

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.011

文章编号: 1005-8982(2016)09-0054-05

论著

血清 C1q 检测在系统性红斑狼疮疾病活动性判断及狼疮肾炎诊断中的价值

王恕歆, 赵志丹, 钟白云, 谢婷彦, 张秋焕, 冯斯斯, 邓辉
(中南大学湘雅医院 检验科, 湖南 长沙 410008)

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清 C1q 水平变化对 SLE 疾病活动性判断及狼疮肾炎(LN)的诊断意义。**方法** 150 例研究对象,根据临床资料,分为 SLE 组(60 例)、其他风湿性疾病组(30 例)、其他肾脏疾病组(30 例)及正常对照组(30 例)4 组,其中 SLE 组包括 33 例 LN 患者和 27 例非 LN 患者。采用免疫透射比浊法测定各组血清 C1q 水平,并与其他 SLE 活动性指标进行相关性分析。**结果** ①SLE 组的血清 C1q 水平低于其他风湿性疾病组、其他肾脏疾病组及正常对照组($F=41.428, P=0.000$),其中 LN 组的血清 C1q 水平低于非 LN 组($t=-4.262, P=0.000$),SLE 病情活动期患者 C1q 水平低于病情稳定期患者($t=-5.159, P=0.000$)。②在 SLE 组中 C1q 诊断 LN 的敏感性为 66.7%,特异性为 59.3%。工作特征曲线的曲线下面积为 0.717。③相关分析表明,SLE 患者血清 C1q 水平与 C3、C4 呈正相关,与 SLE 疾病活动指数积分呈负相关($r=0.593, 0.448$ 和 $-0.589, P=0.000$)。**结论** 血清 C1q 不仅有助于 SLE 及 LN 的诊断,且对 SLE 的病情评估及疗效判断具有重要参考价值。

关键词: 系统性红斑狼疮;狼疮肾炎;补体 C1q;免疫透射比浊法

中图分类号: R593.241

文献标识码: A

Significance of detecting serum C1q level in diagnosis of systemic lupus erythematosus with lupus flare and lupus nephritis

Jia-xin Wang, Zhi-dan Zhao, Bai-yun Zhong, Ting-yan Xie,
Qiu-huan Zhang, Si-si Feng, Hui Deng
(Department of Clinical Laboratory, Xiangya Hospital, Central South University,
Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To explore the serum level of complement 1q (C1q) in systemic lupus erythematosus patients and to analyze its significance in diagnosis and prognosis of systemic lupus erythematosus with lupus flare and lupus nephritis (LN). **Methods** According to the clinical data, 150 cases of subjects were divided into four groups. There were 60 cases in SLE group, 30 cases in other rheumatic disease group, 30 cases in other kidney disease group and 30 cases in normal control group. The SLE group contained 33 cases of LN patients and 27 cases of non-LN patients. The serum level of C1q was measured by immune transmission turbidimetry. The correlations between the serum level of C1q and other disease activity parameters such as SLEDAI scores, C3 and C4 levels were analyzed. **Results** The serum level of C1q in the SLE group was significantly lower than that of the other rheumatic disease group, the other kidney disease group and the normal control group ($F=41.428, P=0.000$). The LN patients showed a significantly lower level of serum C1q than the non-LN patients ($t=-4.262, P=0.000$). The SLE patients in active stage showed a significantly lower level of serum C1q than the stable patients ($t=-5.159, P=0.000$). The sensitivity and specificity of C1q to diagnose LN in the SLE group were 66.7% and 59.3% respectively. The area under ROC curve was 0.717.

收稿日期: 2015-12-28

[通信作者] 钟白云, E-mail: zbycsu@hotmail.com

Correlation analysis showed that the serum level of C1q was positively correlated with C3 and C4 concentrations but negatively correlated with the SLEDAI scores ($r = 0.593, 0.448$ and -0.589 respectively, and $P = 0.000$). **Conclusions** C1q may not only contribute to the diagnosis of SLE and LN, but also reflect the disease activity and treatment effect.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; complement 1q; immunity transmission turbidity

