

综述

C1q 肾病临床研究现状

杨娟 综述 张碧丽 审校

(天津市儿童医院肾内科, 天津 300074)

[摘要] C1q 肾病是一种较为罕见的肾小球肾炎, 表现为肾小球系膜区在免疫荧光染色时呈高强度 C1q 沉积, 但是其诊断还需除外系统性红斑狼疮和 I 型膜增生性肾小球肾炎。C1q 肾病在光镜下表现是多种多样的, 主要有微小病变肾病、局灶节段性肾小球硬化及增生性肾小球肾炎。多表现为持续蛋白尿或者肾病综合征, 且多见于男孩。糖皮质激素仍是主要治疗药物之一, 免疫抑制剂治疗反应好, 但激素抵抗率较高, 因此在激素抵抗的情况下, 可选择甲泼尼龙冲击或联合免疫抑制剂治疗, 预后仍较好。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1194-1198]

[关键词] C1q 肾病; 组织学特点; 治疗; 预后; 儿童

Advances in clinical research on C1q nephropathy

YANG Juan, ZHANG Bi-Li. Department of Nephrology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China (Email: zhangbili218@163.com)

Abstract: C1q nephropathy is a rare type of glomerulonephritis manifested as the deposition of C1q in the glomerular mesangium during immunofluorescent staining. Systemic lupus erythematosus and type I membranoproliferative glomerulonephropathy need to be excluded in the diagnosis of C1q nephropathy. C1q nephropathy has various manifestations under a light microscope, mainly including minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and proliferative glomerulonephritis. This disease is mainly manifested as persistent proteinuria or nephrotic syndrome and occurs more frequently in boys. Currently, glucocorticoids are mainly used for the treatment of this disease. Patients with C1q nephropathy show a good response to immunosuppressant treatment, but have a high rate of glucocorticoid resistance. Therefore, in this case, methylprednisolone pulse therapy or a combination with immunosuppressant treatment helps to achieve a good prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1194-1198]

Key words: C1q nephropathy; Histological feature; Treatment; Prognosis; Child

C1q 肾病是 1985 年由 Jenette 和 Hipp^[1] 首次提出的经免疫病理诊断的肾小球肾炎, 表现为肾小球系膜区高强度 C1q 沉积, 也可以伴有其他成分的沉积。按免疫荧光 0~++++ 积分, C1q 的沉积强度积分必须 \geq ++, 且呈弥漫性沉积, 并除外 I 型膜增生性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎及狼疮性肾炎^[2]。C1q 肾病发病率较低, 成人和儿童肾活检中 C1q 肾病总检出率为 0.2%~6%; 其中小儿肾活检 C1q 肾病检出率为 2.1%~9.2%; 在肾病综合征和持续蛋白尿患儿的肾活检中, C1q 肾病检出率高达 16.5%, 男孩占 68%^[3]。C1q 沉积既是一个现象,

也是一个独立的疾病。C1q 肾病临床表现多样, 以肾病综合征或者蛋白尿多见, 而且激素抵抗发生率很高, 也比较容易出现肾功能损害^[4-5]。本文依据 C1q 肾病的国内外研究现状, 从发病机制、病理特点、临床特点、治疗进展及预后方面对 C1q 肾病进行介绍。

1 发病机制

C1 是由 C1q、C1r、C1s 组成的五聚体, C1q 是补体经典途径的起始分子, 能够识别免疫复

[收稿日期] 2016-05-19; [接受日期] 2016-08-11

[作者简介] 杨娟, 女, 硕士研究生, 住院医师。

合物,启动补体经典途径。C1q是一个分子量为400 kDa的蛋白,由多种细胞,包括单核细胞、小胶质细胞、树突和内皮细胞等合成,其他细胞包括抗原呈递细胞,神经胶质细胞和巨噬细胞,也能够合成它^[6]。补体C1q有6A、6B、6C三条链,各自具有一个球状的N-末端结构域和保守的C-末端区域。补体激活分三个阶段:识别阶段、活化阶段和攻膜阶段。在识别阶段,抗体结合抗原形成复合物,再与C1q结合。电镜下观察发现,C1q的球形结构与抗体结合后,进一步激活C1r和C1s,C1s具有酯酶活性,继之进入活化阶段^[7]。在活化阶段C1s将C4和C2激活,形成有酶活性的C4b2a(C3转化酶),C3被C4b2b裂解,产生的C423(C4b2a3b)为经典途径的C5转化酶,最后进入活化攻膜阶段,经过多级链式反应形成C5b6789复合体,即为攻膜复合体,造成细胞膜溶解。

