

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.016

论著 · 临床

IgA 肾病患者血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对肾功能及氧化应激的影响

杨跃红, 仇三玲, 郭琇婷, 王惠, 杨园园, 王斌



基金项目: 山西省高等学校科技创新项目(2024L122)

作者单位: 030013 太原, 山西省儿童医院/山西省妇幼保健院肾内科

通信作者: 杨跃红, E-mail: aucmmm@163.com

【摘要】 目的 探究 IgA 肾病(IgAN) 患儿血清硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)、补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4) 水平及其与肾功能及氧化应激的关系。方法 选取 2022 年 5 月—2025 年 6 月山西省儿童医院/山西省妇幼保健院肾内科收治的 IgAN 患儿 93 例作为 IgAN 组,另选取医院同期体检的健康儿童 85 例作为 Con 组。ELISA 法检测血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平; Pearson 法分析 IgAN 患儿血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平与肾功能、氧化应激指标的相关性; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对 IgAN 患儿的诊断价值; 相对危险度分析血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对儿童发生 IgAN 的影响。结果 与 Con 组比较, IgAN 组血清 TXNIP、ANGPTL4 水平升高, 血清 CTRP9 水平降低($t/P=7.460/<0.001, 7.616/<0.001, 7.180/<0.001$); IgAN 组血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白(24 hUPro) 水平高于 Con 组, eGFR 低于 Con 组($t/P=17.773/<0.001, 17.818/<0.001, 42.980/<0.001, 16.552/<0.001$); 与 Con 组比较, IgAN 组血清丙二醛(MDA) 水平升高, 超氧化物歧化酶(SOD) 水平降低($t/P=12.386/<0.001, 11.966/0.020$); IgAN 患儿血清 TXNIP、ANGPTL4 水平与 SCr、BUN、24 hUPro、MDA 水平均呈正相关, 与 eGFR、SOD 呈负相关(TXNIP: $r/P=0.529/<0.001, 0.436/0.003, 0.512/<0.001, 0.418/0.005, -0.602/<0.001, -0.568/<0.001$; ANGPTL4: $r/P=0.508/<0.001, 0.503/<0.001, 0.517/<0.001, 0.534/<0.001, -0.582/<0.001, -0.523/<0.001$); 血清 CTRP9 水平与 SCr、BUN、24 hUPro、MDA 水平均呈负相关, 与 eGFR、SOD 呈正相关($r/P=-0.516/0.001, -0.419/0.002, -0.558/<0.001, -0.495/0.001, 0.579/<0.001, 0.512/<0.001$); 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平单独及三者联合诊断 IgAN 的曲线下面积(AUC) 分别为 0.812、0.772、0.803、0.910, 三者联合优于各自单独诊断 IgAN 的价值($Z/P=3.881/<0.001, 4.007/<0.001, 3.845/<0.001$); 血清 TXNIP、ANGPTL4 高表达的儿童发生 IgAN 的风险约为 TXNIP、ANGPTL4 低表达的 2.7 倍, 血清 CTRP9 低表达的儿童发生 IgAN 的风险约为 CTRP9 高表达的 3.5 倍。结论 IgAN 患儿血清 TXNIP、ANGPTL4 水平明显上升, 血清 CTRP9 水平明显降低, 并对患者肾功能、氧化应激有较大影响, 且三者联合检测可提升 IgAN 的诊断效能。

【关键词】 IgA 肾病; 硫氧还蛋白互作蛋白; 补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9; 血管生成素样蛋白 4; 肾功能; 氧化应激

【中图分类号】 R726.9; R692.6

【文献标识码】 A

The influences of serum TXNIP, CTRP9 and ANGPTL4 levels in children with IgA nephropathy on renal function and oxidative stress

Yang Yuehong^{*}, Qiu Sanling, Guo Xiuting, Wang Hui, Yang Yuanyuan, Wang Bin. Department of Nephrology, Shanxi Children's Hospital/Shanxi Maternal and Child Health Hospital, Shanxi Taiyuan 030013, China