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫介导的弥漫性结缔组织病,临床表现复杂,病情反复,其病程中产生多种自身抗体并激活补体,导致多器官及系统的损伤。狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是 SLE 最常见的并发症及最常见的死亡原因之一^[1],是影响 SLE 预后的重要因素。LN 的早期诊断及病理类型、是否及早治疗、是否及时控制病情活动等直接影响 LN 的预后。肾穿刺是确诊 LN 病理类型的金标准,但作为有创性检查,操作具有风险。目前,临床常用的血清标志物在 SLE 特异性肾脏受累中无明确意义。C1q 是补体经典激活途径起始成分 C1 的一个亚基,在补体经典途径中发挥识别及活化作用^[2]。近年来国内外研究发现,血清 C1q 水平的改变与 SLE 肾脏损害及病情活动密切相关^[3-4]。本研究观察 SLE 及 LN 患者的血清 C1q 水平变化,分析 C1q 与 SLE、LN 和 SLE 病情活动的相关性,旨在探讨 C1q 在 LN 诊断及 SLE 病情活动监测及指导治疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入研究对象 150 例,分为 SLE 组、其他风湿疾病组、其他肾脏疾病组及正常对照组 4 组。SLE 组为 2015 年 2 月 -2015 年 5 月在中南大学湘雅医院风湿科住院的患者,其中女性 50 例,男性 10 例;年龄(35 ± 15)岁。SLE 的诊断符合美国风湿病学会 1997 年修订的 SLE 分类诊断标准^[5]。SLE 患者按照 SLE 疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)进行病情评估,以 SLEDAI 积分 ≥ 10 分^[6]作为判定疾病活动的标准,其中 SLE 病情稳定患者 25 例,病情活动患者 35 例。SLE 患者符合以下之一并排除其他原因诊断为 LN: ①24 h 尿蛋白定量 >0.5 g/L; ②尿有细胞管型或颗粒管型;③肾穿刺活检证实^[7]。其中 LN 患者 33 例,非 LN 患者 27 例。其他风湿疾病组为本院风湿科住院的患者,女性 23 例,男性 7 例;年龄(39 ± 14)岁。其中硬皮病 4 例,原发干燥综合征 3 例,强直性脊柱

炎 4 例,类风湿性关节炎 9 例,混合性结缔组织病 2 例,白塞病 2 例,韦格纳肉芽肿 3 例,未分化结缔组织病 3 例,均符合各疾病相关的国际诊断或分类标准。其他肾脏疾病组为本院肾脏内科住院的患者,女性 22 例,男性 8 例;年龄(36 ± 12)岁,包括慢性肾小球肾炎 10 例,原发性肾病综合征 6 例,糖尿病肾病 7 例, IgA 肾病 5 例,紫癜性肾炎 2 例,均排除狼疮性肾损害。正常对照组 30 例,女性 25 例,男性 5 例;年龄(36 ± 11)岁,均来自本院体检健康人员。各组性别、年龄构成比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.667, P = 0.644; F = 0.620, P = 0.603$)。

1.2 实验方法

抽取待测者清晨空腹静脉血 2 ~ 3 ml, 3 500 r/min 离心 5 min, 收集血清, 置于 -20°C 冰箱快速冷冻备用。采用免疫透射比浊法检测血清 C1q 浓度, 实验仪器为 Beckman AU680 全自动生化分析仪, C1q 测定试剂盒购自上海北加生化试剂有限公司, 严格按照说明书进行操作; 采用免疫速率散射比浊法检测血清 C3、C4 和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 试剂盒均购自美国 Beckman Coulter 有限公司; 同时抽取待测者外周静脉血 2 ~ 3 ml, 经枸橼酸钠抗凝后及时进行改良魏氏法红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)检测。血清 C1q 浓度正常范围在 181.80 ~ 285.25 mg/L, 以 181.80 mg/L 为正常下限, 测定结果低于该值为本实验设定的阳性结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 各组间均数比较用方差分析、 t 检验及配对 t 检验; 计数资料以率表示, 用 χ^2 检验, 相关关系用 Pearson 相关系数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组人群血清 C1q 水平

SLE 组、其他风湿疾病组、其他肾脏疾病组及正常对照组的血清 C1q 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义($F = 41.428, P = 0.000$)。再通过 LSD 检

验法进行两两比较,其中 SLE 组和其他风湿疾病组、其他肾脏疾病组、正常对照组血清 C1q 水平比较,差异有统计学意义($P=0.000$),SLE 患者的血清 C1q 水平低于其他风湿疾病组、其他肾脏疾病组及正常对照组。见表 1。