补体经典激活途径中,抗原及IgM和部分IgG亚基结合形成抗原-抗体复合物,C1q再与之结合,启动补体经典激活途径。在肾小球系膜区发现了结合免疫复合物的特异性C1q受体,也检测到补体成分及免疫球蛋白的沉积,意味着免疫复合物在疾病发病过程中有着重要作用^[8]。据此,人们推测补体活化及肾小球抗原-抗体复合物的形成为C1q肾病的发病机制,但补体替代途径和凝集素途径也参与C1q肾病发病过程^[9-10]。导致系膜区C1q沉积的原因和C1q沉积可能引起疾病的发病机理尚不明确。有报道证明,C1q肾病患者口服糖皮质激素和免疫抑制剂虽无效,但复查肾活检提示系膜区不再有C1q沉积,推测C1q沉积实际上是一个免疫介导的过程^[11]。

有研究表明^[12],除了补体激活途径,补体还可以通过蛋白激酶、脂质代谢、活性氧等途径损伤细胞本身。免疫球蛋白对于肾小球系膜区的亲和力目前并不确定,补体C1q对于许多成分都具有很强的亲和力,包括DNA、RNA、革兰氏阴性菌及许多免疫细胞,这意味着免疫球蛋白也许只是一个间接参与者。虽然在这些足细胞损伤因素中谁占主导地位并不明确,但是“足细胞病”在C1q患者中占有很大一部分。Lee等^[13]研究表明,C1q沉积的患者更易发生肾间质损伤。也有报道认为病毒感染,如EB病毒^[14]、多瘤病毒、HIV和

CMV病毒^[15]与C1q肾病相关。但是,有研究在移植肾中发现了C1q沉积,且该患者所移植的肾脏并不是来自于C1q患者,这种沉积是否与上述损伤机制相关,尚不明确^[16]。

2 病理特点

C1q肾病在光镜下的表现多种多样,主要有微小病变肾病(minimal change disease, MCD)、局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)及增生性肾小球肾炎,而免疫荧光染色则为系膜区高强度C1q的沉积。Lau等^[17]对20例C1q肾病进行研究,其中FSGS占40%~50%,MCD占30%,增生性肾小球肾炎占15%~17%。Vizjak等^[14]纳入研究的72例C1q肾病中MCD 27例(38%),FSGS 11例(16%),增生性肾小球肾炎 20例(28%);IgM抗体、IgG和IgA抗体的免疫荧光染色阳性率分别为58%、48%和34%,而C3和C4分别为60%和25%。C1q肾病电镜下重要表现是电子致密物的沉积,部分上皮细胞和内皮细胞也可见致密物沉积。细胞骨架萎缩和足细胞融合主要见于增生性肾小球肾炎。

3 临床特点与诊断、鉴别诊断

C1q肾病临床表现多样,从无症状血尿、蛋白尿到肾病综合征、高血压、肾功能不全等均多见^[18-19]。部分报道C1q肾病可迅速进入终末肾^[20-21]。Mokhtar等^[22]报道的11例C1q肾病患者均表现为肾病综合征,有2例伴有血尿,2例伴有高血压。Kanodia等^[23]报道的11例C1q肾病患者1例表现为急性肾衰竭,10例表现为肾病综合征。Bhowmik等^[24]建议,对于患者反复血尿伴有肾病水平蛋白尿时,尤其是年幼患者,应高度警惕C1q肾病。Taggart等^[25]报道1例表现为反复发作肉眼血尿的患者,临床考虑IgA肾病,肾活检证实为C1q肾病。

目前C1q肾病的诊断仍参照1985年Jennette等^[1]制定的标准:肾小球系膜区有高强度C1q沉积,按免疫荧光0~++++积分,C1q的沉积强度积分必须 \geq ++,且呈弥漫性沉积,并除外I型膜增生性肾炎、乙肝病毒相关性肾小球肾炎及狼疮性

