS谱进行了分类对比。本文利用Origin软件对归一化后的SERS光谱数据进行PCA分析。为保证所选样本的随机性,所有光谱数据均采用Random函数进行排序。

2.2.1 MN/IgAN 分类模型构建

拉曼光谱的分子特征分析为MN/IgAN的鉴别诊断提供了新方法。图4显示了60例MN和84例IgAN的平均光谱数据。经学生t检验,12个

表 1 拉曼峰对应的物质

Tab.1 The substances corresponding to Raman peaks

波数/cm ⁻¹	分配	<i>p</i>
442	amylose	<0.001
484	glycogen	<0.001
524	S—S disulfide stretch in proteins	<0.001
543	cholesterol	<0.002
598	cytosine	<0.001
680	guanine	0.485
715	adenine	0.020
793	pyrimidine	<0.001
888	tyrosine,glutathione	<0.001
927	coenzyme A	0.032
1 184	cytosine, guanine, adenine	<0.001
1 365	amino acid, tryptophan	0.173
1 386	15-methylpalmiticacid	0.260

主要拉曼峰 (442/484/543/601/678/715/794/888/928/1 182/1 385/1 620 cm⁻¹) 差异有统计学意义 ($p<0.05$)。可以观察到 MN/IgAN 的光谱分布相似, 主要体现在拉曼峰出现的位置和峰的带宽上。另外, 可以清楚地观察到这些拉曼峰在 442、484、543、678、715、794、888、928、1385、1620 cm⁻¹ 处的强度存在显著差异。因此, 这些差异化的光谱特征为建立诊断 MN/IgAN 的诊断模型提供了可能。图 5 展示了 MN/IgAN 两组样本在 12 个主要拉曼峰处波数和拉曼强度的散点图。

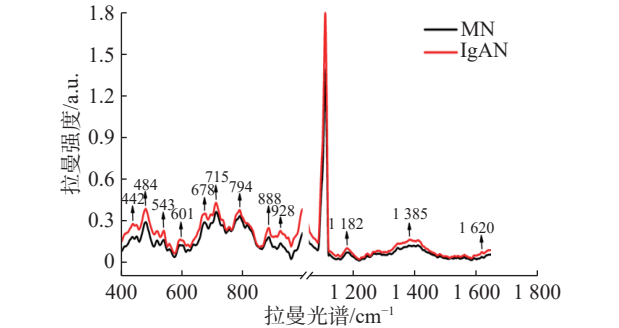


图 4 MN/IgAN 的平均 SERS 谱图
Fig.4 Average SERS spectra of MN/IgAN

为了在此光谱基础上进一步增强两类生物物的分离, 采用 PCA 法, 它是一种经典的特征提取工具, 广泛应用于多元统计分析中。PCA 可以将复杂的 SERS 光谱数据压缩为简单的主成分 (PC), 不仅可以更好地解释光谱数据之间的差异, 还可以减少 LDA 中使用的变量数量。图 6 显示了不同

PC 数量的累积方差折线图。方差的积累主要集中在前 15 个 PC, 而其余 PC 对总方差的贡献较小。前 15 个 PC 的方差总和占总方差的 99.86%, 对膜性肾病和其他肾病的区分巨有诊断意义 ($p<0.05$)。