2.2 各组人群血清 C1q 阳性率

SLE 组、其他风湿疾病组、其他肾脏疾病组、正常对照组的 C1q 阳性检出率分别为 55%(33/60)、6.7%(2/30)、3.3%(1/30)和 0.0%(0/30),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=53.052, P=0.000$)。再通过两两比较,SLE 组与其他风湿疾病组、其他肾脏疾病组、正常对照组的 C1q 阳性检出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=19.660, 22.713$ 和 $26.053, P=0.000$),SLE 组的 C1q 阳性检出率高于其他风湿疾病组、其他肾脏疾病组及正常对照组。见表 2。

2.3 血清 C1q 水平与 LN 的诊断

在 SLE 组中,LN 患者与非 LN 患者的血清 C1q 水平分别为(168.78 ± 33.37)和(201.40 ± 44.96)mg/L,经 t 检验,差异有统计学意义($t=-4.262, P=0.000$),LN 患者的血清 C1q 水平低于非 LN 的 SLE 患者。LN 组与非 LN 组患者的 C1q 阳性检出率分别为 66.7%(22/33)和 40.7%(11/27),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.033, P=0.045$),LN 组的 C1q 阳性检出率高于非 LN 组。C1q 诊断 LN 的敏感性为 66.7%,特异性为 59.3%。工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)的曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.717,标准误为 0.067,其 95%置信区间为(0.584,0.849)。见附图。

2.4 血清 C1q 水平与 SLE 疾病活动性

在 SLE 组中,活动期与稳定期患者血清 C1q、C3、C4 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=-5.159, -4.421$ 和 $-3.883, P=0.000$),活动期患者血清 C1q、C3、C4 水平均低于稳定期患者。活动期与稳定期患者血清 CRP、ESR 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义($t=3.006$ 和 $2.062, P=0.004$ 和 0.044),活动期

患者较稳定期患者升高。相关性分析显示,SLE 患者血清 C1q 与 C3、C4 呈正相关($r=0.593$ 和 $0.448, P=0.000$),与 SLEDAI 积分呈负相关($r=-0.589, P=0.000$),而与 CRP、ESR 无相关性。见表 3。

2.5 活动期 SLE 患者治疗前后血清 C1q 水平变化

本研究随访 10 例入院时病情处于活动期的

表 1 各组血清 C1q 水平比较

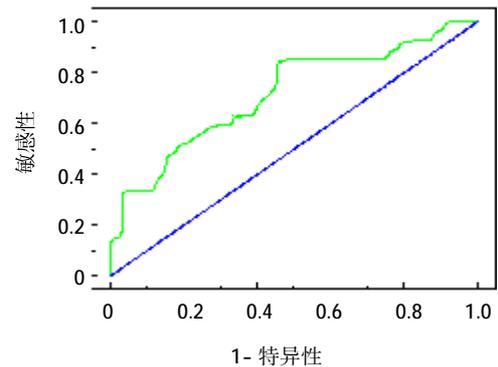
| 组别 | 例数 | C1q 浓度/(mg/L, $\bar{x} \pm s$) |
|---------|----|---------------------------------|
| SLE 组 | 60 | 183.46 \pm 41.98 |
| 其他风湿疾病组 | 30 | 261.33 \pm 26.41 [†] |
| 其他肾脏疾病组 | 30 | 243.86 \pm 35.32 [†] |
| 正常对照组 | 30 | 233.53 \pm 26.39 [†] |
| F 值 | | 41.428 |
| P 值 | | 0.000 |

注:†与 SLE 组比较, $P<0.05$

表 2 各组血清 C1q 阳性率比较

| 组别 | 例数 | 阳性率/% |
|------------|----|------------------|
| SLE 组 | 60 | 55.0 |
| 其他风湿疾病组 | 30 | 6.7 [†] |
| 其他肾脏疾病组 | 30 | 3.3 [†] |
| 正常对照组 | 30 | 0.0 [†] |
| χ^2 值 | | 53.052 |
| P 值 | | 0.000 |

