impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease[J]. Biomolecules, 2020, 10(9): 1211.
[5] Wang ML, Wei CH, Wang WD, et al. Melatonin attenuates lung ischaemia-reperfusion injury via inhibition of oxidative stress and inflammation[J]. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2018, 26(5): 761-767.
[6] Won E, Na KS, Kim YK. Associations between melatonin, neuroinflammation, and brain alterations in depression[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 23(1): 305.
[7] Li Y, Yan B, Wu Y, et al. Ferroptosis participates in dibutyl phthalate-aggravated allergic asthma in ovalbumin-sensitized mice[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023, 256: 114848.
[8] Li J, Lu K, Sun F, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. Journal of Translational Medicine, 2021, 19(1): 1-14.
[9] Minich DM, Henning M, Darley C, et al. Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements[J]. Nutrients, 2022,14(19): 3934.
[10] Zhi SM, Fang GX, Xie XM, et al. Melatonin reduces OGD/R-induced neuron injury by regulating redox/inflammation/apoptosis signaling[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2020, 24(3): 1524-1536.
[11] Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease[J]. Biomolecules, 2020, 10(9): 1211.
[12] Pancewicz Wojtkiewicz J. Epidermal growth factor receptor and notch signaling in non small cell lung cancer[J]. Cancer Medicine, 2016, 5(12): 3572-3578.
[13] 王爱民,焦海涛,李常洲,等. NF-κB和EGFR在胃癌组织中的表达及临床病理意义[J]. 承德医学院学报,2023,40(3):199-202.
[14] Schramm F, Schaefer L, Wygrecka M. EGFR signaling in lung fibrosis[J]. Cells, 2022, 11(6): 986.
[15] Wang X, Brea L, Lu X, et al. FOXA1 inhibits hypoxia programs through transcriptional repression of HIF1A[J]. Oncogene, 2022, 41(37): 4259-4270.
[16] Sidhanth C, Manasa P, Krishnapriya S, et al. A systematic understanding of signaling by ErbB2 in cancer using phosphoproteomics[J]. Biochemistry and Cell Biology, 2018, 96(3): 295-305.
[17] Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): 4986.
[18] Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF-κB activation: a review of the molecular mechanisms[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(19): 10701.
[19] Huang X, Guo X, Yan G, et al. Dapagliflozin attenuates contrast-induced acute kidney injury by regulating the HIF-1α/HE4/NF-κB pathway[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2022, 79(6): 904.
[20] Hoyle GW. Mitigation of chlorine lung injury by increasing cyclic AMP levels[J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2010, 7(4): 284-289.
[21] Zhang H, Kong Q, Wang J, et al. Complex roles of cAMP-PKA-CREB signaling in cancer[J]. Experimental Hematology Oncology, 2020, 9: 1-13.

(收稿日期:2024-01-12)
(基础医学栏目编辑:张明溪)

※※※

临床医学

血浆CD89、PRDX1和AOPP水平在过敏性紫癜非肾型和肾型患者中的临床意义

丁　晨,王以可,张佳丽,李保强*
(承德医学院附属医院皮肤性病科,河北承德　067000)

*通讯作者

摘要： **目的** 回顾性研究CD89、PRDX1和AOPP在过敏性紫癜非肾型及肾型组中表达差异，为HSP发病机制及早期识别肾型紫癜提供参考。**方法** 选取2020年12月～2023年4月于承德医学院附属医院确诊为过敏性紫癜的患者104例，并依据尿检结果，将其分为非肾型紫癜组（47例）和肾型紫癜组（57例），另选同时期体检科健康体检者为正常对照组（57例）。采用ELISA法检测各组CD89、PRDX1和AOPP的血浆水平。采用非参数检验和二元回归方程对结果进行分析，以ROC曲线分析血浆CD89、PRDX1和AOPP各自及联合对HSP肾型的诊断价值。**结果** 肾型紫癜组血浆CD89、PRDX1和AOPP水平显著高于正常对照组及非肾型紫癜组，且非肾型紫癜组显著高于正常对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），多因素Logistic回归方程显示：CD89、PRDX1和AOPP的升高对肾型紫癜的影响具有统计学意义。ROC曲线显示三者联合对肾型紫癜有着更好的预测价值。**结论** 血浆CD89、PRDX1和AOPP可能参与了过敏性紫癜及其肾型的发病，三者联合检测对HSP肾损害的发生的预测具有较好的临床价值。

关键词： 过敏性紫癜；肾型紫癜；CD89；PRDX1；AOPP
中图分类号： R554.6　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1004-6879(2024)03-0194-05

