

自身免疫性甲状腺疾病患者血清 C1q 抗体的变化

徐明彤*, 姜力丹, 黎 锋, 唐菊英, 薛声能, 柴佳妮, 严 励

(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科, 广东 广州 510120)

摘 要:【目的】了解自身免疫性甲状腺疾病患者血清 C1q 抗体水平,探讨血清 C1q 抗体水平与甲状腺功能、甲状腺自身抗体的关系。【方法】采用 ELISA 方法测定 28 例 Graves 病患者(GD 组)、34 例慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者(CLT 组)和 27 例正常对照(CON 组)血清 C1q 抗体水平。【结果】CON 组、GD 组和 CLT 组血清 C1q 抗体水平分别为:3.130(2.773 ~ 3.833) U/mL、4.625 (2.888 ~ 11.798) U/mL 和 3.125(2.750 ~ 4.625) U/mL。GD 组的 C1q 抗体水平显著高于 CON 组($P < 0.05$),阳性率也显著高于 CON 组(46.4% vs 7.4%, $P < 0.05$);C1q 抗体水平与 TRAb 水平呈正相关($r = 0.436, P = 0.029$)。CLT 组 C1q 抗体与 TT4 水平呈负相关 ($r = -0.351, P = 0.045$)。【结论】本研究 Graves 病患者血清 C1q 抗体水平显著升高,与 TRAb 呈正相关;慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者血清 C1q 抗体水平与血清甲状腺素水平呈负相关。

关键词: C1q 抗体; Graves 病; 慢性淋巴细胞性甲状腺炎

中图分类号: R581

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2012)05-0664-04

Serum Anti-C1q Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroid Disease

XU Ming-tong*, JIANG Li-dan, LI Feng, TANG Jv-ying, XUE Sheng-neng, CHAI Jia-ni, YAN Li

(Department of Endocrinology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate serum anti-Clq antibodies (Clq Ab) levels in the patients with autoimmune thyroid disease, and the correlation between serum levels of Clq Ab and thyroid function, thyroid auto-antibodies is analyzed. 【Methods】 The serum levels of Clq Ab in 28 Graves disease patients (GD group), 34 in chronic lymphocytic thyroiditis patients (CLT group) and 27 healthy subjects (CON group) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 【Results】 Serum levels of Clq Ab were 3.130 (2.773–3.833) U/mL in the CON group, 4.625 (2.888–11.798) U/mL in the GD group and 3.125 (2.750–4.625) U/mL in the CLT group respectively. Patients with GD were positive more frequently for anti-C1q than controls. Absolute values of serum anti-C1q levels in the GD group were higher than that in the CON group, and correlated positively with TRAb. However, serum levels of C1q Ab in the CLT group showed a negative correlation with TT4. 【Conclusions】 Serum levels of C1q Ab in the GD group were higher than that in the CON group, and correlated positively with TRAb. And serum levels of C1q Ab in the CLT group correlated negatively with TT4.

Key words: anti-C1q antibodies; Graves' disease; chronic lymphocytic thyroiditis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(5):664–667]

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)是一组器官特异性自身免疫性疾病,其发病机制复杂,可涉及遗传和多种环境因素。研究显示补体依赖的免疫损伤在自身免疫性甲状腺疾病的发病中起重要作用。甲状腺滤泡表达多种补体成分,当发生 AITD 时表达谱发生改变^[1]。研究发现在 AITD 患者的甲状腺滤泡中存在终末补

体复合物^[2],同时体外研究提示甲状腺过氧化物酶(thyroperoxidase, TPO)可通过与 C4 结合,激活补体级联途径^[3]。然而补体依赖的免疫损伤的详尽机制尚未完全阐明。近年研究提示针对补体成分 C1q 的抗体(C1q Ab)与多种自身免疫性疾病有关。本研究拟观察 C1q 抗体在自身免疫性甲状腺疾病中的表现,探讨 C1q 抗体水平与甲状腺功能异常、甲状腺

自身抗体的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2008 年 9 月至 2009 年 3 月就诊于中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科的新诊断的 Graves 病患者(GD 组)28 例,年龄(35.6 ± 14.8)岁;慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT 组)34 例,年龄(37.0 ± 11.5)岁。Graves 病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎诊断标准参照 2008 年中国甲状腺疾病诊治指南。同期正常体检者 27 人,年龄(40.3 ± 13.0)岁为对照组(CON 组)。健康对照者既往无甲状腺疾病史,甲状腺无肿大,甲状腺功能正常,甲状腺自身抗体阴性,无三代以内甲状腺疾病家族史。各组年龄匹配。

