

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.025>

## 自身抗体在狼疮肾炎病理与诊断研究中的进展

张雷 综述 孙铀 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科, 哈尔滨 150081)

**[摘要]** 狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)的发病机制较为复杂, 临床医师诊断和治疗LN的依据尚未明确。尽管在以往美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)与系统性红斑狼疮国际合作诊所(Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC)修订的分类标准中, 抗dsDNA与抗Sm抗体均被用作诊断系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)及LN的标志性抗体, 但抗C1q、抗核小体及结缔组织生长因子等抗体也对SLE尤其LN存在较高的特异性, 它们在LN的发病及演变机制中也起到较为重要的作用, 有望成为诊断LN的新标志。另外, 越来越多的研究者着眼于采用两种或多种相关性自身抗体的联合检测, 在多种诊断依据的支持下, 可以为临床诊断及治疗LN患者提供更好的依据, 从而更准确高效地诊断LN, 且有助于LN病理类型的确诊, 提高非活动期LN的检出率。

**[关键词]** 狼疮肾炎; 抗C1q抗体; 抗核小体抗体; 结缔组织生长因子; 联合检测

## Advances in the diagnostic and pathological researches of autoantibodies of lupus nephritis

ZHANG Lei, SUN You

(Department of Rheumatism Immunology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**Abstract** The pathogenesis of lupus nephritis (LN) is complicated, and diagnostic and treatment basis of lupus nephritis hasn't been thoroughly illuminated by the clinicians. Notwithstanding the anti-dsDNA antibody and anti-Sm antibody are utilized as markers of systemic lupus erythematosus (SLE) in diagnostic criterion of American College of Rheumatology (ACR) and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). According to the recent researches, anti-C1q, anti-nucleosome antibody (AnuA) and Connective Tissue Growth Factor (CTGF) also have rather high sensitivity towards SLE, especially LN, which means they play key roles in the occurrence of such disease as well. In addition, more and more researchers look into combined-detection based on double or multiple related autoantibodies, in order to get over the deficiency of low sensitivity for anti-Sm antibody. With the support of joint diagnostic basis, the patients will be provided a better diagnosis and a higher detection rate.

**Keywords** lupus nephritis; anti-c1q antibody; anti-nucleosome antibody; connective tissue growth factor; combined-detection

收稿日期 (Date of reception): 2019-05-14

通信作者 (Corresponding author): 孙铀, Email: sunyou09@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81202339)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81202339).

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是弥漫性结缔组织病的原型,也是自身免疫性疾病的典型代表。传统意义上认为SLE是免疫复合物性疾病,常有多系统损伤及多种自身抗体的产生。据统计,在患有SLE的所有患者中,大约有70%会发生狼疮肾炎(lupus nephritis, LN),根据Reppe Moe等<sup>[1]</sup>的研究显示:SLE患者的LN发病率与其病死率密切相关,LN发病后病死率约为发病前2倍,LN导致的肾功能衰竭是SLE患者死亡的主要原因之一,LN已成为SLE最危险的并发症之一。LN是常见的继发性肾小球肾炎之一,主要由自身抗体形成的沉积于肾免疫复合物与肾固有抗原结合激活自身免疫应答而引起的。LN以肾小球、肾血管和间质损害为特征,临床表现为慢性肾炎、肾病综合征,偶尔可为急性肾炎。LN会引发包括轻度肾损伤如尿异常、氮质血症、肾性高血压等,有时也引发严重肾损害,如肾小球硬化、纤维性新月体、肾小管萎缩、间质纤维化甚至尿毒症终末期、肾衰竭等病症<sup>[2]</sup>。迄今为止,LN的发病及演变机制尚未完全阐明,在普通的临床实践中,血清中用于诊断的标志性抗体不十分明确。尽管如此,目前对各种自身抗体的研究仍是深入了解LN的基础,是探究LN的发病原因、提升LN诊断的准确性与评判治疗有效性的必要手段<sup>[3]</sup>。

## 1 LN的标志性抗体

抗双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)抗体与抗Sm抗体在美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)和系统性红斑狼疮国际合作诊所(Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC)1997年修订的SLE诊断及分类标准中被用作标志性抗体,与疾病活动度相关,提示肾损害,预后差,抗dsDNA对SLE的特异度为95%,敏感度为70%,而抗Sm抗体特异度达99%,但敏感性仅有20%~30%,抗Sm抗体的低阳性率使得其诊断为阴性患者并不能排除SLE的存在,影响临床对于SLE及LN的诊断。

### 1.1 抗dsDNA抗体

#### 1.1.1 抗dsDNA抗体的致病性研究

抗dsDNA抗体被认为在SLE发病中发挥主要作用,可能是其致病性抗体之一,由于抗dsDNA抗体V区与一些肾抗原具有相似性,肾小球中抗dsDNA抗体与具有不同特异性的自身抗体及组织结构非DNA抗原存在交叉反应,常导致局部炎症。有研

