

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.05.044

补体 C1q 在诊断狼疮性肾炎中的研究进展*

张亚梅,刘运双 综述,俸家富[△] 审校

四川省绵阳市中心医院检验科,四川绵阳 621000

关键词:补体 C1q; 狼疮性肾炎; 系统性红斑狼疮; 发病机制; 诊断**中图分类号:**R446.6**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2020)05-0705-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一种复杂的自身免疫性疾病,涉及全身多个系统,可引起多组织和器官的损伤。不同 SLE 患者的疾病表型和严重程度均存在显著差异。狼疮性肾炎(LN)是 SLE 患者最严重的并发症之一,有多达 20% 的 SLE 患者在肾损伤约 10 年后发展为终末期肾病^[1],给公共卫生带来巨大的负担。肾脏的早期损伤可能与活动性炎症有关,而晚期的不可逆性损伤通常可归因于药物的不良反应,尤其是长期皮质类固醇类药物的使用^[2]。肾脏组织活检是 LN 诊断和指导治疗方案的金标准,但其对受检者一般状态要求较高,不能连续进行,且所获得的标本局限,无法反映患者整个肾脏的病理状态^[3],再加上其为有创性操作,患者的依从性不高。因此,理想的生物标志物对于 LN 的预测、早期诊断和治疗是非常重要的。目前,已有超过 45 种标志物被相继发现,包括自身抗体、细胞因子、趋化因子、生长因子及其可溶性受体、黏附分子相关的蛋白质分子、mRNA 和微小 RNA,以及活化的内皮、上皮等^[4],但以上指标几乎均未被纳入常规临床应用。

随着研究的深入,作为固有免疫重要组成部分的补体系统在 LN 发病中的作用也被逐渐认识。补体系统具有介导炎症、裂解细胞、调节免疫反应和调节吞噬作用等生物功能。补体 C1q 是补体经典途径的重要组成部分,能识别并启动补体活化的经典途径,并可组织的非特异性免疫与先天免疫联系起来,参与调节体内免疫复合物的清除^[5]。本文对补体 C1q 的致病机制、检测方法及其在诊断 LN 中的应用现状进行综述,旨在为临床应用提供参考。

1 补体 C1q 的生物学特性

作为补体 C1 的重要组成部分之一,补体 C1q 具有最大的分子结构,相对分子质量约为 410 000,是一种由 18 个多肽链组成的糖蛋白^[6]。C1q 分子结构中含有 6 个异三聚体胶原蛋白样三螺旋,在其 N-末端的中段部分结合形成原纤维状结构,然后在弯曲处发

散,在胶原蛋白样区域的中段处形成 6 个单独的“茎”,每个“茎”终止于 C-末端异源三聚体球状结构域^[7],该球状结构域是肿瘤坏死因子受体超家族的成员之一,可以结合多种自身和非自身配体^[8]。补体 C1q 的 6 个球状结构域的主要靶标是免疫复合物中存在的多个 Fc 区,包括免疫球蛋白(Ig)G 和 IgM 抗体。

与主要由肝脏衍生的大多数其他补体蛋白不同,补体 C1q 主要由巨噬细胞合成。有报道称,在健康人血清中,补体 C1q 的水平约为 80 μg/mL,随着年龄的增长,其水平有所上升,在 60~81 岁的人群中可达 161 μg/mL^[9],但在中国人群中补体 C1q 的水平变化还有待进一步研究。

2 补体 C1q 在 LN 发病机制中的作用

许多自身免疫性疾病的发病机制中都有补体系统的参与,但其确切作用尚不明确。一方面,早期经典途径补体成分的遗传缺陷使 SLE 患者成为易感群体;另一方面,补体激活免疫复合物(IC)也是促进组织损伤的成分之一。因此,补体系统在任何一个方向上的不平衡及经典途径和替代途径的各自作用均可对疾病产生复杂的影响。