注:†与 SLE 组比较, $P<0.05$



附图 ROC 曲线

表 3 不同病情 SLE 患者血清 C1q 水平及其他活动指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | C1q/(mg/L) | C3/(mg/L) | C4/(mg/L) | CRP/(mg/L) | ESR/(mm/h) |
|-----------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| 病情活动组($n=35$) | 163.15 \pm 30.62 | 431.17 \pm 172.56 | 87.85 \pm 65.17 | 6.62 \pm 4.00 | 34.51 \pm 14.62 |
| 病情稳定组($n=25$) | 211.88 \pm 39.51 | 688.89 \pm 256.37 | 161.17 \pm 76.68 | 3.84 \pm 3.17 | 25.36 \pm 17.19 |
| t 值 | -5.159 | -4.421 | -3.883 | 3.006 | 2.062 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.004 | 0.044 |

表 4 活动期 SLE 患者治疗 1 个月后各项指标比较

(n=10, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | C1q 浓度 / (mg/L) | C3 浓度 / (mg/L) | C4 浓度 / (mg/L) | SLEDAI 积分 |
|-----|-----------------|-----------------|----------------|--------------|
| 治疗前 | 147.59 ± 19.23 | 371.40 ± 153.46 | 63.35 ± 40.65 | 15.60 ± 2.46 |
| 治疗后 | 190.37 ± 13.87 | 613.80 ± 75.33 | 152.79 ± 48.43 | 10.70 ± 2.20 |
| t 值 | -6.738 | -6.643 | -6.278 | 11.308 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

SLE 患者(SLEDAI 积分 ≥ 10),治疗 1 个月后病情均明显缓解,患者的血清 C1q、C3、C4 水平及 SLEDAI 积分较 1 个月前比较,经配对 t 检验,差异有统计学意义($P=0.000$)。见表 4。

3 讨论

SLE 是一种累及多系统、多器官、临床表现复杂、病程迁延反复的自身免疫性疾病,多种自身抗体、循环免疫复合物的产生及补体系统的异常是其主要特征。LN 是 SLE 累及肾脏所导致的免疫复合物介导性肾炎,是 SLE 最主要的并发症和死亡原因之一^[8]。5%~20%的 LN 患者在 10 年内可进展为终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)^[9]。肾脏的受累情况直接影响 SLE 患者的预后。因此,早期诊断出 SLE 患者是否合并有肾脏病变,了解其是否处于活动期及其活动程度,对于 SLE 患者的治疗指导和预后判断具有重要意义。

C1q 是分子量为 460 kD 的糖蛋白,共由 6 个亚单位组成的,每个亚单位中包含有 N 端的胶原样序列及 C 端的球状结构^[10]。C1q 作为补体经典途径起始成分 C1 的亚基,能够结合多种配体,具有激活补体经典途径、清除病原体、免疫复合物、凋亡细胞及调理炎症反应等多种功能^[11]。早期大量临床观察和动物实验均证实补体 C1q 的遗传性缺陷是 SLE 的最强易感因素之一^[12-13]。近来研究表明,C1q 在 SLE,尤其是 LN 的发病过程中起重要作用^[2,14-15]。SLE 患者中由于大量补体的异常激活,导致 C1q 的抗原决定簇胶原样区暴露,从而形成相应的 IgG 型自身抗体即 C1qAb^[16]。当血清中 C1qAb 与 C1q 的胶原样区结合,形成 C1q-C1q 抗体复合物,促进炎症介质的释放,导致组织损伤。同时 C1q 的消耗性减少影响补体系统的正常激活,使免疫复合物及凋亡小体不能有效地转运清除,刺激机体免疫系统产生更多的抗体,出现疾病活动^[7]。另外 C1q 不仅可以与 C1q 抗体作用,其还可作为主要的靶抗原与一系列的抗-

DNA 抗体交叉作用,形成免疫复合物沉积于肾脏,加重 SLE 患者的肾脏损害^[18]。

虽然前期研究已肯定 C1q 与 SLE 疾病密切相关,但将 C1q 作为检测指标辅助临床 SLE、LN 诊断与疾病活动评估的研究国内报道较少。本研究检测各组疾病患者血清 C1q 水平,比较发现,SLE 患者的血清 C1q 浓度低于其他风湿疾病患者、其他肾脏疾病患者和正常人群,与 TAN^[8]、周滨等^[14]的文献报道一致。同时 SLE 组中 LN 患者的血清 C1q 水平低于非 LN 患者,进一步分析,C1q 在 SLE 患者中诊断 LN 的 ROC 曲线下面积为 0.717,其单项诊断 LN 的敏感性为 66.7%,特异性为 59.3%,表明血清 C1q 水平与 SLE 患者的肾脏损害有相关性,其可作为诊断 LN 较好的血清指标。