Clinical Significance of Plasma CD89, PRDX1 and AOPP in Patients with Non-renal Henoch-Schonlein Purpura and Renal Purpura

DING Chen, ZHANG Jia-li, WANG Yi-ke, LI Bao-qiang*

(Department of Dermatovenereology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China)

Abstract: **Objective** The clinical significance of plasma CD89, PRDX1 and AOPP in the patients with non-renal henoch-schonlein purpura (HSP) and renal purpura was analyzed retrospectively, in order to provide references for the pathogenesis of HSP and early identification of renal purpura. **Methods** One hundred and four patients diagnosed with HSP in the Affiliated Hospital of Chengde Medical University from December 2020 to April 2023 were chosen as the study object. Patients were divided into non-renal purpura group (47 cases) and renal purpura group (57 cases) according to the results of urine test. Fifty-seven healthy people at the same time were chosen from the physical examination department as normal control group. The plasma levels of CD89, PRDX1 and AOPP in each group were measured by ELISA. Kruskal Wallis test and binary logistic regression were used for data comparison analysis and correlation analysis. ROC curve was applied to analyze the value of plasma CD89, PRDX1 and AOPP in the diagnosis of renal purpura. **Results** The plasma levels of CD89, PRDX1 and AOPP of renal purpura group were significantly higher than the levels of normal control group and non-renal purpura group, the results of non-renal purpura group were significantly higher than those of normal control group, there were statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression equation indicated that the effect of them on renal purpura was statistically significant. ROC curve shows that the combination of three factors has higher value in predicting the occurrence renal purpura. **Conclusion** Plasma CD89, PRDX1 and AOPP may be involved in the pathogenesis of HSP and renal purpura. The combination of plasma CD89, PRDX1 and AOPP has good clinical value in the diagnosis of renal purpura .

Key words: henoch-schonlein purpura; renal purpura ; CD89; PRDX1; AOPP

过敏性紫癜（henoch-schonlein purpura，HSP）是表现为可触及的紫癜、腹痛、关节炎和肾脏受累的IgA白细胞碎裂性血管炎[1]。其中，肾脏受累是HSP最严重的并发症，研究表明[2]，对于患有HSP且尿液分析异常的患者，必须进行长期监测。肾脏损害严重影响患者预后且金标准肾活检为有创操作，因此，找寻能够早期识别肾脏损害的无创性生物标志物至关重要。相关研究表明免疫复合物的沉积和氧化应激在HSP及其肾型的发病中起着重要作

用[3,4]。血浆可溶性CD89受体作为血浆中IgA的特异性受体，参与循环免疫复合物的组成，介导补体激活和炎症损伤[5]。过氧化还原酶1（peroxiredoxin 1，PRDX1）和晚期氧化蛋白产物（advanced oxidation protein product，AOPP）是氧化应激的相关产物，作用于血管内皮细胞，引起小血管炎症。本研究旨在通过检测CD89、PRDX1和AOPP在非肾型紫癜及肾型紫癜中血浆水平的表达差异，探讨过敏性紫癜及其肾型的发病机制，为肾型紫癜的诊断及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年12月～2023年4月于承德医学院附属医院确诊为过敏性紫癜的104例患者为研究对象，根据其尿液检测结果分为非肾型紫癜组47例和肾型紫癜组57例，选取同时期的57名健康人为正常对照组。正常对照组中包括男性患者26例，女性患者31例，年龄为7～81岁，平均年龄45（19，58）岁；非肾型紫癜组中包括男性患者21例，女性患者26例，年龄为7～70岁，平均年龄31（16，52）岁；肾型紫癜组中男性患者27例，女性患者30例，年龄为7～86岁，平均年龄43（16，55）岁。3组患者的个人资料（年龄与性别）差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经伦理学委员会审批通过。本研究对象为年龄7～86岁；同时排除合并结缔组织疾病、血液、肾脏疾病、其他慢性基础疾病的患者。

1.2 方法

采集正常对照组健康人体检时及非肾型紫癜组、肾型紫癜组患者、治疗前的空腹晨血，采用ELISA技术检测血浆CD89、PRDX1、AOPP的水平，并比较3组的检测结果，采用ROC曲线对肾型的紫癜进行分析预测。

1.3 统计学检验

本研究中的数据采用SPSS 25.0统计软件完成数据处理。非正态计量资料采用中位数M（P25；P75）表示，3组间比较采用独立样本Kruskal-Wallis秩和检验，两两比较采用Mann-Whitney U检验。采用二元logistic回归模型分析肾型紫癜的危险因素。受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估三个因子对肾型紫癜的诊断能力。计数资料n（%）表示，采用χ^2检验比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

