

· 论 著 ·

补体 C1q 与类风湿关节炎活动度相关性研究

汪 聪¹, 马慧霞^{2△}

(1. 新疆医科大学, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院检验科, 乌鲁木齐 830001)

摘要:目的 探讨血清补体 C1q 水平在类风湿关节炎(RA)活动度中的应用价值。方法 收集 160 例 RA 患者(RA 活动组 110 例, RA 缓解组 50 例)和 30 例健康体检人群(健康对照组)的外周静脉血, 测定其血清补体 C1q 水平, 同时检测与 RA 疾病活动度相关指标红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)及环瓜氨酸肽(CCP)的表达, 采用 SPSS19.0 软件进行比较分析。结果 RA 活动组 C1q、ESR、CRP 水平高于 RA 缓解组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 RA 缓解组与健康对照组 C1q 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), ESR、CRP 与 C1q 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); RA 活动组 RF 阳性率高于 RA 缓解组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CCP 阳性率高于健康对照组, 但与 RA 缓解组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), C1q 与 RF 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 而与 CCP 比较差异有统计学意义($P < 0.05$); C1q、ESR、CRP、RF 与 28-类风湿关节炎疾病活动分数(DAS28)呈显著相关($P < 0.05$), CCP 与 DAS28 无显著相关。结论 补体 C1q 与 RA 活动度呈显著相关, 可作为评价 RA 活动度的指标。

关键词: 补体 C1q; 类风湿关节炎; 活动度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.024

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)21-3014-03

Research on correlation of serum C1q with the disease activity of rheumatoid arthritis

WANG Cong¹, MA Huixia^{2△}

(1. Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

Abstract: Objective To explore the application value of serum C1q in the disease activity of rheumatoid arthritis. **Methods** Peripheral venous blood of 160 patients with rheumatoid arthritis(RA) and 30 healthy controls were collected to measure the C1q level, erythrocyte sedimentation rate(ESR), C reactive protein(CRP), rheumatoid factors(RF) and cyclic citrullinated peptide(CCP). Among the 160 patients, there were 110 patients with active RA and 50 patients with remission RA. All the data were analyzed by SPSS 19.0 software. **Results** The level of C1q, ESR and CRP of active RA group were much higher than that of remission RA group and healthy control group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). While the level of C1q between remission RA group and healthy control group didn't have difference($P > 0.05$). The positive rate of RF in active RA group was higher than that of remission RA group and healthy control group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$), while the positive rate of CCP group for active RA group was significantly higher than healthy controls group($P < 0.05$), but the positive rate of CCP group between remission RA group and healthy control group were not statistically significant($P > 0.05$). C1q, ESR, CRP and RF were associated with disease activity score 28(DAS28) ($P < 0.05$), but CCP was not associated with DAS28 ($P > 0.05$). **Conclusion** C1q can be used as one of the index for valuing the disease activity of RA, and which is associated with disease activity.

Key words: complement C1q; rheumatoid arthritis; activity

类风湿关节炎(RA)是一种慢性全身性炎性疾病, 特点为持续性滑膜炎导致软骨、肌腱和关节的破坏。RA 病因目前尚不清楚, 近年来研究表明, 补体的激活在炎症反应中起到重要作用, 是导致某些自身免疫性疾病和炎症反应的条件, 在 RA 炎症反应过程中发挥重要作用^[1]。在 RA 患者中发现其滑膜液中补体被消耗、补体的分解产物升高^[2-4], 这为 RA 患者局部补体激活提供了支持性证据。激活的补体可直接结合 C1q、甘露糖、凝集素, 或间接结合抗体、C 反应蛋白(CRP), 激活由 C1q 介导的经典补体途径, 导致疾病发生。Wouters 等^[4]研究发现, 与 RA 缓解期患者比较, RA 活动期患者血清中 C1q-C4 水平显著升高, 且 C1q-C4 与 28-类风湿关节炎疾病活动分数(DAS28)呈显著相关, 结果提示经典激活途径的活化可反映疾病活动性。本研究通过检测血清补体 C1q 水平, 探讨其在 RA 活动度中的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 8 月至 2016 年 3 月在新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科就诊及住院患者 160 例, 其诊断符合美国风湿病协会(ARA)1987 年标准, 并排除有严重心脑血管、肝肾疾病和其他自身免疫性疾病。根据 DAS28 评分将患者分为 RA 活动组及 RA 缓解组, RA 活动组 110 例, RA 缓解组 50 例。同时选取新疆维吾尔自治区人民医院健康体检人群 30 例为健康对照组。其中 RA 活动组女 83 例, 男 27 例, 年龄 11~77 岁, 平均(48.60±0.50)岁; RA 缓解组女 38 例, 男 12 例, 年龄 18~77 岁, 平均(50.96±0.50)岁; 健康对照组女 23 例, 男 7 例, 年龄 14~77 岁, 平均(59.00±0.50)岁。3 组之间年龄及性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 采集静脉血 2 mL, 离心后分离血清, 2 h 内检测。分别检测血清中 C1q、红细胞沉降率(ESR)、CRP、类风湿因子

