

## 血清抗 C1q 抗体在系统性红斑狼疮患者中的临床价值

张铭明 张锐 肖会 徐建华

**摘要** 目的 探讨血清抗 C1q 抗体在系统性红斑狼疮 (SLE) 患者狼疮肾炎 (LN) 以及疾病活动中的临床价值。方法 采用 ELISA 法检测 102 例 SLE 患者以及 35 例正常对照组血清中抗 C1q 抗体水平, 比较分析其与 SLE 病情活动指数 (SLEDAI) 评分、疾病活动性指标抗双链 DNA (ds-DNA) 抗体、补体 C3、C4 水平、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 以及肾脏损害指标 24 h 尿蛋白定量 (24 h UPQ)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 的相关性, 以及通过联合检测抗 ds-DNA 抗体以及抗核小体抗体 (AnuA) 判断其在 SLE 中的临床价值。结果 总体 SLE 患者抗 C1q 抗体敏感性为 55.9% 特异性为 94.3%, 在 SLE 中其抗体水平显著高于正常对照组, 其中疾病活动 LN 组、疾病稳定 LN 组和疾病活动非 LN 组抗 C1q 抗体水平明显高于疾病稳定非 LN 组水平, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 而疾病稳定 LN 组、疾病活动 LN 组与疾病活动非 LN 组之间比较, 差异无统计学意义。在疾病活动期中, 抗 C1q 抗体水平与 SLEDAI 评分、ds-DNA、hs-CRP 呈正相关性 ( $P < 0.05$ ) 与 C4 呈负相关性 ( $P < 0.05$ ), C3 和 24 h UPQ 仅在疾病活动 LN 组中呈相关性; 在疾病稳定期中, 抗 C1q 抗体水平只有在疾病活动和疾病稳定 LN 组中与 24 h UPQ 呈正相关性, 与 C3、C4 呈负相关性。联合检测抗 ds-DNA 抗体、AnuA、抗 C1q 抗体显著提高稳定期 LN 的诊断价值。结论 抗 C1q 抗体对 SLE 的诊断和 LN 判断有重要临床价值, 抗 C1q 抗体参与了 SLE 肾脏损害的发病机制, 联合检测抗 ds-DNA 抗体、AnuA、抗 C1q 抗体有助于 SLE 稳定期肾脏损害的诊断。

**关键词** 系统性红斑狼疮; 抗 C1q 抗体; 狼疮性肾炎

中图分类号 R 593.241; R 593.242

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)06-0900-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.06.027

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种与遗传、内分泌异常、免疫紊乱等因素有关的, 累及多系统多器官, 病程迁延反复, 临床表现复杂以产生许多自身抗体及大量免疫复合物沉积

为特征的自身免疫性疾病。在目前的临床实验过程中, 有一些特异的自身抗体和炎症指标被认为与 SLE 的疾病活动以及肾脏损害的发生密切相关, 但其敏感性和特异性较低, 临床价值不是很显著。因此寻找一种针对 SLE 疾病活动状态和其肾脏受累关系密切的诊断指标对 SLE 的诊断及治疗具有重要临床意义。近年来发现, 抗补体成分 C1q 胶原样部分抗体在疾病活动的 SLE 尤其在肾脏损害的诊断方面具有十分重要价值<sup>[1-2]</sup>。该研究拟通过检测 SLE 患者血清中抗 C1q 抗体及一些相关的实验室指标进一步探讨其在 SLE 疾病活动状态和肾脏损害时的表达水平, 揭示其在狼疮病情活动及狼疮肾炎 (lupus nephritis, LN) 诊断中的价值。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集 2013 年 12 月 ~ 2015 年 4 月安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科住院 SLE 患者 102 例, 其中男 12 例, 女 90 例, 18 ~ 67 ( $37 \pm 13$ ) 岁, 病程 6 ~ 60 ( $34.5 \pm 15.8$ ) 月。SLE 患者均符合 1997 年美国风湿病学会 (ACR) 的诊断标准<sup>[3]</sup>, 其中活动期 SLE 患者 58 例, 包括活动性 LN 患者 30 例, 活动性非 LN 患者 28 例; 稳定期 SLE 患者 44 例, 包括稳定期 LN 患者 23 例, 稳定期非 LN 患者 21 例。SLE 病情活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 积分  $\geq 10$  为 SLE 疾病活动期,  $< 4$  为 SLE 疾病稳定期; LN 的诊断为在排除各种原发性、继发性肾脏疾病后, 符合以下 3 个条件中的至少 1 条标准: ① 24 h 尿蛋白定量 (24 h UPQ)  $\geq 0.5$  g, 或连续两次蛋白尿  $\geq 3+$ ; ② 存在颗粒管型、红细胞等各种疾病状态的管型尿; ③ 肾脏损害, 功能异常。35 例正常对照组来自安徽医科大学第一附属医院健康体检中心, 年龄、性别与 SLE 患者相匹配, 且无自身免疫性疾病家族史者。