究<sup>[4]</sup>显示:抗dsDNA抗体交叉反应的靶抗原可能是新近发现的 $\alpha$ -辅肌动蛋白( $\alpha$ -actinin),这种蛋白质在肾小球过滤成分的结构整合中发挥重要作用;其他靶抗原还有 $\alpha$ -烯醇酶( $\alpha$ -enolase)、IV型胶原、层粘连蛋白、心磷脂等等。Ehrenstein等<sup>[5]</sup>从狼疮患者体内提取免疫球蛋白G型抗dsDNA抗体,由杂交瘤技术制备大量单克隆抗体,给予严重联合免疫缺陷病小鼠腹腔内注射这些抗体,发现这些小鼠出现LN症状,其中一些抗dsDNA抗体的亚型与肾小球结合,甚至有一部分亚型穿透细胞膜与细胞核结合,暗示抗dsDNA的一些亚型具有细胞穿透作用,引发细胞增生或凋亡,增生使细胞功能紊乱发挥致病作用,凋亡又会释放更多的核小体,循环往复进一步促进自身抗体产生。另外一种假说认为,抗dsDNA抗体与双链DNA有很强的亲和力,通过与DNA结合形成的免疫复合物沉积在肾小球基底膜,或直接作用于肾小球抗原而造成SLE患者的肾损害。抗dsDNA抗体也可通过核小体与组织结构相互作用,如硫酸乙酰肝素(heparin sulfate, HS)、肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)的主要糖胺聚糖支链等,从而触发肾脏炎症<sup>[6]</sup>。证据是一些SLE患者血浆中可出现核小体水平增高,而这些核小体源于SLE患者未完全清除的凋亡细胞。但也有报道<sup>[7]</sup>认为抗dsDNA抗体的致病性主要取决于其数量而不单纯是亲和力或DNA结构的特异性。不过所有理论都一致认为抗dsDNA在调控这一疾病表现中发挥关键作用,与肾炎和疾病活动性有极高的相关性,因此临床往往通过皮质醇类药物降低患者抗dsDNA的滴度,促使LN消退。

#### 1.1.2 抗dsDNA抗体的临床意义

据统计<sup>[8]</sup>,抗dsDNA对SLE的特异度为95%,敏感度为70%。患者血清标本的荧光核型示周边型追踪研究<sup>[9]</sup>表明:血清中抗dsDNA水平增高可出现在疾病恶化前,随后抗dsDNA水平迅速下降。不同基因型的抗dsDNA抗体的变化在预测SLE复发时可起到不同作用。宋睿等<sup>[10]</sup>通过比较SLE患者dsDNA的IgG与IgM类抗体升高在预测SLE复发的价值,发现抗体升高通常先于复发几个月,IgM升高平均提前3.2个月,而IgG升高提前2.1个月。另外SLE模型鼠研究也表明:只有在IgG型抗DNA形成后,小鼠才出现肾炎表现。IgM型抗体也常在非SLE的患者中检测到,因此IgG抗体可能与SLE更相关。简而言之,抗dsDNA抗体的滴度变化与SLE疾病的活动程度相关,抗dsDNA滴度可能随着治疗而下降。抗dsDNA抗体与LN的发病及严重程度有密切关系。因此抗dsDNA常作为判断SLE活动性及

疗效的检测指标。

## 1.2 抗Sm抗体

### 1.2.1 抗Sm抗体的致病性研究

抗Sm抗体是抗可提取核抗原(extractable nuclear antigen, ENA)抗体中对SLE诊断价值最重要的抗体之一,其特异度可达99%,部分患者在SLE出现前即可检测到抗Sm抗体,是SLE的早期标志,高滴度的抗Sm抗体通常只见于SLE患者。Sm抗原是第一个被发现的非组蛋白核蛋白抗原,因1966年首次在名为Smith的SLE患者身上发现而命名,其实质是不含DNA的酸性糖蛋白,主要来源于人的脾等组织。由于极高的特异性,抗Sm抗体阳性的患者,即便对一些暂不满足SLE诊断标准的早期病例或不典型的疑似病例,也应结合组织病理检查谨慎做进一步判断。但抗Sm抗体敏感性仅有20%~30%,因此不包含此抗体并不能排除SLE的存在。Sm抗原结构比较复杂,由不同的蛋白质与含鸟苷十分丰富的小核RNA(U small nuclear RNA, UsnRNAs)形成的核内小核糖体蛋白(small nuclear ribonucleoprotein, snRNP)。其抗原决定簇主要位于蛋白分子上,Sm抗原在异质性胞核RNA(heterogeneous nuclear RNA, hnRNA)向成熟信使RNA(messenger RNA, mRNA)的转化中起重要作用。转化过程中,snRNP分子可切掉非编码RNA序列、重新连接编码序列,从而产生可进入细胞质的成熟mRNA。因此抗Sm抗体与抗dsDNA抗体均被认为参与SLE的致病过程。抗Sm阳性患者体内抗dsDNA抗体的阳性率多显著增高,其与SLE中枢神经系统受累、肾受累、肺纤维化及心内膜炎有一定关系<sup>[11]</sup>。目前已证实抗Sm抗体可进入活的淋巴细胞,可能与靶抗原结合后干扰其功能,使细胞增殖受抑制,减少细胞因子 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-2(IL-2)等的分泌,并诱导细胞凋亡,从而促使LN的发生<sup>[12]</sup>。