Funding program: Scientific Research Project Plan Task Book for Science and Technology Innovation Projects of Higher Education Institutions in Shanxi Province (2024L122)

Corresponding author: Yang Yuehong, E-mail: aucmmm@163.com

【Abstract】 Objective To explore the expression levels of thioredoxin interacting protein (TXNIP), complement C1q tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9), and angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) in the serum of children with IgA nephropathy (IgAN), and their relationships with renal function and oxidative stress. **Methods** From May 2022 to June 2025, 93 children with IgAN admitted to the Department of Nephrology of Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital) were selected as the IgAN group. Additionally, 85 healthy children who underwent physical examinations at the hospital during the same period were selected as the control group. Serum levels of TXNIP, CTRP9, and

ANGPTL4 were measured by ELISA. The diagnostic value of serum TXNIP, CTRP9, and ANGPTL4 for IgAN was explored. The relationships between serum TXNIP, CTRP9, ANGPTL4 and renal function and oxidative stress indicators in children with IgAN, as well as their impact on IgAN, were analyzed. **Results** Compared with the control group, serum TXNIP and ANGPTL4 levels were significantly increased, while serum CTRP9 level was significantly decreased in the IgAN group ($t = 7.460, 7.616, 7.180, \text{all } P < 0.001$). Serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), and 24-hour urine protein (24hUPro) levels were significantly higher, while estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly lower in the IgAN group compared to the control group ($t/P = 17.773/<0.001, 17.818/<0.001, 42.980/<0.001, 16.552/<0.001$). Compared with the control group, malondialdehyde (MDA) level was significantly increased and superoxide dismutase (SOD) level was significantly decreased in the IgAN group ($t/P = 12.386/<0.001, 11.966/0.020$). Serum TXNIP and ANGPTL4 levels in children with IgAN were positively correlated with SCr, BUN, 24hUPro, and MDA, and negatively correlated with eGFR and SOD ($t/P = 0.529/<0.001, 0.436/0.003, 0.512/<0.001, 0.418/0.005, 0.508/<0.001, 0.503/<0.001, 0.517/<0.001, 0.534/<0.001, -0.602/<0.001, -0.568/<0.001, -0.582/<0.001, -0.523/<0.001$). Serum CTRP9 level was negatively correlated with SCr, BUN, 24hUPro, and MDA, and positively correlated with eGFR and SOD ($t/P = -0.516/0.001, -0.419/0.002, -0.558/<0.001, 0.579/<0.001, 0.512/<0.001, -0.495/0.001$). The AUC values for diagnosing IgAN using serum TXNIP, CTRP9, ANGPTL4, and their combination were 0.812, 0.772, 0.803, and 0.910, respectively. The combined use of these three indicators significantly outperformed their individual use for diagnosing IgAN ($Z = 3.881, 4.007, 3.845; \text{all } P < 0.001$). The risk of IgAN in children with high expression of serum TXNIP and ANGPTL4 was approximately 2.7 times that of those with low expression, while the risk of IgAN in children with low expression of serum CTRP9 was approximately 3.5 times that of those with high expression. **Conclusion** Serum TXNIP and ANGPTL4 levels are significantly elevated, while serum CTRP9 level is significantly decreased in children with IgAN. These changes are closely related to renal function and oxidative stress, and significantly impact renal function and oxidative stress in patients. Moreover, combined detection of these three biomarkers can improve the diagnostic efficiency for IgAN.