目前广泛认为补体在 SLE,尤其是 LN 的发病机制中具有“双刃剑”作用^[10-11]。当补体 C1 中的 C1q 以高亲和力结合 IC 中 IgM 或 IgG 的 Fc 部分时,经典途径将被激活以促进病原体的清除,但同时也造成了组织破坏。另外,补体 C1q 与其靶标的结合触发其构象变化和 C1r 的激活,随后又激活 C1s^[12]。活化的 C1 作用于 C4 形成 C4b2a,C4b2a 作为 C3 的转化酶又激活 C3,从而激活旁路途径。而患者机体中免疫功能失调导致免疫复合物数量过多,致使 C1q 等补体被快速活化,进而增加抗 C1q 抗体的合成,引起大量免疫复合物沉积,导致肾组织损伤。

另一方面,补体 C1q 还可促进在免疫耐受中起重要作用的凋亡细胞的清除。但补体 C1q 的数量下降

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB755400);四川省科技厅支撑项目(2015SZ0117)。

[△] 通信作者,E-mail:jiafufeng@aliyun.com。

或者功能障碍时,均无法正常发挥对凋亡细胞的清除作用^[13]。造成这种现象的主要原因包括:补体 C1q 可能会影响树突状细胞(DC)对凋亡细胞的吞噬作用。补体 C1q 可通过凋亡细胞表面的 C1q 受体促进吞噬作用,并且经补体 C1q 调理后的凋亡细胞可能会更有效地被未成熟树突状细胞(iDC)摄取,但其并不会在体内引起激烈的炎症反应,这将有助于维持自身免疫耐受;其次,补体 C1q 也可能对 DC 的分化和成熟有影响。此外,补体 C1q 还具有诱导 DC 成熟的作用,经其处理后的 DC 可通过分泌特异性细胞因子诱导 Th1 细胞应答。

3 补体 C1q 检测方法学的研究进展

1963年,LEPOW等人通过离子交换色谱法从离子交换柱的洗脱位置定义了补体 C1 的 3 个子组分: C1q、C1r 和 C1s。1971年,1项使用补体 C1q 的沉淀素反应(凝胶扩散方法)来检测 SLE 患者血清中未知免疫复合物的实验证实了补体 C1q 自身抗体的存在。为了抑制免疫复合物的低亲和力结合,有研究第一次在检测方法中使用了高离子强度缓冲液^[14],随后又用补体 C1q 胶原蛋白区域的固相分析进行了替代。2007年首次引入了检测人补体 C1q 球状结构域自身抗体的检测方法^[15]。目前最常用的检测方法有单向免疫扩散法,酶联免疫吸附试验(ELISA)及免疫散射、透射比浊法等。单向免疫扩散法的影响因素较多,因此临床应用较少;ELISA 多采用双抗体夹心法间接检测补体 C1q 抗原或者用间接 ELISA 检测抗体。有报道显示,采用 ELISA 的商业试剂盒检测出的结果与临床之间存在良好的相关性^[16],但循环免疫复合物可能会对该方法带来一定的干扰。目前,免疫散射、透射比浊法可利用血清中补体 C1q 抗原与加入的特异性抗体反应形成不溶性免疫复合物,从而引起光强度的变化,直接定量检测补体 C1q 水平,该方法具有简单、快捷的优点,并且可应用于全自动生化分析仪。高玲等^[17]对运用免疫比浊法的商业化试剂盒的检测性能进行了评价,结果显示其在线性、正确度和携带污染率等方面均达到《定量临床检验方法的初步评价批准指南》第 2 版(EP10-A2)中的标准,满足临床检测要求。

4 补体 C1q 在 LN 诊断中的临床应用进展

有研究发现,抗 C1q 抗体水平可以在一定程度上反映 LN 患者的肾损伤状态,并预测患者的疾病活动程度。补体 C1q 诱导机体产生抗 C1q 抗体,肾组织中的基底膜结构在抗 C1q 抗体的作用下与补体 C1q 结合,生成的免疫复合物不断沉积到基底膜上,加重组织损伤。目前补体 C1q 在 LN 诊断中的作用可大致归纳为以下 3 个方面。