1.2 临床资料及标本收集

所有研究对象进行病史询问和常规体检,空腹抽取静脉血,分离血清,-20℃贮存。

1.3 血清激素测定

血清激素水平,包括总三碘甲腺原氨酸(TT₃)、总甲状腺素(TT₄)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)和促甲状腺激素(TSH),应用化学发光法进行测定,采用美国 DPC 公司试剂。

1.4 甲状腺自身抗体检测

甲状腺自身抗体,包括甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb),应用化学发光法进行检测,采用美国 DPC 公司试剂。采用英国 RSR 公司试剂、应用酶联免疫吸附检测(ELISA)方法测定促甲状腺素受体抗体(TRAb)。

1.5 血清 C1q 抗体检测

采用德国欧蒙公司试剂、应用 ELISA 方法检测血清 C1q 抗体。

1.6 统计学处理

实验资料组间比较采用方差分析,相关分析应用 Pearson 单因素直线相关法,显著性水平均为 0.05。所有统计分析采用 SPSS 11.0 软件进行。

2 结 果

2.1 各组血清激素及甲状腺自身抗体水平

GD 组血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 水平显著高于 CLT 组与对照组,差异达到统计学意义($P < 0.01$);GD 组血清 TSH 水平显著低于其他两组,差异同样达统计学意义($P < 0.01$)。CLT 组各项甲状腺激素水平与对照组无明显差异。GD 组与 CLT 组血清 TPOAb、TgAb 均显著高于对照组($P < 0.01$)。GD 组血清 TRAb 水平高于 CLT 组,且差异有统计学意义($P < 0.01$,表 1)。

2.2 各组血清 C1q 抗体水平及阳性率

采用 ELISA 的方法检测自身免疫性甲状腺疾病患者和健康对照的血清 C1q 抗体,方差分析显示三组间差异达统计学意义($P < 0.01$),GD 组血清 C1q 抗体水平显著高于 CLT 组与对照组($P < 0.05$),CLT 组与对照组无明显差异。取对照组的 90%参考范围,6.13 U/mL,作为阳性的 cut-off 值,则 GD 组阳性率为 46.4%,CLT 组阳性率为 8.8%。GD 组阳性率显著高于对照组($P < 0.05$,表 2)。

2.3 血清 C1q 抗体的相关分析

血清 C1q 抗体与血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 和 TSH 分别进行分组相关性分析,结果显示 CLT 组

表 1 各组的血清激素及甲状腺自身抗体结果
Table 1 Serum hormones concentration and thyroid autoantibodies level in three groups

Index	Control group	Graves group	Chronic lymphocytic thyroiditis group
TT3/(nmol/L)	1.7(1.4 ~ 2.0)	7.4(4.8 ~ 14.2) ¹⁾²⁾	1.72(1.4 ~ 2.0) ²⁾
TT4/(nmol/L)	101(85 ~ 114)	280(196 ~ 427) ¹⁾²⁾	93(76 ~ 106) ²⁾
FT3/(pmol/L)	4(3 ~ 5)	18(11 ~ 27) ¹⁾²⁾	4.6(4.2 ~ 5.7) ²⁾
FT4/(pmol/L)	16(15 ~ 19)	65(38 ~ 191) ¹⁾²⁾	16(16 ~ 18) ²⁾
TSH/(mU/L)	0.943(0.75 ~ 2.29)	0.005(0.000 ~ 0.020) ¹⁾²⁾	2.400(1.050 ~ 3.330) ²⁾
TPOAb/(U/mL)	< 10(0 ~ 29)	545(114 ~ 1309) ¹⁾	686(366 ~ 4085) ¹⁾
TgAb/(U/mL)	< 20(0 ~ 26)	208(22 ~ 884) ¹⁾	294(62 ~ 1259) ¹⁾
TRAb/(U/L)		13.2(9.8 ~ 34.2) ²⁾	0.10(0.00 ~ 3.37) ²⁾

1)compared with CON group, $P < 0.01$; 2)compared with CLT group, $P < 0.01$

血清 C1q 抗体水平与血清 TT4 浓度呈负相关关系 ($r = -0.351, P = 0.045$), 而 GD 组血清 C1q 抗体水平与血清激素之间均未显示有统计学意义的相关性。

