

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.001935

补体组分 1q 和胱抑素 C 对狼疮性肾炎的实验室诊断

张亚梅¹, 俸家富²

(1. 西南医科大学检验科, 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属绵阳市中心医院检验科, 绵阳 621000)

【摘要】目的:探讨血清尿素(Urea)、肌酐(creatinine, Creat)、胱抑素 C(cystatin C, CysC)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR_{CysC}与 c-aGFR)和补体组分 1q(component 1q, C1q)检测在狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)诊断中的应用价值。**方法:**选取 2017 年 3 月至 2017 年 12 月在绵阳市中心医院就诊的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者共 560 例,其中未累及肾脏患者 339 例(SLE 组),LN 活动期患者 150 例(LNA 组),LN 非活动期患者 71 例(LNI 组),另有 360 例健康个体作为对照(HC 组)。测定血清 Urea、Creat、Urea/Creat、CysC 和 C1q 水平,并计算 eGFR_{CysC}与 c-aGFR,以此评估这些指标对 LN 的诊断性能。**结果:**各观察指标在各组之间均有统计学差异(均 $P=0.000$)。Spearman 相关性分析显示,C1q 与 Creat ($r=0.046, P=0.160$)、Urea ($r=0.011, P=0.748$)、Urea/Creat ($r=-0.011, P=0.743$) 无统计相关,与 CysC ($r=-0.183, P=0.000$)、eGFR_{CysC} ($r=-0.183, P=0.000$)和 c-aGFR ($r=-0.075, P=0.023$) 成负相关;CysC 与 Urea ($r=0.309, P=0.000$)和 Creat ($r=0.382, P=0.000$) 成正相关,与 c-aGFR ($r=-0.430, P=0.000$) 成负相关,与 Urea/Creat ($r=0.003, P=0.927$) 不相关。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析显示,各观察指标单独对 LN 的诊断性能(area under curve, AUC)以 eGFR_{CysC}(0.891)CysC(0.890)为最大,其后依次为:C1q(0.804)、Urea(0.660)、Urea/Creat(0.630)、c-aGFR(0.547)和 Creat(0.501)。C1q+CysC+c-aGFR 联合检测即可达到最大诊断性能(AUC=0.962),其敏感度为 89.3%,特异度为 93.1%,YI=0.824。增加检测指标,不能改善诊断性能。**结论:**单独检测时,以 CysC 或 eGFR_{CysC}对 LN 的诊断性能最高,其次为 C1q。联合检测以 C1q +CysC+c-aGFR 三项为最优,若出于经济考虑,C1q+CysC 联合检测也可达到相近于最优的诊断性能。

【关键词】狼疮性肾炎;补体组分 1q;胱抑素 C;估算肾小球滤过率;肌酐

【中图分类号】R593.24*2

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-06-26

Laboratory diagnosis of lupus nephritis by complement component 1q and cystatin C

Zhang Yamei¹, Feng Jiafu²

(1. Medicine Laboratory, Southwest Medical University;

2. Department of Laboratory, The Affiliated Mianyang Central Hospital of Southwest Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the value of serum urea(Urea), creatinine(Creat), cystatin C(CysC), estimated glomerular filtration rate(eGFR_{CysC} and c-aGFR), and complement component 1q(C1q) in the diagnosis of lupus nephritis(LN). **Methods:** A total of 560 patients with systemic lupus erythematosus(SLE) who were admitted to our hospital from March to December, 2017 were enrolled as subjects. In those patients, 339 had the kidney uninvolved(SLE group), 150 active LN(LNA group), and 71 inactive LN(LNI group). Additionally, 360 healthy individuals were used as controls(HC group). Serum levels of Urea, Creat, Urea/Creat, CysC, and C1q were measured. eGFR_{CysC} and c-aGFR were calculated to evaluate the diagnostic performance of these indices for LN. **Results:** There was a significant difference in each index between these groups(all $P=0.000$). Spearman correlation analysis showed that C1q was not correlated with Creat, Urea, or Urea/Creat($r=0.046, P=0.160; r=0.011, P=0.748; r=-0.011, P=0.743$), but negatively correlated with CysC, eGFR_{CysC}, and c-aGFR($r=-0.183, P=0.000; r=-0.183, P=0.000; r=-0.075, P=0.023$). CysC was positively correlated with Urea and Creat($r=0.309, P=0.000; r=0.382, P=0.000$), negatively correlated with c-aGFR($r=-0.430, P=0.000$), but not correlated with Urea/Creat($r=0.003, P=0.927$). The analysis of the diagnostic performance of individual index for LN by receiver operating characteristic curve revealed that eGFR_{CysC} and

