

抗 C1q 抗体和抗磷脂抗体联合检测在狼疮性肾炎中的意义

任沫丽 鹿莉 马华 殷寒秋 殷松楼

摘要 **目的** 联合检测狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)患者血清抗 C1q 抗体和抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs),探讨其对 LN 诊断和预后评估的意义。**方法** 收集 115 例首诊系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的患者,根据有无肾损害分为狼疮性肾炎组(LN 组, $n = 40$)和非狼疮性肾炎组(非 LN 组, $n = 75$),其中 LN 组 40 例患者均进行了肾活检。SLEDAI-2K 评分评估疾病活动度,ELISA 检验方法检测抗 C1q 抗体、aPLs(ACA、 β 2GPI 及 aps/PT 抗体至少 1 个阳性即为 aPLs 阳性),采用统计学方法分析数据。**结果** SLEDAI 评分 LN 组高于非 LN 组(9.64 ± 1.69 vs 6.60 ± 2.30 , $P < 0.05$)。抗 C1q 抗水平 LN 组高于非 LN 组(26.66 ± 28.87 U/ml vs 24.19 ± 26.67 U/ml, $P < 0.05$)。LN 组 aPLs 至少有 1 个阳性占 82.50%,非 LN 组占 53.33%,两组比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LN 组患者 aPLs 和抗 C1q 抗体均阳性占 77.50%,非 LN 组占 33.33%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IV 型和 V 型患者 aPLs 和抗 C1q 抗体均阳性的比例(90.91%)多于 I、II 和 III 型患者比例(55.56%),两者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 抗 C1q 抗体和 aPLs 均阳性在 LN 组明显高于非 LN 组,且病理 IV 型与 V 型所占比例高,提示两者联合检测有助于 LN 患者的诊断及预后评估。

关键词 抗 C1q 抗体 抗磷脂抗体 狼疮性肾炎 肾活检

中图分类号 R692.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.032

Significance of Checking both Anti-C1q and Anti-phospholipid Antibodies at the Same Time in Lupus Nephritis. Ren Shuli, Lu Li, Ma Hua, et al. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract Objective To evaluate the role of serum anti-C1q in combination with antiphospholipid antibodies (aPLs) in the diagnosis and prognosis of lupus nephritis (LN). **Methods** Totally 115 hospitalized systemic lupus erythematosus (SLE) patients were divided into two groups: 40 patients with renal damages were LN group ($n = 40$), 75 patients were non-LN non-LN group ($n = 75$) without renal damages. 40 LN group patients were all confirmed by renal pathology biopsy. SLEDAI-2K was introduced to evaluate disease activity and, ELISA was used to detect anti-C1q and aPLs (ACA, β 2GPI and aps/PT). Statistical methods were adopted to analyze data. **Results** The SLEDAI-2K of LN group (9.64 ± 1.69) ($P < 0.05$) is higher than that of the non-LN group (6.60 ± 2.30) ($P < 0.05$). Comparing with non-LN group, the anti-C1q level of LN group is increased (26.66 ± 28.87 U/ml vs 24.19 ± 26.67 U/ml). At least one positive percentage is 82.5% in LN group with aPLs, while 53.33% is reported in non-LN group. The difference is statistically significance ($P < 0.05$). The proportion that both aPLs (at least one of them is positive) and anti-C1q are positive is 77.5% in the group of LN and 33.3% in the group of non-LN. The difference is significant ($P < 0.05$). The ratio (90.91%) of type IV, V that both aPLs (at least one of them is positive) and anti-C1q are positive is higher than that of type I, II and III (61.11%), which has remarkable difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with non-LN group, the rate that both anti-C1q and aPLs (at least one of them is positive) are positive in the group of LN was obviously higher. And the type IV and V accounted for a great proportion among LN group patients. In conclusion, the increasing serum level of anti-C1q in combination with aPLs can help clinical diagnose and evaluate the prognosis of LN.

