

抗 C1q 抗体与系统性红斑狼疮及狼疮肾炎的相关性

袁 杉¹⁾, 张 颖²⁾, 王力宁³⁾

(1) 西安市中心医院肾泌科; 2) 重症医学科, 陕西 西安 710003; 3) 中国医科大学附属第一医院肾内科, 沈阳 辽宁 110001)

[摘要] **目的** 研究系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者抗 C1q 抗体与疾病活动及狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 的相关性. **方法** 采用 ELISA 法测定 62 例 SLE 患者和 47 例其他风湿性疾病患者及 21 名健康对照者血清中抗 C1q 抗体的浓度. 62 例 SLE 分为疾病活动组 (36 例) 和疾病稳定组 (26 例), 并按 LN 判定标准分为 LN 组 (32 例) 和非 LN 组 (30 例). 分析各组抗 C1q 抗体水平与 SLE 患者补体指标、SLE 活动性评分间的相关性. **结果** SLE 患者中血清抗 C1q 抗体阳性率为 64.51%, 显著高于疾病对照组和正常对照组 ($P < 0.05$). SLE 活动组抗 C1q 抗体水平显著高于稳定组 ($P < 0.01$). LN 组患者血清抗 C1q 抗体的水平显著高于非 LN 组 SLE 患者 ($P < 0.01$). 血清中抗 C1q 抗体水平与 SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体水平显著正相关, 与补体 C3、C4 含量显著负相关. **结论** C1q 抗体水平能反映 SLE 的疾病活动程度, 并与 SLE 肾损害相关, 对活动性 LN 敏感度高.

[关键词] 抗 C1q 抗体; 系统性红斑狼疮; 狼疮性肾炎

[中图分类号] R593.24*1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 10-0063-04

Research on the Correlation of Anti-C1q Antibodies with Systemic Lupus Erythematosus and with Lupus Nephritis

YUAN Shan¹⁾, ZHANG Ying²⁾, WANG Li-ning³⁾

(1) Dept. of Nephropathy, Xi'an Central Hospital; 2) Dept. of Critical-care Medicine, Xi'an Shaanxi 710003; 3) Dept. of Renal Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Liaoning Shenyang 110001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the associations between anti-C1q antibodies and systemic lupus erythematosus (SLE) and that between anti-C1a antibodies and lupus nephritis (LN). **Methods** The Anti-C1q antibodies were measured using ELISA kit from 62 SLE patients, 47 patients with other rheumatic disease and 21 healthy cases. The 62 SLE patients were divided into active group with 36 patients and stable groups with 26 patients. The level of anti-C1q antibodies was detected, then the correlation between the level of anti-C1q antibodies and the results of laboratory detection for SLE patients as well as the Disease Activity Indexes (SLEDAI) is analyzed. **Results** The positive rate of anti-C1q antibodies in SLE patients was 64.51%, which was significantly higher than those in other control groups ($P < 0.05$). The levels of anti-C1q antibodies in patients with active SLE were significantly higher than its counterpart in patients with inactive SLE ($P < 0.01$). The serum levels of anti-C1q ($P < 0.01$) in the LN group was significantly higher than those in the non LN group. Serum levels of anti-C1q antibodies showed a strongly positive correlation with SLEDAI score, anti-dsDNA antibodies, and showed a negative correlation with C3 and C4. **Conclusion** Anti-C1q antibodies can characterize the disease activity of SLE, and are associated with SLE damage, specifically with active LN.

[Key words] Anti-C1q antibodies; Systemic lupus erythematosus; Lupus nephritis

[基金项目] 国家科技支撑计划基金资助课题 (2011BAI10B00)

[作者简介] 袁杉 (1978~), 女, 山东泰安市人, 硕士, 主治医师, 主要从事肾脏病、风湿免疫研究工作.

