

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.04.0397

补体 C3、补体 C4 和 C 反应蛋白在系统性红斑狼疮活动和感染中的临床价值

唐仕超[△], 王 赓[△], 张志国, 刘耀阳, 徐沪济*

第二军医大学长征医院风湿免疫科, 上海 200003

[摘要] **目的** 通过分析系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者疾病活动和合并感染时的血清学特点,探讨补体和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的临床意义。**方法** 对 2011 年至 2014 年在我科住院且资料完整的 63 例 SLE 患者的临床资料进行回顾性分析,分别根据是否合并感染和 SLE 疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)进行分组,比较感染组($n=20$)和非感染组($n=43$)以及活动组($n=44$)和非活动组($n=19$)CRP、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、补体和免疫球蛋白的差异,并分析 SLEDAI 与血清学指标的相关性。**结果** 感染组中的 CRP、ESR、IgA 和 SLEDAI 高于非感染组($P<0.05$);活动组中的 ESR、IgG 高于非活动组,而补体 C3 低于非活动组($P<0.05$)。相关分析发现 SLEDAI 与补体 C3 呈负相关($r=-0.666, P<0.01$),而与 CRP 和补体 C4 无相关性($r=0.073, r=0.143; P>0.05$)。**结论** SLE 患者在感染时 CRP 升高, C3、C4 未降低或降低不明显;在疾病活动时, C3 降低, C4 未降低或降低不明显, CRP 未升高或升高不明显。提示 CRP 和 C3 的变化对 SLE 患者的病情活动或感染有重要价值。

[关键词] 系统性红斑狼疮;补体 C3;补体 C4;C 反应蛋白;感染

[中图分类号] R 593.241 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)04-0397-04

Clinical significance of complement C3 and C4 and C-reactive protein in the flare and infection of systemic lupus erythematosus

TANG Shi-chao[△], WANG Geng[△], ZHANG Zhi-guo, LIU Yao-yang, XU Hu-ji*

Department of Rheumatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical values of complement C3 and C4 and C-reactive protein (CRP) in the differential diagnosis of disease relapse and infection in systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Sixty-three hospitalized SLE patients during 2011-2014 were retrospectively analyzed in this study. Patients were grouped according to the presence of infection and SLE disease activity index (SLEDAI). The laboratory findings, including CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), complement and immunoglobulin were compared between the infected group ($n=20$) and non-infected group ($n=43$) and the flare group ($n=44$) and inactive group ($n=19$). Correlation analysis was also made between SLEDAI and serum markers. **Results** The levels of CRP, ESR, IgA, and SLEDAI in the infection group were significantly higher than those of the non-infection group ($P<0.05$). The levels of ESR and IgG in the flare group were significantly higher and C3 was significantly lower than those in the inactive group ($P<0.05$). Correlation analysis found that C3 was negatively correlated with SLEDAI ($r=-0.666, P<0.01$), but CRP was not correlated with C4 ($r=0.073, r=0.143; P>0.05$). **Conclusion** CRP is elevated when SLE patients have infection, but C3 and C4 have no decrease or only with slight decrease. During flare of SLE patients, C3 is decreased and C4 has no obvious decrease, with CRP not elevated or slightly elevated. It is indicated that C3 and CRP are valuable in the differential diagnosis of disease relapse and infection in SLE.

[Key words] systemic lupus erythematosus; complement C3; complement C4; C-reactive protein; infection

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(4): 397-400]

[收稿日期] 2015-11-26 **[接受日期]** 2016-01-20

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81302578)。Supported by Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81302578)。

[作者简介] 唐仕超, 硕士生。E-mail: shichaotang@yeah.net; 王 赓, 硕士生。E-mail: wanggeng1989@hotmail.com

[△]共同第一作者(Co-first authors)。

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81885511, E-mail: huji.xu@uq.edu.au

