

文章编号 1006-8147(2019)04-0363-03

论著

# 补体片段 C5a 与系统性红斑狼疮及其神经系统损害的关系

朱桂晋, 赵 晔, 周 蕾

(天津医科大学总医院风湿免疫科, 天津 300052)

**摘要** 目的:检测系统性红斑狼疮(SLE)患者血清和脑脊液中补体片段 C5a 水平,探讨 C5a 与 SLE 及其神经系统损害的关系及其临床意义。方法:选取天津医科大学总医院风湿免疫科住院的 SLE 患者 23 例,收集其外周血及脑脊液,根据有无神经精神受累分为神经精神狼疮(NPSLE)组和非 NPSLE 组,16 例 NPSLE 患者中 8 例进行了治疗前后配对比较;同时收集 17 例健康对照外周血。采用 ELISA 方法测定血清及脑脊液中 C5a 水平,比较上述各组间血清及脑脊液中 C5a 差异,并采用 Pearson 相关分析 NPSLE 组血清 C5a 与脑脊液 C5a 的相关性。结果: SLE 患者血清 C5a 水平明显高于健康对照, NPSLE 患者的血清及脑脊液 C5a 水平明显高于非 NPSLE 患者,且 NPSLE 患者治疗后血清及脑脊液 C5a 水平明显降低,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); NPSLE 患者血清与脑脊液中的 C5a 水平呈正相关关系( $r=0.703, P=0.002$ )。结论: 监测血清及脑脊液中补体片段 C5a 的水平有助于 NPSLE 的病情评估及疗效判断。

**关键词** 红斑狼疮, 系统性; 神经精神狼疮; C5a; 补体

中图分类号 R593.24+1

文献标志码 A

## The effect of C5a on systemic lupus erythematosus and its damage of nervous system

ZHU Gui-jin, ZHAO Mian, ZHOU Lei

(Department of Rheumatology and Immunology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To detect the level of complement fragment C5a in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and to explore the effect of C5a and SLE on damage of nervous system. **Methods:** Twenty-three patients with SLE admitted to the Department of Rheumatology and Immunology of Tianjin Medical University General Hospital were enrolled. Peripheral blood and CSF were collected. The neuropsychiatric lupus (NPSLE) group and non-NPSLE group were included according to the presence or absence of neuropsychiatric involvement. Eight patients in the NPSLE group were compared before and after treatment; Peripheral blood from 17 healthy controls was also collected. The levels of C5a in serum and CSF were determined by ELISA. The differences in C5a in serum and CSF between the above groups were compared, and the correlation between serum C5a and CSF C5a in NPSLE group was analyzed by Pearson correlation. **Results:** Serum C5a levels in SLE patients were significantly higher than those in healthy controls, the serum and CSF C5a levels in NPSLE patients were significantly higher than those in non-NPSLE patients, and the serum and CSF C5a levels were significantly lower after treatment ( $P<0.05$ ); serum C5a levels in NPSLE patients were positively correlated with CSF C5a levels( $r=0.703, P=0.002$ ).

**Conclusion:** Monitoring the level of complement fragment C5a in serum and CSF may contribute to the evaluation and efficacy of NPSLE.

**Key words** lupus erythematosus, systemic; neuropsychiatric lupus; C5a; complement

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多器官、多系统的自身免疫性疾病,其中神经系统受累是 SLE 中的重症,是 SLE 患者死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>,目前尚没有用于诊断和评价神经精神狼疮(NPSLE)治疗效果的特异性实验室指标。补体系统在 SLE 的疾病发生发展中起重要作用<sup>[2]</sup>,补体活化过程中的裂解片段 C5a 是具有介导炎症反应、调节免疫等生物学功能的糖蛋白<sup>[3-4]</sup>。国外学者发现在 SLE 患者中血清 C5a 水平升高,特别是在有肾脏及神经系统受累的患者中其升高水平更为显著<sup>[5]</sup>;在人工构建的体外

