

104 例系统性红斑狼疮患者血清指标的变化及 C1q 抗体的表达

安和兵¹,董玉飞¹,杨健宝¹,陈 乐²,庞卫华¹,常永峰¹,杨敬芳¹(河北北方学院附属第二医院:

1. 检验科;2. 五官科,河北张家口 075100)

【摘要】 目的 检测系统性红斑狼疮(SLE)患者血清指标及 C1q 抗体(Anti-C1q)的变化,并探讨其临床意义。**方法** 选取 104 例 SLE 患者(SLE 组)及 100 例体检健康者(健康对照组)作为研究对象,检测其血清中 Anti-C1q、双链 DNA(dsDNA)抗体、其他相关自身抗体及生化指标,并对结果进行分析。**结果** 与健康对照组相比,SLE 组的三酰甘油(TG)水平升高 $[(3.89 \pm 0.65) \text{ mmol/L vs. } (1.12 \pm 0.48) \text{ mmol/L}, P < 0.05]$,高密度脂蛋白(HDL)水平降低 $[(0.8 \pm 0.2) \text{ mmol/L vs. } (1.2 \pm 0.3) \text{ mmol/L}, P < 0.05]$,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平升高 $[(5.5 \pm 1.4) \text{ mg/L vs. } (0.9 \pm 0.6) \text{ mg/L}, P < 0.05]$,补体 C3 水平降低 $[(87.6 \pm 14.7) \text{ mg/L vs. } (128.2 \pm 20.3) \text{ mg/L}, P < 0.05]$,补体 C4 水平降低 $[(16.2 \pm 4.8) \text{ mg/L vs. } (29.1 \pm 7.4) \text{ mg/L}, P < 0.05]$ 。SLE 组 Anti-C1q 水平较健康对照组明显升高 $[(44 \pm 20) \text{ U/mL vs. } (6.5 \pm 1.8) \text{ U/mL}, P < 0.05]$,其中活动期 SLE 患者 Anti-C1q 水平明显高于非活动期患者 $(P < 0.05)$,狼疮性肾炎(LN)患者 Anti-C1q 水平明显高于非 LN 患者 $(P < 0.05)$,dsDNA 抗体阳性者 Anti-C1q 水平明显高于 dsDNA 抗体阴性者 $(P < 0.05)$ 。**结论** SLE 患者外周血中各种生化指标和自身抗体的异常为患者疾病诊断提供了一定的理论依据,其中 Anti-C1q 的异常表达更有助于对活动期 SLE 和 LN 的诊断。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 狼疮性肾炎; C1q 抗体; 抗核抗体; dsDNA 抗体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)07-0923-03

Changes of serum markers and expression of C1q antibody in 104 cases of systemic lupus erythematosus patients AN He-bing¹, DONG Yu-fei¹, YANG Jian-bao¹, CHEN Le², PANG Wei-hua¹, CHANG Yong-feng¹, YANG Jing-fang¹ (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Otolaryngology, Second Hospital Affiliated to Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075100, China)

【Abstract】 Objective To detect the changes of serum markers and C1q antibody (Anti-C1q) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and to discuss the clinical significance. **Methods** 104 cases of SLE patients (SLE group) and 100 cases of healthy people (normal control group) were selected as research objects. The serum levels of Anti-C1q, double-stranded DNA antibodies (dsDNA antibodies), some other related autoantibodies and biochemical markers of the two groups were detected, and the results were analyzed. **Results** Comparing with normal control group, TG level of SLE group was increased $[(3.89 \pm 0.65) \text{ mmol/L vs. } (1.12 \pm 0.48) \text{ mmol/L}, P < 0.05]$, HDL level was depressed $[(0.8 \pm 0.2) \text{ mmol/L vs. } (1.2 \pm 0.3) \text{ mmol/L}, P < 0.05]$, hs-CRP level was increased $[(5.5 \pm 1.4) \text{ mg/L vs. } (0.9 \pm 0.6) \text{ mg/L}, P < 0.05]$, C3 level was depressed $[(87.6 \pm 14.7) \text{ mg/L vs. } (128.2 \pm 20.3) \text{ mg/L}, P < 0.05]$, and C4 level was depressed $[(16.2 \pm 4.8) \text{ mg/L vs. } (29.1 \pm 7.4) \text{ mg/L}, P < 0.05]$. The serum Anti-C1q level of SLE group was significantly higher than that of normal control group $[(44 \pm 20) \text{ U/mL vs. } (6.5 \pm 1.8) \text{ U/mL}, P < 0.05]$. In SLE group, the serum Anti-C1q levels of patients with active SLE was significantly higher than that of patients with non-active SLE $(P < 0.05)$, which of lupus nephritis (LN) patients was significantly higher than that of non-lupus nephritis patients $(P < 0.05)$, and which of patients with positive dsDNA antibodies was significantly higher than that of patients with negative dsDNA antibodies $(P < 0.05)$. **Conclusion** The abnormal expression of Anti-C1q would help to diagnose active SLE and LN.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; C1q antibody; antinuclear antibody; dsDNA antibodies