【Key words】 IgA nephropathy; Thioredoxin interacting protein; Complement C1q tumor necrosis factor-related protein 9; Angiopoietin-like protein 4; Renal function; Oxidative stress

IgA 肾病(IgA nephropathy ,IgAN) 作为全球最常见的原发性肾小球疾病,其发病群体以儿童和青少年为主,且发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。尽管 IgAN 病程多呈慢性进展,部分患者仍可发展为终末期肾脏病,严重影响身体健康。目前,IgAN 诊断的金标准仍为肾活检,但由于其为有创操作,存在一定的禁忌证并可能引发严重并发症,临床应用受到限制^[3]。因此,临床上亟需探索可用于早期识别 IgAN 的特异性指标,以实现疾病的早期诊断与干预。硫氧还蛋白互作蛋白(thio-redoxin-interacting protein ,TXNIP) 已被证实参与糖尿病、慢性肾脏病等多种疾病的发病机制^[4]。补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(complement C1q tumor necrosis factor-related protein 9 ,CTRP9) 具有抗炎、调节胰岛素代谢及改善肾功能的作用^[5]。血管生成素样蛋白 4(angiopoietin-like protein 4 ,ANGPTL4) 则能够以高等电点蛋白尿形式存在于肾小球中^[6]。然而,目前关于血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对 IgAN 患儿肾功能及氧化应激的影响尚不明确,三者联合检测对 IgAN 的诊断效能亦缺乏系统评估。因此,本研究通过检测 IgAN 患儿血清中 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 的表达水平,分析其与肾功能及氧化应激指标的相关性,旨在为早期诊断 IgAN 提供重要的理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 5 月—2025 年 6 月山西省儿童医院/山西省妇幼保健院肾内科收治的 IgAN 患儿 93 例作为 IgAN 组(IgAN 分级: I 级 11 例,II 级 35 例,III 级 30 例,IV ~ V 级 17 例),另选取医院同期体检的健康儿童 85 例作为 Con 组。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。本研究已获得医院伦理委员会批准(20220020),受试儿童法定监护人知情同意并签署知情同意书。

表 1 Con 组与 IgAN 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the Con group and the IgAN group

项 目	Con 组 (n = 85)	IgAN 组 (n = 93)	χ^2/t 值	P 值	
性别[例(%)]	男	45(52.94)	56(60.22)	0.957	0.328
	女	40(47.06)	37(39.78)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	9.53 \pm 1.28	9.82 \pm 1.31	1.491	0.138	
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	44.86 \pm 6.12	45.63 \pm 6.08	0.841	0.401	
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	1.51 \pm 0.17	1.52 \pm 0.16	0.404	0.687	
家族遗传史[例(%)]	2(2.35)	5(5.38)	0.423	0.515	
外周肱动脉压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	83.95 \pm 11.19	84.36 \pm 10.07	0.257	0.797	
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	115.78 \pm 12.48	116.31 \pm 12.54	0.282	0.778	
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	71.66 \pm 8.12	72.38 \pm 8.06	0.593	0.554	
尿酸($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	319.54 \pm 37.86	312.13 \pm 36.52	1.329	0.186	
血小板计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	275.16 \pm 27.63	279.54 \pm 28.16	1.046	0.297	

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 IgAN 的相关诊断标准^[7], 并经肾穿刺活检确诊; ②未进行过相关治疗(免疫治疗)者。(2) 排除标准: ①感染性疾病者; ②凝血功能及认知障碍者; ③因其他原因导致的继发性 IgAN 者; ④恶性肿瘤者; ⑤重要器官(心、肝等)功能不全者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平检测: 于 IgAN 组入院次日及 Con 组体检当日采集清晨空腹静脉血 3 ml, 离心留取血清置于 -80℃ 环境下保存。血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平分别采用人 TXNIP ELISA 试剂盒(上海梵态生物科技有限公司, 货号: FT-P32040R)、人 CTRP9 ELISA 试剂盒(科邦兴业科技有限公司, 货号: JL13923)、人 ANGPTL4 ELISA 试剂盒(维克赛思科技有限公司, 货号: EF000029)进行检测, 参照说明书进行操作。

