

抗C1q抗体与儿童活动性系统性红斑狼疮和狼疮性肾炎的相关性分析

李永珍¹ 杨金荣² 张育迪¹ 曹艳¹ 李晓燕¹ 帅兰军¹ 王英¹ 沈田¹ 吴小川¹

(1.中南大学湘雅二医院儿童医学中心, 湖南长沙 410000; 2.深圳市第三人民医院/南方科技大学附属第二医院新生儿科, 广东深圳 518100)

[摘要] **目的** 研究抗C1q抗体与儿童活动性系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)的相关性,以及对活动性SLE和活动性LN的诊断价值。**方法** 回顾性选择2016年1月—2019年3月中南大学湘雅二医院儿童医学中心住院的SLE患儿90例为SLE组,所有患儿均检测抗C1q抗体。收集同期住院的70例其他自身免疫性疾病(other autoimmune diseases, OAD)患儿为OAD组,比较两组抗C1q抗体水平差异,分析抗C1q抗体与SLE和LN各指标的相关性,评价抗C1q在SLE和LN中的诊断价值。**结果** SLE组患儿血清抗C1q抗体水平高于OAD组($P<0.05$)。SLE疾病活动性指数与抗C1q抗体呈正相关($r_s=0.371$, $P<0.001$),与抗双链DNA抗体呈正相关($r_s=0.370$, $P<0.001$)。抗C1q抗体诊断活动性SLE的灵敏度和特异度分别为89.90%和53.90%,曲线下面积为0.720($P<0.05$),临界值为5.45 U/mL。抗C1q抗体水平对诊断活动性LN的灵敏度和特异度分别为58.50%和85.00%,曲线下面积为0.675($P<0.05$),临界值为22.05 U/mL。**结论** 抗C1q抗体可作为评价儿童SLE疾病活动性或预测LN活动性的无创生物学指标之一。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (8): 835-839]

[关键词] 系统性红斑狼疮; 狼疮性肾炎; 抗C1q抗体; 活动性; 儿童

Correlation of anti-C1q antibodies with active systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in children

LI Yong-Zhen, YANG Jin-Rong, ZHANG Yu-Di, CAO Yan, LI Xiao-Yan, SHUAI Lan-Jun, WANG Ying, SHEN Tian, WU Xiao-Chuan. Children's Medical Center, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, China (Wu X-C, Email: xiaochuanwu@csu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the correlation of anti-C1q antibodies with active systemic lupus erythematosus (SLE) and lupus nephritis (LN) in children, as well as their diagnostic value for active SLE and LN. **Methods** A retrospective selection of 90 hospitalized children with SLE at the Children's Medical Center of Second Xiangya Hospital, Central South University from January 2016 to March 2019 as the SLE group, all of whom were tested for anti-C1q antibodies. A control group was formed by collecting 70 hospitalized children with other autoimmune diseases (OAD) during the same period. The differences in anti-C1q antibody levels were compared between two groups. The correlation of anti-C1q antibodies with various indicators of SLE and LN was analyzed, and the diagnostic value of anti-C1q in SLE and LN was evaluated. **Results** The serum levels of anti-C1q antibodies in the SLE group were higher than those in the OAD group ($P<0.05$). The SLE disease activity index score was positively correlated with anti-C1q antibodies ($r_s=0.371$, $P<0.001$) and positively correlated with anti-double-stranded DNA antibodies ($r_s=0.370$, $P<0.001$). The sensitivity and specificity of anti-C1q antibodies for diagnosing active SLE were 89.90% and 53.90%, respectively, with an area under the curve of 0.720 ($P<0.05$) and a critical value of 5.45 U/mL. The sensitivity and specificity of anti-C1q antibody levels for diagnosing active LN were 58.50% and 85.00%, respectively, with an area under the curve of

[收稿日期] 2024-04-29; [接受日期] 2024-07-15

[基金项目] 国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项课题(2021YFC2702004)。

[作者简介] 李永珍, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 吴小川, 男, 教授, 主任医师。Email: xiaochuanwu@csu.edu.cn。

0.675 ($P<0.05$) and a critical value of 22.05 U/mL. **Conclusions** Anti-C1q antibodies can serve as non-invasive biomarkers for evaluating the activity of SLE or predicting the activity of LN in children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(8): 835-839]

Key words: Systemic lupus erythematosus; Lupus nephritis; Anti-C1q antibody; Activity; Child