**1.2 主要试剂与仪器** 抗 C1q 抗体 ELISA 定量检测试剂由德国 ORGENTEC 诊断公司提供, 抗 ds-DNA 抗体 (anti-double-stranded DNA antibodies) 以及抗核小体抗体 (anti-nucleosome antibodies, AnuA) 试剂盒分别由上海科新生物公司和德国 IMMUTEC 公司提

2017-02-05 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81302587)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230022

作者简介: 张铭明, 男, 硕士, 主管技师;

徐建华, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-

mail: xujianhua86@aliyun.com

供。RaytoRT3100 洗板机购自深圳雷杜公司;TE-CAN sunrise 酶标仪购自奥地利 TECAN 公司。

**1.3 标本的采集与检测** 抽取 SLE 患者及正常对照组静脉血约 3 ml, 3 500 r/min 离心 5 min, 分离血清, -20 °C 保存。抗 ds-DNA 抗体、抗 C1q 抗体采用双抗体夹心 ELISA 法检测, 按步骤操作结束, 利用测定波长为 450 nm, 参考波长为 620 nm 的酶标仪测定吸光度。抗 C1q 抗体单位为 RU/ml, 以 > 10 RU/ml 为样品阳性, 抗 ds-DNA 抗体单位为 IU/L, 以 > 100 IU/L 为样品阳性, AnuA 采用线性 Western blot 法, 当膜条完全干燥后, 由扫描仪扫描后, 抗体显示条带颜色深于指控带判为阳性。补体 C3、C4 水平、超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-Reactive protein, hs-CRP)、24 h 尿蛋白定量 (24-hour urinary protein quantity, 24 h UPQ)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿素 (urea nitrogen, BUN) 由安徽医科大学第一附属医院检验科生化室提供。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 相关性分析采用 Pearson 线性相关性分析, 多组间均数比较采用方差分析; 两组率比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清中抗 C1q 抗体水平** 总体 SLE 患者抗 C1q 抗体水平高于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 除疾病稳定非 LN 组外, 各组 SLE 患者抗 C1q 抗体水平均高于正常对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。在 SLE 患者组间, 疾病活动 LN 组、疾病稳定 LN 组和疾病活动非 LN 组抗 C1q 抗体水平明显高于疾病稳定非 LN 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 而疾病稳定 LN 组、疾病活动 LN 组之间比较, 差异无统计学意义。见表 1。

表 1 各组血清中抗 C1q 抗体水平 (RU/ml  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	抗 C1q 抗体	F 值
SLE 患者	102	15.45 ± 16.41 **	12.140
疾病活动 LN 组	30	26.47 ± 22.16 ***#	21.038
疾病稳定 LN 组	23	20.22 ± 14.96 ***#	14.789
疾病活动非 LN 组	28	19.18 ± 15.71 ***#	13.750
疾病稳定非 LN 组	21	6.24 ± 5.52	0.810
正常对照	35	5.43 ± 3.18	-

与正常对照组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与疾病稳定非 LN 组比较: #  $P < 0.01$