作者介绍:张亚梅, Email: zym770317@sina.com,

研究方向:肾病的实验室诊断。

通信作者:俸家富, Email: jiafufeng@aliyun.com。

基金项目:国家重点基础研究发展(973)计划子课题资助项目(编号:2015CB755400);四川省科技厅支撑项目资助项目(编号:2015SZ0117)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181107.1525.002.html>
(2018-11-08)

CysC had the largest area under the curve (AUC=0.891, 0.890), followed by C1q, Urea, Urea/Creat, c-aGFR, and Creat (AUC=0.804, 0.660, 0.630, 0.547, 0.501). The maximum diagnostic performance was achieved by combined measurement of C1q, CysC, and c-aGFR, with a sensitivity of 89.3% and a specificity of 93.1% (AUC=0.962, YI=0.824). The diagnostic performance was not further improved by increasing the number of indices. **Conclusion:** For the diagnosis of LN by a single index, CysC or eGFR_{CysC} has the best diagnostic performance, followed by C1q. For the diagnosis by multiple indices, C1q, CysC, and c-aGFR are the optimal combination. Combined measurement of C1q and CysC is a more economic approach without comprising the optimal diagnostic performance.

[Key words] lupus nephritis; complement component 1q; cystatin C; estimated glomerular filtration rate; creatinine

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病。当有肾脏损害时, 又称为狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN), 其临床表现为蛋白尿、血尿、管型尿, 乃至肾功能衰竭。LN 是 SLE 患者的一种严重并发症, 发病率高, 50% 以上的 SLE 患者病程中会出现肾脏受累, 即出现 LN^[1]。有研究表明, 早期诊断并施以积极治疗, 可以保护 LN 患者肾脏功能, 延缓肾组织纤维化的进程^[2], 但是目前临床常用的评价 LN 患者肾功能的血清或尿液生物学标志物, 以及免疫相关分子如抗双链 DNA 抗体, 抗心磷脂抗体, 抗补体组分 C3b, 抗 C1q 抗体等, 均不能及时反映 LN 患者肾脏的实时病理状况, 使早期诊断不太可能^[3]。众所周知, 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 是评价肾功能的主要客观指标, 有研究发现基于胱抑素 C (cystatin C, CysC) 检测得出的估算 GFR (estimated GFR, eGFR) 可发现某些以肌酐估算的 eGFR 所不能发现的肾病风险^[4]。本课题组前期开发了基于 CysC 的 eGFR 方程, 并在慢性肾病人群中已得到验证^[5], 但该方程在 LN 患者中肾功能的评价尚未见报道。许多研究表明, 补体组分 1q (component 1q, C1q) 是一个新发现的肾功能检测指标, 但大部分文献均以检测抗 C1q 抗体为主^[6-7], 直接测定血清 C1q 来反映 LN 肾功能则较为少见。为此本文通过病例-对照研究, 探讨血清尿素 (Urea)、肌酐 (creatinine, Creat)、Urea/Creat、CysC、eGFR 和 C1q 等指标在 LN 患者中的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取绵阳市中心医院 2017 年 3 月至 2017 年 12 月收治的门诊及住院 SLE 患者 560 例, 男 50 例, 女 510 例, 年龄 13~82 (39.0 ± 12.9) 岁, 根据患者随机尿白蛋白/肌酐比 (urinary albumin creatinine ratio, UACR) ≥ 30 mg/g Cr 判断其肾功能

受损。其中尚未累及肾脏的单纯 SLE 患者 339 例 (SLE 组), 男 24 例, 女 315 例, 年龄 13~82 (38.9 ± 12.5) 岁; 确诊为狼疮性肾炎活动期患者 150 例 (LNA 组), 男 15 例, 女 135 例, 年龄 14~74 (38.9 ± 13.0) 岁; 狼疮性肾炎非活动期患者 71 例 (LNI 组), 男 11 例, 女 60 例, 年龄 13~80 (40.2 ± 14.3) 岁。另随机选取同期肝肾功能及尿液分析等检测正常的健康体检者 360 例作为健康对照 (HC 组), 男 173 例, 女 187 例, 年龄 11~85 (47.3 ± 14.6) 岁。