儿童期起病的系统性红斑狼疮 (childhood-onset systemic lupus erythematosus, cSLE) 占有 (systemic lupus erythematosus, SLE) 病例的20%^[1], 是一种以产生自身抗体为特征的慢性自身免疫性疾病, 往往较成人发病更严重, 脏器损伤更明显, 尤其是肾脏, 出现肾损伤及进入终末期肾病的风险更大^[2]。抗双链DNA抗体、补体C3、补体C4目前是比较公认的评估SLE活动性的血清免疫学标志物^[3], 而血清肌酐及其清除率通常用于临床评估狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 患者的肾损伤程度, 但其灵敏度和特异度低^[4], 不足以及时、准确反映肾脏病变程度, 而肾穿刺活检虽是LN诊断“金标准”, 但其有创性决定了该项检查不适合重复多次检测, 无法实时反映LN患儿的肾损伤程度及病情变化。

C1q作为一种自身抗原成分, 是经典补体途径的启动蛋白, 在清除免疫复合体和细胞凋亡片段中起关键作用。在SLE中C1q经常靶向结合抗C1q抗体。一项纳入378例成人SLE患者的大队列观察性研究显示, 抗C1q抗体水平与SLE疾病活动度呈正相关^[5], 尤其与活动性LN密切相关^[6], 高水平的抗C1q抗体提示更严重的肾组织学病变及组织学活动指数^[7]。抗C1q抗体是否与儿童活动性SLE和活动性LN相关, 是否可以作为评判肾损伤标志物, 在儿童LN中无类似研究。本研究探讨抗C1q抗体与活动性SLE和活动性LN的相关性, 并评价其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

回顾性收集2016年1月—2019年3月在中南大学湘雅二医院儿童医学中心住院的96例SLE患儿作为SLE组。收集同期住院的其他自身免疫性疾病 (other autoimmune diseases, OAD) 儿童患者70例为对照 (OAD组), 包括过敏性紫癜和幼年特发性关节炎, 因为这两类疾病为最常见的儿童自身免疫疾病。

纳入标准: (1) SLE患儿均符合2019欧洲抗

风湿病联合联盟和欧洲肾脏协会-欧洲透析和移植协会分类标准^[8]; (2) 年龄6~17岁; (3) 初发/复发患儿。LN患儿符合2016年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制订的标准^[9]。排除标准: (1) 存在已知的原发性免疫缺陷史、脾切除术或任何使参与者易受感染的潜在疾病史; (2) 存在丙型肝炎、活动性乙型肝炎、人类免疫缺陷病毒感染、结核感染、严重真菌感染的证据, 或者其他严重感染; (3) 有任何肿瘤或者癌症史。根据SLE疾病活动性指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 评分, 将SLE组患儿分为非活动性SLE (SLEDAI评分<7分) 和活动性SLE (SLEDAI评分≥7分)^[3]。活动性LN定义为经活检证实的LN, 且24 h尿蛋白定量>0.5 g; 非活动性LN定义为经活检证实的LN, 且24 h尿蛋白定量≤0.5 g^[10]。本研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会批准, 批件号: (2022) 年伦审 (临研) 第 (63) 号。

1.2 资料收集

收集患儿年龄、性别、病程、体重、尿常规、24 h尿蛋白、补体C3、补体C4, 以及传统血清学抗体 [抗核抗体 (anti-nuclear antibody, ANA)、抗双链DNA抗体、抗Sm抗体]、肾活检结果等资料。

1.3 血清抗C1q抗体测定方法

利用酶联免疫吸附法进行定量检测, 试剂购买于德国ORGENTEC公司。结果判读: <10 U/mL为阴性, ≥10 U/mL为阳性^[11]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0统计软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的计量资料用中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和率 (%) 表示, 两组间比较采用卡方检验或连续校正卡方检验或Fisher确切概率法。采用Spearman秩相关分析法分析SLEDAI评分与各血清自身抗体之间的相关性。采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC曲线) 分析抗C1q抗体对活动性SLE及活动性LN的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 96 例 SLE 患儿，男性 16 例 (17%)，女性 80 例 (83%)；活动性 SLE 79 例 (82%)，非活动性 SLE 17 例 (18%)。LN 86 例，活动性 LN 66 例 (77%)，非活动性 LN 20 例 (23%)。96 例 SLE 患儿的临床资料见表 1。