肾炎。

狼疮性肾炎与C1q肾病的病理表现极为相似，光镜下表现多样，电镜下呈“满堂红现象”（即系膜区可见IgG，IgM，IgA，C1q和C3等多种免疫球蛋白和补体成分）^[26]，故C1q肾病最初被描述为免疫学阴性的狼疮性肾炎。但是狼疮性肾炎有系统性损害，血清狼疮标志物阳性。文献报道抗C1q抗体及内皮细胞管网状包涵体有助于鉴别狼疮性肾炎及C1q肾病，狼疮性肾炎电镜下一般无管网状包涵体、血清抗C1q抗体阴性^[27-28]。鉴别诊断还包括I型膜增生性肾炎，其系膜区亦可见显著C1q沉积，但I型膜增生性肾炎多伴低补体血症，光镜下可见弥漫性双轨征（系膜细胞及基质插入基底膜及内皮细胞间），电镜下系膜区及内皮下电子致密物沉积^[29-30]。乙肝病毒相关性肾炎的病理改变以膜性肾病多见，系膜区亦可见显著C1q沉积，C1q肾病病理改变少有膜性肾病的^[31]，其鉴别要点是乙肝病毒相关性肾炎患者乙肝病毒相关抗原阳性，特别是肾组织中发现乙肝标志物。

4 治疗与预后

国内外尚无关于C1q肾病治疗的随机对照试验，目前治疗方案主要是根据患儿临床表现并结合光镜下表现而制定^[3]。

（1）糖皮质激素：糖皮质激素仍然是C1q肾病主要治疗药物之一，临床上表现肾病综合征或达肾病水平蛋白尿，或光镜病理改变较重：如重度系膜增生、FSGS等，予以糖皮质激素治疗，临床多为足量泼尼松口服，4~8周后判断激素疗效，激素无效者可考虑静脉冲击甲泼尼龙。

（2）免疫抑制剂：激素抵抗的情况下可联合免疫抑制剂治疗，包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素、霉酚酸酯和他克莫司单独或者联合应用^[32]，他可莫司和环孢素均为钙调磷酸酶抑制剂，但其免疫抑制作用较环孢素强50~100倍。Kim等^[33]对188例激素耐药型肾病综合征进行回顾性研究，口服他克莫司的临床缓解率为77%，高于环磷酰胺。目前研究认为，虽然C1q肾病发生激素抵抗率较高，但77%对免疫抑制剂仍有反应^[34]；增生性或硬化性病预后较差，FSGS患者有一半患者在3年左右进入终末肾^[35]。

（3）其它：利妥昔单抗的作用靶标为B细胞表面抗原分子CD20，通过影响B淋巴细胞的增殖和分化而发挥免疫调节作用，其安全性也得到广泛认可，已经应用于激素抵抗患者，并取得可喜成果，据报道有益维持肾功能于正常、避免血液透析^[36]。

中医药在C1q肾病临床治疗过程中亦有辅助作用，通过中医理论中的“清热养阴”减少糖皮质激素的副作用。对于激素抵抗的NS和对免疫抑制剂反应欠佳的C1q肾病，如病理类型为FSGS等的患者，可酌情加用昆明山海棠、雷公藤等具有免疫调节作用的中药，有望提高C1q肾病的临床疗效^[37]。

刘喆等^[38]报道C1q肾病患儿2例，均表现为肾病综合征激素耐药型，1例口服糖皮质激素及联合他克莫司，完全缓解；1例失访。赵三龙等^[39]报道23例C1q肾病患儿，肾病综合征表现的18例、肾病水平蛋白尿4例、1例单纯血尿，光镜下微小病变13例、系膜增生性肾小球肾炎6例、局灶节段性肾小球硬化4例，其中19例纳入疗效系统评估，初始治疗均予口服糖皮质激素，激素耐药或者依赖者加用免疫抑制剂（环磷酰胺、环孢素或他克莫司，某一免疫抑制剂无效时更换其他免疫抑制剂），其中15例完全缓解、2例部分缓解、2例无效。

Gunasekara等^[4]对35例C1q肾病进行回顾性研究，其中30例应用糖皮质激素治疗，53%表现为激素敏感，有C1q沉积的MCD与无C1q沉积的4年缓解率并没有明显差异，但有C1q沉积的MCD更易复发。Spreitzer等^[40]亦得出类似结论，且认为C1q沉积的MCD需要长期应用免疫抑制剂以避免频繁复发。Mokhtar等^[22]对11例C1q肾病患儿进行研究，平均年龄3.7岁，均表现为肾病综合征，2例伴有血尿，2例伴有高血压；组织病理学表现为不同程度系膜增生和2例FSGS；9例表现为激素抵抗，2例激素依赖，6例需要应用免疫抑制剂，1例进入终末期肾病，他们认为激素抵抗患者的预后仍较好，预后差与塌陷性肾小球病有关。Kanodia等^[23]对11例C1q患者进行随访，仅1例是9岁男孩，其中1例表现为急性肾衰竭、8例表现为肾病综合征；病理改变为增生性肾小球肾炎的5例、其次是FSGS 3例、毛细血管内增生