对正常对照组、非肾型紫癜组、肾型紫癜组的年龄、性别进行统计分析，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。

表1 3组一般情况比较n（%），M(P25，P75)

组别	例数	年龄（岁）	男性（%）	女性（%）
正常对照组	57	45（19，58）	26（45.61）	31（54.39）
非肾型紫癜组	47	31（16，52）	21（44.68）	26（55.32）
肾型紫癜组	57	43（16，55）	27（47.37）	30（52.63）
H/χ^2	2.760		0.079	
P	>0.05		>0.05	

2.2 血浆CD89、PRDX1和AOPP水平的比较

肾型紫癜组CD89、PRDX1和AOPP血浆水平明显高于正常对照组和非肾型紫癜组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；非肾型紫癜组CD89、PRDX1和AOPP血浆水平明显高于正常对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。如图1～3。

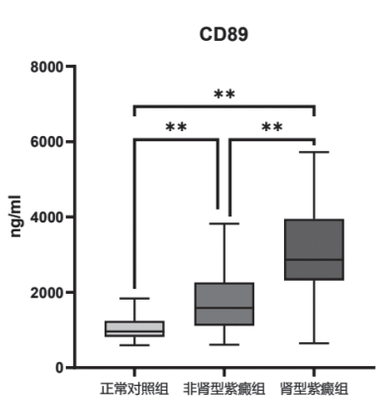


图1 3组间血浆CD89水平比较

$^*P<0.05$；$^{**}P<0.001$

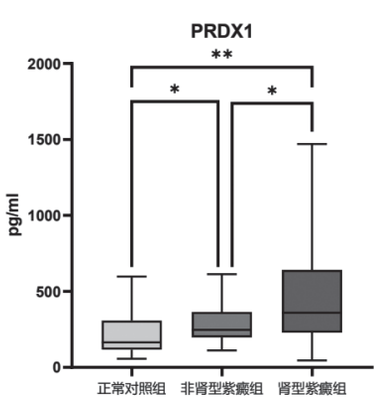


图2 3组间血浆PRDX1水平比较

$^*P<0.05$；$^{**}P<0.001$

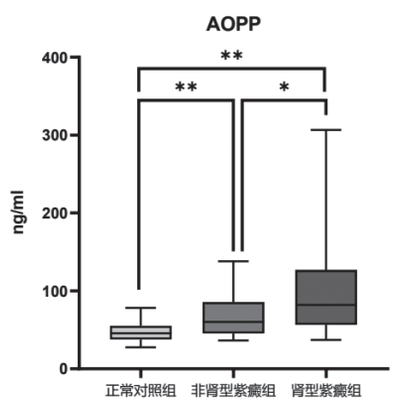


图3 3组间血浆AOPP水平比较

$^*P<0.05$；$^{**}P<0.001$

2.3 CD89、PRDX1和AOPP是否是肾型紫癜的危险因素分析

多因素Logistic回归方程显示：CD89、PRDX1和AOPP均是肾型紫癜的危险因素，结果具有统计学意义CD89（*OR*=1.002，95% *CI* 1.001～1.003，*P*<0.001）；PRDX1（*OR*=1.005，95% *CI* 1.002～1.008，*P*=0.002）；AOPP（*OR*=1.027，95%*CI* 1.010～1.044，*P*=0.001）。见表2。

表2 CD89、PRDX1和AOPP与肾型紫癜的logistic分析

指标	*OR*(95%*CI*)	*β*	*P*
CD89	1.002(1.001，1.003)	0.002	<0.001
PRDX1	1.005(1.002，1.008)	0.005	0.001
AOPP	1.027(1.010，1.044)	0.027	0.002

2.4 血浆CD89、PRDX1和AOPP对肾型紫癜诊断价值分析

ROC曲线显示，CD89预测肾型紫癜的敏感度为89.50%，特异度为85.60%，AUC值为0.895，CUT OFF值为2026 ng/mL；PRDX1预测肾型紫癜的敏感度为75.40%，特异度为58.70%，AUC值为0.735，CUT OFF值233.55 ng/mL；AOPP预测肾型紫癜的敏感度为77.20%，特异度为65.40%，AUC值为0.772，CUT OFF值为56.285 pg/mL；CD89、PRDX1和AOPP联合预测肾型紫癜的敏感度为87.70%，特异度为90.40%，AUC值为0.953。如图4。