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种致病机制仍不明确的疾病,主要表现为T细胞调节异常和B细胞功能亢进,患者体液中会出现多种抗体和免疫复合物,当补体活化功能异常时,不能有效清除免疫复合物,最终造成多个器官和系统的损害。在世界范围内,每10万人中就有20~150人患有此病^[1]。近年来,随着对SLE发病机制的深入研究,生物制剂在该病治疗中得以广泛应用,然而激素和免疫抑制剂仍然是基础用药,患者需长期服用这两种药物,其风险是易合并感染,而感染又可以诱发和加重狼疮活动,并成为导致患者死亡的主要原因之一^[2]。在临床诊疗中,狼疮活动和感染临床表现相似性强,而其治疗方法不同,因此如何鉴别狼疮活动和感染具有重要意义。传统观念认为补体降低是狼疮活动的重要标志^[3]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是机体受到外来抗原刺激时产生的多种急性时相反应蛋白之一,通过监测CRP水平可评价感染。在自身免疫病中,CRP被认为是评价类风湿关节炎活动的指标^[4],而在系统性红斑狼疮中尚无定论。为此,我们回顾性分析了63例SLE住院患者的血清学特点,以了解补体和CRP在狼疮活动和感染中的意义。

1 资料和方法

1.1 资料采集 选取2011—2014年在我科住院的资料完整的63例SLE患者,其中男2例,女61例,男女比例为1:30.5;年龄18~67岁,平均年龄为(40±13)岁;发病年龄10~64岁,平均发病年龄为(33±12)岁;病程0~36年,平均病程(7±8)年。诊断均符合美国风湿病协会(ACR)1997年修订的SLE分类诊断标准^[5]。

1.2 分组标准

1.2.1 感染的诊断标准及分组 根据中华人民共和国医院感染诊断标准定义感染。将63例SLE患者以是否合并感染进行分组,感染组20例,非感染组43例。感染组中,1例消化系统感染乙肝病毒;1例关节腔培养出细菌;12例表现为呼吸道感染,其中9例为细菌感染,2例病毒感染,1例细菌感染合

并病毒感染;2例口腔黏膜感染;2例泌尿系统感染;2例皮肤出现疱疹。

1.2.2 SLE活动度的判断标准及分组 根据SLE疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)计分法^[6]来判断疾病活动度。将63例SLE患者以SLEDAI评分是否大于5进行分组,>5分为活动组,共44例;≤5分为非活动组,共19例。

1.3 免疫球蛋白、补体、CRP和ESR的检测 除感染患者CRP选取有感染症状当时的急诊血标本外,其余均选取患者入院后第一个清晨空腹血标本。免疫球蛋白、补体采用贝克曼库尔特IMMAGE800型特定蛋白仪、原装配套试剂进行检测。CRP采用DELTA自动分析仪、原装配套试剂进行检测。ESR采用Monitor-100、原装配套试剂进行检测。

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0统计软件进行统计学分析。所有计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验比较组间差异,采用Pearson相关分析研究不同指标间的相关性。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 感染组与非感染组各指标的比较 由表1可见,感染组和非感染组患者的性别比例、年龄、发病年龄、病程、C3、C4、IgM、IgG差异无统计学意义($P>0.05$);感染组的CRP、ESR、IgA、SLEDAI高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.2 活动组与非活动组各指标的比较 由表1可见,活动组与非活动组患者的性别比例、年龄、病程、C4、CRP、IgA、IgM差异无统计学意义($P>0.05$);活动组的发病年龄低于非活动组($P<0.05$),C3低于非活动组($P<0.01$),ESR、IgG高于非活动组($P<0.05$)。

2.3 SLEDAI与其他指标的相关性 Pearson相关分析显示,SLEDAI和C3呈较高程度负相关($r=-0.666, P<0.01$),SLEDAI与ESR、IgM、IgG呈中等程度正相关($r=0.254, 0.258, 0.325; P<0.05$),而SLEDAI与C4、CRP、IgA无相关关系($r=0.143, 0.073, 0.196; P>0.05$)。

表 1 感染组与非感染组及活动组与非活动组 SLE 患者临床指标的比较
 Tab 1 Comparison of clinical indicators between infection group and non-infection group and active group and inactive group in SLE patients