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,主要影响女性,多见于 15~45 岁年龄段,男女比例约为 1:7.5,患者主要表现为免疫功能紊乱,病变累及肾脏等多个系统,临床转归较差^[1]。SLE 的发病机制迄今尚未完全阐明,可能的原因包

括环境因素和遗传易感基因等,血脂异常也参与其中^[2]。SLE 的临床表现多样,可累及肾脏、皮肤、关节、心脏、肺、血液,甚至脑,其中以肾脏最常见,当出现狼疮肾炎(LN)时,血清中人补体抗体 C1q 抗体(Anti-C1q)水平明显升高,尤其在活动期的患

者升高更为显著。有研究证实, Anti-C1q 与 SLE 的严重程度和 LN 密切相关^[3], 通过检测 SLE 患者的血清 Anti-C1q 水平, 可为 LN 的检出及复发诊断提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 8 月至 2014 年 8 月于本院进行诊治的 104 例 SLE 患者(SLE 组), 其中男 12 例, 女 92 例, 男女比约为 1 : 7. 7, 平均(37. 5±6. 3)岁(19~55 岁), 持续发病(4. 3±2. 8)年。并于相同时间段内选取 100 例健康体检者作为健康对照组, 其中男 12 例, 女 88 例, 男女比约为 1 : 7. 3, 平均(38. 2±6. 5)岁(19~57 岁)。SLE 诊断标准参照美国风湿病协会 1997 年修订的 SLE 诊断^[4], 根据系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)评分^[5], 结合临床及实验室检查结果将 SLE 患者分为活动期(SLEDAI≥4)和非活动期(SLEDAI<4), 活动期患者 60 例(女 57 例, 男 3 例), 平均 SLEDAI 评分为(13. 7±3. 5)分; 非活动期患者 44 例(女 35 例, 男 9 例), 平均 SLEDAI 评分为(2. 1±1. 4)分; 所有患者中 LN 患者 59 例, 低补体血症荨麻疹脉管炎综合征(HUVS)患者 5 例, 非 LN 患者 40 例; 所有患者中双链 DNA(dsDNA)抗体阳性者 66 例, dsDNA 抗体阴性者 38 例。

1.2 仪器与试剂 总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)及三酰甘油(TG)采用日立 7180 全自动生化分析仪进行检测, 所用试剂盒为四川迈克生物科技股份有限公司生产; 补体 C3 和 C4 用德国 DiaLab GmbH 公司生产的免疫透射比浊仪及其配套试剂盒进行测定; Anti-C1q 采用德国 ORGENTEC Diagnostika GmbH 公司生产的 Alegria 免疫全自动定量分析系统进行检测; 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用美国 PANOMICS L100 96 孔板化学发光仪进行测定, 所用试剂为上海酶联生物科技有限公司生产; 抗核抗体(ANA)和 dsD-

NA 抗体用德国欧蒙医学实验诊断股份公司生产的生物薄片和试剂进行检测, 用该公司生产的荧光显微镜进行阅片; 史密斯抗体(Sm 抗体)、核糖核酸蛋白抗体(nRNP 抗体)和核糖体 P 蛋白抗体(rRNP 抗体)检测所用仪器为 EUROBlotMaster44 欧蒙免疫印迹操作仪, 所用检测膜条为该公司配套试剂盒。

1.3 方法 所有研究对象均要求禁食 10~12 h, 次日清晨空腹抽取静脉血, 离心分离血清。TC、LDL、HDL 及 TG 检测采用终点法; 补体 C3 和 C4 检测采用免疫透射比浊法; Anti-C1q 测定采用间接酶联免疫反应; hs-CRP 检测采用化学发光法; ANA 和 dsDNA 抗体检测采用间接免疫荧光法, 其中 ANA 检测所用的生物薄片为二基质, 分别为 HEp-2 细胞和灵长类肝冰冻组织切片, dsDNA 抗体检测所用的生物薄片为绿蝇短膜虫; Sm 抗体、nRNP 抗体和 rRNP 抗体检测采用免疫印迹法。所有实验严格按照试剂说明书进行操作。