### 1.2.2 抗Sm抗体的临床意义

以往有关SLE患者的研究<sup>[13-15]</sup>显示:抗Sm抗体的存在与低血清补体C3有关,抗Sm抗体与狼疮相关的疾病活动显著相关,但对其相关临床症状的报道不尽相同。李洋等<sup>[13]</sup>认为抗Sm阳性与皮肤血管炎、心、肺、肾等内脏损害有关,对治疗反应较差,而抗Sm抗体阳性患者易出现中枢神经系统表现而不会出现血液损害,当抗Sm抗体与抗dsDNA同时出现,患者极易出现肾损害。Flechsigs等<sup>[14]</sup>通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来确定抗Sm抗体诊断的最佳阈值,表明抗Sm抗体通常与肾受累及蛋白尿

症状有关,与抗dsDNA抗体或C3相比,反复检测抗Sm抗体对活动性LN患者的诊断更有帮助,通过抗Sm滴度预测LN发生准确率可达50%以上。李长红等<sup>[15]</sup>通过检测自身抗体谱,发现抗Sm抗体阳性组中血液系统受损,补体C3下降,皮疹、关节炎与LN的发生率均显著高于抗Sm阴性组,说明抗Sm抗体与LN的复杂临床表现也存在一定相关性,抗Sm抗体在LN的发生、发展中均有一定致病的作用,对研究LN的临床表现有重要指导价值。

## 2 LN的特异性抗体

除传统标志性抗体——抗dsDNA抗体及抗Sm抗体外,在LN患者血清中仍可查到多种自身抗体,如抗核抗体、抗细胞浆抗体、抗细胞膜抗体、抗球蛋白抗体等。近年来的研究<sup>[16-18]</sup>表明:其中一些抗体在LN的发病过程中也起到了较为重要的作用,且存在与标志性抗体相近的高特异性抗体,同样可用作LN诊断的标准,如抗核小体抗体、抗C1q抗体及结缔组织生长因子等等。一些研究<sup>[19-22]</sup>进一步表明:这些抗体有用作区分不同病理类型LN的标志的潜在可能。

### 2.1 抗核小体抗体

#### 2.1.1 抗核小体抗体的致病性研究

核小体是染色质的基本亚单位,由组蛋白八聚体及缠绕它的146个DNA碱基对组成<sup>[23]</sup>。SLE中核小体的特征在于它们既是LN发展的驱动抗原,又是肾靶点<sup>[24-26]</sup>。产生抗核小体抗体(anti-nucleosome antibody, AnuA)的主要诱因是凋亡细胞中的染色质片段的异常暴露,这些染色质片段通常经历晚期凋亡直至继发性坏死,产生的新抗原被树突状细胞(dendritic cell, DC)吸收成熟,并以免疫原的方式将这些自身抗原呈递给T细胞, T细胞活化并刺激反应性B淋巴细胞分泌出自身抗体<sup>[27]</sup>。这种由核小体诱导产生的自身抗体即为抗核小体抗体,其识别的抗原只有来自凋亡核小体的构象性抗原决定簇(表位),而识别表位的决定性特征是核小体的带正电荷的组蛋白尾。近来对LN小鼠的研究<sup>[28]</sup>表明正是核小体的这种性质致使其免疫化合物参与了SLE发病,尤其在LN的发病中发挥致病性抗原的重要作用。核小体核心组蛋白的带正电荷N端尾部可与GBM带负电荷的硫酸乙酰肝素结合,也可与IV胶原或层粘连蛋白等肾小球的其他成分结合。其他抗体和核小体形成的免疫复合物不能与GBM结合,因为多数抗体会将暴露在组蛋白上的正电荷位点遮盖;抗dsDNA抗

体和抗核小体抗体与不同表位结合, 不会妨碍暴露的组蛋白尾部与GBM乙酰肝素的阴离子成分结合, 因此参与了LN的发病<sup>[27]</sup>。简言之, 这些研究提出了一种由抗核小体抗体与抗dsDNA共同主导的LN形成机制: 核小体通过与抗核小体抗体或抗dsDNA结合成免疫复合物, 这些复合物在肾形成或沉积在肾致使LN发病<sup>[16]</sup>。

除上述作用外, 目前有研究<sup>[29]</sup>证实含核小体的免疫复合物也可直接对DC活动产生影响: 含核小体的免疫复合物可与类风湿因子阳性的B淋巴细胞Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)结合, 从而活化细胞引发炎症, 即TLR9识别核小体DNA, 类风湿因子可识别抗核小体抗体, 通过对这种复合物的双识别活化DC, 活化的DC分泌细胞因子, 如在狼疮患者血清中可检测到高浓度的IL-6与IL-8, 当二者过量时可在SLE患者体内引发炎症, 这种方式是对抗核小体抗体引发LN的又一解释。