Key words Anti-C1q antibody; Anti-phospholipid antibody; Lupus nephritis; Renal biopsy

系统性红斑狼疮是一种全身性自身免疫病,约 50% 左右并发狼疮性肾炎,肾并发症的高发生率和病

死率是影响狼疮预后的重要因素之一^[1]。临床上确诊 LN 的金标准是肾活检病理,肾活检是一种有创检查,部分患者难以接受。抗 C1q 抗体作为监测 LN 患者的生物学标志物已被提出^[1,2]。aPLs 可导致 SLE 患者肾脏的血管性损害^[3]。aPLs 与狼疮性肾炎关系尚未明确,本研究旨在探讨抗 C1q 抗体和 aPLs 联合

基金项目:江苏省徐州市科技计划项目(KC16SH111)

作者单位:221002 徐州医科大学(任沫丽);221002 徐州医科大学

附属医院风湿免疫科(鹿莉、马华、殷寒秋、殷松楼)

通讯作者:殷松楼,电子邮箱:yinsonglou@163.com

检测在 LN 诊断及疾病预后中的意义。

对象与方法

1. 研究对象及入选标准: 收集 2015 年 1 月 ~ 2018 年 5 月笔者科室首诊住院的 SLE 患者 115 例, 均符合 1997 年美国风湿病学会修订的 SLE 分类标准。LN 的入选标准: 对 24h 尿蛋白定量 $\geq 0.5\text{g}$ 或存在颗粒管型、红细胞等各种疾病状态的管型尿的患者, 行肾活检病理。排除标准: 所有患者均已排除乙型肝炎病毒相关性肾炎、紫癜性肾炎、类风湿关节炎肾损害、小血管炎肾损害及糖尿病肾病、高血压性肾病等其他原因引起的肾损害。

2. 方法: (1) 分组: 根据 LN 入选标准将 115 例 SLE 患者分为 LN 组 ($n=40$) 及非 LN 组 ($n=75$), LN 组 40 例患者均经肾活检。(2) 肾活检: 在彩超定位下行经皮穿刺肾脏活检, 操作过程: ①患者取俯卧位, 腹下垫以枕头, 将肾脏顶向背侧; ②确定穿刺点位置, 采用 B 型超声波定位; ③消毒、铺手术单, 并逐层局部麻醉至深层软组织, B 超穿刺探头导针直视穿刺进, 采用一次性活检枪取出肾组织标本送检。参照国际肾脏病学会和肾脏病理学会 (ISN/RPS) 2003 年 LN 的分类标准确定病理类型。I 型为系膜轻微病变型; II 型为系膜增生型; III 型为局灶性狼疮肾炎; IV 型为弥漫性狼疮肾炎; V 型为膜性狼疮肾炎; VI 型为进行性硬化。(3) C1q 抗体和 aPLs 检测: ELISA 方法测定血清中抗 C1q 抗体、aps/PT, 试剂盒购自天津秀鹏生物有限公司, 化学发光法检测 ACA、 $\beta 2\text{GPI}$ 试剂盒购自沃芬医疗器械商贸 (北京) 有限公司。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 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 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料: 血清 dsDNA 抗体: LN 组高于非 LN 组, 血清 C3 水平 LN 组低于非 LN 组, 详见表 1。

2. SLEDAI 评分: LN 组 SLEDAI 评分为 7.580 ± 2.670 , 非 LN 组为 4.440 ± 3.393 。LN 组高于非 LN 组。

3. 抗 C1q 抗体和 aPLs 水平: LN 组均高于非 LN 组, 详见表 2。

4. 至少 1 个阳性比例: LN 组 aPLs 至少有 1 个阳性占 82.50%, 非 LN 组占 53.33%, 两组比例比较, 差异有统计学意义 ($P=0.014$), 详见表 3。

表 1 LN 组和非 LN 组一般资料

组别	LN 组 ($n=40$)	非 LN 组 ($n=75$)	P
dsDNA (IU/ml)	675.367 \pm 419.020	460.646 \pm 379.288	0.022
C3 (g/L)	0.349 \pm 0.111	0.573 \pm 0.260	0.000
C4 (g/L)	0.126 \pm 0.125	0.108 \pm 0.084	0.961
CRP (mg/L)	10.81 \pm 19.01	3.88 \pm 6.63	0.737
ESR (m/h)	50.67 \pm 29.70	49.50 \pm 37.15	0.858
RF (U/L)	30.38 \pm 36.82	52.07 \pm 69.08	0.774
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	61.30 \pm 22.70	52.88 \pm 19.38	0.801
UTP/U - CREA (mg/ μmol)	0.322 \pm 0.493	0.372 \pm 0.433	0.369
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	5.92 \pm 2.90	5.30 \pm 3.55	0.698
年龄 (岁)	35.48 \pm 14.12	38.44 \pm 14.18	0.175