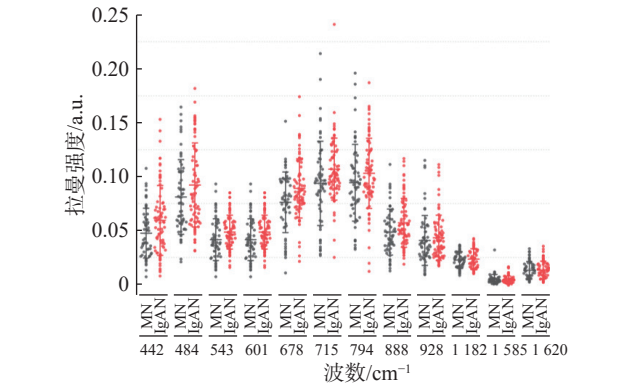


图 5 MN/IgAN 误差散点图
Fig.5 Error scatter plots of MN/IgAN

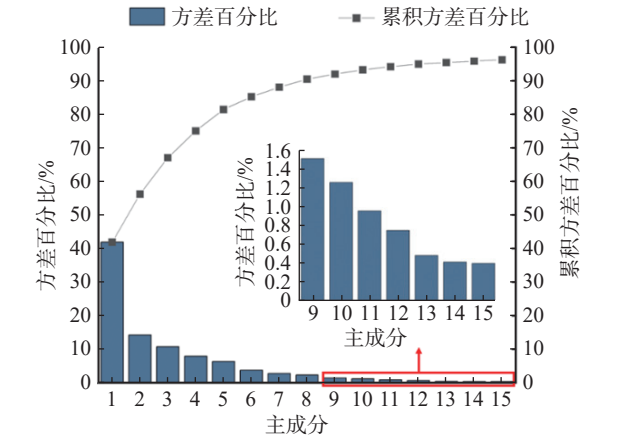


图 6 MN/IgAN 前 15 个 PC 的方差百分比及累积方差百分比折线图
Fig.6 Line graph of the variance percentage and cumulative variance percentage of the first 15 PCs for MN/IgAN

本研究利用 PCA-LDA 建立分类模型, 通过 SERS 区分 MN 和 IgAN 患者。首先, 利用 PCA 对数据集进行降维, 并以前 15 个 PC 作为训练数据建立分类模型。前 15 个 PC 的贡献和累积贡献率如图 6 所示, 并插入了一个扩大的图来精确地描述每个 PC 的方差。表 2 给出了前 15 个 PC 的方差百分比和累计方差百分比。结果表明, 前 15 个 PC 的累积贡献率达到 96% 以上, 基本代表了 SERS 光谱的全部信息。从第 16 个 PC 往后, 每个 PC 的方差百分比远小于 0.2%, 因此, 只取前 15 个 PC 用于后续的 PCA-LDA 分析。

MN/IgAN 疾病分类的 ROC 曲线见图 7。AUC 值代表 ROC 曲线下的面积, 在图中标注。AUC 值越接近 1, 分类器的分类性能越好。在这里,

表 2 MN/IgAN 前 15 个 PC 的方差百分比和累积方差百分比数值

Tab.2 Numerical values of the variance percentage and cumulative variance percentage of the first 15 PCs for MN/IgAN

主成分	方差百分比 /%	累积百分比 /%
1	41.906 04	41.906 04
2	14.311 64	56.217 68
3	10.832 62	67.050 30
4	7.966 82	75.017 12
5	6.377 98	81.395 10
6	3.810 31	85.205 41
7	2.834 53	88.039 95
8	2.398 40	90.438 35
9	1.507 55	91.945 90
10	1.256 41	93.202 31
11	0.953 64	94.155 95
12	0.747 23	94.903 19
13	0.481 50	95.384 69
14	0.412 46	95.797 15
15	0.396 91	96.194 06

ROC 曲线的 AUC 值为 1.0, 意味着分类器具有完美的分类能力。基于 PCA-LDA 的混淆矩阵分类模型的准确率、灵敏度和特异度均为 100%。PLS-DA 分类模型对 MN/IgAN 分类的准确率、灵敏度和特异度分别为 95.12%、91.67% 和 98.41%。通过留一交叉验证 (leave-one-out cross-validation, LOOCV) 对 PCA-LDA 分类模型进行进一步验证。结果显示, 准确率、敏感度和特异度分别为 74.38%、65.00% 和 83.61%。

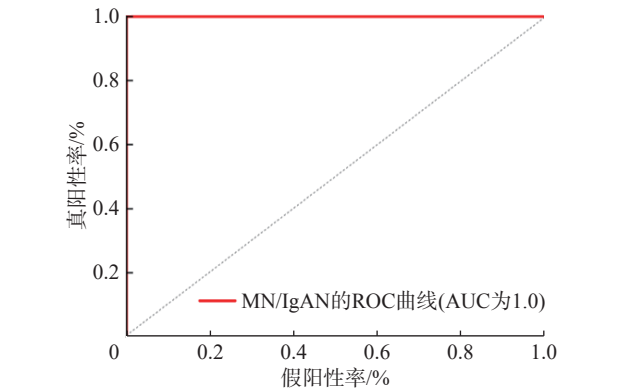


图 7 MN/IgAN 的 ROC 曲线
Fig.7 ROC curve of MN/IgAN

2.2.2 MN/DN 分类模型构建

MN/DN 的 SERS 在分子振动特征上存在显著差异, 为两者的无创鉴别诊断提供可能。图 8 为 60 例 MN 患者和 26 例 DN 患者的平均光谱数据, 经学生 *t* 检验, 在 10 个主要拉曼峰 (542/678/717/759/818/889/928/1346/1385/1447 cm^{-1}) 处具有显著性差异 ($p<0.05$)。可以清楚地观察到在 542、678、717、759、818、889、928、1346、1385 和 1447 cm^{-1} 拉曼峰上, 它们之间的强度有显著差异, 为 MN 和 DN 的诊断提供了建立诊断模型的可能性。图 9 中的散点图显示了 MN/DN 的 10 个主要拉曼峰拉曼强度。