血脑屏障模型中发现 C5a 可影响内皮细胞和星形胶质细胞的细胞骨架,从而改变血脑屏障完整性<sup>[6]</sup>。但 C5a 与 SLE 及其神经系统受累的相关性研究目前国内尚无报道。本研究旨在初步探讨 C5a 与 SLE 及其神经系统受累的相关性,评价检测血清、脑脊液中 C5a 水平的临床意义。

### 1 对象和方法

**1.1 研究对象** SLE 组:选取 2017 年 8 月-2018 年 6 月于天津医科大学总医院风湿免疫科住院并确诊 SLE 患者 23 例,男 2 例,女 21 例,平均年龄( $38\pm 11$ )岁。其中确诊 NPSLE 者 16 例:头痛 7 例(43%),脑血管栓塞或狭窄 4 例(25%),脱髓鞘综合征 4 例(25%),

作者简介 朱桂晋(1992-),女,硕士在读,研究方向:风湿病学;通信作者:周蕾, E-mail: yizhe1234@126.com。

认知功能障碍 4 例(25%),癫痫样发作 2 例(12%),急性意识障碍 2 例(12%),无菌性脑膜炎 1 例(6%),情绪障碍 1 例(6%),单神经病 1 例(6%),重症肌无力 1 例(6%)。SLE 的诊断参照 2010 年美国风湿病学会(ACR)修订的 SLE 分类标准<sup>[7]</sup>,NPSLE 的诊断参照 1999 年 ACR 关于 NPSLE 的分类标准<sup>[8]</sup>。正常对照组:健康志愿者 17 例,男 3 例,女 14 例,平均年龄(26±4)岁。两组间性别、年龄差异无统计学意义。所有入选者均排除既往曾明确诊断急性肾小球肾炎、动脉粥样硬化、恶性肿瘤、合并其他自身免疫性疾病及近 3 月内有感染性疾病病史的患者。所有患者自愿参加并签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 标本采集** 所有研究对象均禁食 8~12 h 后次日清晨抽取肘静脉血 3~5 mL,分离血清。SLE 患者于入院 72 h 内行腰椎穿刺术检查测定脑脊液压力并留取脑脊液 1~2 mL;NPSLE 组患者中,依据病情,有 8 例患者行大剂量糖皮质激素冲击(甲泼尼龙琥珀酸钠 500~1 000 mg/d,静脉滴注 3~5 d,后用药剂量阶梯式递减)及免疫抑制剂(环磷酰胺 400 mg,每周 1 次,静脉滴注)治疗,于第 14 天再次行腰椎穿刺术检查留取脑脊液,并于当日清晨取空腹静脉血,分离血清。所有血清及脑脊液标本-80℃冰箱保存。

**1.2.2 实验方法** 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)方法检测血清及脑脊液 C5a 水平,试剂盒购自厦门慧嘉生物科技有限公司。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据统计分析。两组间比较采用独立样本 *t* 检验;治疗前后比较采用配对 *t* 检验;相关分析采用 Pearson 直线相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SLE 组与健康对照组血清 C5a 水平比较** SLE 组血清 C5a 水平明显高于健康对照组 [(228.109±50.825)ng/mL 与 (37.582±22.325)ng/mL, *t*=-16.009, *P*<0.001],差异具有统计学意义。

**2.2 NPSLE 组与非 NPSLE 组血清、脑脊液 C5a 水平比较** SLE 患者中 NPSLE 组血清及脑脊液 C5a 水平明显高于非 NPSLE 组,差异具有统计学意义 (*P*<0.05),见表 1。

表 1 SLE 患者 NPSLE 组与非 NPSLE 组血清、脑脊液 C5a 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of serum and CSF C5a levels between NPSLE group and non-NPSLE group in SLE patients( $\bar{x}\pm s$ )

项目	非 NPSLE 组	NPSLE 组	<i>t</i>	<i>P</i>
血清 C5a/(ng/mL)	194.304±28.661	242.898±51.899	-2.308	0.031*
脑脊液 C5a/(ng/mL)	1.117±0.647	7.305±2.791	-5.726	0.000 <sup>△</sup>