[通讯作者] 王力宁. E-mail: booksmell@163.com

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种诊断较为困难的自身免疫性疾病, 它会累及全身多系统, 并可能出现类似其他多种疾病的临床症状。现有研究发现, 自身抗体是 SLE 发病机制的核心, SLE 会伴随多种自身抗体的产生及补体系统的变化。C1q 是补体激活的经典途径的第一个组件, 其主要功能是清除组织中的免疫复合物和在细胞凋亡过程中产生的自身抗原, 这种成分的遗传缺陷是发生 SLE 的一个已知的危险因素^[1]。近年国外的研究发现, SLE 的肾脏损害以及病情活动与血清中 C1q 水平及抗 C1q 自身抗体 (C1qAb) 水平有非常密切的相关性^[2-4]。本研究的目的是通过对大量 SLE 患者血清中抗 C1q 抗体水平的检测与分析, 探讨抗 C1q 抗体与 SLE 患者的临床表现和血清学指标之间的关系, 以明确 C1q 抗体在 SLE 和 LN 诊断及病情活动性判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 9 月至 2014 年 3 月于西安市中心医院住院确诊的 SLE 患者 62 例, 其中女性患者 55 例, 男性患者 7 例; 年龄 17~65 岁, 病程 2 周~7 a, 均按照 SLE 分类诊断标准 (1997 年美国风湿病学会修订) 诊断为 SLE, 并根据 SLE 疾病活动度指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 进行疾病活动性评分^[5]。按此标准, 37 例评分 ≥ 10 分为疾病活动组患者, 25 例评分 < 10 分为疾病稳定组患者。狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 诊断标准至少符合下述 3 条之一: (1) 连续 2 次出现蛋白尿 $\geq +++$, 或 24 h 尿蛋白定量 ≥ 0.5 g; (2) 管型尿, 可以是红细胞、血红蛋白、颗粒管型或混合管型; (3) 肾功能异常。LN 患者有 32 例, 其他 30 例无 LN。疾病对照组为男 12 例, 女 35 例, 共 47 例; 年龄 17~65 岁, 平均 (35 \pm 10) 岁; 病程 3 周~22 a, 平均 (23 \pm 12) 月。包括: 原发性干燥综合征 7 例, 类风湿关节炎 18 例, 系统性硬化 5 例, 多发性肌炎及皮肌炎 6 例, 强直性脊柱炎 11 例, 以上病例均按照国际诊断标准确诊。另选 21 例健康体检者作为对照, 考虑到与病例组在年龄、性别上匹配, 选择男 5 名, 女 16 名, 年龄 21~54 岁。

1.2 血液测定方法

1.2.1 血清标本的采集 抽取受检者血液 3 mL, 4℃下以 3 000 r/min 速度离心 10 min, 取其离心后

血清, 快速送至 -20℃ 的冰箱保存等待检测。

1.2.2 抗 C1q 抗体采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定 试剂由欧蒙公司提供。操作严格按试剂盒说明书进行, 酶标仪测定吸光度, 测定波长为 450 nm, 参考波长为 620 nm。以吸光度和标准品浓度做标准曲线, 求待测血清抗体浓度, 单位为 RU/mL, 以 ≥ 20 RU/mL 为样品阳性。

1.2.3 C3、C4、抗 dsDNA 抗体水平的测定 由医院常规检验方法测定。以上数据均由西安市中心医院医院检验科及第四军医大学临床免疫科实验室提供。

1.3 统计学处理

计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较用单因素方差分析, 有差别用 SHK q 检验进一步两两比较, 计数资料比较采用配对 χ^2 检验, 相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清抗 C1q 抗体的比较

62 例 SLE 患者中有 40 例血清抗 C1q 抗体检出阳性, 阳性率为 64.5%, 其中 LN 患者的血清抗 C1q 抗体平均水平明显高于非 LN 的 SLE 患者, LN 组与非 LN 组的抗 C1q 抗体水平均明显高于疾病对照组及正常对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各组血清抗 C1q 抗体的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The anti-C1q antibodies levels of experimental group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	抗 C1q 抗体平均水平
正常对照组	21	2.39 \pm 0.96*
SLE 组	62	
LN 组	32	54.96 \pm 50.27
非 LN 组	30	13.01 \pm 14.76 [△]
其他风湿性疾病组	47	2.57 \pm 1.16*

与 SLE 组相比较, * $P < 0.05$; 与 LN 组比较, [△] $P < 0.01$ 。

2.2 不同 SLE 组血清抗 C1q 抗体水平的比较

抗 C1q 抗体的阳性与阴性在 LN 组、非 LN 的 SLE 组及 SLE 活动组、稳定组间的比较见表 2。由表 2 可见, LN 患者的血清抗 C1q 抗体阳性率显著高于非 LN 的 SLE 患者 ($P < 0.01$), 同时有疾病活动的 SLE 患者抗 C1q 抗体阳性率同样显著高于无疾病活动的患者 ($P < 0.01$)。