### 2.1.2 抗核小体抗体的临床意义

根据大量临床试验<sup>[30-31]</sup>验证: 抗核小体抗体与SLE疾病活动性和抗双链DNA抗体水平大体上呈正相关, 与C3水平呈反比<sup>[32]</sup>。鱼云霞等<sup>[19]</sup>通过ELISA法检测血清中的AnuA水平, 研究显示各狼疮肾脏病理类型患者血清中, AnuA水平由高到低依次为IV型、III型、V型与II型。血清AnuA水平与肾病变临床活动度也存在相关性。因此得出血清AnuA水平与SLE患者肾损害程度及不同肾脏病理类型均显著相关, 可用于评估临床治疗及预后的结论<sup>[31]</sup>。抗核小体抗体在SLE中, 特别是在活动性狼疮和狼疮性肾炎的诊断中敏感度可达69.9%~71.0%, 特异度达97.3%~99.0%, 对于抗dsDNA和抗C1q抗体均阴性者具有重要意义<sup>[33]</sup>。与抗dsDNA等抗体的联合诊断可提高SLE活动性检测的准确率<sup>[34]</sup>。总的来说, 在ACR重新修订后的分类标准及后期研究中, 抗核小体抗体的重要性正在逐渐受到重视。

## 2.2 抗C1q抗体

### 2.2.1 抗C1q抗体的致病性研究

抗C1q抗体是抗原驱动过程产生的一种带有高突变抗原结合区的IgG。据统计, 40%~60%的SLE患者体内存在大量抗C1q抗体<sup>[35-36]</sup>, 在活动性LN患者中抗C1q抗体的阳性率更是高达74%<sup>[37]</sup>。迄今, 已有大量研究证明抗C1q抗体与全身SLE的致病过程存在关联, 尤其与LN有关。尽管越来越多的证据支持抗C1q抗体在LN进展中的致病作用, 但其确切机制仍不清楚。Thanei等<sup>[17]</sup>通过LN患者肾脏的体外切片实验, 发现抗C1q抗体不能直接与可溶性

C1q有效结合, 因为它并不是直接激活补体, 而是促使凋亡细胞上的IgG聚集, 促进补体激活, 从而改变C1q受体结合位点的。抗C1q抗体结合C1q分子胶原样区(collagen-like region, CLR)上的抗原决定簇, 可能通过诱导已经结合C1q的免疫复合物的聚集而发挥致病作用, 因此与活动性LN, 特别是LN的增殖形式和免疫复合物内皮下沉积有关<sup>[38]</sup>。值得注意的是, 最近有研究<sup>[18]</sup>显示: C1q通过与肾小球内皮细胞和核小体结合, 从而促进补体激活并进一步导致肾脏炎症加重。

### 2.2.2 抗C1q抗体的临床意义

左正才等<sup>[39]</sup>探讨了SLE患者血清中抗C1q抗体、AnuA对LN的联合作用机制, 发现抗C1q抗体阳性组患者相较于阴性组而言, C3, C4显著降低, 肾病变活动性指数显著升高, 说明抗C1q抗体在SLE患者的肾病理损害中起关键作用; 而对于缺乏抗C1q抗体, 特别是同时缺乏C1q抗体和抗核小体抗体的SLE患者, 很少发生严重的LN。有报道<sup>[20]</sup>指出在SLE出现肾损害前或肾脏疾病复发前, 能检测到抗C1q抗体, 通常在肾受累前2~6个月, 并在IV型LN中水平最高, 而处于活动期的患者经治疗缓解后, 77%治疗应答显著下降, 抗C1q抗体浓度又恢复正常, 进一步提示C1q抗体浓度可用于预测狼疮疾病或检测其复发。然而, Katsumata等<sup>[40]</sup>通过测定治疗前后SLE及LN患者血清样本中抗C1q抗体的浓度, 发现抗C1q抗体与SLE患者的临床表现存在相关性, 但对LN无特异性。尽管有些矛盾的实验观察结果<sup>[20,39-41]</sup>, 但不可否认抗C1q抗体正在成为预测LN过程的有效标志物。

## 2.3 结缔组织生长因子

### 2.3.1 结缔组织生长因子的致病性研究

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)在人体许多组织如心、脑、肺、肝、肌肉、肾及胰腺中均有表达, 在肾中含量尤其高。生理条件下, 肾小球壁层、脏层上皮细胞, 肾间质成纤维细胞等均可分泌少量的CTGF。CTGF对肾细胞的分化、增殖及细胞外基质的合成具有显著的调控作用, 其在肾脏疾病中的异常表达可能是引起患者肾组织纤维化的重要机制之一, LN后期可发展为肾小球硬化、纤维性新月体、肾小管萎缩和间质纤维化等, 伴随贫血及急性肾衰竭, 以往证实转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )在肾间质纤维化的发生发展过程中起重要作用, 而TGF- $\beta$ 可促进肾细胞表达CTGF, 近年来又发现CTGF是TGF- $\beta$ 发挥生物学作用的下游调控介质<sup>[42]</sup>。Kinashi等<sup>[43]</sup>通过原位

