

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.11.025

❖ 临床研究 ❖

# 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、补体组分 1q 与膜性狼疮性肾炎活动性的相关性

曹力文

(绵阳市中心医院检验科,四川 绵阳 621000)

**【摘要】目的:** 探究血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、补体组分 1q (C1q) 与膜性狼疮性肾炎 (LN) 活动性的相关性。**方法:** 67 例 V 型 LN 患者根据系统性红斑狼疮疾病活动度评分表 (SLEDAI) 评分分为轻度活动组 ( $n = 41$ )、中重度活动组 ( $n = 26$ ), 同期 53 名健康志愿者为对照组。比较三组受试者的一般临床资料、血清 Lp-PLA2、补体 C1q 水平、LN 活动性指数 (AI) 和慢性化指数 (CI) 评分, 分析 Lp-PLA2、补体 C1q 与疾病活动性评分的相关性, 并通过受试者工作特征曲线 (ROC) 评价 Lp-PLA2、补体 C1q 预测膜性 LN 疾病活动性的价值。**结果:** 三组的中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和 Lp-PLA2 水平比较, 对照组 < 轻度活动组 < 中重度活动组 ( $P < 0.05$ ); 三组的肾小球滤过率 (e-aGFR)、补体 C1q 水平比较, 对照组 > 轻度活动组 > 中重度活动组 ( $P < 0.05$ )。轻度活动组患者的 LN 活动性指数 (AI)、SLEDAI 评分小于中重度活动组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 相关性分析结果显示 Lp-PLA2 与 SLEDAI 评分呈正相关 ( $r = 0.726, P < 0.05$ ), 补体 C1q 与 SLEDAI 评分呈负相关 ( $r = -0.637, P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示 Lp-PLA2、补体 C1q 预测膜性 LN 患者疾病活动性的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.729 和 0.753, 二者联合检测的 AUC 值为 0.839, 高于单个指标检测且差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 血清 Lp-PLA2 和补体 C1q 可作为预测膜性 LN 疾病活动性的重要血清学指标之一。

**【关键词】** 狼疮性肾炎; 膜性肾病; 疾病活动性; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 补体组分 1q

**【中图分类号】** R593.42 **【文献标志码】** A

## Correlation of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and complement C1q with the activity of membranous lupus nephritis

CAO Li-wen

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the correlation of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and complement C1q (C1q) with the activity of membranous lupus nephritis (LN). **Methods:** 67 patients with type V LN were divided into mild active group ( $n = 41$ ) and moderate to severe active group ( $n = 26$ ) according to the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score. Meanwhile, 53 healthy volunteers were selected as the control group. General clinical data, serum Lp-PLA2 and C1q levels, activity index (AI) and chronicity index (CI) scores of LN were compared between the three groups. The correlation of Lp-PLA2 and C1q with disease activity score was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of Lp-PLA2 and C1q in predicting the activity of membranous LN. **Results:** The order neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and Lp-PLA2 levels in the three groups from low to high were as follows: the control group < mild active group < moderate to severe active group ( $P < 0.05$ ). The glomerular filtration rate (e-aGFR) and the order of C1q levels from high to low were as follows: the control group > mild active group > moderate to severe active group ( $P < 0.05$ ). The LN activity index (AI) and SLEDAI points of the mild active group were significantly lower than those of the moderate to severe active group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that Lp-PLA2 was positively correlated with SLEDAI score ( $r = 0.726, P < 0.05$ ), and C1q was negatively correlated with SLEDAI score ( $r = -0.637, P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of Lp-PLA2 and C1q for predicting the activity of membranous LN were 0.729 and 0.753, respectively. The AUC value of the combined detection of the two was 0.839, which was significantly higher than that of single, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Serum Lp-PLA2 and C1q can be used as one of the important serological indicators to predict the activity of membranous LN.