\*表示 *P*<0.05;<sup>△</sup>表示 *P*<0.01

**2.3 NPSLE 患者治疗前后血清、脑脊液 C5a 水平比较** 8 例 NPSLE 患者经大剂量糖皮质激素冲击联合环磷酰胺治疗后较治疗前脑脊液压力明显降低 [(150±42)mmH<sub>2</sub>O 与 (216±66)mmH<sub>2</sub>O, *t*=-2.39, *P*=0.03],差异具有统计学意义。治疗后血清及脑脊液 C5a 较治疗前明显降低,差异具有统计学意义,见表 2。

表 2 NPSLE 患者治疗前后血清、脑脊液 C5a 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of serum and CSF C5a levels before and after treatment in patients with NPSLE( $\bar{x}\pm s$ )

项目	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
血清 C5a/(ng/mL)	253.175±52.734	195.868±31.461	3.263	0.014*
脑脊液 C5a/(ng/mL)	7.615±2.562	6.052±2.414	4.426	0.003 <sup>△</sup>

\*表示 *P*<0.05;<sup>△</sup>表示 *P*<0.01

**2.4 NPSLE 患者血清 C5a 水平与脑脊液 C5a 之间相关性分析** NPSLE 患者血清 C5a 水平与脑脊液 C5a 水平呈正相关关系,具有统计学意义。见图 1。

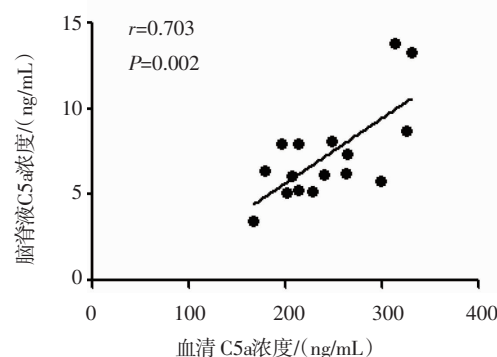


图 1 血清 C5a 与脑脊液 C5a 相关性分析

Fig 1 Correlation analysis between serum C5a and CSF C5a

## 3 讨论

补体系统在 SLE 的发生发展中起着重要作用<sup>[2]</sup>。以往认为补体 C3 的激活是补体激活效应阶段的共同始发点,随着 C3 非依赖性凝血酶途径的发现,补体片段 C5a 作为补体激活过程中重要的中间产物,已成为补体激活途径新的始发点<sup>[9]</sup>,也成为近年来的研究热点。它通过与其受体结合,在调节免疫、介导炎症反应等方面起着重要的作用。本研究中 SLE 患者血清 C5a 水平显著高于对照组,与日本学者 Sakuma 等的研究一致<sup>[5]</sup>。C5a 是补体裂解片段中过敏毒素作用最强的物质,它可以直接作用于血管内皮细胞,增加血管通透性。高浓度 C5a 是中性粒细胞、嗜酸细胞和单核细胞重要的趋化剂,并通过催化中性粒细胞、单核细胞的氧化代谢过程,促进溶酶体与细胞膜的融合,释放溶酶体酶<sup>[4]</sup>。此外,C5a

可明显增强免疫应答,诱导单核细胞分泌白介素 IL-1、IL-6、IL-8 及肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、炎性细胞因子等<sup>[10]</sup>,并激活 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[11]</sup>,增强局部组织炎症反应,对细胞及组织造成损伤。