杂交检测结果提示与正常人肾组织相比, 在微小病变型肾病综合征、膜性肾病和急性感染后毛细血管内增生性肾炎, CTGF mRNA表达并无增加; 而在伴随细胞增生和基质沉积的肾脏疾病, 如新月体性肾小球肾炎、IgA肾病、局灶节段性肾小球肾炎和糖尿病肾小球硬化症, CTGF mRNA表达显著增加。特别是在新月体性肾小球肾炎、IgA肾病、局灶节段性肾小球肾炎、LN的细胞性新月体和纤维性新月体中; 局灶节段性肾小球肾炎和膜性肾病的毛细血管外病变中; IgA肾病、糖尿病肾小球硬化症、LN的严重系膜增生病变中, CTGF mRNA的表达均显著增加<sup>[43]</sup>, 且免疫组织化学示肾间质CTGF阳性细胞数量与肾小管间质纤维化程度呈正相关。近来通过原位杂交技术对多种类型肾小球肾炎中CTGF mRNA表达水平进行观察, 发现CTGF mRNA水平增加与肾脏增生性或纤维化性的受累程度呈正比, 正常肾组织没有或只有极少量CTGF mRNA转录和蛋白表达, LN患者肾组织CTGF表达量显著增加, 并与肾小管间质病变程度呈正比<sup>[44]</sup>。

### 2.3.2 结缔组织生长因子的临床意义

陈晖等<sup>[45]</sup>选择了活动期和非活动期狼疮性肾炎患者、健康对照者各30例, 分别测定3组患者尿中CTGF的含量和变化, 同时对3组患者补体C3, C4, C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和24 h尿蛋白定量进行测定并与尿中CTGF进行相关性分析, 发现狼疮性肾炎活动期患者尿中CTGF含量明显高于非活动期, 活动期LN患者尿中CTGF与血中补体C3, C4呈显著负相关, 而与CRP和24 h尿蛋白定量呈正相关。Wang等<sup>[21]</sup>发现肾小管明显增生及间质纤维化和炎症反应最明显的IV型LN患者, 肾组织内有较强的CTGF mRNA和蛋白表达, 而病情相对较轻的非IV型LN患者CTGF表达相对较弱。因此, CTGF在LN患者肾小管间质纤维化过程中起主要作用并可用于对IV型LN患者的特异性诊断。Alvelos等<sup>[46]</sup>研究显示LN的早期肾脏损伤不仅局限在肾小球, 而且也出现在肾小管、间质及血管, 并且其受到各种致病因素的刺激比肾小球更敏感, 往往先于肾小球损伤之前出现病理变化, CTGF在受损的肾小管上皮细胞上高度表达。这些结果提示LN患者尿中CTGF的水平能够反映LN的活动, 并且与LN肾纤维化密切相关。

## 3 LN的其他相关性抗体

除以上分析的高特异性抗体外, 在LN患者体内也常存在其他相关性抗体, 不同的自身抗体在

LN的各个发展阶段作用和意义有所不同。Yaniv等<sup>[47]</sup>通过对SLE及LN相关的自身抗体进行文献检索、汇总及统计, 竟达180多种, 如抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗SSA/Ro抗体、抗SSB/La抗体、抗磷脂抗体、抗U1nRNP抗体、抗核糖核蛋白抗体(抗r-RNP抗体)、抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)及抗组蛋白抗体(anti-histone antibodies, AHA)等。尽管在LN患者体内有表达, 这些抗体多数对LN的特异性不高, 如抗SSA, SSB虽然在LN患者体内可以检测到, 但其往往对干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)的特异性更高; AHA在SLE患者体内的检出率为30%~70%, 但其在类风湿关节炎相关的血管炎及青年型类风湿关节炎(juvenile rheumatoid arthritis, JRA)患者体内的阳性率也分别高达75%和60%; 抗核抗体检测虽可见于多种自身免疫病, 但其对疑似自身免疫病的诊断帮助比较有限, 健康人群中ANA的检出率亦可达5%, 因此一般只作为免疫性疾病的筛选试验。抗核糖体P抗体在LN患者中阳性率为20%~30%, 但主要与患者的精神症状有关。因此这些相关性抗体通常只能作为LN的辅助诊断指标, 在与LN相关抗体种类过多的情况下, 必须合理设计联合检测的相关抗体, 才能更准确高效地诊断LN。

## 4 抗体联合检测的临床意义

相较于单独检测某种自身抗体而言, 越来越多的研究者着眼于采用两种或更多相关性自身抗体的联合检测对于LN的诊断。在多种诊断依据的支撑下, 诊断的敏感度、特异度会增强, 使得LN的检出率有明显的提高。如抗dsDNA抗体阳性主要在SLE活动期患者中(67%~91%), 在非活动性SLE中较少见(3%~17%)。而抗核小体抗体见于SLE中的敏感性远高于抗dsDNA抗体, 对AnuA与抗dsDNA的联合检测不仅有助于监控活动性患者狼疮的发展, 也有助于对非活动性患者的诊断<sup>[48]</sup>。Aleksandrova等<sup>[49]</sup>主要通过微型芯片及流式荧光技术(Luminex xMAP)研究了抗核抗体(ANA)复合免疫测定(multiplex immune assay, MIA)在SLE及LN中的临床价值。通过xMAP技术对血清中的7种抗核抗体进行复合免疫测定(抗核小体、抗dsDNA、抗Sm、抗SSA、抗SSB、抗核糖体蛋白P-RibP和抗核糖核蛋白RNP70抗体), 对SLE诊断率最终可达98%, 同时发现SLE的活动性与抗dsDNA、抗Sm、抗核小体、抗核糖体蛋白P-RibP抗体浓度呈强正相关, 而LN与抗dsDNA、抗Sm、