**[Key words]** Lupus nephritis; Membranous nephropathy; Disease activity; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Complement C1q

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)累及肾脏后引发的常见肾脏损伤,是导致 SLE 患者残疾,甚至死亡的主要因素<sup>[1]</sup>。根据 LN 的病理特点,临床将 LN 分为六种类型,其中 V 型 LN 又被称为膜性 LN,该类型 LN 镜下可见肾小球毛细血管壁弥漫性增厚,患者可出现进行性肾功能下降,预后普遍较差<sup>[2]</sup>。LN 疾病活动性与患者预后密切相关,系统性红斑狼疮疾病活动度评分表(SLEDAI)作为临床评估疾病活动性的常用手段,评估时具有较强的主观性<sup>[3]</sup>。因此,寻找可预测 LN 疾病活动性的实验室指标,在改善患者预后方面具有积极作用。血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与肾脏炎性反应有关;补体组分 1q(C1q)参与了机体免疫调节,在 SLE 及 LN 的发生发展中具有重要作用<sup>[4]</sup>,但有关 Lp-PLA2、补体 C1q 对膜性 LN 患者疾病活动性的量化评估研究报道较少。本研究拟探讨 Lp-PLA2、补体 C1q 在膜性 LN 患者中的表达水平,并分析二者与疾病活动性的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月绵阳市中心医院检验科收治的 67 例 V 型 LN 患者为对象,纳入标准:(1)临床检查符合 V 型 LN 的诊断标准<sup>[5]</sup>,即排除乙型肝炎病毒相关性肾炎、肿瘤及药物等继发性膜性病因,且均经肾活检病理确诊。(2)性别不限,年龄 $\geq 18$  岁;(3)患者均知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他类型肾脏疾病患者;(2)合并肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病和血液系统疾病患者;(3)存在心脑血管疾病患者。另选取 53 例同期体检的健康志愿者为对照组,本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 收集患者的性别、年龄、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和肾小球滤过率(GFR)等一般临床资料。其中,c-aGFR 以适合中国人的肾脏病饮食改良(MDRD)方程进行计算, $GFR = 175 \times Cr^{-1.234} \times 年龄^{-0.179} \times 0.79$  (女性)。

1.2.2 血清 Lp-PLA2、补体 C1q 水平检测 取受试者空腹静脉血 5 mL,3 500 rpm 离心 10 min 后分离血清,低温保藏待测。采用全自动生化分析仪

(LST008 型,日本日立有限公司)应用免疫透色比浊法检测血清 Lp-PLA2、补体 C1q 水平。试剂盒均购于上海北加试剂公司,严格按照相关检测步骤进行。

1.2.3 疾病活动性评估 采用 LN 活动性指数(activity index, AI)和慢性指数(chronicity index, CI)评分系统、SLEDAI 评分表对 LN 患者的疾病活动性进行评估。其中,AI 采用 Austin 半定量评分,包括白细胞浸润、肾小球毛细血管内增生、核碎裂/纤维素性坏死、“白金耳”现象或透明血栓、细胞性新月体和间质炎细胞浸润等病变,每种病变采用 4 级评分法(0、1、2、3、4 分)进行评分,总分为 24 分,分值越高表明患者病例活动性越强<sup>[6]</sup>;CI 评分包括纤维性新月、肾小管萎缩、间质纤维化和肾小球硬化等病变,每种病变采用 4 级评分法(0、1、2、3、4 分)进行评分,总分为 12 分,表明患者慢性化病变程度越高<sup>[7]</sup>;SLEDAI 评分量表包括九个器官系统的 21 项临床指标,分值分别 8 分(8 项)、4 分(6 项)、2 分(4 项)和 1 分(3 项),其中, $\leq 9$  分为轻度活动,10~13 分为中度活动, $> 13$  分为重度活动<sup>[8]</sup>。根据 SLEDAI 评分将患者分为轻度活动组( $n = 41$ )和中重度活动组( $n = 26$ )。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  比较;计数资料以[ $n$ (%) ]表示,组间比较行  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关性分析;受试者工作特征曲线(ROC)分析 Lp-PLA2、补体 C1q 预测膜性 LN 疾病活动性的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般临床资料比较