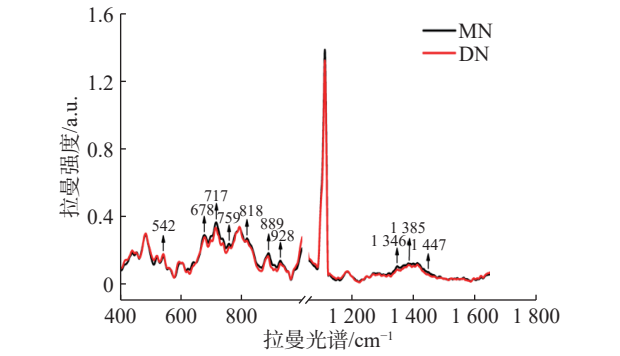


图 8 MN/DN 的平均 SERS 谱图
Fig.8 Average SERS spectra of MN/DN

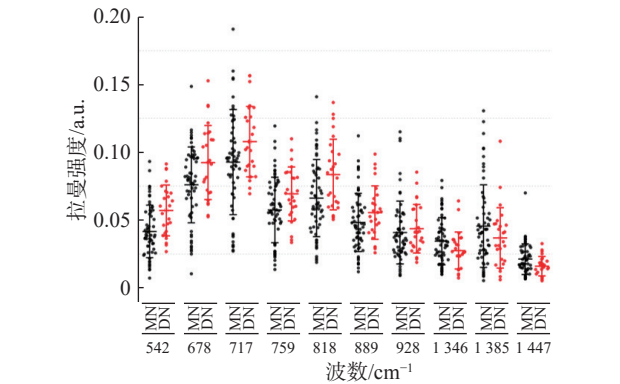


图 9 MN/DN 的误差散点图
Fig.9 Error scatter plots of MN/DN

采用 PCA-LDA 建立分类模型, 通过 SERS 区分 MN 和 DN 患者。首先, 利用 PCA 对数据集进行降维, 并以前 15 个 PC 作为训练数据建立分类模型。前 15 个 PC 的贡献和累积贡献率如图 10 所示, 并且插入了一个扩大的图来精确地描述每个主成分的方差。表 3 给出了前 15 个 PC 的方差百分比和累计方差百分比。结果表明, 前 15 个 PC 的累积贡献率达到 96.87% 以上, 基本代表了 SERS 光谱的全部信息。同样, 从第 16 个 PC 往后, 每个 PC 的方差百分比远小于 0.2%。

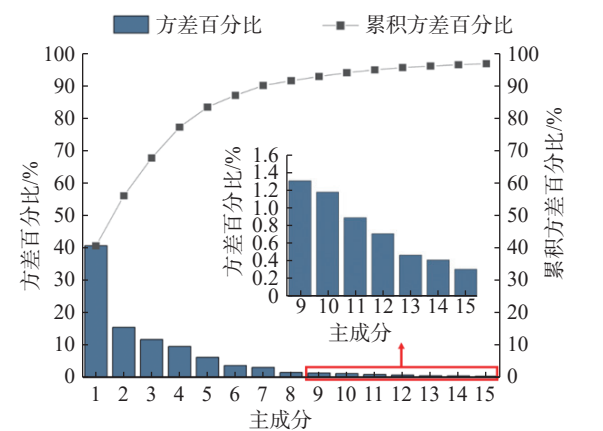


图 10 MN/DN 前 15 个 PC 的方差百分比及累积方差百分比折线图

Fig.10 Line graph of the variance percentage and cumulative variance percentage of the first 15 PCs for MN/ DN

表 3 MN/DN 前 15 个 PC 的方差百分比和累积方差百分比数值

Tab.3 Numerical values of the variance percentage and cumulative variance percentage of the first 15 PCs for MN /DN