1.3.2 肾功能、氧化应激指标检测: 应用 HZ-A280 全自动生化分析仪(深圳市惠众医疗器械有限公司)检测肾功能指标血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白(24 hUPro), 用 MDRD 方程计算肾小球滤过率(eGFR); ELISA 法检测氧化应激指标血清超氧化物歧化酶(SOD)(上海瓦兰生物科技有限公司试剂盒, 货号: E01761)、丙二醛(MDA)(上海彩佑实业有限公司试剂盒, 货号: C01363B)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; Pearson 法分析 IgAN 患儿血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平与肾功能、氧化应激指标的相关性; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对 IgAN 患儿的诊断价值; 相对危险度分析血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对儿童发生 IgAN 的影响。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平比较

与 Con 组比较, IgAN 组血清 TXNIP、ANGPTL4 水平升高, 血清 CTRP9 水平降低(*P* < 0.01), 见表 2。

表 2 Con 组与 IgAN 组血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum levels of TXNIP, CTRP9 and ANGPTL4 in the Con group and the IgAN group

组别	例数	TXNIP	CTRP9	ANGPTL4
Con 组	85	65.92±11.61	215.54±39.16	238.68±37.23
IgAN 组	93	83.56±18.76	179.53±27.15	284.53±42.59
<i>t</i> 值		7.460	7.180	7.616
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组肾功能指标比较 IgAN 组 SCr、BUN、24 hUPro 水平高于 Con 组, eGFR 低于 Con 组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 见表 3。

2.3 2 组氧化应激指标比较 IgAN 组 SOD 水平低于 Con 组, MDA 水平高于 Con 组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 见表 4。

表 4 Con 组与 IgAN 组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of oxidative stress indicators between Con group and IgAN group

组别	例数	SOD(U/L)	MDA($\mu\text{mol/L}$)
Con 组	85	83.75±9.13	6.27±0.85
IgAN 组	93	68.59±7.41	8.48±1.43
<i>t</i> 值		11.966	12.386
<i>P</i> 值		0.020	<0.001

2.4 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平与肾功能、氧化应激指标的相关性分析 IgAN 患儿血清 TXNIP、ANGPTL4 水平分别与 SCr、BUN、24 hUPro、MDA 呈正相关, 与 eGFR、SOD 呈负相关(*P* < 0.05); 血清 CTRP9 水平与 SCr、BUN、24 hUPro、MDA 呈负相关, 与 eGFR、SOD 呈正相关(*P* < 0.01), 见表 5。

2.5 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对 IgAN 患儿的诊断价值 绘制血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平诊断 IgAN 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC) 结果显示: 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水

表 3 Con 组与 IgAN 组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of renal function indicators between the Con group and the IgAN group

组别	例数	SCr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	24 hUPro(g)	eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)
Con 组	85	57.92±8.15	6.38±1.29	0.06±0.01	123.65±18.54
IgAN 组	93	109.16±25.47	11.63±2.42	1.18±0.24	81.52±15.38
<i>t</i> 值		17.773	17.818	42.980	16.552
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

平单独及三者联合诊断 IgAN 的 AUC 分别为 0.812、0.772、0.803、0.910,三者联合优于各自单独诊断 IgAN 的价值($Z/P = 3.881 / <0.001$ 、 $4.007 / <0.001$ 、 $3.845 / <0.001$) ,见表 6、图 1。

表 5 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平与肾功能、氧化应激指标的相关性分析

Tab.5 Correlation analysis between serum TXNIP ,CTRP9 and ANGPTL4 levels and renal function ,oxidative stress indicators

项 目	TXNIP		CTRP9		ANGPTL4	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
SCr	0.529	<0.001	-0.516	<0.001	0.508	<0.001
BUN	0.436	0.003	-0.491	0.002	0.503	<0.001
24 hUPro	0.512	<0.001	-0.558	<0.001	0.517	<0.001
eGFR	-0.602	<0.001	0.579	<0.001	-0.582	<0.001
SOD	-0.568	<0.001	0.512	<0.001	-0.523	<0.001
MDA	0.418	0.005	-0.495	0.001	0.534	<0.001