表 2 LN 组和非 LN 组抗 C1q 抗体和 aPLs

组别	LN 组 ($n=40$)	非 LN 组 ($n=75$)	P
Anti - C1q (U/ml)	45.940 \pm 30.459	20.160 \pm 21.820	0.000
Asp/PT (U)	34.820 \pm 30.209	17.610 \pm 14.380	0.017
ACA (U/ml)	14.33 \pm 11.25	9.80 \pm 9.66	0.046
$\beta 2\text{GPI}$ (U/ml)	12.85 \pm 25.79	16.24 \pm 18.00	0.003

表 3 LN 组和非 LN 组 aPLs 至少有 1 个阳性比例 ($\bar{x} \pm s$)

组别	aPLs 至少有 1 个阳性	aPLs 均 (-)
LN 组	82.50% (33/40)	17.50% (7/40)
非 LN 组	53.33% (40/75)	46.67% (35/75)

5. LN 组患者 aPLs (至少有 1 个阳性) 和抗 C1q 抗体均阳性占 77.50%, 非 LN 组占 33.33%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P=0.000$)。IV 型和 V 型患者 aPLs (至少有 1 个阳性) 和抗 C1q 抗体均阳性的比例 (90.91%) 高于 I、II 和 III 型患者比例 (55.56%), 两者比较, 差异有统计学意义 ($P=0.028$)。

活动期 LN 患者抗 C1q 抗体 (30.66 ± 28.87) U/ml 比稳定期 LN 患者 (22.66 ± 25.87) U/ml 高 ($P=0.009$)。

讨 论

SLEDAI - 2K 评分是一种较为简易的狼疮疾病活动评分标准, 与抗 C1q 抗体、24 尿蛋白定量呈正相关, LN 组患者 SLEDAI - 2K 评分高于非 LN 组患者 ($P < 0.05$), 提示 SLEDAI - 2K 评分与 SLE 的肾损害有一定相关性^[4]。对 LN 患者来说, SLEDAI - 2K 评分 > 8 分提示疾病活动, 有利于临床方案的制定及调整, 但它的评价项目中没有纳入常见的 SLE 的并发症如胸腔积液、心包积液等, 且有研究发现 SLEDAI - 2K 与 SLE 的慢性指数、肾小管间质损害无显著相关性, 故对 LN 患者疾病活动度的评价有一定的局限性。

C1q 作为补体经典激活途径第一组成单位,在将组织中的免疫复合物和细胞凋亡产生的自身抗原清除的过程中发挥了重要作用^[5]。与非 LN 组比较, LN 组的抗 C1q 抗体明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示抗 C1q 抗体与 SLE 患者的肾脏疾病活动密切相关,这与文献相符^[6,7]。且有研究报道抗 C1q 抗体对 LN 诊断比抗 dsDNA 抗体和 C3 和 C4 更具有特异性^[8]。非 LN 组抗 C1q 阳性率显著低于 LN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步佐证了抗 C1q 抗体阴性 SLE 患者患有肾受累的风险较低。抗 C1q 水平在活动期 LN 患者中明显高于稳定期 LN 患者($P < 0.05$)。IV 型 LN 患者血清抗 C1q 抗体水平明显高于其他类型患者($P < 0.05$),约占 39.0%,其次 II 型。本研究中也发现抗 C1q 常常在 SLE 活动前及肾脏病变复发前升高,这均表明抗 C1q 在对 SLE 患者脏器损害,特别是对 LN 患者病情判断及预后的评估有一定帮助。由于病理例数较少,其中缺乏 VI 型病理的病例,故本研究结果尚不全面。