主成分	方差百分比 /%	累积百分比 /%
1	40.615 19	40.615 19
2	15.458 59	56.073 78
3	11.685 24	67.759 03
4	9.537 92	77.296 94
5	6.178 16	83.475 10
6	3.628 64	87.103 74
7	3.062 98	90.166 72
8	1.468 04	91.634 76
9	1.298 85	92.933 60
10	1.172 87	94.106 48
11	0.885 88	94.992 36
12	0.704 59	95.696 95
13	0.465 65	96.162 60
14	0.410 67	96.573 27
15	0.305 98	96.879 25

MN/DN 疾病分类的 ROC 曲线如图 11 所示。在这里，ROC 曲线的 AUC 值为 1.0，这意味着这些分类器具有完美的分类能力。基于 PCA-LDA 的混淆矩阵分类模型的准确率、灵敏度和特异度均为 100%。PLS-DA 分类模型对 MN/DN 分类的准确率、灵敏度和特异度均为 100%。通过 LOOCV 对分类模型进行进一步验证。结果显示，其准确

率、敏感度和特异度分别为 90.70%、86.67% 和 100%。

2.2.3 MN/GD 分类模型构建

拉曼光谱特征分析表明，MN/GD 患者在分子水平上存在显著差异。图 12 为 60 例 MN 患者和 68 例 GD 患者的平均光谱数据，经学生 *t* 检验，在 10 个主要拉曼峰（440/485/543/678/717/794/819/928/1387/1484 cm^{-1} ）处具有显著性差异（ $p<0.05$ ）。可以清楚地观察到在 440、485、543、678、717、794、819、928、1387、1484 cm^{-1} 拉曼峰上，它们之间的强度有显著差异，这一结果为 MN/GD 的诊断提供了建立诊断模型的可能性。图 13 中的散点图显示了 MN/GD 的 10 个主要拉曼峰的拉曼强度。

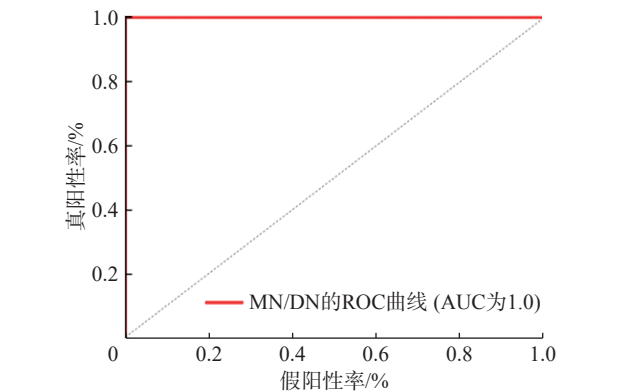


图 11 MN/DN 的 ROC 曲线

Fig.11 ROC curve of MN/DN

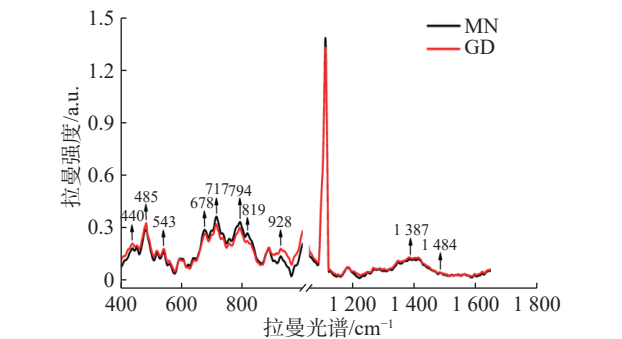


图 12 MN/GD 的平均 SERS 谱图

Fig.12 Average SERS spectra of MN/GD

本研究采用 PCA-LDA 建立分类模型，通过 SERS 区分 MN 和 GD 患者。首先，利用 PCA 对数据集进行降维，并以前 15 个 PC 作为训练数据建立分类模型。前 15 个 PC 的贡献和累积贡献率如图 14 所示，并且插入了一个扩大的图来精确地描述每个 PC 的方差。表 4 给出了前 15 个 PC 的方差百分比和累计方差百分比。结果表明，前 15 个 PC 的累积贡献率达到 96.26% 以上，基本代表了 SERS 光谱的全部信息。从第 16 个 PC 往后，每