**2.2 SLE 患者抗 C1q 抗体水平与各临床指标相关性分析** 在疾病活动期中, 抗 C1q 抗体水平与 SLEDAI 评分、抗 ds-DNA 抗体、hs-CRP 呈正相关性 ( $P < 0.05$ ), 与 C4 呈负相关性 ( $P < 0.05$ ), C3 仅在疾病活动 LN 中与抗 C1q 抗体水平呈负相关性, 24 h UPQ 仅在疾病活动 LN 中与抗 C1q 抗体水平呈正相关性; 在疾病稳定期中, 抗 C1q 抗体水平只有在疾病活动和疾病稳定 LN 组中与 24 h UPQ 呈正相关性, 与 C3、C4 呈负相关性。在疾病稳定非 LN 中, 抗 C1q 抗体水平与各指标无相关性。见表 2。

**2.3 抗 ds-DNA 抗体、AnuA 和抗 C1q 抗体 3 种特异性抗体联合检测在 SLE 各组中的敏感性及其诊断价值** 在疾病稳定 LN 组中, 检测抗 ds-DNA 抗体、AnuA 和抗 C1q 抗体明显提高其敏感性, 与联合检测抗 ds-DNA 抗体和 AnuA 相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。而在 SLE 其他组中, 联合检测抗 ds-DNA 抗体和 AnuA 以及联合检测抗 ds-DNA 抗体、AnuA 和抗 C1q 抗体差异无统计学意义。见表 3。

## 3 讨论

SLE 是一种典型的非器官特异性的以体内存在有多种自身抗体, 形成循环免疫复合物, 产生多系统、多脏器损害为特征性的自身免疫性结缔组织病。目前认为这些抗体来源于凋亡细胞降解产物, 通过

表 2 SLE 患者抗 C1q 抗体水平与各临床指标相关性分析

项目	SLE 疾病活动				SLE 疾病稳定			
	LN		非 LN		LN		非 LN	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
SLEDAI	0.752	<0.001	0.622	<0.001	-0.140	0.530	0.430	0.050
抗 ds-DNA 抗体	0.522	<0.001	0.699	<0.001	0.360	0.090	-0.120	0.600
C3	-0.407	0.026	-0.358	0.062	-0.529	0.009	-0.373	0.096
C4	-0.445	0.014	-0.382	0.045	-0.476	0.022	-0.188	0.415
24 h UPQ	0.495	0.010	0.021	0.916	0.409	0.034	0.152	0.512
hs-CRP	0.507	0.010	0.477	0.010	0.327	0.128	0.253	0.270
Cr	0.022	0.908	-0.125	0.526	-0.198	0.366	-0.079	0.732
BUN	-0.270	0.150	-0.10	0.600	-0.400	0.060	0.110	0.630

表3 抗 ds-DNA 抗体、AnuA、和抗 C1q 抗体联合检测在 SLE 各组中的敏感性及诊断价值 [n (%) ]

项目	抗 ds-DNA	C1q + ds-DNA	$\chi^2$ 值	P 值
	抗体 + AnuA	抗体 + AnuA		
疾病活动 LN 组			0.162	0.688
阳性	26(86.7)	27(90.0)		
阴性	4(13.3)	3(10.0)		
疾病稳定 LN 组			8.846	0.003
阳性	8(34.7)	18(78.3)		
阴性	15(65.2)	5(21.7)		
疾病活动非 LN 组			0.113	0.737
阳性	22(78.6)	23(82.1)		
阴性	6(21.4)	5(17.9)		
疾病稳定非 LN 组			0.292	1.109
阳性	4(19.0)	7(33.3)		
阴性	17(81.0)	14(66.7)		

经典途径产生的补体系统在清除凋亡细胞中发挥重要功能。固有免疫补体经典途径中起启动因子补体 1 (C1) 中的核心成分 C1q 可以和抗原抗体免疫复合物结合, 激活并启动补体经典途径, 当其基因缺陷时会导致很多自身免疫性疾病。

本研究显示 SLE 患者抗 C1q 抗体水平在 SLE 患者血清中异常升高, 尤其在 SLE LN 中更明显。可能是由于在 SLE LN 患者中由于大量补体的激活, 产生 C1q 分子明显增多, 导致 C1q 的抗原决定簇胶原样区暴露, 从而形成相应的 IgG 型自身抗体即抗 C1q 抗体。抗 C1q 抗体与 C1q 分子抗原决定簇胶原样区结合, 使免疫复合物清除障碍, 刺激机体免疫系统产生更多抗体, 而导致疾病活动, 引起肾脏损伤。