2.2 SLE 组与 OAD 组基本信息和血清抗 C1q 抗体水平比较

SLE 组与 OAD 组在年龄、性别方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。SLE 组抗 C1q 抗体水平高于 OAD 组 ($P<0.001$)。见表 2。

2.3 SLE 患儿 SLEDAI 评分与血清自身抗体的相关性分析

Spearman 秩相关分析结果显示，SLE 患儿 SLEDAI 评分与血清抗双链 DNA 抗体呈正相关 ($r_s=0.370$, $P<0.001$)，与抗 C1q 抗体呈正相关 ($r_s=0.371$, $P<0.001$)，而与抗 Sm 抗体无显著相关性 ($P=0.126$)。

2.4 血清抗 C1q 抗体、抗双链 DNA 抗体和抗 Sm 抗体对活动性 SLE 的诊断价值比较

活动性 SLE 患儿抗 C1q 抗体水平高于非活动性 SLE 患儿 [22.64 (9.10, 38.40) U/mL vs 5.40 (3.65, 23.83) U/mL, $Z=3.655$, $P=0.004$]。抗 C1q 抗体诊断活动性 SLE 的灵敏度和特异度分别为 89.90% 和 53.90%，曲线下面积为 0.720 (95%CI: 0.572~0.869, $P<0.05$)，临界值为 5.45 U/mL。抗双链 DNA 抗体诊断活动性 SLE 的灵敏度和特异度分别为 70.60% 和 73.40%，曲线下面积为 0.742 (95%CI: 0.620~0.865, $P<0.05$)。抗 Sm 抗体对活动性 SLE 无诊断价值 ($P>0.05$)。见表 3。

2.5 血清抗 C1q 抗体、抗双链 DNA 抗体和抗 Sm 抗体对活动性 LN 的诊断价值比较

活动性 LN 患儿抗 C1q 抗体水平高于非活动性

LN 患儿 [24.30 (9.10, 38.48) U/mL vs 13.05 (5.43, 21.54) U/mL, $Z=2.229$, $P=0.019$]。抗 C1q 抗体水平诊断活动性 LN 的灵敏度和特异度分别为 58.50% 和 85.0%，曲线下面积为 0.675 (95%CI: 0.542~0.807, $P<0.05$)，临界值为 22.05 U/mL。抗双链 DNA 抗体和抗 Sm 抗体对诊断活动性 LN 无诊断价值 ($P>0.05$)。见表 4。

表 1 96 例 SLE 患儿的临床资料

临床特征	结果
女性 [例(%)]	80(83)
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	11.00(9.25, 13.00)
活动性 SLE [例(%)]	79(82)
非活动性 SLE [例(%)]	17(18)
LN [例(%)]	86(90)
活动性 LN*	66(77)
非活动性 LN*	20(23)
抗 C1q 抗体 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/mL]	20.35(7.70, 35.61)
抗双链 DNA 抗体 [例(%)]	
—	33(34)
+	50(52)
2+	9(9)
3+	4(4)
抗 Sm 抗体 [例(%)]	
—	64(67)
+	24(25)
2+	4(4)
3+	4(4)
C3 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	0.33 (0.19, 0.53)
C4 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	0.05 (0.03, 0.09)
SLEDAI 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	12 $\pm$ 6
初发病例 [例(%)]	60(62)
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	1.75(0.76, 4.38)
24 h 尿蛋白定量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/(kg·d)]	18.48(4.20, 64.32)

注：[SLE] 系统性红斑狼疮；[LN] 狼疮性肾炎。*分母是 86。

表 2 两组患儿年龄、性别、抗 C1q 抗体比较

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	抗 C1q 抗体 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/mL]
OAD 组	70	12/58	10.0 $\pm$ 2.5	0.36(0.27, 0.64)
SLE 组	96	16/80	11.0 $\pm$ 2.6	20.35(7.70, 35.61)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.000	0.307	28.309
P 值		0.193	0.110	<0.001

注：[OAD] 其他自身免疫性疾病；[SLE] 系统性红斑狼疮。

表3 血清抗双链DNA抗体、抗Sm抗体、抗C1q对活动性SLE的诊断价值比较

血清自身抗体	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	P
抗C1q抗体	5.45 U/mL	89.90	53.90	0.720	0.572~0.869	0.004
抗双链DNA抗体	—	70.60	73.40	0.742	0.620~0.865	0.002
抗Sm抗体	—	29.10	47.10	0.357	0.199~0.515	0.065