(RF)、环瓜氨酸肽(CCP)水平。其中 C1q 和 CRP 通过贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪测定,分别采用免疫透射比浊法和免疫比浊法;RF 和抗环瓜氨酸肽(ACPA)则由北京欧曼生物技术有限公司生产的试剂进行测定,方法分别为速率散射比浊法和酶联免疫吸附法。所有项目检测过程严格按照说明书规范操作,且保证所有项目在检测之前室内质控均在控。以 ESR \geq 20 mm/h、CRP \geq 8 mg/L、RF \geq 20 U/mL、CCP \geq 25 U/mL 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。各类指标与病情活动度之间的关系采用 Spearman 相关分析。

2 结 果

2.1 RA 患者与健康对照组血清 ESR、CRP、C1q 水平的比较 RA患者与健康对照组血清 ESR、CRP、C1q 水平的检测,见表 1。RA 活动组 ESR、CRP、C1q 水平高于 RA 缓解组和健康对照组($P<0.05$),RA 缓解组 ESR、CRP、C1q 水平高于健康对照组($P<0.05$)。RA 活动组单项目 ESR、CRP 与 C1q 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 患者与健康对照组血清 ESR、CRP、C1q 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	C1q(mg/L)
健康对照组	30	9.67 \pm 6.27	2.50 \pm 3.16	207.00 \pm 16.40
RA 活动组	110	38.71 \pm 19.47 $^{\#}\Delta$	29.35 \pm 35.01 $^{\#}\Delta$	252.71 \pm 42.21 $^{\#}$
RA 缓解组	50	12.60 \pm 9.90 *	7.60 \pm 5.71 *	214.00 \pm 15.10 *

注:与 RA 缓解组、健康对照组比较, $^{\#}P<0.05$;与健康对照组比较, $^*P>0.05$;与 C1q 水平比较, $\Delta P>0.05$ 。

2.2 RA 患者与健康对照组血清 RF、CCP 阳性率比较 RA患者与健康对照组血清 RF、CCP 的检测阳性率,见表 2。RA 活动组 RF 阳性率高于 RA 缓解组和健康对照组($P<0.05$),RA 活动组 CCP 阳性率高于健康对照组($P<0.05$),但与 RA 缓解组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 RA 患者与健康对照组血清 RF、CCP 阳性率比较[n(%)]

组别	n	C1q 阳性	RF 阳性	CCP 阳性
健康对照组	30	2(6.0)	4(13.3)	2(6.0)
RA 活动组	110	70(63.6)	80(72.7) $^{\#}\Delta$	85(77.2) $^{\#}\Delta$
RA 缓解组	50	10(20.0)	10(20.0) $^{\#}$	31(62.0) *

注:与 RA 缓解组、健康对照组比较, $^{\#}P<0.05$;与健康对照组比较, $^*P>0.05$;与 C1q 水平比较, $\Delta P>0.05$ 。

表 3 DAS28 与各变量 Spearman 相关分析(n=110)

组别	r	P
C1q	0.245	0.014 *
ESR	0.550	0.000 *
CRP	0.450	0.000 *
RF	0.350	0.000 *
CCP	0.077	0.331