抗核小体、抗SSA抗体相关性更高。尹芳蕊等<sup>[50]</sup>通过比较SLE患者体内抗核小体抗体、抗C1q抗体和抗dsDNA抗体检测,观察3种抗体阳性的LN患者实验室检查和临床特征,证实了抗核小体抗体、抗C1q抗体等是SLE并发LN的危险因素,三抗体阳性LN组患者补体和血液系统方面损害更严重,肾疾病活动度更高,三抗体阳性可提高LN的诊断率。另外,二者的联合检测对LN的病理类型也可能有一定的预测价值。吴东海等<sup>[22]</sup>通过对患者血清中的免疫因子阳性率进行测定,再进行相关性分析来探讨AnuA、抗dsDNA及抗C1q抗体在SLE及LN免疫发病机制中的协同作用。该研究发现AnuA及抗C1q抗体的阳性率在SLE患者中均显著高于疾病对照组和正常对照组患者。2种抗体与SLE患者体内C3, C4浓度呈负相关,会导致血沉、C反应蛋白升高、补体下降。其中,抗C1q抗体在狼疮增殖性肾炎(II, III, IV型LN)患者中表达明显高于膜性肾炎(V型LN)的患者。2种抗体对SLE诊断的最终特异性分别为77.97%和74.58%,联合检测的特异性为89.83%,从而表明AnuA和抗C1q抗体的联合检测使得SLE及LN的诊断和疾病活动性判断准确率显著提升。平利峰等<sup>[51]</sup>通过抗dsDNA、抗Sm抗体、抗C1q抗体与抗r-RNP抗体的联合检测反应SLE疾病活动情况,并提示LN肾损害程度。严艳玲等<sup>[52]</sup>通过采用免疫印迹法测定75例肾活检后LN患者体内抗体滴度,得出抗dsDNA抗体和抗HIS抗体在II型LN患者体内阳性率最高,抗SSA抗体与I型LN发病相关,而V型LN病变可能与抗U1nRNP抗体的表达相关等。因此,除了提升LN诊断率外,联合检测还对LN的病理类型存在一定的预测价值,实施抗体联合检测对LN的诊断具有极大的临床实践价值。

## 5 结语

LN的发病机制较为复杂,目前尚未完全明确,临床工作者在LN的诊断和治疗中一直存在一些障碍。尽管抗dsDNA与抗Sm抗体在ACR与SLICC分类标准中均被用作诊断SLE的标志性抗体,抗Sm抗体是SLE的早期标志,而抗dsDNA也可用于预测LN的复发。但近年来研究表明抗C1q、抗核小体及CTGF等抗体同样对SLE尤其LN存在较高的特异性,并且在LN的发病及演变机制中也起较为重要的作用,有望成为诊断LN的新标志。另外,相较于单独检测某种自身抗体而言,越来越多的研究者着眼于采用两种或更多相关性自身抗

体的联合检测对于LN的诊断,在多种诊断依据的支撑下,非活动期LN的检出率会有明显的提高。但由于LN发病过程复杂,其涉及的自身抗体种类过于繁多,必须合理设计联合检测的相关抗体,才能更准确高效地诊断LN,本文提到的抗C1q抗体、AnuA及CTGF的检测既有助于非活动期LN的确诊,又可协助肾活检共同完成不同病理类型LN的区分。相信相关免疫学指标的日益成熟可以为临床诊断进一步指明方向,并为研究LN的发病机制提供更好的依据。

## 参考文献

1. Reppe Moe SE, Molberg Ø, Strøm EH, et al. Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort[J]. *Lupus*, 2019, 28(7): 818-825.
2. Padjen I, Cerovec M, Erceg M, et al. Disease characteristics and causes of early and late death in a group of Croatian patients with systemic lupus erythematosus deceased over a 10-year period[J]. *Croat Med J*, 2018, 59(1): 3-12.
3. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(2): 252-262.
4. Gatto M, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Clinical and pathologic considerations of the qualitative and quantitative aspects of lupus nephritogenic autoantibodies: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun* 2016;69:1-11.
5. Ehrenstein MR, Katz DR, Griffiths MH, et al. Human IgG anti-DNA antibodies deposit in kidneys and induce proteinuria in SCID mice[J]. *Kidney Int*, 1995, 48(3): 705-711.
6. Flores-Mendoza G, Sanson SP, Rodriguez-Castro S, et al. Mechanisms of tissues injury in lupus nephritis[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(4): 364-378.
7. 代荣琴, 王凤玲, 刘玉枝, 等. 抗 dsDNA 抗体检测在系统性红斑狼疮中的价值探讨[J]. *中国热带医学*, 2015, 15(9): 1109-1111. DAI Rongqin, WANG Fengling, LIU Yuzhi, et al. Value of detection of anti-dsDNA antibody in diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. *China Tropical Medicine*, 2015, 15(9): 1109-1111.
8. 徐腾飞, 吴海鸥. 联合检测AnuA和抗dsDNA抗体对系统性红斑狼疮的诊断价值[J]. *实用检测医师杂志*, 2016, 8(3): 165-167. XU Tengfei, WU Hai'ou. Significance of combined detection of AnuA and anti-dsDNA antibody in systemic lupus erythematosus[J]. *Chinese Journal of Clinical Pathologist*, 2016, 8(3): 165-167.
9. Chong BF, Tseng LC, Lee T, et al. IgG and IgN autoantibodies differences in discoid and systemic lupus patients[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(2): 2770-2779.