Indicator	Infection		Activity	
	Infection group N=20	Non-infection group N=43	Active group N=44	Inactive group N=19
Gender (male : female) n : n	1 : 19	1 : 42	2 : 42	0 : 19
Age (year), $\bar{x} \pm s$	42 \pm 13	39 \pm 13	38 \pm 12	45 \pm 14
Onset age (year), $\bar{x} \pm s$	35 \pm 14	32 \pm 11	31 \pm 12	37 \pm 13 Δ
Course (year), $\bar{x} \pm s$	7 \pm 7	7 \pm 8	7 \pm 8	8 \pm 8
C3 $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	0.591 \pm 0.362	0.605 \pm 0.221	0.530 \pm 0.277	0.765 \pm 0.167 $\Delta\Delta$
C4 $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	0.213 \pm 0.406	0.115 \pm 0.055	0.148 \pm 0.279	0.142 \pm 0.055
CRP $\rho_B / (mg \cdot L^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	25.00 \pm 36.03	9.02 \pm 21.08*	17.22 \pm 31.15	6.83 \pm 14.26
ESR $v / (mm \cdot h^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	64 \pm 44	36 \pm 28**	52 \pm 36	30 \pm 32 Δ
IgA $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	3.21 \pm 1.75	2.33 \pm 1.06*	2.76 \pm 1.47	2.26 \pm 1.05
IgM $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	1.31 \pm 0.95	1.24 \pm 0.69	1.30 \pm 0.80	1.19 \pm 0.74
IgG $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	17.2 \pm 8.8	14.43 \pm 6.04	16.66 \pm 7.32	12.18 \pm 5.48 Δ
SLEDAI score $\bar{x} \pm s$	12 \pm 7	8 \pm 6*	-	-

SLE: Systemic lupus erythematosus; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; SLEDAI: Systemic lupus erythematosus disease activity index. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs infection group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs active group

3 讨论

CRP 是机体受到外来抗原刺激时产生的一种急性时相的反应蛋白, 它能激活补体系统, 调理外来病原体, 增强细胞的吞噬作用, 还可以作为抗菌分子及炎症标记物, 在炎症反应中发挥作用。通过监测 CRP 的水平可评价感染、糖尿病、类风湿关节炎等的病情, 而在系统性红斑狼疮中尚无定论。本研究发现 CRP 与 SLEDAI 无相关性, 活动组和非活动组 CRP 的差异没有统计学意义。说明即使 SLE 处于活动期, 患者血清中的 CRP 水平也并无显著升高, 其机制目前尚不完全明确^[7]。张晓慧等^[8]认为有以下几种可能性: (1) CRP 基因多态性在 SLE 易感性中发挥重要作用, 目前已发现 5 种类型 CRP, 只有 CRP2 和 CRP4 与低水平 CRP 有关, 且 CRP4 等位基因与 SLE 发病相关^[9]; (2) CRP 生成减少^[10]; (3) SLE 患者血浆中存在抗 CRP 抗体明显高于其他疾病, 并且在免疫复合物中可检测到 CRP, 因此推测可能伴随免疫复合物的清除, 血浆 CRP 清除加快^[11-12]。在本研究中, CRP 在感染组患者中的水平明显高于非感染组患者, 而在活动组和非活动组之间的差异却没有统计学意义。也就是说, CRP 在 SLE 感染时升高, 在活动时升高不明显或不升高。由此可见, CRP 在鉴别 SLE 疾病活动还是感染中担任重要角色, 这也和文献报道^[13]的一致。

补体是血清中具有酶活性的一组球蛋白, 目前已知的有 30 多种。补体通过经典途径、旁路途径、甘露糖结合的凝集素途径构成先天性免疫的主要组成部分, 同时也参与了适应性调节免疫^[14]。在经典途径和甘露糖结合的凝集素途径的起始阶段会有 C4 的参与, 3 种途径的最终阶段都会将 C3 活化。本研究发现, 在 SLE 疾病活动中, C3、C4 降低程度不同, C3 降低更为明显。Vlachoyiannopoulos 等^[15]、Moss 等^[16]、Ho 等^[17]也同样得出了补体降低不一致的结论。可能的原因有: (1) 样本量较小。(2) 基因的多态性, C3 位于 19 号染色体, C4 位于 6 号染色体, 它们又有不同的等位基因。(3) 生成细胞的差异, 补体主要是由肝细胞合成、分泌, C3 主要由肝细胞和巨噬细胞合成, 在角质细胞、内皮细胞和肾小球细胞也能合成一少部分。在淋巴器官中, C3 是除了脾脏以外的淋巴器官, C4 只在脾脏中产生。(4) SLE 为自身免疫性疾病, 可产生大量的免疫复合物沉积到组织器官^[18]; 补体介导的经典和旁路激活途径可清除免疫复合物, 此过程会消耗大量的补体 C3 及 C4^[19]; 在皮肤基底膜带有大量补体沉积, 尤以 C3 为主^[20]。本研究结果显示 C3 与 SLEDAI 呈负相关, 而 C4 未表现出这种现象, 这与 Ho 等^[17]的研究结果一致。Watanabe 等^[21]研究了补体通路和临床表现之间的关系, 根据 C4 有无降低进行分组, 认为经典途径活化后表现为 C3 和 C4 同时降低