在血清 C1q 抗体与甲状腺自身抗体的相关性分析中显示, GD 组血清 C1q 抗体水平与 TRAb 水平呈正相关, 且达到统计学意义 ($r = 0.436, P = 0.029$)。而各组中血清 C1q 抗体分别与 TPOAb 和 TgAb 进行相关性分析, 结果均未显示有统计学意义的相关性。

表 2 各组血清 C1q 抗体水平及阳性率
Table 2 Concentrations and positive rate of serum anti-C1q in three groups

Group	Antibody	Positivity
Control	3.1(2.8 ~ 3.8)	7.4%(2/27)
Graves	4.6(2.9 ~ 11.8) ¹⁾	46.4%(13/28) ¹⁾
Chronic lymphocytic thyroiditis	3.1(2.8 ~ 4.6)	8.8%(3/34)

1) compared with group, $P < 0.05$

3 讨 论

C1q 位于补体经典激活途径的首位, 在清除免疫复合物及凋亡细胞方面具有重要的作用, 影响其作用势必导致免疫紊乱。近年多量研究显示在多种系统性自身免疫疾病患者的血清中检测到高水平的 C1q 抗体, 如: 低补体荨麻疹型血管炎、系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合症等^[4-5]。在 SLE 患者存在活动性的肾脏损害时血清 C1q 抗体水平进一步升高, 与肾病活动密切相关, 目前已推荐用于狼疮肾病的病情监测^[6-7]。根据目前的研究结果, 现在认为 C1q 抗体在狼疮肾病中的致病机制是, 患者由于一些始发因素导致凋亡细胞清除减慢, 其核物质激活免疫系统产生自身抗体, 进而形成的循环免疫复合物沉着在肾小球基底膜, 招致 C1q 的识别、结合以及其自身抗原决定簇胶原样区的暴露, 进一步形成原位的包括了 C1q 和 C1q 抗体的免疫复合物, 完全激活经典补体途径, 通过形成膜攻击复合物、炎症细胞的介入等等引起机体损害^[8]。

我们采用 ELISA 的方法对自身免疫性甲状腺疾病患者及正常对照者进行了血清 C1q 抗体的检

测, 发现 GD 组 C1q 抗体水平显著高于对照组, 且与 TRAb 水平呈正相关, 与 TPOAb 和 TgAb 无关; 阳性率达 46.4%, 也显著高于对照组。Potlukova 等^[9]报道在 GD 患者中检测血清 C1q 抗体水平, 显示显著升高, 阳性率达 30%, 与 TSH 水平呈负相关、与 FT4 和 FT3 水平呈正相关, 但未见与 TRAb 有任何的相关性。本组研究与 Potlukova 的研究均显示了 GD 患者血清 C1q 抗体水平升高, 提示 C1q 抗体可能参与 GD 的发病。同时我们的结果还显示 GD 患者中血清 C1q 抗体水平与 TRAb 呈正相关, 这与 Potlukova 的研究结果不一致, 提示 C1q 抗体可能与 TRAb 在疾病的病理生理过程中的作用有一定的协同作用, 进一步扩大样本量或进行深入的机制探讨可明确 C1q 抗体与 TRAb 之间的关系。在狼疮肾病 C1q 抗体的致病机制中表现为首先是别的触发因素激活免疫系统产生一些自身抗体, 形成免疫复合物, 从而结合 C1q, 进一步诱导 C1q 抗体的产生、结合而致病^[8, 10-11], 可见 C1q 抗体需与其它的自身抗体协同致病。

本研究显示 Graves 病患者血清 C1q 抗体水平为 4.625 (2.888 ~ 11.798) U/mL, 阳性率为 46.4%, 与文献报道的 SLE 患者或狼疮肾病患者的血清 C1q 抗体水平相比相对较低, 阳性率也较低^[4-7]。Potlukova 等^[9]的研究中 GD 患者血清 C1q 抗体阳性率也只有 30%。可能的原因是 GD 是器官特异性自身免疫性疾病, 而其它研究均在系统性自身免疫性疾病中进行。多项研究提示从增殖性狼疮肾病病人的肾小球基底膜中可分离出 C1q 抗体, 结合动物实验认为 C1q 抗体沉积在局部起病理作用^[8, 10-11]。那么作为器官特异性的自身免疫性疾病的 Graves 病, C1q 抗体也可能主要在甲状腺局部与 C1q 抗原结合, 参与 AITD 的发病。进一步增加样本量、以及开展组织病理学研究有利于阐明 C1q 抗体在 GD 中的病理作用。