10. 宋睿, 叶萍, 陈晓翔. IgG型、IgM型及IgA型抗ds-DNA抗体与SLE的相关性[J]. 检验医学, 2018, 33(11): 10-15.  
SONG Rui, YE Ping, CHEN Xiaoxiang. Correlations between IgG, IgM and IgA anti-ds-DNA antibodies and systemic lupus erythematosus[J]. Laboratory Medicine, 2018, 33(11): 10-15.
11. Ni JD, Yao X, Pan HF, et al. Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,584 cases[J]. Rheumatol Int, 2009, 129(11): 323-1336.
12. Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G Jr, et al. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(7): 1217-1223.
13. 李洋, 臧运书, 刘芝军, 等. 抗Sm抗体阳性系统性红斑狼疮临床特征学研究[J]. 青岛大学医学院学报, 2009, 45(6): 567-568.  
LI Yang, ZANG Yunshu, LIU Zhijun, et al. Study on the clinical features of system lupus erythematosus with positive anti-Sm antibody[J]. ACTA Academic Medicine Qingdao Universities, 2009, 45(6): 567-568.
14. Flechsig A, Rose T, Barkhudarova F, et al. What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(4): 598-606.
15. 李长红, 魏琴, 李坤, 等. 抗Sm抗体检测对系统性红斑狼疮及狼疮肾炎的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(18): 195-197.  
LI Changhong, WEI Qin, LI Kun, et al. Diagnostic values of anti-Sm antibody in detection of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. Journal of Imaging Research and Medical Applications, 2017, 1(18): 195-197.
16. Cong Y, Eric G, Christopher C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review[J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 10-13.
17. Thanei S, Vanhecke D, Trendelenburg M. Anti-C1q autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients activate the complement system via both the classical and lectin pathways[J]. Clin Immunol, 2015, 160(2): 180-187.
18. 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.
19. 鱼云霞, 朱彩侠, 王海英, 等. 血清抗核小体抗体水平与狼疮肾炎病理分型及其活动性的相关性研究[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(10): 874-876.  
YU Yunxia, ZHU Caixia, WANG Haiying, et al. Study on the relationship between lupus nephritis pathological type, activity and serum anti-nucleosome antibody[J]. Ningxia Medical Journal, 2014, 36(10): 874-876.
20. 程玉萍, 李联. 狼疮肾炎中多种自身抗体的检测及应用进展[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(15): 1799-1802.  
CHENG Yuping, LI Lian. Progress in detection and application of multiple autoantibodies in lupus nephritis[J]. Shanxi Medical Journal, 2014, 43(15): 1799-1802.
21. Wang FM, Yu F, Tan Y, et al. The serum levels of connective tissue growth factor in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. Lupus, 2014, 23(7): 655-664.
22. 吴东海, 祖宁, 张荣富. Anua、抗dsdna及抗c1q抗体在系统性红斑狼疮及狼疮肾炎诊断中的作用[J]. 中日友好医院学报, 2007, 21(1): 5-8.  
WU Donghai, ZU Ning, ZHANG Rongfu. Significance of autoantibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2007, 21(1): 5-8.
23. Mehra S, Fritzler MJ, The spectrum of anti-chromatin/nucleosome autoantibodies: independent and interdependent biomarkers of disease[J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 368274.
24. Hendy OM, Motalib TA, Shafie MAE, et al. Circulating cell free DNA as a predictor of systemic lupus erythematosus severity and monitoring of therapy[J]. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 2016, 17(1): 79-85.
25. Elessawi DF, Mahmoud GA, El-Sawy WS, et al. Antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity and lupus nephritis[J]. The Egyptian Rheumatologist, 2018, 41(1): 31-34.
26. Serekina N, Van Der Vlag J, Berden J, et al. Lupus nephritis: enigmas, conflicting models and an emerging concept[J]. Mol Med, 2013, 19: 161-169.
27. Mortensen ES, Rekvig OP. Nephritogenic potential of anti-DNA antibodies against necrotic nucleosomes[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(4): 696-704.
28. Hung WT, Chen YM, Lan JL, et al. Antinucleosome antibodies as a potential biomarker for the evaluation of renal pathological activity in patients with proliferative lupus nephritis[J]. Lupus, 2011, 20(13): 1404-1410.
29. 邹和健. 系统性红斑狼疮与自身抗体[J]. 皮肤科学通报, 2018, 35(3): 258-264.  
ZOU Hejian. Systemic lupus erythematosus and autoantibody[J]. Dermatology Bulletin, 2018, 35(3): 258-264.
30. Suleiman S, Kamaliah D, Nadeem A, et al. Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Int J Rheum Dis, 2009, 12(2): 100-106.
31. Abdalla MA, Elmofly SA, Elmaghraby AA, et al. Anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: relation to anti-double stranded deoxyribonucleic acid and disease activity[J]. Egyptian Rheumatologist, 2017, 40(1): 29-33.
32. Saisoong S, Eiam-Ong S, Hanvivatvong O. Correlations between antinucleosome antibodies and anti-double-stranded DNA antibodies, C3, C4, and clinical activity in lupus patients[J]. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(1): 51-58.
33. 路庆丽, 单新洁, 孟新艳. 抗dsDNA抗体、抗核小体抗体及抗