性肾小球肾炎、微小病变、新月体性肾小球肾炎各 1 例；42.8% 的患者接受糖皮质激素联合环孢素 A 治疗，28.6% 接受糖皮质激素联合霉酚酸酯，28.6% 接受单纯激素治疗；结果，85.7% 的患者肾功能稳定，蛋白尿有所下降，完全缓解（28.6%）和部分缓解 4 例（57.1%）；1 例（14.3%）没有缓解。在他们的研究中，增生性肾小球肾炎预后最好，尤其是男性，且预后与是否有足细胞病有关，C1q 沉积本身与预后无关。在 Kersnik 等^[41] 研究中发现，肾病综合征激素依赖型的光镜改变多为 MCD，应用甲强龙冲击或者环磷酰胺冲击治疗效果较好，如光镜病理为 FSGS，多表现为激素耐药，即使联合免疫抑制剂治疗，其预后仍然较差。

综上，尽管 C1q 肾病激素抵抗发生率高，但应用联合免疫抑制剂治疗缓解率高，预后较好。C1q 肾病的 3 种最常见光镜表现中，FSGS 预后最差，MCD 和增生性肾小球肾炎预后较好，但是 MCD 易复发，对于反复的 MCD 可考虑长期应用免疫抑制剂维持治疗。临床表现为 NS，光镜下表现为 FSGS 或电镜下表现为足细胞病、塌陷性肾小球病均提示预后不良。

5 结论

尽管 C1q 肾病做为一个免疫病理诊断提出已经有 30 余年，人们对于它的了解仍较少。其光镜下表现多样，临床表现亦多样，故对于是否能做为一个独立诊断，仍具有争议。糖皮质激素仍是 C1q 肾病主要治疗药物之一，在激素抵抗的情况下，可选择冲击甲泼尼龙或联合免疫抑制剂治疗。因其对免疫抑制剂治疗反应好，故尽管激素抵抗率较高，但预后较好。有待大规模多中心的随机对照试验，针对不同的光镜改变，制定个体化治疗方案、指导激素耐药型 C1q 肾病免疫抑制剂的选用。

[参 考 文 献]

- [1] Jennette JC, Hippius CG. C1q nephropathy: A distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 1985, 6(2): 103-110.
- [2] Malleshappa P, Vankalakunti M. Diverse clinical and histology presentation in C1q nephropathy[J]. *Nephrourol Mon*, 2013, 5(3): 787-791.
- [3] Devasahayam J, Erode-Singaravelu G, Bhat Z, et al. C1q Nephropathy: The unique underrecognized pathological entity[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2015, 2015: 490413.
- [4] Gunasekara VN, Sebire NJ, Tullus K. C1q nephropathy in children: clinical characteristics and outcome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(3): 407-413.
- [5] Wenderfer SE, Swinford RD, Braun MC. C1q nephropathy in the pediatric population: pathology and pathogenesis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(8): 1385-1396.
- [6] van den Dobbelen ME, van der Woude FJ, Schroeijers WE, et al. Both IgG- and C1q-receptors play a role in the enhanced binding of IgG complexes to human mesangial cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(4): 573-581.
- [7] Malleshappa P. C1q nephropathy-unity in diversity[J]. *J Renal Inj Prev*, 2013, 2(4): 117-118.
- [8] Chaves J, Beirão I, Balreira A, et al. Progressive myoclonus epilepsy with nephropathy C1q due to SCARB2/LIMP-2 deficiency: clinical report of two siblings[J]. *Seizure*, 2011, 20(9): 738-740.
- [9] Ma R, Cui Z, Hu SY, et al. The alternative pathway of complement activation may be involved in the renal damage of human anti-glomerular basement membrane disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91250.
- [10] Boqari DT, Al Faraj S, Arafah M, et al. Herb-induced acute bone marrow intoxication and interstitial nephritis superimposing glomerular C1q deposition in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(3): 572-579.
- [11] Tibor Fülöp T, Csongrádi É, Lerant AA, et al. Resolution of C1q deposition but not of the clinical nephrotic syndrome after immunomodulating therapy in focal sclerosis[J]. *J Nephrothol*, 2015, 4(2): 54-58.
- [12] Takano T, Elimam H, Cybulsky AV. Complement-mediated cellular injury[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(6): 586-601.
- [13] Lee HJ, Choi SY, Jeong KH, et al. Association of C1q deposition with renal outcomes in IgA nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2013, 80(2): 98-104.
- [14] Vizjak A, Ferluga D, Rozic M, et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11): 2237-2244.
- [15] Mandal SN, Jha R, Fatima R, et al. Non-nephronal hematuria misdiagnosed as C1q nephropathy: Look before you leap[J]. *Indian J Nephrol*, 2012, 22(3): 206-209.
- [16] Said SM, Cornell LD, Valeri AM, et al. C1q deposition in the renal allograft: a report of 24 cases[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(8): 1080-1088.
- [17] Lau KK, Gaber LW, Delos Santos NM, et al. C1q nephropathy: features at presentation and outcome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(6): 744-749.
- [18] Malleshappa P, Ranganath R, Chaudhari AP, et al. C1q nephropathy presenting as acute renal failure[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22(2): 324-326.
- [19] Galešić K, Horvatić I, Batinić D, et al. C1Q Nephropathy: case reports and literature review[J]. *Lijec Vjesn*, 2015, 137(9-10): 283-287.
- [20] Reeves-Daniel AM, Iskandar SS, Bowden DW, et al. Is collapsing C1q nephropathy another MYH9-associated kidney