注:与 DAS28 比较, $^*P<0.05$ 。

2.3 DAS28 与各变量间的相关性 各项检测指标与 DAS28 活动度之间的相关性分析结果,见表 3。

3 讨 论

RA 是造成我国人群劳动力丧失和致残的主要病因之一,在我国患病率已达到 0.32%~0.36%^[5],且有上升趋势。RA 患者大多病程迁延,积极和合理的治疗可使 50%~80% 以上的 RA 患者病情得到控制。近年来,补体在疾病中的作用备受关注,Hietala 等^[6]发现,RA 患者体内通常表达 MHC II 类分子的等位基因 DRB1 * 0401 结合 II 型胶原蛋白肽(CII),从而引起 T 细胞对 CII 的免疫应答,II 型胶原蛋白肽与 C1q 有相同结构区域,可造成交叉反应,提示 C1q 可能与 RA 发病有关^[7-8]。C1q 水平与 RA 疾病状况有关,活化巨噬细胞在 C1q 存在的情况下可增强细胞毒作用及 Fc 受体介导吞噬作用。有学者研究表明,RA 发病机制可能是由辅助性 T 细胞(Th 细胞)与入侵体内的致病菌发生一系列免疫反应,形成大量免疫复合物,沉积在关节及软骨中从而导致迁延不愈的滑膜炎和软骨破坏,RA 患者体内存在血清免疫球蛋白、补体等水平异常,这些免疫指标可作为临床 RA 活动指标,提示补体在 RA 活动度中起到重要作用。一直以来,不断有研究证明 C1q 在 RA 中的作用,刘海波等^[9]研究表明,C1q 可作为监测疾病活动度的重要指标。本研究通过检测补体 C1q 在 RA 活动期、RA 缓解期患者及健康对照组人群中的水平,发现补体 C1q 水平在不同组中有显著差异,同时,补体 C1q 与 ESR、CRP 比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示 RA 患者体内补体 C1q 水平的变化在疾病活动度中起一定作用,监测 RA 患者血清中的补体 C1q 水平有助于判断疾病活动性,补体 C1q 可成为 RA 疾病活动度的 1 个新指标。将 RA 患者与健康对照组血清 RF、CCP 阳性率比较后得出,RA 活动组 RF 阳性率高于 RA 缓解组和健康对照组($P<0.05$),RA 活动组 CCP 阳性率高于健康对照组($P>0.05$),但与 RA 缓解组差异无统计学意义($P>0.05$),同时将 C1q 阳性率与 RF、CCP 阳性率比较,C1q 与 RF 比较差异无统计学意义($P>0.05$),而与 CCP 比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明 RF 可作为监测活动度的指标,但 CCP 无法判断疾病是否处于活动期。

目前,评价疾病活动度的检验指标主要有 CRP、ESR、RF、CCP,及某些综合性指标,如慢性关节炎系统性指数(CASI)。目前,国际上较为公认的 RA 活动度判定方法包括 DAS28、关节功能指数、关节症状、炎症指标等。其中,DAS28 是判定 RA 活动程度的通用标准。DAS28 \leq 2.6 分表明病情处于缓解期,2.6<DAS28 \leq 3.2 分表明病情处于轻度活动期,3.2<DAS28 \leq 5.1 分表明病情处于中度活动期,DAS28 $>$ 5.1 分表明病情处于重度活动期。本研究根据每例患者的临床症状计算出相应的 DAS28 结果,并将单项目 C1q、ESR、CRP、RF、CCP 与其对应的 DAS28 做 Spearman 相关分析,评价这些指标与疾病活动度之间的关系,发现 C1q、ESR、CRP、RF 与疾病活动度的高低呈显著相关($P<0.05$),CCP 与 RA 疾病活动度高低比较差异无统计学意义($P>0.05$)。提示补体 C1q、ESR、CRP、RF 的升高表明疾病很可能处于活动期,且与活动度高低呈一致性。CCP 的升高与 RA 活动度无显著相关。ESR、CRP、RF、CCP 与 DAS28 相关性结果与相关学者的研究结果一致^[10-12]。虽然 ESR、CRP、RF 与疾病活动度呈显著相关,但是受外界因素影响较多,不能作为单一指标评价疾病活动度。综上所述,本研究表明 ESR、CRP、RF 等传统指标与 RA

疾病活动度呈显著相关,且与 C1q 呈一致性。说明血清补体 C1q 水平在诊断 RA 患者疾病活动度中有一定价值。血清补体 C1q 在分离后的血清中相对稳定。因此笔者建议补体 C1q 可作为一项新指标评估 RA 患者疾病活动度。由于本试验为小样本研究,血清补体 C1q 在 RA 患者中的临床价值尚待多中心、大样本研究。

参考文献

[1] Happonen KE, Saxne T, Aspberg A, et al. Regulation of complement by cartilage oligomeric matrix protein allows for a novel molecular diagnostic principle in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(12): 3574-3583.

[2] Shingu M, Watanabe Y, Tomooka K, et al. Complement degradation products in rheumatoid arthritis synovial fluid[J]. *Rheumatology*, 1994, 33(3): 299-300.