纳入标准: ① SLE 诊断依据 1999 年美国风湿病学学会 (American College of Rheumatology, ACR) 推荐标准^[8]: 颊部红斑, 盘状红斑, 光过敏, 口腔溃疡, 关节炎, 浆膜炎, 肾脏病变, 神经病变, 血液学疾病, 免疫学异常和抗核抗体滴度异常。以上 11 项分类标准符合 4 项或 4 项以上者, 在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后可诊断 SLE。② LN 诊断依据 2012 年 ACR 推荐标准^[9]: 在确诊为 SLE 的基础上, 持续 24 h 尿蛋白定量 > 0.5 g 或尿蛋白定性持续 3+。③ LN 活动性的判断标准依据 SLE 疾病活动指数 SLEDAI^[10]: > 4 分提示活动。

排除标准: ① Creat > 116.0 μmol/L (即高于 HC 的 50%), 不纳入 SLE 组; ② 狼疮性脑病; ③ 高血压或家族性高脂血症; ④ 糖耐量异常或糖化血红蛋白 (HbA1c) > 5.8%; ⑤ 冠心病、先天性心脏病或心力衰竭; ⑥ 肿瘤; ⑦ 脑血管意外; ⑧ 妊娠或分娩女性、更年期妇女; ⑨ 应用肾毒性药物或尿蛋白 > 10 mg/L; ⑩ 其他, 如自身免疫性疾病、慢性传染病和活动性感染性疾病。

本研究得到绵阳市中心医院伦理委员会批准, 患者均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 样本处理 采集患者及健康对照者空腹血约 3 mL 于 BD Vacutainer SST II Advance 管 (含分离胶/纤维蛋白酶促凝剂) 中。轻轻颠倒混匀, 静置 30 min 后, 以约 3 600 g 离心 10 min, 分离血清, 在 2 h 内完成测定。患者采集静脉血后 30 min 内, 嘱其取清洁中段尿约 10.0 mL, 用于 UACR 检测。

1.2.2 检测方法 所有血清观察指标均用日立 LST008 全自动生化分析仪检测, Urea 采用脲素酶法, CysC 为免疫透射比浊法, Creat 为肌氨酸氧化酶法, 补体 C1q 为免疫透射比浊法。其中 Urea 和 CysC 试剂均由四川迈克公司提供, Creat 由日本和光公司提供, 补体 C1q 由上海北加试剂公司提供。校准品与试剂配套, 质控品分别由美国伯乐, 四川迈克和上海北

加试剂公司提供。开机先检测质控品,质控品结果通过后再行受试者样本检测,检测过程中再次插入质控品,以监测检测体系是否处于在控状态。尿肌酐用肌氨酸氧化酶法,尿蛋白用免疫透射比浊法,在西班牙 BioSystems A25 型全自动特定蛋白分析仪上测定。

1.2.3 eGFR 计算 以本课题组前期开发的基于 CysC 检测的适合中国人群的 eGFR 方程^[9]计算 eGFR_{CysC}:

$$\text{eGFR}_{\text{CysC}} = 78.64 \times \text{CysC}^{-0.964}$$

以适合中国人的肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease, MDRD)方程^[9]计算 c-aGFR:

$$\text{c-aGFR} = 175 \times \text{Cr}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times 0.79 (\text{女性})$$

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 进行统计分析, MedCalc 制图。首先对所观察指标的实验室结果作正态性检验,对正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较用单因素方差分析。非正态分布的计量资料以中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间差异采用多个独立样本的 Kruskal-Wallis H 非参数检验,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验平均秩多重比较。相关性分析用非参数 Spearman 检验。用二元 Logistic 回归计算联合检测预测值,用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价单个或多个指标并联检测诊断 LN 的性能,用 Delong 检验分析曲线下面积(area under curve, AUC)之差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 所观察指标的检测结果与分布情况