目前研究<sup>[4-6]</sup>表明血清中 C1q 水平的降低及抗 C1q 抗体水平的升高与 SLE 的肾脏损害以及病情活动之间密切相关, 抗 C1q 抗体可能成为 LN 诊断、活动性评价及肾损害预警更特异的工具。本研究结果显示在疾病活动期中, 抗 C1q 抗体水平与 SLEDAI 评分、抗 ds-DNA 抗体、hs-CRP、C3、C4、24 h UPQ 都具有很好的相关性。这都提示抗 C1q 抗体在 LN 发病机制中的作用, 也提示抗 C1q 抗体促进细胞凋亡、抑制凋亡细胞清除, 致使某些蛋白产物在肾脏沉积, 导致炎症发生, 而炎症进一步促进组织损伤。肾小球补体 C1q 沉积的强度与免疫球蛋白 IgG 复合物量的多少及沉积部位相关, 这种免疫复合物成分至今没研究清楚, 抗 ds-DNA 抗体可能是其成分之一<sup>[7]</sup>, 最近研究<sup>[8-10]</sup>表明抗 CRP 抗体、抗 PTX3 抗体以及干扰素诱导蛋白 10 (IP-10) 与 LN 的疾病活动以及组织病理学活动相关, 能够诱导肾小球免疫

复合物的沉积并导致肾炎的发生。针对 SLE 的两个评分标准: SLEDAI 评分和 ECLAM 评分, 抗 C1q 抗体与 SLEDAI 相关性更好, 而且 SLEDAI 评分对肾脏损伤及疾病活动的评价更有优势, 因此抗 C1q 抗体水平对 LN 的诊断作用更大。抗 C1q 抗体不仅对 SLE 的肾损伤有很好的相关性, 对 SLE 的皮肤损伤也有很好的诊断价值, 荨麻疹性血管炎 (HUVS) 有 7% ~ 8% 可以发展为 SLE, SLE 患者中有大约 50% 存在 HUVS, 而对于抗 C1q 抗体阳性的 SLE 患者几乎都存在 HUVS<sup>[11]</sup>。因此抗 C1q 抗体可以作为 SLE 患者随访的标志物, 但不仅限于 LN 患者<sup>[12]</sup>。

核小体是染色体的基本结构单位, 在 SLE 患者中, 凋亡细胞加速产生核小体, 当免疫系统异常不能有效清除后, 诱导抗 ds-DNA 抗体和组蛋白抗体的产生, 在鼠模型中, 抗 ds-DNA 抗体能够诱导肾小球免疫复合物的沉积并导致肾炎的发生, Harles et al<sup>[13]</sup>认为抗 ds-DNA 抗体和 AnuA 与 LN 的活动性有关, 是 LN 独立的危险因素。目前抗 ds-DNA 抗体和 AnuA 是对 SLE 诊断特异性较强的两种自身抗体, 尤其对于活动性 SLE 具有重要价值, 是作为评价 SLE 疾病活动的可靠指标。但在疾病稳定期中, 敏感性较低。本研究中, 当联合抗 C1q 抗体检测后, 尤其在稳定期 LN 患者中, 敏感性显著提高。说明抗 C1q 抗体与 SLE 肾损害相关, 是 LN 较为敏感和特异的自身抗体, 尤其在 AnuA 和抗 ds-DNA 抗体阴性的 LN 中更显重要, 而且可能与肾脏病变程度有一定的相关性。Gargiulo et al<sup>[11]</sup>对抗 C1q 抗体阴性的患者进行了为期 4 年的随访, 很少有发生肾脏损伤的, 表明抗 C1q 抗体对 LN 有很好的阴性预测值。抗 C1q 抗体在预测肾炎活动性方面特异性高于抗 ds-DNA 抗体、AnuA、C3、C4 等指标。

综上所述, 抗 C1q 抗体在 SLE 发病机制及疾病活动中起重要作用, 可作为疾病活动的可靠指标, 同时与 LN 密切相关。通过其与抗 ds-DNA 抗体以及 AnuA 的联合检测可以对 SLE 疾病活动的早期监测, 尤其是稳定期 LN 的诊断做出更精确地分析, 为判断病情和制定治疗策略提供更好的依据。