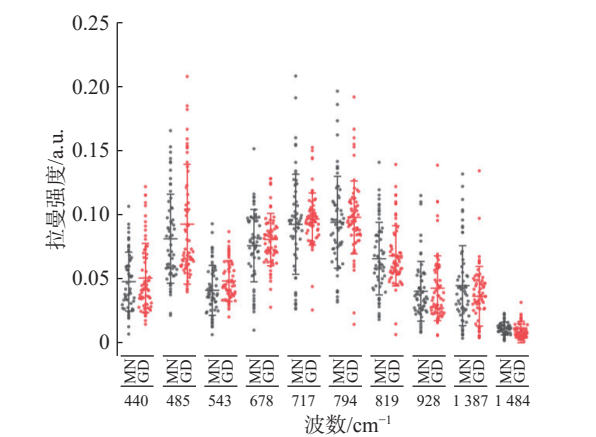


图 13 MN/GD 的误差散点图

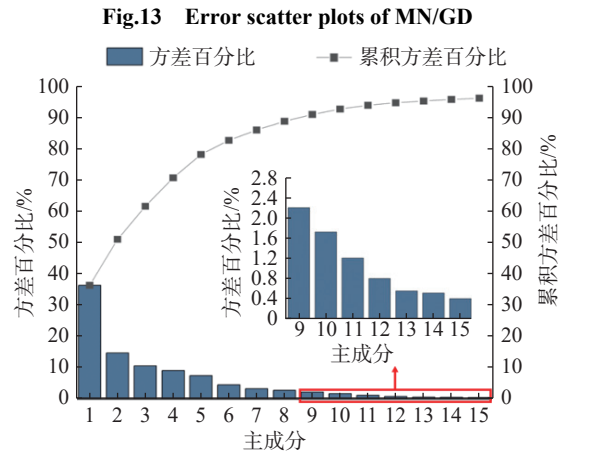


图 14 MN/GD 前 15 个 PC 的方差百分比及累积方差百分比折线图

Fig.14 Line graph of the variance percentage and cumulative variance percentage of the first 15 PCs for MN/GD

表 4 MN/GD 前 15 个 PC 的方差百分比和累积方差百分比数值

Tab.4 Numerical values of the variance percentage and cumulative variance percentage of the first 15 PCs for MN/GD

主成分	方差百分比 /%	累积百分比 /%
1	36.362 23	36.362 23
2	14.744 86	51.107 08
3	10.569 69	61.676 78
4	9.097 77	70.774 54
5	7.473 41	78.247 95
6	4.525 45	82.773 40
7	3.308 65	86.082 05
8	2.790 73	88.872 78
9	2.201 20	91.073 98
10	1.719 96	92.793 95
11	1.204 07	93.998 02
12	0.798 37	94.796 39
13	0.553 28	95.349 67
14	0.511 70	95.861 37
15	0.400 13	96.261 50

个 PC 的方差百分比远小于 0.2%。

MN/GD 疾病分型的 ROC 曲线如图 15 所示。在这里, ROC 曲线的 AUC 值为 1.0, 这意味着这些分类器具有完美的分类能力。基于 PCA-LDA 的混淆矩阵分类模型的准确率、灵敏度和特异度均为 100%。PLS-DA 分类模型对 MN/GD 分类的准确率、灵敏度和特异度分别为 96.09%、93.33% 和 98.53%。通过 LOOCV 对分类模型进行进一步验证, 结果显示, 准确率、敏感度和特异度分别为 77.34%、83.33% 和 72.06%。