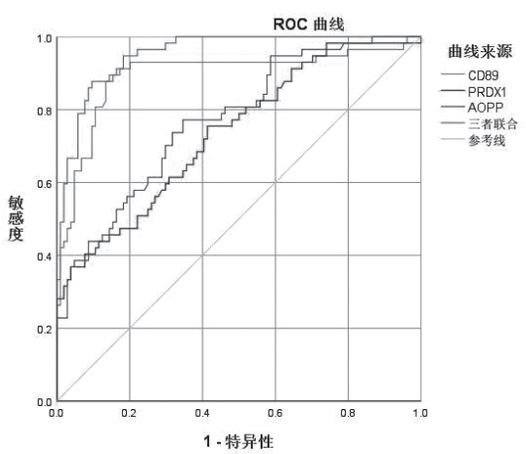


图4 CD89、PRDX1和AOPP以及三者联合诊断预测肾型紫癜发生的ROC曲线分析

3 讨论

HSP又称为IgA血管炎，是IgA在血管周围沉积和中性粒细胞活化所引起的小血管炎症[6]。肾脏受累是决定患者预后的关键因素[7]。学者们对HSP发病机制的研究一直从未间断，但现阶段仍缺少有效监测肾脏受累情况的灵敏生物学标志物，半乳糖缺陷型IgA（galactose-deficient IgA1，Gd-IgA1）免疫复合物的形成和氧化应激的失衡在HSP及其肾脏损害中占据至关重要的地位。

IgA1中N-乙酰氨基半乳糖（GalNAc）与半乳糖残基连接障碍而形成Gd-IgA1，其与循环中IgA的特异性受体CD89，Gd-IgA1-CD89抗体结合形成大分子循环免疫复合物[8]（circulating immune complex，CIC）。CIC诱导受体交联，使得免疫受体酪氨酸激活基序磷酸化，脾酪氨酸激酶被激活，通过活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生、细胞因子和趋化因子的分泌和中性粒细胞胞外陷阱的释放等诱导血管周围的炎症反应[9,10]。CIC沉积于血管，还可激活补体系统，损伤内皮细胞[11]。其在系膜区具有肾原性，与肾小球系膜细胞上的转铁蛋白受体结合，进一步诱导转谷氨酰胺酶2的生成，三者形成正反馈使反应不断扩大；并且刺激肾小球系膜细胞的增殖，炎性细胞因子、趋化因子、细胞外基质不断生成，导致肾脏损伤[6,12,13]。既往研究[14]表明，紫癜性肾炎患者活动期尿液CD89水平低于缓解期。本研究对比了肾型紫癜组、非肾型紫癜组及健康对照组可溶性受体CD89的血浆水平，肾型紫癜组浓度明显高于其他两组，非肾型紫癜组明显高于健康对照组，差异均有统计学意义，推测CD89可能参与HSP及其肾型的发病。

近年来ROS的生成与机体抗氧化系统间的失衡是HSP研究较多的一个领域[15]。PRDX1是细胞内抗氧化蛋白，主要分布在细胞质基质中，能够清除过氧化物或超氧化物，对抗ROS，避免内皮细胞过度活化[16,17]。在疾病状态下，机体氧化应激反应剧烈，PRDX1被迫由细胞释放入血，无法发挥其抗氧化防御功能，甚至可能与ROS一起损伤内皮细胞。Krata[18]的研究显示，PRDX1在血清中的浓度可能成为IgA肾病新型辅助诊断标志物。AOPP是以白蛋白为主的蛋白质被氧化后所产生的蛋白交联物，被认为是氧化应激和炎症的标志[19]。AOPP可直接损伤血管内皮细胞或通过ROS间接引起内皮细胞功能障碍，也可刺激中性粒细胞、单核细胞产生白介素、肿瘤坏死因子等炎性细胞因子，引发呼吸爆发，造成血管内皮细胞、肾小球系膜细胞等组织损伤[20]。Apeland等[21]的研究显示，AOPP可能对足细胞有毒性作用，这也许是AOPP引起HSP肾型的机制之一。

本研究探讨了HSP患者血浆CD89、PRDX1和AOPP的表达差异，结果显示：正常对照组、非肾型紫癜组、肾型紫癜组CD89、PRDX1和AOPP血浆水平依次升高，且差异有