表 6 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对 IgAN 患儿的诊断价值

Tab.6 Comparison of the value of serum TXNIP ,CTRP9 and ANGPTL4 in diagnosing IgAN

指 标	截断值 (ng/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
TXNIP	78.39	0.812	0.746~0.866	0.624	0.894	0.518
CTRP9	204.16	0.772	0.703~0.831	0.839	0.659	0.498
ANGPTL4	263.53	0.803	0.737~0.859	0.689	0.811	0.500
三者联合		0.910	0.858~0.948	0.763	0.941	0.705

2.6 相对危险度分析血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对儿童发生 IgAN 的影响 以 ROC 曲线截断值为界值 将患儿血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平分为高、低表达 结果显示: 血清 TXNIP、ANGPTL4 高表达的儿童发生 IgAN 的风险约为 TXNIP、ANGPTL4 低表达的 2.7 倍 ,血清 CTRP9 低表达的儿童发生 IgAN 的风险约为 CTRP9 高表达的 3.5 倍 ,见表 7。

表 7 相对危险度分析血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平对儿童发生 IgAN 的影响 [例(%)]

Tab.7 Analysis of relative risk of developing IgAN in children based on serum levels of TXNIP ,CTRP9 , and ANGPTL4

指 标		Con 组(n=85)	IgAN 组(n=93)	相对危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
TXNIP	高表达(n=67)	9(10.59)	58(62.37)	2.745	2.054~3.669	50.723	<0.001
	低表达(n=111)	76(89.41)	35(37.63)				
CTRP9	高表达(n=71)	56(65.88)	15(16.13)	3.450	2.169~5.488	45.848	<0.001
	低表达(n=107)	29(34.12)	78(83.87)				
ANGPTL4	高表达(n=80)	16(18.82)	64(68.82)	2.703	1.954~3.740	44.858	<0.001
	低表达(n=98)	69(81.18)	29(31.18)				

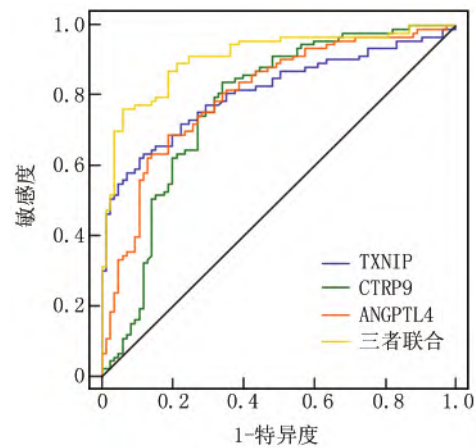


图 1 血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平诊断 IgAN 的价值 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for the value of serum TXNIP ,CTRP9 and ANGPTL4 in diagnosing IgAN

3 讨 论

IgAN 是肾小球系膜内存在显性或共显性 IgA 沉积 ,也是原发性肾小球肾炎的一种常见形式 ,可从无症状血尿或蛋白尿到间歇性可见血尿发作 ,再到可导致肾衰竭的进行性肾功能下降 ,通常持续数年甚至数十年^[8]。IgAN 的发病机制多而复杂 ,可能与异常 IgA1 的产生、遗传与环境、免疫复合物沉积、氧化应激、肾脏损伤等多种因素有关 ,其可共同促进 IgAN 的发生、发展^[9]。因此 ,寻找与肾功能、氧化应激密切相关的特异性指标 ,对 IgAN 早期识别及后续治疗有一定指导作用。

TXNIP 也称为硫氧还蛋白结合蛋白 2 ,不仅可作为连接内质网应激和炎症反应的关键信号节点 ,还能在以蛋白尿为主要表现的肾病中促进炎症因子释放 ,参与肾病发生、发展进程^[10]。樊子勉等^[11]研究发现 ,脓毒症并发急性肾损伤(AKI) 患者血清 TXNIP 水平高于未并发肾损伤患者 ,其水平诊断脓毒症并发 AKI 的 AUC 为 0.737 提示血清 TXNIP 可作为诊断 AKI 的