- disease? A case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5): e21-24.
- [21] Zhao Y, Fan H, Bao BY, et al. C1q nephropathy in an old woman with acute renal failure: a case report and literature review[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(7): 1136-1138.
- [22] Mokhtar GA, Jalalah SM. A Clinicopathological study of C1q nephropathy at King Abdulaziz University[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2015, 9(4): 279-285.
- [23] Kanodia KV, Vanikar AV, Patel RD, et al. C1q nephropathy in India: A single-center study[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(2): 398-403.
- [24] Bhowmik DM, Jain S, Dinda AK, et al. C1q nephropathy presenting as nephritic-nephrotic syndrome[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22(3): 561-563.
- [25] Taggart L, Harris A, El-Dahr S, et al. C1q nephropathy in a child presenting with recurrent gross hematuria[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(1): 165-168.
- [26] Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(3): 412-418.
- [27] 赵三龙, 黄松明, 张维真, 等. 儿童 C1q 肾病 4 例报告 [J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(4): 337-340.
- [28] Wenderfer SE, Swinford RD, Braun MC. C1q nephropathy in the pediatric population: pathology and pathogenesis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(8): 1385-1396.
- [29] Gunasekara VN, Sebire NJ, Tullus K. C1q nephropathy in children: clinical characteristics and outcome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(3): 407-413.
- [30] Deurwaarder ES, Steenbergen EJ, Hoogeveen EK, et al. Membranous nephropathy with predominance of C1q: another variant of C1q nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(6): 501-504.
- [31] O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation[J]. *Mol Immunol*, 2011, 49(1-2): 75-83.
- [32] Maliakkal JG, Liapis H, White AJ, et al. C1q nephropathy in the setting of granulomatosis with polyangiitis treated with tacrolimus[J]. *Clin Kidney J*, 2014, 7(5): 499-500.
- [33] Kim J, Patnaik N, Chorny N, et al. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience[J]. *Nephron Extra*, 2014, 4(1): 8-17.
- [34] Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD atlas of renal pathology: C1q Nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(3): 13-14.
- [35] Rocha S, Carvalho MJ, Lobato L, et al. C1q nephropathy and malignancy[J]. *Nefrologia*, 2012, 32(2): 270-272.
- [36] Sinha A, Nast CC, Hristea I, et al. Resolution of clinical and pathologic features of C1q nephropathy after rituximab therapy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(1): 164-170.
- [37] 倪兆慧, 金海蛟, 徐维佳. C1q 肾病的诊断及治疗 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2015, 4(5), 232-235.
- [38] 刘喆, 张碧丽. 儿童 C1q 肾病二例 [J]. *天津医药*, 2014, 42(10): 1054-1055.
- [39] 赵三龙, 黄松明, 朱春华, 等. 儿童 C1q 肾病的临床病理特点及治疗 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27(12): 877-883.
- [40] Spreitzer MV, Vizjak A, Ferluga D, et al. Do C1q or IgM nephropathies predict disease severity in children with minimal change nephrotic syndrome[J]. *Pediatric Nephrol*, 2014, 29(1): 67-74.
- [41] Kersnik Levart T, Kenda RB, Avgustin Cavić M, et al. C1Q nephropathy in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(12): 1756-1761.

(本文编辑: 俞燕)