经单样本 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,HC 组的各项指标均呈正态分布($z=0.891 \sim 1.357, P>0.05$)。SLE 组 Urea、Creat、Urea/Creat 和 CysC 呈非正态分布(均 $P<0.05$),但经 P-P 图验证为近似正态分布,其余指标(均 $P>0.05$)呈正态分布。LNA 组/LNI 组的 Creat 和 CysC 呈非正态分布(均 $P<0.05$),经 P-P 图验证仍为非正态分布,其余指标呈正态分布(均 $P>0.05$)。LNI 组 Urea($z=1.002, P=0.268$)呈正态分布,但经 P-P 图验证为非正态分布。

根据上述正态性检验结果, Urea ($\chi^2=64.541, P=0.000$), Creat ($\chi^2=110.492, P=0.000$) 和 CysC ($\chi^2=272.811, P=0.000$) 采

用多个独立样本的 Kruskal-Wallis 非参数检验分析,其余指标采用单因素 AVONA 检验,4 个组间差异均有统计学意义(均 $P=0.000$),见表 1。多重比较结果显示, LNA 组的各项指标与 HC 组和 SLE 组的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); SLE 组与 LNA 组比较,指标 C1q、eGFR_{CysC} 和 c-aGFR 降低, CysC 增高; LNA 组与 LNI 组的 Urea ($z=2.286, P=0.133$) 和 Creat ($z=1.158, P=1.000$) 差异无统计学意义,但这两组间的 CysC ($z=2.408, P=0.016$) 和 C1q ($\text{LSD}-t=3.989, P<0.001$) 有统计学差异; LNI 组与 SLE 组的 Urea/Creat 比值 ($\text{LSD}-t=0.712, P=0.477$) 和 C1q ($\text{LSD}-t=0.320, P=0.749$) 的差异无统计学意义,其余指标差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), LNI 组和 HC 组的 Creat ($z=1.697, P=0.538$) 和 c-aGFR ($\text{LSD}-t=0.607, P=0.544$) 的差异也无统计学意义,见表 1。

2.2 所观察指标的相关性分析

经 Spearman 相关分析结果显示, C1q 与 Creat ($r=0.046, P=0.160$)、Urea ($r=0.011, P=0.748$)、Urea/Creat ($r=-0.011, P=0.743$) 不相关,与 CysC ($r=-0.183, P=0.000$)、eGFR_{CysC} ($r=-0.183, P=0.000$) 和 c-aGFR ($r=-0.075, P=0.023$) 成负相关; CysC 与 Urea ($r=0.309, P=0.000$) 和 Creat ($r=0.382, P=0.000$) 成正相关,与 c-aGFR ($r=-0.430, P=0.000$) 成负相关,与 Urea/Creat ($r=0.003, P=0.927$) 不相关。eGFR_{CysC} 与 Creat 成负相关 ($r=-0.381, P=0.000$)。

2.3 所观察指标诊断 LN 性能

用 ROC 曲线分析了各观察指标单独(图 1, 表 2)和联合(图 1, 表 3)检测时诊断 LN 的性能。各观察指标单独对 LN 的诊断性能以 eGFR_{CysC} (AUC=0.891) 或 CysC (AUC=0.890) 为最大,其后依次为: C1q、Urea、Urea/Creat、c-aGFR 和 Creat。CysC/eGFR_{CysC} 与其余指标间诊断性能差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。即单独检测时,以 CysC 或 eGFR_{CysC} 的诊断性能为最高,其次为 C1q。各观察指标联合对 LN 的诊断性能以 5 项联合 C1q+Urea+CysC+c-aGFR+Creat (AUC=0.970) 为最高,2 项联合 C1q+Urea (AUC=0.667) 为最低(表 3); 除外 Urea+CysC+c-aGFR 三项联合外($z=1.967, P=0.043$),5 项联合检测与 4 项联合和其余 3 项联合检测间诊断性能无统计学差异(均 $P>0.05$); C1q+CysC+c-aGFR 三项联合性能高于 C1q+CysC 联合检测($z=3.52, P=0.000$)。可见,联合检测以 C1q+CysC+c-aGFR 三项为最优。