敏感性指标,推测其原因可能是 TXNIP 通过 NLRP3 炎性小体在 AKI 中发挥作用,继而促进疾病进展。本研究发现,血清 TXNIP 高表达的儿童发生 IgAN 的风险较高,其水平诊断 IgAN 的 AUC 可达 0.8 以上,提示检测血清 TXNIP 水平可能提升诊断 IgAN 的效能,该指标与诊断 AKI 比较诊断效能较高,说明 TXNIP 对诊断 IgAN 更具有特异性。分析其作用机制可能是 TXNIP 会与硫氧还蛋白结合,抑制硫氧还蛋白的抗氧化活性,导致肾脏细胞内活性氧大量堆积,损伤肾小球系膜细胞和足细胞,加重肾脏组织的氧化损伤,并通过激活炎症反应相关通路,促进炎症因子释放,影响 IgA1 分子的糖基化异常,增加异常 IgA1 在肾小球的沉积,进一步诱发肾小球炎性反应和纤维化,从而引发 IgAN^[4,12]。有研究报道,糖尿病肾病(DN)患者中 TXNIP 水平显著升高, TXNIP 敲除可抑制肾纤维化和哺乳动物雷帕霉素复合物 1 靶标(mTORC1)的激活,并恢复肾脏中转录因子 EB(TFEB)和自噬激活,提示 TXNIP 缺乏通过调节 mTORC1/TFEB 介导的自噬来改善肾纤维化,说明下调 TXNIP 可能缓解肾病的病情发展,推测 TXNIP 异常升高可能与 IgAN 的发生有关^[13]。本研究也证实, IgAN 患儿血清 TXNIP 水平呈高表达,并与肾功能、氧化应激显著相关,说明血清 TXNIP 水平变化可能反映 IgAN 患儿肾功能情况,并与 IgAN 氧化应激反应有着紧密联系。

CTRP9 作为一种脂肪因子,在骨骼肌、肝脏、肾脏及脂肪组织中起着重要作用,能够预防多种疾病引起的炎症反应^[14]。本研究发现, IgAN 患儿血清 CTRP9 水平显著降低,其低表达儿童发生 IgAN 风险也明显升高,并经过 ROC 曲线分析表明,血清 CTRP9 能够作为临床诊断 IgAN 的有效血清指标,其原因可能是 CTRP9 具有抗炎、抗氧化和代谢调节功能,可通过激活 AMPK 信号通路,抑制 NF- κ B、NLRP3 炎性小体等促炎通路的活性,减少 TNF- α 等炎症因子释放,减轻肾小球和肾间质炎症反应浸润,缓解病情发展^[15]。郝媛媛等^[16]研究发现,妊娠期高血压疾病患者早期肾损伤中血清 CTRP9 水平显著降低,低水平 CTRP9 是妊娠期高血压疾病患者发生肾损伤的独立危险因素,提示通过上调 CTRP9 水平可能抑制肾损伤发生,在诊断患者发生肾损伤中具有一定价值。Hu 等^[17]研究显示,CTRP9 在 DN 小鼠模型中的表达趋势与本研究结果一致,CTRP9 抑制内皮细胞的细胞凋亡,降低血糖水平,并增加胰岛素敏感性,同时可抑制肾小球和肾小管糖原积累、纤维化,缓解高血糖介导的氧化应激和细胞凋亡,提示 CTRP9 可能与氧化应激、肾损伤有着紧

密联系,有望成为治疗肾病的潜在靶点。本研究结果还显示,血清 CTRP9 水平与 IgAN 患儿肾功能、氧化应激密切相关,并对患者的肾功能、氧化应激反应有较大影响,这可能是因为氧化应激可通过损伤肾小球内皮细胞、系膜细胞,促进炎症因子释放,加重系膜区 IgA 沉积,同时诱导肾小管上皮细胞凋亡,加速肾间质纤维化,最终推动肾功能恶化,而 CTRP9 与肾功能、氧化应激密切相关,推测 CTRP9 也参与 IgAN 的发病机制。