1.4 统计学处理 应用 SPSS15. 0 统计软件对所得数据进行统计学分析, 计数资料以百分率表示, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 计量资料采用 *t* 检验。以 *P*< 0. 05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各生化指标水平及抗体阳性率比较 SLE 组 TG 和 hs-CRP 水平明显高于健康对照组, HDL、C3 及 C4 水平则明显低于健康对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0. 05), 见表 1。SLE 组 ANA、dsDNA 抗体、Sm 抗体、nRNP 抗体、rRNP 抗体的阳性率分别为 97. 8%、63. 5%、34. 2%、35. 1%、21. 4%, 健康对照组各项抗体检测均为阴性。SLE 组的 ANA 检测结果显示有 6 种荧光模型, 分别是核颗粒型、核均质型、胞浆颗粒型、核仁型、核膜型和着丝点型, 其中以核颗粒型和核均质型为主。

表 1 SLE 组与健康对照组各项实验室指标检测结果对比($\bar{x} \pm s$)

指标	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)
SLE 组	5. 50±0. 60	3. 50±0. 50	0. 80±0. 20 *	3. 89±0. 65 *	5. 50±1. 40 *	5. 50±1. 40 *	16. 20±4. 80 *
健康对照组	4. 90±0. 70	2. 80±0. 50	1. 20±0. 30	1. 12±0. 48	0. 90±0. 60	128. 20±20. 30	29. 10±7. 40

注:与健康对照组比较, * *P*<0. 05。

2.2 不同组别 Anti-C1q 水平比较 健康对照组的 Anti-C1q 水平[(6. 5±1. 8)U/mL]均在正常范围, SLE 组的 Anti-C1q 水平为(44±20)U/mL, 明显高于健康对照组, 差异有统计学意义(*P*<0. 05)。SLE 组中, 活动期患者的 Anti-C1q 水平为(68±24)U/mL, 非活动期患者的 Anti-C1q 水平为(22±8)U/mL, 差异均有统计学意义(*P*<0. 05); LN 患者、HUVS 患者、非 LN 患者的 Anti-C1q 水平分别为(71±23)、(57±18)、(18±7)U/mL, LN 患者和 HUVS 患者的 Anti-C1q 水平都高于非 LN 患者, 差异有统计学意义(*P*<0. 05), LN 患者和 HUVS 患者之间差异无统计学意义(*P*>0. 05); dsDNA 抗体阳性者的 Anti-C1q 水平[(55±17)U/mL]高于 dsDNA 抗体阴性者[(24±12)U/mL], 差异具有统计学意义(*P*<0. 05)。

3 讨论

SLE 是自身免疫性疾病, 其中 B 淋巴细胞过度增生活化,

产生大量自身抗体及形成免疫复合物是 SLE 发病机制中的关键环节, 该病可累及全身多个器官和组织, 可导致患者心血管疾病的发病率和病死率增加^[6]。肾脏是 SLE 最常受累的器官, 肾脏的受损程度是影响 SLE 疗效及预后的一个非常重要的因素, 学者们一直在研究某些血清学指标与 LN 的关系。Agnello 等^[7]在 SLE 患者血清中发现一种能够与 C1q 结合的小分子反应物, 后来其他研究者证实这是一种针对 C1q 胶原样区的 IgG 型自身抗体, 尤其在活动性 LN 中, SLE 患者血清中 Anti-C1q 水平很高。有研究显示, Anti-C1q 与 SLE 的严重程度及 LN 密切相关^[3], Anti-C1q 的作用机制为 SLE 患者长期处于炎症状态, 会出现大量免疫复合物及凋亡细胞, 补体 C1q 与之结合后形成新的抗原表位, 诱导 B 淋巴细胞产生 Anti-C1q, Anti-C1q 与复合物结合将进一步增强补体激活, 加剧组织炎症及肾损伤。