表4 血清抗双链DNA抗体、抗Sm抗体、抗C1q对活动性LN的诊断价值

血清自身抗体	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	P
抗C1q抗体	22.05 U/mL	58.50	85.00	0.675	0.542~0.807	0.019
抗双链DNA抗体	—	33.80	70.00	0.511	0.363~0.658	0.885
抗Sm抗体	—	89.20	15.00	0.501	0.352~0.650	0.988

3 讨论

相对于成人患者，儿童SLE疾病活动程度往往更明显，长期生存率更低。SLE具有高度的临床异质性，有效的治疗在很大程度上取决于对疾病活动度和器官损害的正确评估。大量自身抗体产生，形成免疫复合物沉积于脏器，是SLE的主要特点，抗双链DNA抗体、抗Sm抗体目前是明确的监测SLE疾病活动性的血清免疫学指标。补体C1q是经典补体激活途径的第一道防线。C1q的遗传缺陷可导致SLE样综合征^[12]，经典型SLE也可出现继发性C1q缺乏，抗C1q抗体在SLE发生发展中的作用已被证实，并在成人SLE中与疾病活动度有显著相关性^[5]。本研究结果也提示SLE组血清抗C1q抗体水平显著高于OAD组，SLEDAI评分与抗C1q抗体呈正相关，并对活动性SLE具有诊断价值，曲线下面积为0.720，临界值为5.45 U/mL。

既往研究报道显示，超过50%的SLE患儿可出现肾脏受累^[13]，从某种程度上说，LN直接决定SLE的预后，而LN治疗方案的制订目前仍参考肾脏病理组织学分类。故了解LN的发病机制及寻找可以反映LN肾脏免疫病理反应的无创标志物有非常重要的意义。有研究指出，几乎所有成人活动性LN患者均能检测到C1q自身抗体^[14]，并认为C1q参与了肾脏损伤，与LN的预后有关^[15]。抗C1q抗体升高对IV型或V型成人LN的阳性预测值为50%，阴性预测值为100%^[16]。而在儿童LN中抗C1q的相关性研究较少。既往一项埃及队列研究发现，相对于健康儿童，SLE和LN儿童中血清C1q蛋白水平显著下降，且LN患儿的C1q抗体滴度显著升高，与血清C1q蛋白水平呈负相关^[17]，但国内无相关报道。

本研究结果表明，活动性LN的抗C1q抗体水平显著高于非活动性LN组，且抗C1q抗体对活动性LN具有诊断价值，曲线下面积分别为0.675，临界值为22.05 U/mL。既往有成人研究也将血清抗C1q抗体20 U/mL作为临界值，该研究还发现当血清抗C1q抗体>80 U/mL时患者补体不足更严重，SLEDAI评分更高，血尿、蛋白尿发生率更高（ $P<0.05$ ）^[18]，而当抗C1q抗体水平>134 U/mL时，发生LN的风险增加了27倍^[19]，提示抗C1q抗体参与了SLE和LN的发展，可能是判断SLE活动性及LN肾脏损伤严重程度有价值的生物标志物之一。严重SLE患者经利妥昔单抗、硼替佐米等生物制剂治疗后的体液免疫功能监测结果分析发现，上述B细胞靶向药物除了降低甚至根除SLE相关自身抗体外，抗C1q抗体的降低也显著^[11]，提示抗C1q抗体可作为临床疗效的生物标志物。

C1q是如何参与SLE和LN发生发展的。在Toll样受体7依赖性蛋白酶引发的LN模型中发现，抗C1q抗体水平升高和C1q缺乏可能会削弱巨噬细胞趋化因子的产生^[12]，C1q还可通过抑制NF- κ B通路改善LN小鼠肾组织炎症、巨噬细胞浸润和系膜细胞增殖^[20]。