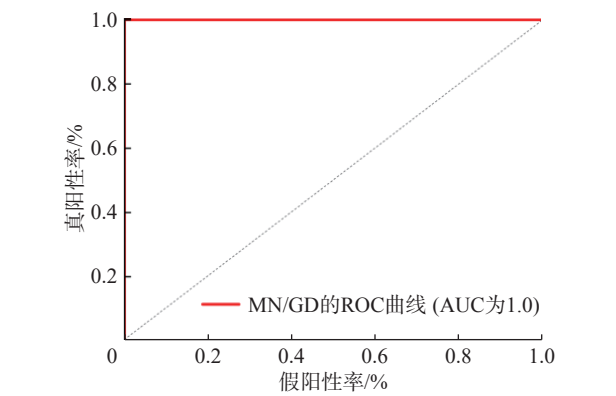


图 15 MN/GD 的 ROC 曲线
Fig.15 ROC curve of MN/GD

3 结 论

本研究对 60 例 MN、84 例 IgAN、26 例 DN 和 68 例 GD 患者的尿液样本进行了 SERS 检测。通过对实测数据的细致分析发现, MN 与 IgAN、DN、GD 这 3 组患者之间的平均 SERS 光谱存在强度差异。基于这些光谱特征, 采用 PCA-LDA 和 PLS-DA 建立了高效的分类模型。在构建的分类模型中, 基于 PCA-LDA 的模型得到其准确率、灵敏度和特异度均达到了 100%。PLS-DA 模型在 MN 与 IgAN 的分类中, 准确率、灵敏度、特异度分别达到了 95.12%、91.67%、98.41%; 在 MN 与 DN 的分类中, 3 项指标均达到了 100%; 在 MN 与 GD 的分类中, 准确率、灵敏度、特异度分别为 96.09%、93.33%、98.53%。

为了进一步验证数据分类的准确性, 采用了交叉验证的方法。结果显示, 基于 PCA-LDA 的模型在 MN 与 IgAN 的分类中, 准确率、灵敏度、特异度分别为 74.38%、65%、83.61%; 在 MN 与 DN 的分类中, 分别为 90.70%、86.67%、100%;

在MN与GD的分类中,分别为77.34%、83.33%、72.06%。这些结果表明,SERS检测方法结合PCA-LDA和PLS-DA分类模型,不仅无创、快速,而且具有高度的准确性,为临床医生提供了一种区分MN和其他肾脏疾病患者的有效检测方法。这一突破性的研究成果,为肾脏疾病的早期诊断和治疗提供了新的视角和方法。

参考文献:

- [1] BHARATI J, JHA V. Global Kidney Health Atlas: a spotlight on the Asia-Pacific sector[J]. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2022, 41(1): 22–30.
- [2] HOSTE E A J, KELLUM J A, SELBY N M, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2018, 14(10): 607–625.
- [3] 刘影, 姜俊丞, 景汇泉. 我国中老年人群慢性病患病率及患病种类区域差异与医疗卫生资源的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27(12): 1452–1459.
- [4] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [5] COUSER W G. Primary membranous nephropathy[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017, 12(6): 983–997.
- [6] CATTRAN D C, BRENCHELEY P E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management[J]. *Kidney International*, 2017, 91(3): 566–574.
- [7] XU X, WANG G B, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, 27(12): 3739–3746.
- [8] 尚瑞华, 朱永俊, 林子艳, 等. 豫琼两地原发性肾小球疾病病理类型的变迁对比及临床分析 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(2): 111–118.
- [9] EZEK K J, EZEDEMBA O. Hyperlipidemia: a review of the novel methods for the management of lipids[J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16412.
- [10] POZNYAK A V, SADYKHOV N K, KARTUESOV A G, et al. Atherosclerosis specific features in chronic kidney disease (CKD)[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2094.
- [11] 付平, 李鑫睿. 特发性膜性肾病诊疗进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(7): 565–567.
- [12] 郑志森, 许正锦. 中医药治疗膜性肾病的研究进展 [J]. *光明中医*, 2023, 38(22): 4496–4499.
- [13] FEEHALLY J, CAMERON J S. IgA nephropathy: progress before and since Berger[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2011, 58(2): 310–319.
- [14] JARRICK S, LUNDBERG S, WELANDER A, et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2019, 30(5): 866–876.
- [15] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 344–349.
- [16] EMBER K J I, HOEVE M A, MCAUGHTRIE S L, et al. Raman spectroscopy and regenerative medicine: a review[J]. *npj Regenerative Medicine*, 2017, 2: 12.
- [17] KUMMER T, OH L, PHELAN M B, et al. Emergency and critical care applications for contrast-enhanced ultrasound[J]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2018, 36(7): 1287–1294.
- [18] WANG L, MOHAN C. Contrast-enhanced ultrasound: a promising method for renal microvascular perfusion evaluation[J]. *Journal of Translational Internal Medicine*, 2016, 4(3): 104–108.
- [19] YANG X, HUNG L M, CHENG K T, et al. Renal compartment segmentation in DCE-MRI images[J]. *Medical Image Analysis*, 2016, 32: 269–280.
- [20] MOSKOVITS M. Surface-enhanced Raman spectroscopy: a brief retrospective[J]. *Journal of Raman Spectroscopy*, 2005, 36(6/7): 485–496.
- [21] STILES P L, DIERINGER J A, SHAH N C, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Annual Review of Analytical Chemistry*, 2008, 1: 601–626.
- [22] CUI X Y, LIU T, XU X S, et al. Label-free detection of multiple genitourinary cancers from urine by surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2020, 240: 118543.
- [23] OU Q H, JIANG L Q, DOU Y F, et al. Application of surface-enhanced Raman spectroscopy to human serum for diagnosing liver cancer[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2024, 308: 123702.
- [24] GUO J, RONG Z, LI Y, et al. Diagnosis of chronic kidney diseases based on surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate analysis[J]. *Laser Physics*, 2018, 28(7): 075603.
- [25] CAO D W, LIU Z Y, LIN H C, et al. Diagnosis and staging of cervical cancer using label-free surface-enhanced Raman spectroscopy and BWRPCA-TLNN model[J]. *Vibrational Spectroscopy*, 2023, 128: 103587.