表 1 受试者所观察指标的血清水平及计算值

观察指标	HC组 (n=360)	SLE组 (n=339)	LNA组 (n=150)	LNI组 (n=71)	F/ χ^2 值	P 值
Urea (mmol/L)	5.15 ± 1.13	4.88 ± 1.69 ^a	6.22 (4.61, 8.91) ^{ab}	5.29 (4.01, 7.01) ^{ab}	64.541	0.000
Creat (μmol/L)	64.7 ± 12.61	55.0 ± 11.52 ^a	62.5 (51.6, 81.6) ^{ab}	59.7 (58.6, 74.3) ^b	110.492	0.000
Urea/Creat	0.08 ± 0.02	0.09 ± 0.03 ^a	0.10 ± 0.04 ^{ab}	0.09 ± 0.03 ^{ac}	13.362	0.000
CysC (mg/L)	0.78 ± 0.13	0.93 ± 0.22 ^a	1.22 (0.98, 1.66) ^{ab}	1.01 (0.86, 1.30) ^{abc}	272.811	0.000
EGFR _{CysC} [mL/(min·1.73 m ²)]	101.9 ± 16.59	88.3 ± 17.21 ^a	68.7 ± 24.22 ^{ab}	76.60 ± 19.96 ^{abc}	150.306	0.000
c-aGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	120.3 ± 24.43	140.7 ± 37.97 ^a	114.9 ± 45.35 ^{ab}	123.10 ± 40.37 ^{bc}	31.518	0.000
C1q (mg/L)	176.30 ± 25.52	161.32 ± 32.14 ^a	148.26 ± 34.64 ^{ab}	159.83 ± 34.61 ^{ac}	47.816	0.000