三组的 NLR、PLR、hs-CRP 比较,对照组  $<$  轻度活动组  $<$  中重度活动组( $P < 0.05$ );三组的 GFR 水平比较,对照组  $>$  轻度活动组  $>$  中重度活动组( $P < 0.05$ );三组的性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 各组血清 Lp-PLA2、补体 C1q 水平比较

三组的血清 Lp-PLA2 水平比较,对照组  $<$  轻度活动组  $<$  中重度活动组( $P < 0.05$ );补体 C1q 水平比较,对照组  $>$  轻度活动组  $>$  中重度活动组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 各组一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组 (n = 53)	轻度活动组 (n = 41)	中重度活动组 (n = 26)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
男/女	23/30	12/29	7/19	2.980	0.225
年龄 (岁)	42.58 ± 10.45	43.67 ± 10.48	44.83 ± 9.62	0.433	0.650
NLR	1.51 ± 0.36	3.47 ± 0.86 *	4.25 ± 1.02 **	151.274	<0.001
PLR	109.83 ± 25.48	162.53 ± 34.27 *	201.46 ± 23.67 **	98.897	<0.001
hs-CRP (mg/L)	2.18 ± 0.89	9.48 ± 1.15 *	13.29 ± 2.63 **	550.217	<0.001
GFR [mL/(min · 1.73m <sup>2</sup> )]	120.36 ± 26.54	108.27 ± 27.81 *	94.57 ± 21.87 **	8.793	<0.001

\* P < 0.05, 与对照组比较; #P < 0.05, 与轻度活动组比较。

表 2 各组血清 Lp-PLA2、补体 C1q 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组 (n = 53)	轻度活动组 (n = 41)	中重度活动组 (n = 26)	F 值	P 值
Lp-PLA2 (U/L)	162.54 ± 31.48	201.87 ± 45.31 *	235.68 ± 50.49 **	29.518	<0.001
C1q (mg/L)	175.83 ± 26.78	158.21 ± 32.76 *	142.33 ± 23.67 **	12.882	<0.001

\* P < 0.05, 与对照组比较; #P < 0.05, 与轻度活动组比较。

### 2.3 不同疾病活动程度 LN 患者疾病活动性评分比较

轻度活动组患者的 AI、SLEDAI 评分小于中重度活动组 (P < 0.05), 两组患者的 CI 比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3。

表 3 不同疾病活动程度 LN 患者疾病活动性评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	轻度活动组 (n = 41)	中重度活动组 (n = 26)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
AI	6.38 ± 1.31	8.24 ± 1.57	5.241	<0.001
CI	2.26 ± 0.76	2.15 ± 0.68	0.601	0.550
SLEDAI 评分 (分)	7.25 ± 1.26	11.84 ± 2.58	9.735	<0.001

### 2.4 Lp-PLA2、补体 C1q 和疾病活动性评分的相关性

Lp-PLA2 与 SLEDAI 评分呈正相关 (r = 0.726, P < 0.05), 补体 C1q 与 SLEDAI 评分呈负相关 (r = -0.637, P < 0.05); Lp-PLA2、补体 C1q 与 AI 无明显相关性 (P > 0.05)。见表 4。

表 4 Lp-PLA2、补体 C1q 和疾病活动性评分的相关性分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	AI		SLEDAI 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Lp-PLA2	0.115	0.294	0.726	<0.001
补体 C1q	0.168	0.225	-0.637	<0.001

### 2.5 Lp-PLA2、补体 C1q 预测膜性 LN 患者疾病活动性的价值分析

进一步绘制 Lp-PLA2、补体 C1q 的 ROC 曲线, 分析二者及其联合检测对膜性 LN 患者疾病活动性的预测价值。见图 1。Lp-PLA2、补体 C1q 的 AUC 值分别为 0.729、0.753, 对 LN 患者疾病活动性的预测均具有统计学意义 (P < 0.05); Lp-PLA2、补体 C1q 的敏感度分别为 74.29%、80.00%, 特异度分别为 80.00%、56.67%, 二者联合检测的敏感度和特异度分别为 82.53%、68.42%, AUC 值为 0.839,