2.3 抗 C1q 抗体与 SLE 患者 SLEDAI 评分及其它实验室指标的相关性分析

表 2 LN 组、非 LN 组及 SLE 活动组、非活动组血清抗 C1q 抗体的比较 [n (%)]

Tab. 2 Comparison of anti-C1q antibodies between LN group and non LN group and between active SLE group and inactive SLE group [n (%)]

项目	n	LN (%)		疾病活动 (%)	
		有	无	有	无
抗 C1q 抗体 +	40	26 (65)**	14 (35)	31 (77.5)**	9 (22.5)
抗 C1q 抗体 -	22	6 (27.3)	16 (72.7)	5 (22.7)	17 (77.3)

LN, 与无 LN 比较, ** $P < 0.01$; 疾病活动, 与无疾病活动组比较, ** $P < 0.01$.

抗 C1q 抗体与 SLE 患者 SLEDAI 评分和部分实验室指标的相关性分析结果. 结果表明, SLE 患者抗 C1q 抗体与 SLEDAI 和双链 DNA 正相关, 与补体 C3、C4 负相关, 见表 3.

表 3 C1q 抗体与患者 SLEDAI 评分及双链 DNA、C3、C4 的相关性

Tab.3 Correlations between anti-C1q antibody titers, the SLEDAI score, the anti-dsDNA, C3 and C4

项目	SLEDAI 评分	双链 DNA	C3	C4
<i>r</i>	0.53	0.39	-0.49	-0.43
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

3 讨论

近年来的研究表明, SLE 的机制包括 B 细胞异常, 抗 DNA 抗体异常, T 淋巴细胞异常以及补体系统异常. 凋亡细胞的产物 (如 DNA、核小体、核糖体 RNP 等) 有时会激活相关的自身免疫反应, 对正常个体来说, 这种异常的免疫反应会受到抑制, 不会引起引起器官和组织损伤, 而 SLE 患者的这种抑制性控制机制存在着缺陷, 从而产生具有致病作用的自身抗体和免疫复合物, 并引起器官和组织的损伤. 作为防止组织免疫性损伤的关键环节, 补体系统在清除体内循环免疫复合物和细胞凋亡产生自身抗原的过程中发挥重要作用. 有文献表明, 抗 C1q 抗体作为与补体经典激活的始动分子 C1q 相关的抗体, 在 SLE 疾病的发展过程中有重要作用^[6,7]. 其机理为 C1q 抗体与 C1q 分子 CLR 结合, 导致免疫复合物清除障碍, 减慢凋亡的细胞清除速度, 诱导 B 淋巴细胞产生更多抗体. 然后, 抗 C1q 抗体与复合物结合进一步加强补体激活, 使组织炎症加重并导致肾损伤^[8-10].

SLE 最常表现为肾脏受累, 肾脏受损程度是影响 SLE 疗效及预后的关键因素. 正确评价 SLE 病情活动性和肾脏受损程度和对指导狼疮肾炎的临床

治疗非常重要, 人们希望找到可靠的临床或实验室指标以评价肾脏的病变, 从而尽量减少肾脏病理活检. 本研究证实存在 SLE 患者中存在着抗 C1q 抗体的高表达, 阳性率 64.7%, 抗 C1q 抗体平均水平明显高于疾病对照组及正常对照组. 检测 62 例 SLE 患者血清发现, 血清抗 C1q 抗体的平均水平明显高于非 LN 的 SLE 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$). 血清抗 C1q 抗体浓度与 SLE 的活动性 (SLEDAI 评分) 呈显著的正相关. 结果显示无论是否合并 LN, SLE 活动期患者抗 C1q 抗体浓度比非活动患者高, 提示抗 C1q 抗体是否阳性及其浓度可以反映疾病的活动程度. 本研究还发现抗 C1q 抗体水平与 C3、C4 呈负相关, 与狼疮活动显著相关, 这与 Oelzner^[11]和 Tumberg 等^[12]人的研究结果一致.