本研究中 CLT 组血清 C1q 抗体水平与 TT4 呈负相关。Potlukova 等^[9]的研究中 CLT 患者血清 C1q 抗体水平与 FT3、FT4 呈负相关, 与 TSH 呈正相关。我们的结果部分与其一致。推测可能的原因是 Potlukova 研究中 CLT 组大部分为临床甲减患者, 而本研究的 CLT 组基本由亚临床甲减和甲状腺功能正常的患者组成, 可能导致血清 C1q 抗体水平偏低、与甲状腺功能相关性不突出。本组中 CLT 患者血清 C1q 抗体水平与 TPOAb、TgAb 均未

显示有相关性,既往研究提示 TPOAb 参与 CLT 的发病,提示 C1q 抗体在 CLT 的病理作用可能独立于 TPOAb 的致病途径。增加样本量(尤其是增加临床甲减的比例)、开展组织病理学研究和离体研究可进一步阐明 C1q 抗体在 CLT 的病理作用,为了解 CLT 的免疫学机制提供一些思路。

参考文献:

- [1] Blanchin S, Estienne V, Durand-Gorde J, et al. Complement activation by direct C4 binding to thyroperoxidase in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5422-5429.
- [2] Okosieme OE, Parkes AB, McCullough B, et al. Complement activation in postpartum thyroiditis [J]. *QJM*, 2002, 95(3): 173-179.
- [3] Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, et al. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 929-934.
- [4] Potlukova E, Kralikova P. Complement component C1q and anti-C1q antibodies in theory and in clinical practice [J]. *Scand J Immunol*, 2008, 67(5): 423-430.
- [5] Shoenfeld Y, Szyper-Kravitz M, Witte T, et al. Autoantibodies against protective molecules--C1q, C-reactive protein, serum amyloid P, mannose-binding lectin, and apolipoprotein A1: prevalence in systemic

lupus erythematosus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1108(1): 227-239.

- [6] Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, et al. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers [J]. *Lupus*, 2011, 20(12): 1267-1274.
- [7] Smykal-Jankowiak K, Niemir ZI, Polcyn-Adamczak M. Do circulating antibodies against C1q reflect the activity of lupus nephritis? [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2011, 121(9): 287-295.
- [8] Flierman R, Daha MR. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis - a hypothesis [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(1-3): 133-138.
- [9] Potlukova E, Jiskra J, Limanova Z, et al. Autoantibodies against complement C1q correlate with the thyroid function in patients with autoimmune thyroid disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 153(1): 96-101.
- [10] Daha NA, Banda NK, Roos A, et al. Complement activation by auto-antibodies [J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(14): 1656-1665.
- [11] Cai X, Yang X, Lian F, et al. Correlation between serum anti-C1q antibody levels and renal pathological characteristics and prognostic significance of anti-C1q antibody in lupus nephritis [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(4): 759-765.

(编辑 孙慧兰)

(上接第 663 页 from page 663)

- [3] Chen G, Gharib TG, Huang CC, et al. Proteomic analysis of lung adenocarcinoma: identification of a highly expressed set of proteins in tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(7): 2298-2305.
- [4] Molina R, Filella X, Augé JM, et al. Tumor markers (CEA, CA125, CYFRA21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis: comparison with the main clinical and pathological prognostic factors [J]. *Tumour Biol*, 2003, 24(4): 209-218.
- [5] Chantapet P, Riantawan P, Lebnak P, et al. Utility of serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor markers for non-small cell lung cancer [J]. *J Med Assoc Thai*, 2000, 83(4): 383-391.
- [6] Mitsuhashi N, Takahashi T, Sakurai H, et al. Establishment and characterization of a new human lung

poorly differentiated adenocarcinoma cell line Gl-1, producing carcinoembryonic antigen(CEA) and CA19-9 [J]. *Lung Cancer*, 1995, 12(1-2): 13-24.

- [7] Tufman A, Huber RM. Biological markers in lung cancer: A clinicians perspective [J]. *Cancer Biomarker*, 2010, 6(3-4): 123-135.
- [8] 高继东, 张彩霞. 肺癌 18F-FDG PET/CT 的 SUVmax 与淋巴结转移及肺癌肿瘤标志物之间的关系研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(7): 1348-1351.
- [9] 贺小玉. 血清肿瘤标志物 CA199、CEA、CA242 表达水平与肺癌的关系 [J]. *白求恩医学院学报*, 2009, 8(7): 226-227.
- [10] Icard P, Regnard JF, Essomba A, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in resected primary lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58(3): 811-814.

(编辑 张思健)