cooling heat dissipation of Li-ion battery pack based on bionic cobweb channel[J]. *Journal of Energy Storage*, 2023, 68: 107588.

- [9] CAO J H, LING Z Y, FANG X M, et al. Delayed liquid cooling strategy with phase change material to achieve high temperature uniformity of Li-ion battery under high-rate discharge[J]. [Journal of Power Sources](#), 2020, 450: 227673.
- [10] LUO M X, ZHANG Y X, WANG Z H, et al. Thermal performance enhancement with snowflake fins and liquid cooling in PCM-based battery thermal management system at high ambient temperature and high discharge rate[J]. [Journal of Energy Storage](#), 2024, 90: 111754.
- [11] ZHENG J Q, CHANG L, MU M F, et al. A novel thermal management system combining phase change material with wavy cold plate for lithium-ion battery pack under high

ambient temperature and rapid discharging[J]. [Applied Thermal Engineering](#), 2024, 245: 122803.

- [12] YAO F D, GUAN X, CHEN Q R, et al. Research on thermal management system of lithium-ion battery with a new type of spider web liquid cooling channel and phase change materials[J]. *Journal of Energy Storage*, 2024, 81: 110447.
- [13] BERNARDI D, PAWLIKOWSKI E, NEWMAN J. A general energy balance for battery systems[J]. *Journal of the Electrochemical Society*, 1985, 132(1): 5-12.
- [14] 吴博. 基于微通道液冷板的动力电池散热结构的设计及优化 [D]. 重庆: 重庆交通大学, 2021.

(编辑：董伟)

(上接第 384 页)

- [26] STONE N, KENDALL C, SMITH J, et al. Raman spectroscopy for identification of epithelial cancers[J]. [Faraday Discussions](#), 2004, 126: 141–157.
- [27] CZAPLICKA M, KOWALSKA A A, NOWICKA A B, et al. Raman spectroscopy and surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) spectra of salivary glands carcinoma, tumor and healthy tissues and their homogenates analyzed by chemometry: towards development of the novel tool for clinical diagnosis[J]. [Analytica Chimica Acta](#), 2021, 1177: 338784.
- [28] LEI J, YANG D F, LI R, et al. Label-free surface-enhanced Raman spectroscopy for diagnosis and analysis of serum samples with different types lung cancer[J]. [Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy](#), 2021, 261: 120021.
- [29] ZHANG K, HAO C Y, HUO Y Y, et al. Label-free

diagnosis of lung cancer with tissue-slice surface-enhanced Raman spectroscopy and statistical analysis[J]. [Lasers in Medical Science](#). 2019, 34(9): 1849–1855.

- [30] DE GELDER J, DE GUSSEM K, VANDENABEELE P, et al. Reference database of Raman spectra of biological molecules[J]. *Journal of Raman Spectroscopy*, 2007, 38(9): 1133–1147.
- [31] KRAFFT C, SOBOTKA S B, SCHACKERT G, et al. Near infrared Raman spectroscopic mapping of native brain tissue and intracranial tumors[J]. *The Analyst*, 2005, 130(7): 1070–1077.
- [32] NARGIS H F, NAWAZ H, BHATTI H N, et al. Comparison of surface enhanced Raman spectroscopy and Raman spectroscopy for the detection of breast cancer based on serum samples[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2021, 246: 119034.

(编辑：丁红艺)