注: a: 与 HC 组比较, $P<0.05$; b: 与 SLE 组比较, $P<0.05$; c: 与 LN 组比较, $P<0.05$

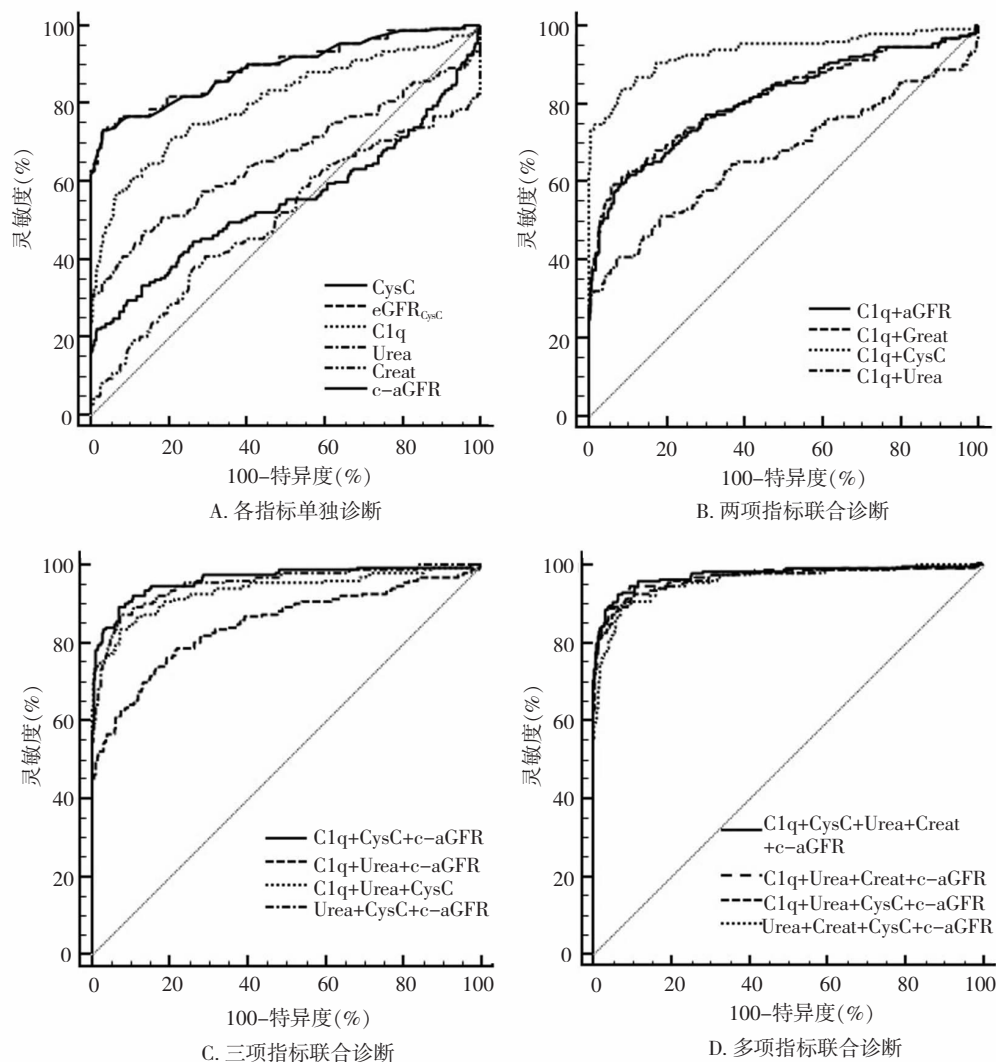


图 1 各观察指标单独 / 联合诊断 LN 的 ROC 分析

表 2 各观察指标单独诊断 LN 的性能

观察指标	AUC (95%CI)	Z/P 值 ^a	Cutoff V	Se (%)	Sp (%)	YI	Z/P 值 ^b
Creat	0.501 (0.457~0.546)	0.044/0.965	66.50	61.3	43.3	0.047	9.039/0.000
c-aGFR	0.547 (0.502~0.590)	1.441/0.150	78.85	22.0	98.3	0.203	12.327/0.000
Urea/Creat	0.630 (0.587~0.672)	4.356/0.000	0.09	58.7	67.2	0.259	7.239/0.000
Urea	0.660 (0.617~0.701)	5.229/0.000	6.41	47.3	86.1	0.334	7.707/0.000
C1q	0.804 (0.766~0.837)	12.651/0.000	147.00	60.7	89.7	0.503	2.939/<0.05
CysC	0.890 (0.860~0.916)	21.301/0.000	1.00	73.3	96.7	0.700	—
eGFR _{CysC}	0.891 (0.861~0.917)	21.389/0.000	77.89	73.3	96.9	0.703	—

注:a. Z、P 值为 AUC 的统计量;b. Z、P 值为与 eGFR_{CysC} 比较间的差异

3 讨论

有证据表明 SLE 的发病率、患病率、疾病活动及预后与种族有关^[11-13],黄种人患者中肾脏受累发生率较白种人高得多,且病情也更为严重。在亚洲,

LN 也是慢性肾脏疾病的重要病因^[12]。但是,有关 LN 的诊断及治疗指南,大多是以欧美人种为基础制定的,当怀疑有肾脏受累时,几乎所有指南均建议进行肾活检,其原因为临床和实验室参数均不能准确预测其组织学分类^[14]。虽然肾活检在很多情况下被视为“金标准”,但因其为有创侵入性检查,且有禁

表 3 各观察指标联合诊断 LN 的性能

观察指标	AUC (95%CI)	Z/P 值 ^a	Se (%)	Sp (%)	YI	Z/P 值 ^b
C1q + Urea	0.667 (0.624~0.707)	5.489/0.000	51.3	81.7	0.330	10.339/0.000
C1q +c-aGFR	0.809 (0.773~0.843)	13.126/0.000	62.0	89.4	0.514	7.298/0.000
C1q +Creat	0.812 (0.776~0.845)	13.132/0.000	58.7	94.2	0.528	7.099/0.000
C1q + CysC	0.933 (0.908~0.953)	29.461/0.000	84.0	91.4	0.754	4.115/0.000
C1q + Urea+ c-aGFR	0.847 (0.812~0.877)	15.926/0.000	73.3	83.6	0.569	6.400/0.000
C1q + Urea +CysC	0.934 (0.908~0.954)	29.367/0.000	83.3	92.5	0.758	4.091/0.000
Urea+CysC+c-aGFR	0.950 (0.927~0.967)	39.050/0.000	87.3	92.8	0.801	1.967/0.043
C1q +CysC+c-aGFR	0.962 (0.942~0.977)	45.572/0.000	89.3	93.1	0.824	1.607/0.343
Urea +CysC+c-aGFR+Creat	0.957 (0.936~0.973)	44.222/0.000	90.0	92.5	0.825	1.784/0.074
C1q + Urea +CysC+c-aGFR	0.963 (0.943~0.978)	44.682/0.000	89.3	93.1	0.824	1.591/0.352
C1q+CysC+c-aGFR+Creat	0.968 (0.949~0.982)	49.373/0.000	94.7	90.3	0.849	0.841/0.400
C1q + Urea +CysC+c-aGFR+Creat	0.970 (0.951~0.983)	47.957/0.000	92.0	93.3	0.853	—