SLE 患者中 NPSLE 的发病率约 14%~75%,是 SLE 患者致残或致死的重要原因之一,严重影响 SLE 患者预后,早期诊断和治疗非常重要<sup>[1]</sup>。但 NPSLE 的疾病谱广,诊断困难。以往研究多集中在影像学检查及脑脊液自身抗体的检测。然而,迄今尚无可用于诊断和病情评估的特异性实验室指标。本研究对 23 例 SLE(其中 NPSLE 16 例,非 NPSLE 7 例)患者的血清和脑脊液进行了 C5a 检测,发现 NPSLE 患者的血清及脑脊液中 C5a 水平均高于非 NPSLE 患者,且 NPSLE 患者的血清和脑脊液 C5a 水平正相关。如前所述,补体活化过程中产生的片段 C5a 具有调节免疫、介导炎症反应等生物学功能。美国及澳大利亚学者研究发现 C5a 可降低人微血管内皮细胞中调节蛋白如封闭蛋白 5(claudin5)和闭合蛋白 occludin 的表达,从而增加微血管通透性<sup>[6]</sup>,导致 SLE 患者的血脑屏障被破坏。这一机制在 MRL/lpr 狼疮小鼠模型中得以印证<sup>[12]</sup>。SLE 疾病活动状态下,免疫炎症反应活跃,外周血中大量炎症细胞可以通过其衍生的蛋白酶切割 C5 来产生 C5a<sup>[10]</sup>,升高的 C5a 加剧血脑屏障的破坏并进入到脑脊液中造成局部炎症反应及组织损伤。本研究中 8 例 NPSLE 患者进行大剂量糖皮质激素冲击及免疫抑制剂治疗后血清及脑脊液 C5a 水平明显下降。大剂量糖皮质激素冲击及免疫抑制剂治疗后患者体内的炎症瀑布反应被迅速抑制,C5a 的产生减少,血清及脑脊液中 C5a 水平也相应降低,被破坏的血脑屏障得以修复。

综上所述,SLE 患者血清 C5a 水平升高,且 NPSLE 患者血清及脑脊液 C5a 水平均高于非 NPSLE 患者,提示 C5a 参与了 SLE 的疾病过程,尤其在 SLE 患者的神经精神并发症的发生发展中起

到重要作用。经大量糖皮质激素冲击及免疫抑制剂治疗后 NPSLE 患者血清及脑脊液 C5a 水平降低,提示监测血清及脑脊液中 C5a 水平对于评价 NPSLE 病情及疗效评估具有一定的临床意义。

#### 参考文献:

- [1] 杨娉婷,徐泳,王家宁,等. 系统性红斑狼疮并发神经精神性狼疮[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(10): 828
- [2] Magro-Checa C, Schaarenburg R A, Beart H J, et al. Complement levels and anti-C1q autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2016, 25(8): 878
- [3] 王会会,陈国江,黎燕,等. 补体 C5a、C5a 受体及其拮抗剂的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(3): 181
- [4] Monk P N, Scola A M, Madala P, et al. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors[J]. *Brit J Pharmacol*, 2010, 152(4): 429
- [5] Sakuma Y, Nagai T, Yoshio T, et al. Differential activation mechanisms of serum C5a in lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. *Japan J Rheumatol*, 2016, 27(2): 292
- [6] Mahajan S D, Parikh N U, Woodruff T M, et al. C5a alters blood-brain barrier integrity in a human in vitro model of systemic lupus erythematosus[J]. *Immunology*, 2015, 146(1): 130
- [7] Hochberg M C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(9): 1725
- [8] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes[J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(4): 599
- [9] Lang M H, Sarma J V, Zetoune F S, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway[J]. *Mol Immunol*, 2006, 44(1): 235
- [10] Short A, Wong A K, Finch A M, et al. Effects of a new C5a receptor antagonist on C5a- and endotoxin-induced neutropenia in the rat[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 126(3): 551
- [11] Jacob A, Hack B, Chen P, et al. C5a/CD88 signaling alters blood-brain barrier integrity in lupus through nuclear factor- $\kappa$ B[J]. *J Neurochem*, 2011, 119(5): 1041
- [12] Jacob A, Hack B, Bai T, et al. Inhibition of C5a receptor alleviates experimental CNS lupus[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 221(1): 46

(2018-10-22 收稿)