与健康对照组比较, SLE 患者的 TC 和 LDL 水平略高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), TG 水平则明显高于健康对照组 ($P < 0.05$), HDL 水平明显低于健康对照组 ($P < 0.05$), 说明 SLE 与脂类代谢在一定程度上是密切相关的, 相关文献也有类似报道^[8], 但是 SLE 患者血清中脂类代谢的异常是否与患者进行激素治疗有关, 需进一步深入研究。本研究中, SLE 患者血清中 hs-CRP 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.05$), 有研究发现 66% 的 SLE 患者有认知功能障碍^[9], 而 hs-CRP 水平与认知功能障碍密切相关^[10], 推测原因可能是 hs-CRP 对脑血管和神经细胞起直接或间接的毒性作用, 这些发现为临床判断认知功能障碍提供了实验依据, 成为目前的研究热点, 但其确切发生机制尚有争论, 需要进一步深入研究。SLE 患者血清补体 C3、C4 水平明显低于健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。已经肯定的是血清中补体 C3、C4 水平的降低, 有助于 SLE 的诊断, 并提示患者可能正处于活动期^[11]。通过对 SLE 患者的一些自身抗体 (ANA、dsDNA 抗体、Sm 抗体、nRNP 抗体、rRNP 抗体) 的检测分析, 发现只有对包括这些抗体在内的更多自身抗体进行联合测定, 才能提高 SLE 的检出率。

健康对照组的 Anti-C1q 水平均在正常范围, SLE 患者的 Anti-C1q 水平远高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。活动期 SLE 患者的 Anti-C1q 水平明显高于非活动期患者 ($P < 0.05$), LN 患者明显高于非 LN 患者 ($P < 0.05$), dsDNA 抗体阳性者 Anti-C1q 水平明显高于 dsDNA 抗体阴性者 ($P < 0.05$)。大量的动物实验证实, Anti-C1q 是 SLE 的重要标志物^[12]。本研究结果表明, SLE 患者活动期 Anti-C1q 水平明显升高, 同时 Anti-C1q 对判断 SLE 脏器损害, 尤其在 LN 的诊断中具有较为重要的意义, 可能是由于 SLE 病情活动时 C1q 与 Anti-C1q 结合形成免疫复合物, 从而促进免疫吞噬及局部炎性介质释放, 增加了局部免疫复合物的形成与释放, 在肾脏代谢过程中, 大量未代谢的免疫复合物在肾脏长期积累, 从而导致肾组织损伤^[13]。dsDNA 抗体是 SLE 的特异性标志, 又是疾病活动度和 LN 的指标, dsDNA 抗体阳性提示 SLE 处于活动期或 LN 复发, 而 Anti-C1q 在 SLE 活动前和 LN 复发前就会显著升高, 在活动期和 LN 复发期升高更为明显^[14]。

综上所述, SLE 可引发多系统疾病, 尤其以肾脏最为常见, 肾脏的受损程度是影响 SLE 疗效及预后的一个非常重要的因素, LN 是 SLE 的主要并发症和主要死亡原因。笔者认为对 SLE 患者进行定期的 Anti-C1q 和 dsDNA 抗体检测, 有助于为患者的早期肾损伤及 LN 的复发提供一定的诊断依据, 尤其 Anti-C1q 可以对临床检测 LN 的治疗效果及预后判断提供很好的理论依据, 是一个能够反映 SLE 病情变化, 具有较高实用价值的血清学指标。

参考文献

[1] Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment[J]. Lancet, 2013, 382(9894): 809-818.

[2] Frieri M. Mechanisms of disease for the clinician: systemic lupus erythematosus[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 110(4): 228-232.

[3] Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, et al. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(1): 187-188.

[4] Raja R, Chapman PT, O'Donnell JL, et al. Comparison of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism and the 1987 American Rheumatism Association classification criteria for rheumatoid arthritis in an early arthritis cohort in New Zealand[J]. J Rheumatol, 2012, 39(11): 2098-2103.

[5] Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index-50 website[J]. J Rheumatol, 2013, 40(5): 733.

[6] Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(5): 597-605.

[7] Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, et al. C1q precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types[J]. J Exp Med, 1971, 134(3): 228-241.

[8] 王丽英, 张葳. 系统性红斑狼疮与脂代谢异常[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 8(8): 496-499.

[9] Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus[J]. J Nerv Ment Dis, 1986, 174(6): 357-364.

[10] Danner M, Kasl SV, Abramson JL, et al. Association between depression and elevated C-reactive protein[J]. Psychosom Med, 2003, 65(3): 347-356.

[11] 叶任高. 内科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 909-915.

[12] Frémeaux-Bacchi V, Weiss L, Demouchy C, et al. Autoantibodies to the collagen-like region of elg are strongly associated with classical pathway-mediated hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 1996, 5(3): 216-220.

[13] Chen PC, Wang GR, Liu MF, et al. Correlation between the renal C1q deposition and serum anti-C1q antibody: a potential role of anti-C1q antibody in lupus nephritis[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2002, 20(4): 223-227.

[14] Coremans IEM, Spronk PE, Bootsma H, et al. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus[J]. Am J Kidney Dis, 1995, 26(4): 595-601.