- C1q抗体在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. 实用皮肤病学杂志, 2013, 6(4): 201-203.
- LU Qingli, SHAN Xinjie, MENG Xinyan. The diagnostic value of anti-dsDNA antibody, anti-nucleosome antibody and anti-C1q antibody for systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Practical Dermatology, 2013, 6(4): 201-203.
34. Bigler C, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, et al. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(4): 624-629.
  35. Thanei S, Trendelenburg M. Anti-C1q autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus induce C1q production by macrophages[J]. J Leukoc Biol, 2017, 101(2): 481-491.
  36. Kabeerdoss J, Gupta N, Pulukool S, et al. Anti-C1q antibody is associated with renal and cutaneous manifestations in asian indian patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): OC39-OC42.
  37. Kallenberg CG. Anti-C1q autoantibodies[J]. Autoimmun Rev, 2008, 7(8): 612-615.
  38. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2015, 24(1): 42-49.
  39. 左正才, 王贵红, 陆带果, 等. 血清抗体与狼疮性肾炎肾脏病变的关系[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2555-2557.

ZUO Zhengcai, WANG Guihong, LU Daiguo, et al. The relationship between serum antibodies and renal lesions in lupus nephritis[J]. The Journal of Practical Medicine, 2011, 27(14): 2555-2557.

  40. Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(8): 2436-2444.
  41. Bigler C, Hopfer H, Danner D, et al. Anti-C1q autoantibodies do not correlate with the occurrence or severity of experimental lupus nephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(4): 1220-1228.
  42. 李晖云, 杨书彦, 于磊, 等. 血尿酸检测结缔组织生长因子在狼疮性肾炎早期诊断中的临床意义[J]. 内蒙古医学杂志, 2014, 46(4): 396-399.

LI Huiyun, YANG Shuyan, YU Lei, et al. The clinical significance of serum and urine connective tissue growth factor in early diagnosis of patients with lupus nephritis[J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2014, 46(4): 396-399.
  - 43. Kinashi H, Falke LL, Nguyen TQ, et al. Connective tissue growth factor regulates fibrosis-associated renal lymphangiogenesis[J]. Kidney Int, 2017, 92(4): 850-863.
  - 44. Tachaudomdach C, Kantachuvesiri S, Changsirikulchai S, et al. Connective tissue growth factor gene expression and decline in renal function in lupus nephritis[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(4): 713-718.
  - 45. 陈晖, 朱清, 张小玲, 等. 结缔组织生长因子在狼疮肾炎中的变化和意义[J]. 中国现代医生, 2008, 46(29): 70.

CHEN Hui, ZHU Qing, ZHANG Xiaoling, et al. Changes and significance of connective tissue growth factor in lupus nephritis[J]. China Modern Doctor, 2008, 46(29): 70.
  - 46. Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(3): 476-481.
  - 47. Yaniv G, Twig G, Shor BA, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(1): 75-79.
  - 48. Yung S, Mao CT. Mechanisms of kidney injury in lupus nephritis—the role of anti-dsDNA antibodies[J]. Front Immunol, 2015, 6: 475.
  - 49. Aleksandrova EN, Verizhnikova ZG, Novikov AA, et al. Clinical value of multiplex immune assay of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus[J]. Klin Lab Diagn, 2018, 63(7): 434-438.
  - 50. 尹芳蕊, 庞春艳, 吕凤凤, 等. 抗核小体抗体、抗C1q抗体和抗双链DNA抗体在狼疮肾炎诊断中的意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(4): 757-761.

YIN Fangrui, PANG Chunyan, LÜ Fengfeng, et al. Significance of anti-nucleosome antibody, anti-C1q antibody and anti-double stranded DNA antibody in diagnosis of lupus nephritis[J]. Journal of Jilin University. Medical Edition, 2017, 43(4): 757-761.
  - 51. 平利峰, 王晓磊, 孙凤艳, 等. 狼疮性肾炎患者血清自身免疫抗体水平变化及相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(3): 289-292.

PING Lifeng, WANG Xiaolei, SUN Fengyan, et al. Changes and correlation of serum autoimmune antibodies in patients with lupus nephritis[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2019, 18(3): 289-292.
  - 52. 严艳玲, 袁林, 杨明辉, 等. 自身抗体与狼疮肾炎病理类型的相关性分析[J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2014, 31(3): 12-14.

YAN Yanling, YUAN Lin, YANG Minghui, et al. A correlational analysis of autoantibodies and lupus nephritis pathological types[J]. Journal of Hubei University for Nationalities. Medical Edition, 2014, 31(3): 12-14.

本文引用: 张雷, 孙铀. 自身抗体在狼疮肾炎病理与诊断研究中的进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 145-152. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.025

Cite this article as: ZHANG Lei, SUN You. Advances in the diagnostic and pathological researches of autoantibodies of lupus nephritis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 145-152. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.025