4.1 用于预测肾脏病变的风险 LN 患者血清抗 C1q 抗体阳性率约为 40.00%,明显高于未患 LN 的 SLE 患者(21.67%),且该抗体在 SLE 患者肾脏病变之前已出现高表达现象^[18],因此研究者考虑是否能够通过该指标的变化提前预测患者的肾脏病变风险。在另 1 项临床研究中,LN 患者抗 C1q 抗体的表达显著高于其他人群,而补体 C3 的表达则较其他人群显著降低^[19]。TAN 等^[20]的临床研究表明,LN 患者的血清补体 C1q 水平显著低于单纯 SLE 患者和健康个体。

4.2 用于判断 LN 的活动度 有研究表明,补体 C1q 的表达水平与 LN 的活动有一定关系^[21]。CHI 等^[22]的临床研究发现,LN 患者的血清补体 C1q 水平明显低于未合并 LN 患者,且低于非活动性 SLE 患者。赵笑梅等^[23]的调查发现,20 例 LN、SLE 患者的补体 C1q 水平较其他肾炎及其他自身免疫性疾病患者显著降低,且处于 SLE 活动期患者的补体 C1q 水平低于稳定期 SLE 患者,考虑可通过监测补体 C1q 的水平变化来监测患者的病情变化情况。

4.3 用于 LN 的肾脏损伤程度判断及诊断 ALSU-WAIDA 等^[24]的研究指出,补体 C1q 与 LN 患者的肾脏损害程度有关。BASSI 等^[25]的研究指出,通过检测机体抗 C1q 抗体与穿孔素 3 抗体的比值能够判断 LN 患者的病情严重程度,且病情严重程度与该比值呈正相关。既往研究表明,应用抗 C1q 抗体诊断 LN 的特异度为 70%~92%,而灵敏度为 44%~100%,阴性预测值为 100%^[26]。赵俊芳等^[27]研究发现,LN 患者的外周血中抗 C1q 抗体和 OX40mRNA 的表达反映了患者的疾病活动性,其在 LN 诊断中的灵敏度约为 93.3%,特异度约为 73.3%。

5 小 结

综上所述,血清中补体 C1q 和抗 C1q 抗体的水平在预测 SLE 患者的肾功能损伤、评估 LN 患者的病情变化、早期诊断 LN 及 SLE 的鉴别诊断中都有一定应用价值。此外,补体 C1q 及其抗体的检测方法简单、易操作,可在实验室中实现标准化检测,这为其日后的广泛使用提供了条件。在今后的研究中,可进一步增加样本量,研究补体 C1q 与其他指标联合在 LN 的诊断及与其他疾病的鉴别诊断中的应用价值,研究的标本类型还可以扩大到尿液、体液甚至组织等,从而进一步探索补体 C1q 的应用价值。

参考文献

- [1] MAROZ N, SEGAL M S. Lupus nephritis and end-stage kidney disease[J]. Am J Med Sci, 2013, 346(4): 319-323.
- [2] YAP D Y, YUNG S, CHAN T M. Lupus nephritis: An