ANGPTL4 属于血管生成素样蛋白的分泌蛋白超家族,可能作为肾间质纤维化发生和进展的关键分子,对肾损伤产生较大影响^[18]。封令娟等^[19]研究发现, DN 患者血清 ANGPTL4 水平显著升高,其水平诊断 DN 的 AUC 高达 0.868,提示检测血清 ANGPTL4 水平具有较高的诊断价值,可为临床早期干预和诊断 DN 提供依据,推测 ANGPTL4 可能对 IgAN 也有一定的诊断价值。本研究发现, IgAN 患儿血清 ANGPTL4 水平升高,通过约登指数分析得出最佳阈值为 263.53 ng/L,检测水平高于该阈值时,提示儿童发生 IgAN 可能性较高,表明血清 ANGPTL4 在临床 IgAN 诊断中起重要作用。分析原因可能是 ANGPTL4 通过激活相关炎症通路,促进炎症因子释放,加重肾小球和肾间质的炎症反应浸润,并诱导肾间质成纤维细胞活化,上调纤维化相关蛋白的表达,加速肾间质纤维化进程,促进 IgAN 的发生^[20]。研究报道,蛋白尿是评估 IgAN 患者疾病进展风险的最重要因素之一,足细胞损伤在 IgAN 严重进展过程中起重要作用,而血浆和尿液中的 ANGPTL4 水平与 IgAN 足细胞损伤程度密切相关,由此分析提示 ANGPTL4 可能是未来评估 IgAN 进展的潜在因素^[21-23]。本研究也印证,血清 ANGPTL4 水平与 IgAN 患儿肾功能、氧化应激有关,其水平高表达可能参与 IgAN 发病机制,影响疾病发展方向。本研究进一步分析显示,血清 TXNIP、CTRP9、ANGPTL4 水平联合诊断 IgAN 具有更高的诊断价值,其 AUC 提升至 0.910,可能成为临床有前途的诊断生物指标,对提高临床疗效有促进作用。

4 结论

综上所述, IgAN 患儿血清 TXNIP、ANGPTL4 水平明显上升,血清 CTRP9 水平明显降低,其与肾功能、氧化应激密切相关,血清 TXNIP、ANGPTL4 高表达及血清 CTRP9 低表达的儿童发生 IgAN 的风险较高,并对患者肾功能、氧化应激有较大影响,且三者联合检测可提升 IgAN 的诊断价值。本研究的局限性在于,单中心、样本量有限,可能影响结论的外推性;未与临床常见分子标志物做联合比较分析;本研究中诊断阈值可

靠性、稳定性欠佳。未来研究应扩大样本量,整合多组学分析,进行多中心研究进一步验证本研究结果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨跃红:研究设计与项目统筹,数据整合与论文定稿;仇三玲:试验操作,临床样本收集与整理,原始数据记录;郭琇婷:统计学分析,图表绘制与数据解读;王惠:临床信息采集,肾功能及氧化应激指标检测,病例随访;杨园园:文献检索与综述撰写,论文初稿撰写,试验资料归档;王斌:研究思路指导,论文修改与学术把关,经费支持与伦理审批