### 参考文献

- [1] Yang X W, Tai Y, Yu F, et al. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis [J]. Nephrol Dial Transplant 2012, 27(9):3552-9.
- [2] Moura C G, Lima I, Barbosa L, et al. Anti-C1q antibodies: association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythe-

- matusus [J]. *J Clin Lab Anal* 2009 23(1):19–23.
- [3] 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.
- [4] Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—predictive role of serum C1q and albuminuria [J]. *J Rheumatol* 2002 29(4):693–9.
- [5] 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):967–73.
- [6] Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Springer Semin Immunopathol* 2005 27(3):276–85.
- [7] Krishnan M R, Wang C, Marion T N. Anti-DNA autoantibodies initiate experimental lupus nephritis by binding directly to the glomerular basement membrane in mice [J]. *Kidney Int* 2012 82(2):184–92.
- [8] Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 6(1):93–100.
- [9] 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 Nephrology* 2013 14(5):63–72.
- [10] 张铭明, 夏丹, 唐婷婷, 等. 系统性红斑狼疮患者血清干扰素诱导蛋白 10 的表达水平及临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2011 46(3):261–4.
- [11] Gargiulo M de L, Gómez G, Khoug M, et al. Association between the presence of anti-C1q antibodies and active nephritis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Medicina (B Aires)* 2015, 75(1):23–8.
- [12] Bock M, Heijnen T, Trendelenburg M. Anti-C1q antibodies as a follow-up marker in SLE patients [J]. *PLoS One* 2015, 10(4):1371–82.
- [13] Harles P J. Defective waste disposal: does it induce autoantibodies in SLE? [J]. *Ann Rheum Dis* 2003 62(1):1–3.

## The clinical value of anti-c1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus

Zhang Mingming, Zhang Rui, Xiao Hui, et al.

(Dept of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To explore the clinical value of serum anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with disease activity and lupus nephritis (LN). **Methods** ELISA method was used to detect the level of serum anti-C1q antibodies in 102 cases of SLE patients and 35 cases of healthy controls, comparative analysis with SLE disease activity index (SLEDAI) score, disease activity index anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies, complement C3 and C4 level, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and kidney damage index 24 h urine protein quantitative (24 h UPQ), creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), and through joint detection of anti-dsDNA antibodies and anti-nucleosome resistance antibodies (AnuA) determine the clinical value in SLE. **Results** The sensitivity and specificity of anti-c1q antibodies in SLE were 55.9% and 94.3%, antibody level ( $15.45 \pm 16.41$ ) RU/ml was significantly higher than that in normal control group ( $5.43 \pm 3.18$ ) RU/ml, The anti-C1q antibody levels in disease activity group and disease stable with LN group ( $26.47 \pm 22.16$ ;  $20.22 \pm 14.96$ ;  $19.18 \pm 15.71$ ) RU/ml were significantly higher than those in disease stable non LN group ( $6.24 \pm 5.52$ ) RU/ml ( $P < 0.01$ ), there was no statistically significant difference in disease activity group and disease stable with LN group. In disease activity period, The anti-C1q antibody level and the SLEDAI score, ds-DNA, hs-CRP were positively correlated ( $P < 0.05$ ) and were negatively correlated with C4 ( $P < 0.05$ ), while the C3 and 24 h UPQ only were correlated in disease activity with LN; In stable period, 24 h UPQ were positively correlated, and were negatively correlated with C3 and C4 in LN group. Joint detection of anti-dsDNA antibodies, AnuA and anti-C1q antibodies significantly increase the diagnostic value stability in lupus nephritis. **Conclusion** The anti-C1q antibody in the diagnosis of SLE and the judgment of LN had important clinical value; the anti-C1q antibody was involved in the pathogenesis of SLE renal damage, combined detection of anti-dsDNA antibodies, AnuA and anti-C1q antibody helping the diagnosis of SLE stabilization kidney damage.

**Key words** systemic lupus erythematosus; anti-C1q antibody; lupus nephritis