本研究结果显示,病情活动期患者 C1q 水平低于病情稳定期患者。血清 C1q 与 C3、C4 及 SLEDAI 积分的相关系数($r=0.593, 0.448$ 和 $-0.589, P<0.01$)。进一步证实 C1q 与 SLE 疾病活动相关,动态监测血清 C1q 水平可有效反应 SLE 患者疾病的活动状况。另外本研究还随访 10 例住院 SLE 患者,其在入院时处于病情活动期,伴有发热、关节痛、肾损害等相关临床症状,随着治疗的有效进展,1 个月后病情得到明显缓解,复查血清 C1q 均值高于治疗前水平,同时患者 SLEDAI 评分、C3、C4 水平等指标在治疗前后也出现变化,与患者临床症状好转相符合。其可能原因是当体内炎症免疫反应趋于缓解时,免疫复合物形成减少,C1q 浓度回升。

综上所述,血清 C1q 水平与 SLE 患者及其肾脏损害相关,对 SLE 患者进行血清 C1q 浓度测定,有助于 SLE 及 LN 的诊断。同时在 SLE 患者中,病情活动期患者血清 C1q 浓度降低,随着治疗的有效进行,病情缓解,血清 C1q 水平回升,所以监测血清 C1q 水平的变化,可以为 SLE 患者病情活动及疗效评估提供可靠依据。

参 考 文 献:

- [1] 李圣楠,黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 6-10.
- [2] POTLUKOVA E, KRALIKOVA P. Complement component C1q and anti-C1q antibodies in theory and in clinical practice[J]. Scandinavian Journal of Immunology, 2008, 67(5): 423-430.
- [3] TAN Y, SONG D, WU L H, et al. Serum levels and renal deposition of C1q complement component and its antibodies reflect disease activity of lupus nephritis[J]. BMC Nephrol, 2013, 14:

- 63.
- [4] 周滨, 张奉春, 董怡. 补体 C1q 及抗 C1q 抗体与系统性红斑狼疮及狼疮肾炎相关性的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 12: 725-728.
- [5] HOCHBERG M C. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [6] GLADMAN D D, IBANEZ D, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.
- [7] 刘军强. 系统性红斑狼疮肾炎临床与病理分析[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(13): 114-115.
- [8] LIU C C, KAO A H, MANZI S, et al. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2013, 5(4): 210-233.
- [9] 姜惠民. 狼疮性肾炎的治疗新进展[J]. 中国医药指南, 2014, 12(9): 31.
- [10] KISHOREA U, REID K B M. C1q: structure, function, and receptors[J]. Immunopharmacology, 2000, 49(12): 159-170.
- [11] 刘阁, 逢越, 刘欣, 等. C1q 蛋白家族的结构、分布、分类和功能[J]. 遗传, 2013, 9: 1072-1080.
- [12] 陈竹, 汪国生. 补体异常与系统性红斑狼疮 [J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(9): 567-569.
- [13] LEFFLER J, BENGSSON A A, BLOM A M. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(9): 1601-1606.
- [14] WALPORT M J, DAVIES K A, BOTTO M. C1q and systemic lupus erythematosus[J]. Immunobiology, 1998, 199(2): 265-285.
- [15] ZHANG C Q, REN L, GAO F, et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus disease activity and lupus nephritis in northeast of China[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(7): 967-973.
- [16] MONOVA D, MONOV S, ROSENOVA K, et al. Autoantibodies against C1q: view on association between systemic lupus erythematosus disease manifestation and C1q autoantibodies [J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 563-564.
- [17] 罗静, 郭琤, 王彩虹, 等. 抗 C1q 抗体与系统性红斑狼疮疾病活动及狼疮肾炎的关系 [J]. 中国临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(2): 102-108.
- [18] FRANCHIN G, SON M, KIM S J, et al. Anti-DNA antibodies cross-react with C1q[J]. J Autoimmun, 2013, 44: 34-39.

(童颖丹 编辑)