高于 Lp-PLA2、补体 C1q 单个指标检测 (Z = 2.215、2.186, P = 0.027、0.034)。见表 5。

表 5 Lp-PLA2、补体 C1q 预测膜性 LN 患者疾病活动性的价值分析

指标	AUC 值	P 值	最佳阈值	Youden's 指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
Lp-PLA2	0.729	<0.001	183.54	0.476	74.29	73.33
补体 C1q	0.753	<0.001	163.42	0.367	80.00	56.67
联合检测	0.839	<0.001	-	0.600	82.53	68.42

## 3 讨论

膜性 LN 在临床中较为少见, 对于该类型 LN 的治疗, 临床尚无最佳方案推荐。一项有关膜性 LN 患者的远期生存情况研究<sup>[9]</sup>发现, 10% ~ 30% 的患者会进展为终末期肾病, 经激素和/或免疫抑制剂治疗后, 10 年生存率只有 47%。对 LN 疾病活动性的管理是影响医师诊疗决策、改善患者预后的关键, 寻找理想的生物标志物对于 LN 疾病活动性的预测非常重要的。Lp-PLA2 是一种由巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎性细胞产生的磷脂酶, 具有促进氧化磷脂水解的作用, 其水平变化可反映机体的炎性损伤程度; 补体 C1q 是补体系统经典途径的重要组成部分, 可启动补体活化途径, 是预测肾脏病变、诊断 SLE 的良好指标<sup>[10]</sup>。目前认为, 补体系统异常是 LN 发病的机制之一, 而机体炎症反应会加重肾脏损伤<sup>[11]</sup>, 因此检测血清 Lp-PLA2、补体 C1q 水平及其变化对于预测 LN 疾病活动性具有重要意义。

本研究发现, 对照组、轻度活动组、中重度活动组的 NLR、PLR、hs-CRP 和 GFR 水平存在明显差异, 患者疾病活动性越高, NLR、PLR 和 hs-CRP 水平越高, GFR 水平越低。NLR、PLR 是评估机体炎症反应的敏感指标, 与炎症性疾病、免疫系统疾病的病情严

重程度及患者预后相关<sup>[12]</sup>,膜性 LN 在发病过程中,多克隆 B 细胞被激活,产生大量免疫球蛋白和炎性因子,加重肾组织炎性反应,造成肾功能损伤,使 GFR 水平下降;而过度的炎性反应会使外周血中性粒细胞、血小板水平升高,淋巴细胞比例下降,从而使 NLR、PLR 升高<sup>[13]</sup>。此外,中性粒细胞水平的升高会反过来影响 hs-CRP 等炎性因子的表达水平,故本研究中轻度活动组和中重度活动组患者的血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平明显高于对照组。