- update on treatments and pathogenesis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(Suppl 4):80-83.
- [3] HSIEH S C, TSAI C Y, YU C L. Potential serum and urine biomarkers in patients with lupus nephritis and the unsolved problems[J]. *Open Access Rheumatol*, 2016, 8: 81-91.
- [4] DANIEL J B, MICHAEL M, SUSHRUT S W, et al. Biomarkers of lupus nephritis histology and flare: deciphering the relevant amidst the noise[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(1):i71-i79.
- [5] CAZANDER G, JUKEMA G N, NIBBERING P H. Complement activation and inhibition in wound healing[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012:534291.
- [6] REID K B M. Complement component C1q: historical perspective of a functionally versatile, and structurally unusual, serum protein[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:764-770.
- [7] MORTENSEN S A, SANDER B, JENSEN R K, et al. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(5):986-991.
- [8] GHAI R, WATERS P, ROUENIA L T, et al. C1q and its growing family[J]. *Immunobiology*, 2007, 212:253-266.
- [9] WATANABE S, SATO K, HASEGAWA N, et al. Serum C1q as a novel biomarker of sarcopenia in older adults[J]. *FASEB J*, 2015, 29(3):1003-1010.
- [10] BAO L, CUNNINGHAM P N, QUIGG R J. Complement in lupus nephritis: new perspectives[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2015, 1(2):91-99.
- [11] MIZUNO M, SUZUKI Y, ITO Y. Complement regulation and kidney diseases: recent knowledge of the double-edged roles of complement activation in nephrology[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(1):3-14.
- [12] BAJIC G, DEGN S E, THIEL S, et al. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases[J]. *EMBO J*, 2015, 34(22):2735-2757.
- [13] TACNET-DELORME P, GABILLET J, CHATFIELD S, et al. Proteinase 3 interferes with C1q-mediated clearance of apoptotic cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:818-825.
- [14] KOHRO-KAWATA J, WENER M H, MANNIK M. The effect of high salt concentration on detection of serum immune complexes and autoantibodies to C1q in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(1):84-89.
- [15] TSACHEVA I, RADANOVA M, TODOROVA N, et al. Detection of autoantibodies against the globular domain of human C1q in the sera of systemic lupus erythematosus patients[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(8):2147-2151.
- [16] LISO F, MATINATO C, NOVEMBRINO C. Value of a commercial kit for detecting anti-C1q autoantibodies and correlation with immunological and clinical activity of lupus nephritis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(11): 1771-1777.
- [17] 高玲, 冯品宁, 姚真荣, 等. 补体分子 C1q 免疫透射比浊法的方法学评价[J]. *热带医学杂志*, 2013, 13(2):192-195.
- [18] 尹芳蕊, 庞春艳, 吕凤凤, 等. 抗核小体抗体、抗 C1q 抗体和抗双链 DNA 抗体在狼疮肾炎诊断中的意义[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(4):757-761.
- [19] BOCK M, HEIJNEN I, TRENDELENBURG M. Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123572.
- [20] 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(1):63-67.
- [21] 史清梅, 张成磊, 孟繁君, 等. 血清补体 C1q 与 SLE 病情活动的相关性及其在狼疮肾炎诊断中的价值研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2018, 40(2):127-129.
- [22] CHI S, YU Y, SHI J, et al. Antibodies against C1q are a valuable serological marker for identification of systemic lupus erythematosus patients with active lupus nephritis [J]. *Dis Markers* 2015, 2015:450351.
- [23] 赵笑梅, 李桂兰. 补体 C1q 在系统性红斑狼疮及狼疮肾炎诊断监测应用研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(12): 139-140.
- [24] ALSUWAIDA A, HUSAIN S, AI GHONAIM M, et al. Prognostic significance of C1q deposition in serial biopsies for predicating the long-term outcome in patients with proliferative lupus nephritis [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27(2):305-311.
- [25] BASSI N, DEL P D, GHIRARDELLO A, et al. PTX3, anti-PTX3, and anti-C1q autoantibodies in lupus glomerulonephritis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015, 49(2): 217-226.
- [26] GENSOUS N, MARTI A, BARNETCHE T, et al. Predictive biological markers of systemic lupus erythematosus flares: a systematic literature review[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):238-241.
- [27] 赵俊芳, 李桂珍, 陈雪雯. 狼疮性肾炎患者外周血 OX40 mRNA/OX40L mRNA 及抗 C1q 抗体的检测及其诊断效能评价[J]. *检验医学*, 2016, 31(10):889-893.