综上所述, 尽管抗 C1q 抗体在 SL 发病中的具体机制尚不完全清楚, 但其可能在 SLE 的发生、发展中起重要作用, 不仅能够反映 SLE 的疾病活动, 还可帮助判断狼疮的肾损害程度, 可作为评价疾病活动性指标之一, 为评价疗效及指导临床治疗提供重要依据还应进行更大样本的检测以便得到更准确的结论.

[参考文献]

- [1] MARTO N, BERTOLACCINI M L, CALABUIG E, et al. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis 2005, 64(3):444 - 448.
- [2] GUNNARSSON I, SUNDELIN B, HEIMBURGER M, et al. Repeated renalbiopsy in proliferative lupus nephritis -predictive role of serum C1q and albuminuria [J]. Rheumatol, 2002, 29(4): 693 - 699.
- [3] 金卫东, 俞晓洁, 贾敬年, 等. 系统性红斑狼疮患者血清抗核小体抗体与抗 C1q 抗体的检测及临床意义 [J]. 浙江检验医学, 2005, 5(3):18 - 21.
- [4] MORONI G, TRENDELEBURG M, DEL PN, et al.

- Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(3): 490 - 498.
- [5] Hochberg M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(2): 17 - 25.
- [6] BRAUN A, SIS J, MAX R, et al. Anti - chromatin and anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus compared to other systemic autoimmune diseases [J]. *Scand J Rheumatol*, 2007, 36(4): 291 - 298.
- [7] 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, 9(12): 725 - 728.
- [8] BOTTO M, BYGRAVE A E, THOMPSON E M, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies [J]. *Nat Genet*, 1998, 19(1): 56.
- [9] AGNELLO V, KOFFLER D, EISENBERG J W, et al. C1q in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types [J]. *Exp Med*, 1971, 134(suppl): 228 - 241.
- [10] TRENDELENBURG M, LOPEZ-TRASCASA M, POTLU-KOVA E, et al. High prevalence of anti - C1q antibodies in biopsy proven active lupus nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(11): 3 115 - 3 121.
- [11] OELZNER P, DELIYSKA B, FUNFSTUCK R, et al. Anti - C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus - relationship with disease activity and renal involvement [J]. *Clin Rheumatol*, 2003, 22(5): 271 - 278.
- [12] TUMBERG D, COOK H T. Complement and glomerulonephritis new insights [J]. *Nephrol Hypertens*, 2005, 14(3): 223 - 228.
- (2015 - 04 - 12 收稿)

(上接第 62 页)

- 杂志, 2008, 15(8): 32 - 34.
- [2] 王艳丽, 谭丽. 围绝经期女性骨质疏松的临床研究 [J]. *中国实用医药*, 2007, 2(20): 26 - 27.
- [3] NIH. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy [J]. *JAMA*, 285 (6): 785-795.
- [4] 孟宏霞, 刘洁冰. 绝经后骨质疏松症发病相关因素临床分析 [J]. *武警医学院学报*, 2011, 20(1): 13 - 16.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年) [J]. *中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1): 2 - 17.
- [6] 中国老年学学会骨质疏松委员会 " 骨质疏松诊断标准 " 学科组. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(1): 1.
- [7] KURABAYASHI T, TAMURA R, HATA Y, et al. Secondary osteoporosis UPTATE: Bone metabolic change and osteoporosis during pregnancy and lactation [J]. *Clinical Calcium*, 2010, 20(5): 672 - 681.
- [8] 刘超, 刘幼硕. 中老年 2 型糖尿病患者抑郁的影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(4): 1 107 - 1 108.
- [9] 唐伟, 蔡娅, 黄晓萍. 中老年 2 型糖尿病患者抑郁焦虑状况调查 [J]. *实用老年医学*, 2009, 23(5): 373 - 375.
- [10] Pinzon R. The clinical profile and risk factors of postmenopausal lumbar osteoporosis [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2010, 13(5): 171.
- [11] 徐洁, 赵东宝, 刘文斌. 上海市社区中老年人骨密度相关影响因素分析 [J]. *中国康复医学杂志*, 2010, 25(1), 68 - 69.
- [12] 张丽明, 李芝晃, 陈文浩. 心理干预对使用胰岛素老年糖尿病患者焦虑的影响 [J]. *中华全科医学杂志*, 2009, 7(6): 622 - 623.
- (2015 - 04 - 12 收稿)