统计学意义($P<0.05$)。提示三者可能参与了HSP及其肾型的发生发展。分析其原因:三个指标在过敏性紫癜患者中与免疫复合物形成和氧化应激有关,随着免疫复合物的不断形成,氧化应激损伤的加重,肾脏受累也越发明显,血浆中CD89、PRDX1和AOPP的表达也相应增强。统计学分析还显示,CD89、PRDX1和AOPP是肾型紫癜的危险因素。本研究将三个指标联合进行分析,预测紫癜肾脏损害的敏感度为87.70%,特异度为90.40%,AUC值为0.953。三者联合诊断价值明显高于单个指标,对HSP肾型的诊断有着更好的预测价值。

综上所述,CD89、PRDX1和AOPP可能参与了HSP及其肾型的发病,检测CD89、PRDX1和AOPP的血浆水平有助于临床上肾型紫癜的早期识别,为诊治提供方向,但该研究未能和肾活检的病理表现相结合探讨,存在一定的局限性,且为小样本研究,仍需大量研究的论证。

参考文献

[1] Gohari A, Matsell DG, Mammen C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children: Use of corticosteroids for prevention and treatment of renal disease[J]. Can Fam Physician, 2020, 66(12): 895-897.

[2] Heymann WR. The renal reality of adult Henoch-Schönlein purpura[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(6): 1303-1304.

[3] Dumont C, Mérouani A, Ducruet T, et al. Clinical relevance of membrane attack complex deposition in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(5): 843-850.

[4] Soylemez K, Temiz F, Dalkiran T, et al. Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Henoch-Schönlein Purpura[J]. Folia Med (Plovdiv), 2021, 63(6): 928-931.

[5] 刘玉娇,连换杰,李涛. 过敏性紫癜患儿血清Gd-IgA1、TGF-β1及IGF-1指标联合检测及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(19):2098-2101.

[6] Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis[J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(5): 729-738.

[7] Yaseen K, Herlitz LC, Villa-Forte A. IgA Vasculitis in Adults: a Rare yet Challenging Disease[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021, 23(7): 50.

[8] Zhang X, Lv J, Liu P, et al. Serological Measurement of Poly-IgA Immune Complex Levels in IgA Nephropathy and IgA Vasculitis[J]. Bio Protoc, 2022, 12(13): e4463.

[9] 王英明,李建省,闫燕顺,等. IgA肾病的机制研究进展[J]. 中医药临床杂志,2022,34(3):586-589.

[10] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(12): 1246-1253.

[11] 杨剑敏,姜林林,高原,等. 外周血免疫细胞、免疫球蛋白、补体及Gd-IgA1在儿童过敏性紫癜中的表达及意义[J]. 检验医学与临床,2021,18(23):3391-3394,3398.

[12] 高媛. 组织转谷氨酰胺酶(TG2)在儿童紫癜性肾炎中的作用[D]. 青岛:青岛大学,2020.

[13] Fabiano RC, Pinheiro SV, Simões E Silva AC. Immunoglobulin A nephropathy: a pathophysiology view[J]. Inflamm Res, 2016, 65(10): 757-770.

[14] Moresco RN, Speeckaert MM, Zmonarski SC, et al. Urinary myeloid IgA Fc alpha receptor (CD89) and transglutaminase-2 as new biomarkers for active IgA nephropathy and henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. BBA Clin, 2016, 5: 79-84.

[15] Xu S, Han S, Dai Y, et al. A Review of the Mechanism of Vascular Endothelial Injury in Immunoglobulin A Vasculitis[J]. Front Physiol, 2022, 13: 833954.

[16] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.

[17] Klopotowska M, Bajor M, Graczyk-Jarzynka A, et al. PRDX-1 Supports the Survival and Antitumor Activity of Primary and CAR-Modified NK Cells under Oxidative Stress[J]. Cancer Immunol Res, 2022, 10(2): 228-244.

[18] Krata N, Foroncewicz B, Zagożdżon R, et al. Peroxiredoxins as Markers of Oxidative Stress in IgA Nephropathy, Membranous Nephropathy and Lupus Nephritis[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2021, 70(1): 3.

[19] Toualbi LA, Mounir A, Wafa B, et al. Implications of advanced oxidation protein products and vitamin E in atherosclerosis progression[J]. Arch Med Sci Atheroscler Dis, 2021, 6: e135-e144.

[20] Liu Q, Yang Y, Ge S, et al. Serum level of advanced oxidation protein products (AOPPs) in patients with Henoch-Schonlein purpura and its relationship with aberrant glycosylation of IgA1 and Cosmc mRNA expression[J]. Int J Dermatol, 2019, 58(9): 1092-1097.

[21] Apeland T, Ushakova A, Mansoor MA, et al. Association of redox and inflammation-related biomarkers with prognosis in IgA nephropathy: A prospective observational study[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 188: 62-70.

(收稿日期:2023-10-03)