[3] Neumann E, Barnum SR, Tarner IH, et al. Local production of complement proteins in rheumatoid arthritis synovium[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(4): 934-945.

[4] Wouters D, Voskuyl AE, Molenaar ETH, et al. Evaluation of classical complement pathway activation in rheumatoid arthritis: measurement of C1q-C4 complexes as novel activation products[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(4): 1143-1150.

[5] 张园, 张吟眉, 崔丽艳, 等. 抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体及类风湿因子联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(8): 12-13.

[6] Hietala MA, Nandakumar KS, Persson L, et al. Complement activation by both classical and alternative pathways is critical for the effector phase of arthritis[J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(4): 1208-1216.

[7] 李茹, 李霞, 栗占国. 利用 II 型胶原变构肽抑制类风湿关节炎患者 T 细胞活化的研究[J]. *现代免疫学*, 2006, 26(3): 217-221.

[8] Trouw LA, Daha N, Kurreeman FAS, et al. Genetic variants in the region of the C1q genes are associated with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(1): 76-83.

[9] 刘海波, 王茜, 苏利沙, 等. 类风湿性关节炎患者 C1q、SAA 和 IL-6 水平的变化及意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013(10): 2311-2313.

[10] 顾昉雨, 陈宇明, 吕玲, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体类风湿因子与类风湿关节炎活动度及骨侵蚀相关性的研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9(11): 681-683.

[11] 梁鹏, 安宏亮, 张劲丰, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断及与骨侵蚀相关性研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015(1): 62-64.

[12] 秦望森, 邓予晖, 许泼实. RF、抗 RA33 抗体、抗 CCP 抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. *检验医学*, 2011, 26(10): 703-705.

(收稿日期: 2016-03-11 修回日期: 2016-06-18)

(上接第 3013 页)

临床儿科杂志, 2013, 31(6): 530-532.

[3] 党晓燕, 秦勇, 丁新爱, 等. NT-proBNP、血小板及胆固醇水平与脓毒症预后的相关性[J]. *临床误诊误治*, 2013, 26(7): 80-83.

[4] 王斌, 郑亚安, 郭治国, 等. 脓毒症患者血小板相关参数变化与预后的关系研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(12): 1379-1383.

[5] Hofer N, Edlinger S, Resch B. Comparison of risk for early-onset sepsis in small-for-gestational-age neonates and appropriate-for-gestational-age neonates based on lower levels of white blood cell, neutrophil, and platelet counts[J]. *Pediatr Neonatol*, 2014, 55(4): 323-325.

[6] 林幼萍, 冯茹. 脓毒症患者血小板参数检测的临床意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(3): 163-164.

[7] 向琪. 血小板在脓毒症中的研究进展[J]. *血栓与止血学*, 2013, 19(1): 44-45.

[8] 王征, 刘虹. 脓毒症患者血小板下降与感染性休克发生的相关性[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(1): 72-75.

[9] 许守明. 脓毒症患者血小板计数与血乳酸水平的临床意义[J]. *河北医学*, 2015, 21(9): 1563-1564.

[10] 秦永新, 黄伟, 万献尧. 脓毒症患者血小板严重减少早期

临床特点与 TTP、DIC 的相关比较[J]. *大连医科大学学报*, 2013, 35(3): 278-280.

[11] 喻秋平, 杨惠文, 叶兴文, 等. 早期联合检测血小板膜糖蛋白及血小板参数对脓毒症患者的临床意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(5): 363-364.

[12] Park SH, Ha SO, Cho YU, et al. Immature platelet fraction in septic patients: clinical relevance of immature platelet fraction is limited to the sensitive and accurate discrimination of septic patients from non-septic patients, not to the discrimination of sepsis severity[J]. *Ann Lab Med*, 2016, 36(1): 1-8.

[13] 彭婷婷, 白文静, 唐少华. 血小板参数对老年脓毒症患者病情评估价值[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(20): 5873-5874.

[14] 郭峰, 梁勋, 郁京宁. 持续血小板减少症预测严重烧伤并发脓毒症的临床意义[J]. *中华烧伤杂志*, 2014, 30(4): 295-298.

[15] 但刚, 胡莉娜, 江忠勇, 等. 脓毒症患者血小板功能相关指标检查及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(9): 1191-1192.

(收稿日期: 2016-02-07 修回日期: 2016-04-27)