注:a. Z、P 值为 AUC 的统计量;b. Z、P 值为各指标与 C1q + Urea +CysC+c-aGFR+Creat 比较间的差异

忌证,并易发生并发症,很多受试者不愿意接受,其依从性较差。因此,若能找到诊断 LN 的实验室指标,可以为 SLE 患者发生肾损伤提供可靠的实验室诊断依据。为此,本文对新近发现的肾功能指标 C1q 和 CysC/eGFR_{CysC},以及传统用于肾功能评价的实验室指标 Creat、c-aGFR 和 Urea 在诊断 LN 性能上进行了评价。

肌酐和 Urea 是传统地用于肾功能评价的实验室指标,尤其是 Creat 受改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease:Improving Global Outcomes,KID-GO)等所有国际国内肾病及相关组织所推荐和认可,然而因其不可避免的多种因素的影响,导致 Creat 对肾功能的检出率低,特别是在肾脏受损早期。本研究对 SLE 患者肾功能受损的实验室评价结果显示,单独检测 Creat 和 Urea,以及基于其测定结果所获得的 c-aGFR 和 Urea/Creat 计算值,在本组病例中的诊断性能均不高 (AUC:0.501~0.660)。本组受试者中,极可能由于抽样的原因导致 4 个组的 Creat 和 Urea 结果完成全无章可寻,再次印证血清 Creat 和 Urea 检测用于评估肾功能早期损伤的确有其不足的地方。

补体 C1q 是补体成分 C1 的一个亚单位,由 18 个多肽链组成,是分子量约为 460 kD 的胶原蛋白^[15],C1q 能识别抗体上的补体结合点,并与之结合使其构象发生改变,以激活经典补体途径。许多研究发现,C1q 与 SLE 的发生发展密切相关,几乎所有 C1q 纯合基因缺乏的个体全都会发展为 SLE^[16]。本研究采用免疫透射比浊法,直接测定患者血清中的补体

C1q 水平,发现 LNA 组患者 C1q 水平明显低于其他受试者,LNI 组与 SLE 组患者水平相近,但低于 HC 组水平,表明 C1q 水平与 LN 的活动程度有关。相关分析显示 C1q 与 Creat 无统计学相关,虽然与 c-aGFR 和 CysC 均呈负相关,与 eGFR_{CysC} 呈正相关但相关性很小,由此推断补体 C1q 水平降低也可能为 LN 的独立危险因素。ROC 曲线分析显示血清补体 C1q 单独诊断 LN 的性能 (AUC=0.804),较 Creat/c-aGFR 高,且有较好的特异度 (89.7%)。说明血清 C1q 水平,能在一定程度上反映 LN 患者肾功能损伤的严重程度,并与 LN 的活动度有一定关联。

胱抑素 C 是一种由有核细胞表达分泌的低分子非糖化蛋白,因其分泌量恒定,所受干扰因素较少等原因,已被公认为是较血清 Creat 更好的肾小球滤过标志物^[17]。有学者对 SLE 患者血清 CysC 水平与肾功能相关性研究发现,血清 CysC 水平与尿白蛋白升高和 GFR 降低均显著相关^[18],血清 CysC 是指示 SLE 亚临床肾功能不全的良好标志物。本研究也证实,CysC/eGFR_{CysC} 在诊断 SLE 患者肾功能受损方面优于 Creat/c-aGFR。在所观察指标中,其独立诊断 SLE 肾功能受损的性能最高 (AUC=0.890/0.891)。但是,研究发现肥胖、吸烟、甲状腺功能异常和接受类皮质甾醇治疗的患者,均会影响 CysC 的产生和(或)代谢^[19]。因此,独立检测 CysC 水平也有其不足。