抗C1q抗体是否可以作为评价SLE疾病活动性的指标之一，或者是否可以预测LN活动性，还需要大样本的证实。

作者贡献声明：李永珍负责研究设计、采集和分析数据、论文撰写；杨金荣、张育迪负责研究设计、采集和分析数据；曹艳、李晓燕、帅兰军、王英、沈田负责统计指导、数据收集；吴小川负责研究设计、论文修改、经费支持。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus in children and young people[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(3): 20. PMID: 33569643. PMCID: PMC7875946. DOI: 10.1007/s11926-021-00985-0.
- [2] Wenderfer SE, Eldin KW. Lupus nephritis[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(1): 87-99. PMID: 30454753. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.08.007.
- [3] 宋红梅. 儿童风湿病国际相关诊治指南系列解读之一——EULAR-ACR 系统性红斑狼疮分类标准解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(4): 249-252. DOI: 10.19538/j.ek2020040601.
- [4] Alforaih N, Whittall-Garcia L, Touma Z. A review of lupus nephritis[J]. *J Appl Lab Med*, 2022, 7(6): 1450-1467. PMID: 35932197. DOI: 10.1093/jalm/jfac036.
- [5] Kleer JS, Rabatscher PA, Weiss J, et al. Epitope-specific anti-C1q autoantibodies in systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 761395. PMID: 35087514. PMCID: PMC8788646. DOI: 10.3389/fimmu.2021.761395.
- [6] Emad G, Al-Barshomy SM. Anti-C1q antibodies in lupus nephritis and their correlation with the disease activity[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2020, 31(2): 342-352. PMID: 32394906. DOI: 10.4103/1319-2442.284008.
- [7] Radanova M, Vasilev V, Mihaylova G, et al. Autoantibodies against complement classical pathway components C1q, C1r, C1s and C1-Inh in patients with lupus nephritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9281. PMID: 36012546. PMCID: PMC9409282. DOI: 10.3390/ijms23169281.
- [8] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151-1159. PMID: 31383717. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- [9] 党西强, 易著文. 狼疮性肾炎诊治循证指南 (2016) 解读[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(2): 95-99. PMID: 29429195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.02.004.
- [10] Kianmehr N, Khoshmirsafa M, Shekarabi M, et al. High frequency of concurrent anti-C1q and anti-dsDNA but not anti-C3b antibodies in patients with lupus nephritis[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2021, 42(4): 406-423. PMID: 33788670. DOI: 10.1080/15321819.2021.1895215.
- [11] Shang X, Ren L, Sun G, et al. Anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-C1q, and anti-histone antibodies as markers of active lupus nephritis and systemic lupus erythematosus disease activity[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(2): 407-418. PMID: 33470559. PMCID: PMC8127563. DOI: 10.1002/iid3.401.
- [12] Carlucci F, Ishaque A, Ling GS, et al. C1q modulates the response to TLR7 stimulation by pristane-primed macrophages: implications for pristane-induced lupus[J]. *J Immunol*, 2016, 196(4): 1488-1494. PMID: 26773156. PMCID: PMC4745139. DOI: 10.4049/jimmunol.1401009.
- [13] Oni L, Wright RD, Marks S, et al. Kidney outcomes for children with lupus nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(6): 1377-1385. PMID: 32725543. PMCID: PMC8084759. DOI: 10.1007/s00467-020-04686-1.
- [14] Trendelenburg M, Schifferli JA. Apoptosis and C1q: possible explanations for the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Z Rheumatol*, 2000, 59(3): 172-175. PMID: 10929445. DOI: 10.1007/s003930070077.
- [15] Dias R, Hasparyk UG, Lopes MP, et al. Novel biomarkers for lupus nephritis in the "OMICs" era[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(29): 6011-6044. PMID: 33583367. DOI: 10.2174/0929867328666210212102438.
- [16] Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3): R87. PMID: 19515233. PMCID: PMC2714141. DOI: 10.1186/ar2725.
- [17] Mosaad YM, Hammad A, Fawzy Z, et al. C1q rs292001 polymorphism and C1q antibodies in juvenile lupus and their relation to lupus nephritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 182(1): 23-34. PMID: 26095468. PMCID: PMC4578505. DOI: 10.1111/cei.12666.
- [18] Zhang CQ, 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): 967-973. PMID: 21340499. DOI: 10.1007/s10067-011-1698-1.
- [19] Gargiulo MLÁ, Khoury M, Gómez G, et al. Cut-off values of immunological tests to identify patients at high risk of severe lupus nephritis[J]. *Medicina (B Aires)*, 2018, 78(5): 329-335. PMID: 30285925.
- [20] Sun J, Guo S, Niu F, et al. Complement 1q protects MRL/lpr mice against lupus nephritis via inhibiting the nuclear factor- κ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5436-5443. PMID: 33173997. DOI: 10.3892/mmr.2020.11588.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)