(AP组),当旁路途径触发后仅出现C3降低C4正常(CP组),结果发现CP组发生关节炎、浆膜炎、肾炎比例明显高于AP组,而AP组会出现更高比例的抗磷脂抗体以及抗磷脂抗体综合征。该研究再次印证了单独C3降低是狼疮活动的重要指标,然而尚需大样本分析单独C3降低是否为狼疮的一个亚型。

综上所述,在狼疮合并感染时CRP显著升高,而在狼疮活动时C3降低较明显,CRP和C3对于鉴别狼疮活动和感染有重要意义。但本研究样本量较小,该结论尚需大样本多中心进一步研究加以明确。

[参考文献]

- [1] Tsokos G C. Systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2110-2121.
- [2] Wu G, Jia X Y, Gao D, Zhao Z. Survival rates and risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients in a Chinese center [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33: 947-953.
- [3] Julkunen H, Ekblom-Kullberg S, Miettinen A. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus; a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4 [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32: 2445-2451.
- [4] Li W, Li H, Song W, Hu Y, Liu Y, Da R. Differential diagnosis of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis with complements C3 and C4 and C-reactive protein [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6: 1271-1276.
- [5] Hochberg M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40: 1725.
- [6] Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B, Caron D, Chang C H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE [J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35: 630-640.
- [7] ter Borg E J, Horst G, Limburg P C, van Rijswijk M H, Kallenberg C G. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus; a prospective longitudinal study [J]. *J Rheumatol*, 1990, 17: 1642-1648.
- [8] 张晓慧,李光韬,张卓莉. C反应蛋白与超敏C反应蛋白的检测及其临床意义 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2011, 5: 74-79.
- [9] Russell A I, Cunninghame Graham D S, Shepherd C, Robertson C A, Whittaker J, Meeks J, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13: 137-147.
- [10] Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 1814-1820.
- [11] Figueredo M A, Rodriguez A, Ruiz-Yagüe M, Romero M, Fernandez-Cruz A, Gomez-de la Concha E, et al. Autoantibodies against C-reactive protein: clinical associations in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2006, 33: 1980-1986.
- [12] Croce M V, Segal-Eiras A. Identification of acute-phase proteins (APP) in circulating immune complexes (CIC) in esophageal cancer patients' sera [J]. *Cancer Invest*, 1996, 14: 421-426.
- [13] 安媛,李茹,栗占国. C反应蛋白在鉴别系统性红斑狼疮活动与合并感染中的意义 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2005, 9: 299-302.
- [14] Walport M J. Complement. First of two parts [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1058-1066.
- [15] Vlachoyiannopoulos P G, Karassa F B, Karakostas K X, Drosos A A, Moutsopoulos H M. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome; a descriptive analysis of 292 patients [J]. *Lupus*, 1993, 2: 303-312.
- [16] Moss K E, Ioannou Y, Sultan S M, Haq I, Isenberg D A. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 409-413.
- [17] Ho A, Barr S G, Magder L S, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 2350-2357.
- [18] Illei G G, Lipsky P E. Biomarkers in systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2004, 6: 382-390.
- [19] 俞晓洁,潘立勇,陈永健. 系统性红斑狼疮患者血清补体C3和C4水平及相关因素探讨 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20: 2511-2513.
- [20] 张淑娟,谭国珍,朱妮妮. 系统性红斑狼疮患者皮损中C3沉积与病情活动的关系 [J]. *中国皮肤性病杂志*, 2012, 26: 389-390.
- [21] Watanabe H, Sugimoto M, Asano T, Sato S, Suzuki E, Takahashi A, et al. Relationship of complement activation route with clinical manifestations in Japanese patients with systemic lupus erythematosus; a retrospective observational study [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25: 205-209.