SLE 与 aPLs 关系密切^[9,10]。文献提示 SLE 患者中 aPLs 阳性是肾损害风险因子,原因主要是引起非炎性血栓性血管病^[5]。也有提出不同于致病机制,即由 aPLs 介导的免疫及炎性反应,但尚未得到证实。研究发现,与非 LN 组比较, LN 组 aPLs 水平普遍较高($P < 0.05$), LN 组中 aPLs 阳性患者比例明显高于阴性患者($P < 0.05$),这说明了 aPLs 阳性可能是加重狼疮性肾炎的肾脏病变的因素之一。ACA、 β 2GPI 及 aps/PT 至少有 1 个阳性的 SLE 患者,其肾损害发生率高于抗磷脂抗体均阴性的 SLE 患者($P < 0.05$), ACA、 β 2GPI 及 aps/PT 中两个以上阳性的患者,其肾损害发生率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。aPLs 阳性多见于 V 型 LN 患者(25.0%),这均进一步说明 aPLs 与 SLE 及狼疮肾损害有一定相关性,可能是慢性肾衰竭的独立危险因素。且相对于 LN 肾脏病理的其他类型来说, aPLs 常常出现在预后较差的 V 型 LN 患者,提示预后不佳。Daugas 等^[11]提出有抗磷脂综合征合并肾损(antiphospholipid syndrome nephropathy, APSN)者,高血压发生率、肾间质纤维化率血肌酐水平明显增高。LN 同时并存 APSN 时,肾脏病变更易慢性进展。有报道称经治疗后, aPLs 常常可以可逆性降低,因此, SLE 患者应进行 aPLs 筛查,及时治疗,改善预后。SLE 患者不合并 LN, aPLs

或者合并 APS 的患者也易出现恶性高血压、肾功能衰竭、肾血栓形成,临床上也应早期识别。

LN 组患者 aPLs(至少有 1 个阳性)和抗 C1q 抗体均阳性比例高于非 LN 组($P < 0.05$),说明抗 C1q 抗体和 aPLs(至少有 1 个阳性)均阳性时, SLE 患者并发 LN 的可能性更大。IV 型和 V 型患者 aPLs 和抗 C1q 抗体均阳性的比例高于 I、II 和 III 型患者($P < 0.05$),说明两者均阳性的 LN 患者,其病理分型较差,提示两者联合检测更有助于 LN 患者的诊断及预后评估,本研究病例数较少,需多中心临床研究进一步明确。

参考文献

- 1 Thanei S, Trendelenburg M. Anti - C1q autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients induce a proinflammatory phenotype in macrophages [J]. J Immunol (Baltimore, Md: 1950), 2016, 196 (5): 2063 - 2074
- 2 Stojan G, Petri M. Anti - C1q in systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2016, 25(8): 873 - 877
- 3 De Azevedo FVA, Maia DG, De Carvalho JF, et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome [J]. Rheumatol Int, 2018, 38 (10): 1777 - 1789
- 4 Magro - Checa C, Schaarenburg RA, Beart HJ, et al. Complement levels and anti - C1q autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2016, 25(8): 878 - 888
- 5 Bhattacharya J, Pappas K, Toz B, et al. Serologic features of cohorts with variable genetic risk for systemic lupus erythematosus [J]. Molecular Medicine (Cambridge, Mass), 2018, 24(1): 24
- 6 Orbai A, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti - C1q antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2015, 24(1): 42
- 7 Horak P, Skacelova M, Zadrazil J, et al. Complement system in SLE as a target for antibodies [J]. Current Rheumatol Rev, 2013, 9(1): 34 - 44
- 8 Kabeerdoss J, Gupta N, Pulukool S, et al. Anti - C1q antibody is associated with renal and cutaneous manifestations in asian indian patients with systemic lupus erythematosus [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): 39 - 42
- 9 Talari K, Anandh U, Patrick A. Lupus nephritis with coexistent antiphospholipid antibodies associated nephropathy: a case report and literature review [J]. Indian J Nephrol, 2018, 28(2): 164 - 166
- 10 Babar F, Cohen SD. Thrombotic microangiopathies with rheumatologic involvement [J]. Rheumat Dis Clin North Am, 2018, 44(4): 635 - 649
- 11 Daugas E, Nochy D, Du LTH, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1): 42 - 52

(收稿日期:2018 - 11 - 23)

(修回日期:2018 - 12 - 19)