系统性红斑狼疮是一种自身免疫功能障碍性疾病,累及全身多系统多器官。肾脏是其受累最为常见的器官,LN 是导致 SLE 患者最终死亡的主要

并发症。因此,了解 SLE 患者肾功能状况,对延缓 LN 发生和发展极为重要。然而,SLE 患者自身免疫功能复杂,虽然发现有一些自身免疫性抗体存在,但对评价肾功能早期损害均缺乏足够的临床应用价值。因此,有学者提出多指标联合检测可能对临床诊疗更有帮助^[6]。为此,本文对所观察指标 Urea、Creat、c-aGFR、CysC/eGFR_{CysC} 和 C1q 进行了联合检测评价,分析了多种联合检测方式对诊断 LN 的性能。发现当 C1q 与其他指标联合检测后,能较大地提高对 LN 的诊断性能。其中,C1q、CysC 和 c-aGFR 三项联合检测,即可达到最大诊断性能(AUC=0.962)。在此三项联合检验的基础之上,增加检测指标虽可略为提高 AUC 值,但并不能明显改善实验的诊断性能。C1q 与 CysC 两项联合检测,其诊断性能虽较最大略低(AUC=0.933),但若考虑经济因素,选择两者联合检测也能达到与最大诊断性能相近的结果。

肾脏损伤的实验室临床诊断,无论国际国内指南或专家共识,目前首推的指标还是 Creat,但因其影响因素多和低灵敏度问题,导致许多病例漏检。CysC 作为补充已于 2013 年写入 KDIGO 指南,但其临床应用价值仍难以得到一些专家的认可。C1q 作为新近发现的肾损伤指标,颇受推荐。但本组病例的研究表明,这些指标独立诊断肾损伤的正确度都不高(最大 YI=0.700)。因此,联合检测可能才是 LN 诊断的合理选择。需要指出的是,SLE 发病女性多于男性,由于男性病例数较少,本文统计分析时未区分性别作统计评价。后续研究中,本课题组将延长观察期以评估常用和新发现肾功能标志物在不同性别 LN 中的诊断性能。

参 考 文 献

- [1] 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): OC39-42.
- [2] Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement; an analysis of predictive measures[J]. Rheumatol, 2012, 39(1): 79-85.
- [3] Hsieh SC, Tsai CY, Yu CL. Potential serum and urine biomarkers in patients with lupus nephritis and the unsolved problems[J]. Open Access Rheumatol, 2016, 8: 81-91.
- [4] Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function[J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 932-943.
- [5] Feng JF, Qiu L, Zhang L, et al. Multicenter study of creatinine and/or cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57240.
- [6] 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: 238.
- [7] Picard C, Lega J-C, Ranchin B, et al. Anti-C1q autoantibodies as markers of renal involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. Pediatric Nephrology, 2017, 32(9): 1537-1545.
- [8] Gladman DD, Urowitz MB, Esdaile JM, et al. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(9): 1785-1796.
- [9] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(6): 797-808.
- [10] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(6): 630-640.
- [11] Tesar V, Hruskova Z. Lupus nephritis: a different disease in European patients? [J]. Kidney Diseases, 2015, 1(2): 110-118.
- [12] Yap DY, Chan TM. Lupus nephritis in Asia: clinical features and management [J]. Kidney Diseases (Basel), 2015, 1(2): 100-109.
- [13] Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality[J]. Arthritis Care & Res, 2012, 64(2): 159-168.
- [14] Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016, 31(6): 904-913.
- [15] Reid KBM. Complement component C1q: historical perspective of a functionally versatile, and structurally unusual, serum protein[J]. Front Immunol, 2018, 9: 764.
- [16] Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2016, 25(8): 873-877.
- [17] Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage[J]. World J Nephrol, 2015, 4(1): 57-73.
- [18] Garcia-Garcia P, Castejon R, Tutor-Ureta P, et al. Serum cystatin C is associated with kidney function but not with cardiovascular risk factors or subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clinical Rheumatology, 2017, 36(12): 2709-2717.
- [19] Madureira Silva MV, Moscoso-Solorzano GT, Nishida SK, et al. Serum beta 2-microglobulin/cystatin C index: a useful biomarker in lupus nephritis? [J]. Nephron Extra, 2012, 2(1): 169-176.

(责任编辑:张辉洁)