参考文献

- [1] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA nephropathy: Core curriculum 2021 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(3): 429-441. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.01.024.
- [2] Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA nephropathy: An interesting autoimmune kidney disease [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(2): 176-194. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.10.003.
- [3] Zhang X, Lv J, Liu P, et al. Poly-IgA complexes and disease severity in IgA nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(11): 1652-1664. DOI: 10.2215/CJN.01300121.
- [4] Choi EH, Park SJ. TXNIP: A key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(7): 1348-1356. DOI: 10.1038/s12276-023-01019-8.
- [5] 侯睿, 胡炜, 董佩, 等. 糖尿病肾病患者血清 ICAM-1 VCAM-1 及 CTRP9 表达水平与冠脉血管钙化的关系 [J]. *河北医学*, 2022, 28(8): 1279-1285. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2022.08.09.
- [6] Srivastava SP, Zhou H, Shenoi R, et al. Renal Angptl4 is a key fibrogenic molecule in progressive diabetic kidney disease [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(49): eadn6068. DOI: 10.1126/sciadv.adn6068
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9): 643-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.09.002.
- [8] Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults-treatment standard [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(11): 2464-2473. DOI: 10.1093/ndt/gfad146.
- [9] Cheung CK, Alexander S, Reich HN, et al. The pathogenesis of IgA nephropathy and implications for treatment [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2025, 21(1): 9-23. DOI: 10.1038/S41581-024-00885-3.
- [10] Park SJ, Kim Y, Li C, et al. Blocking CHOP-dependent TXNIP shuttling to mitochondria attenuates albuminuria and mitigates kidney injury in nephrotic syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(35): e2116505119. DOI: 10.1073/pnas.2116505119.
- [11] 樊子勉, 张俊, 张文龙, 等. 血清 TXNIP、NRP1 水平对脓毒症患者发生急性肾损伤的预测价值 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25(5): 403-407. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2024.05.008.
- [12] Yosri H, El-Kashef DH, El-Sherbiny M, et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats; An insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155(1): 113758. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113758.
- [13] Du Y, Wu M, Song S, et al. TXNIP deficiency attenuates renal fibrosis by modulating mTORC1/TFEB-mediated autophagy in diabetic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2338933. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2338933.
- [14] Zheng S, Ren J, Gong S, et al. CTRP9 protects against MIA-induced inflammation and knee cartilage damage by deactivating the MAPK/NF- κ B pathway in rats with osteoarthritis [J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1): 971-980. DOI: 10.1515/biol-2020-01.
- [15] 童梦霞, 郭久畅, 张琳, 等. 早期糖尿病肾病患者血清 CTRP9 水平变化及其与 25(OH)D 的相关性 [J]. *山东医药*, 2021, 61(2): 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.02.011.
- [16] 郝媛媛, 杜巍, 王建美. 血清 CTRP9 VASH-1 对妊娠期高血压疾病患者早期肾损伤的评估价值 [J]. *安徽医学*, 2023, 44(10): 1190-1194. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.00.
- [17] Hu H, Li W, Liu M, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-9 attenuates diabetic nephropathy and kidney fibrosis in db/db mice [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(6): 938-948. DOI: 10.1089/dna.2019.5302.
- [18] Li Y, Chen S, Yang Q, et al. The ANGPTL4-HIF-1 α loop: A critical regulator of renal interstitial fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 649. DOI: 10.1186/S12967-024-05466-3.
- [19] 封令娟, 金兴权. 糖尿病肾病患者血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 水平变化及临床意义 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(9): 1196-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.012.
- [20] Luo D, Li J, Hu M, et al. Angiotensin-like 4 (ANGPTL4) suppression ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice by inactivating NLRP3 inflammasome and inhibiting inflammatory response [J]. *Iran J Immunol*, 2023, 20(3): 316-326. DOI: 10.22034/iji.2023.97942.2541.
- [21] 周睿佳, 刘虹. IgA 肾病精准医学: 流行病学与发病机制前沿 [J]. *中国临床新医学*, 2025, 18(12): 1328-1335. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2025.12.02.
- [22] 李飞. 槐杞黄颗粒联合吗替麦考酚酯胶囊治疗儿童 IgA 肾病的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31(16): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.16.020.
- [23] Jia S, Peng X, Liang L, et al. The study of angptl4-modulated podocyte injury in IgA nephropathy [J]. *Front Physiol*, 2021, 11(1): 575722. DOI: 10.3389/fphys.2020.575722.

(收稿日期: 2025-11-25)