Lp-PLA2 与溶血卵磷脂、氧化型游离脂肪酸等的形成关系密切,参与了机体炎症反应,在动脉粥样硬化、肾脏受累和凝血异常方面发挥重要作用<sup>[14]</sup>。一项有关 Lp-PLA2 与 SLE 的相关性研究<sup>[15]</sup>发现,活动期 SLE 患者存在血清 Lp-PLA2 水平升高的现象,当患者并发肾脏受累时,其水平进一步升高。本研究显示,中重度活动组和轻度活动组的血清 Lp-PLA2 水平明显高于对照组,中重度活动组的血清 Lp-PLA2 水平明显高于轻度活动组,且 Lp-PLA2 与 SLEDAI 评分呈正相关,表明 Lp-PLA2 可用于评估膜性 LN 患者疾病活动性。补体 C1q 在 LN 的发生发展过程中具有“双刃剑”的作用,与肾脏损伤程度密切相关。一方面,补体 C1q 可通过影响树突状细胞的分化、成熟,促进凋亡细胞的清除;另一方面,补体 C1q 可激活补体经典途径,在加速病原体的清除的同时,增加抗 C1q 抗体的合成,引发免疫复合物沉淀,加重肾组织损伤。张亚梅等<sup>[16]</sup>发现活动期患者的补体 C1qs 水平明显低于非活动组与对照组,补体 C1q 出现功能障碍或数量减少时,无法正常清除凋亡细胞,可加重组织损伤。本研究中,三组的补体 C1q 水平比较,对照组 > 轻度活动组 > 中重度活动组,且与 SLEDAI 评分呈负相关,进一步表明补体 C1qs 水平可在一定程度上反映膜性 LN 患者的疾病活动性患者,即补体 C1qs 水平越低,疾病活动性越高。另外,本研究还显示,Lp-PLA2、补体 C1q 的 AUC 值分别为 0.729、0.753,二者联合检测的 AUC 值为 0.839,明显高于 Lp-PLA2、补体 C1q 单个指标检测,提示 Lp-PLA2、补体 C1q 在预测膜性 LN 患者疾病活动性方面具有良好的诊断价值,可作为评估疾病活动性的敏感指标。

综上所述,血清 Lp-PLA2、补体 C1q 水平与膜性 LN 的疾病活动性存在一定的相关性,可作为预测膜性 LN 疾病活动性的重要血清学指标之一。

## 参考文献

- [1] Devarapu SK, Anders HJ. Toll-like receptors in lupus nephritis [J]. *Journal of Biomedical Science*, 2018, 25(1): 35-37.
- [2] De RM, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy [J]. *Kidney International*, 2018, 5(4): 788-794.
- [3] Touma Z, Gladman DD, Zandy M, et al. Identifying a response for the systemic lupus erythematosus disease activity glucocorticoid index (SLEDAI-2KG) [J]. *Arthritis Care & Research*, 2020, 20(5): 1257-1259.
- [4] 陈姣姣, 陈小真, 郁晨, 等. 丹酚酸 A 对 ZDF 大鼠肾脏的保护作用和抑制脂蛋白相关磷脂酶 A2 的研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(2): 31-37.
- [5] Bewah H, Maureena M, Alan Wilkinson A, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis [J]. *Arthritis Care & Research*, 2012, 64(6): 797-808.
- [6] 汤雄, 张炯, 余元蒙, 等. 应用功能磁共振成像评估狼疮性肾炎患者肾功能预后 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(2): 101-106.
- [7] 曾彩虹, 刘志红. ISN/RPS 狼疮性肾炎病变定义及分型修订共识 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 18(5): 127-131.
- [8] 程颖, 魏殿军, 姜琛. 系统性红斑狼疮 SLEDAI 评分与血液学异常相关性研究 [J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(11): 114-117.
- [9] Austin H, Illei G. Membranous lupus nephritis [J]. *Lupus*, 2005, 14(1): 65-71.
- [10] 周海舟, 关秀茹. 补体系统在系统性红斑狼疮诊疗中的价值 [J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(12): 1002-1006.
- [11] Xu B, Zhang YM, Yang YW, et al. Diagnostic performance of serum cystatin C and complement component 1q in lupus nephritis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2019, 21(1): 1-10.
- [12] Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial [J]. *Lupus*, 2018, 27(4): 647-656.
- [13] 李慧, 孟德轩, 刘焱, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值预测狼疮性肾炎疾病活动度的价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(11): 1307-1311.
- [14] Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis [J]. *Kidney International*, 2020, 9(20): 311-317.
- [15] 王坤, 贾兴旺, 董矜, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与系统性红斑狼疮相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 10(23): 8-11.
- [16] 张亚梅, 俸家富. 补体组分 1q 和胱抑素 C 对狼疮性肾炎的实验室诊断 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(5): 627-632.

(收稿日期: 2021-05-15

修回日期: 2021-07-04)