DOI:10.16016/j.2097-0927.202306013

血清补体 C1q 测定在恶性肿瘤诊断中的意义

王云龙[1],李宏森[2],吴立翔[1],郭变琴[1],黄学梅[1] 400030 重庆,重庆大学附属肿瘤医院检验科[1];650118 昆明,中国医学科学院北京协和医学院医学生物学研究所[2]

[摘要] **目的** 探讨补体 C1q 在恶性肿瘤患者血清中的水平及其在恶性肿瘤诊断中的临床意义。**方法** 血清补体 C1q 水平采用免疫比浊法进行定量检测,通过 LIS 系统统计 2020 年 9 月至 2021 年 3 月在我院初次确诊且未采取任何治疗措施的 468 例恶性肿瘤患者(其中肺恶性肿瘤患者 164 例、肝恶性肿瘤患者 123 例、胃恶性肿瘤患者 108 例、多发性骨髓瘤患者 73 例)的血清补体 C1q 水平进行回顾性分析,同时与健康对照组(50 例体检健康者血清 C1q 水平)进行比较。**结果** 肺恶性肿瘤组、肝恶性肿瘤组、胃恶性肿瘤组、多发性骨髓瘤组、健康对照组的血清 C1q 水平(mg/L)分别为(155.17±34.81)、(164.76±48.79)、(156.87±32.70)、(124.39±31.71)、(191.69±21.94),与对照组比较,四个恶性肿瘤组的血清 C1q 水平均显著低于对照组($P<0.05$);四组恶性肿瘤患者血清 C1q 检测的灵敏度均在 90%以上,多发性骨髓瘤的诊断效果较好(灵敏度 91.7%,特异度 86.3%);以正常组为对照,对多发性骨髓瘤、肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤分别作 ROC 曲线分析,多发性骨髓瘤患者血清补体 C1q 水平的 Cutoff 值为 157.8 mg/L,AUC 面积为 0.954;肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、全体肿瘤的补体 C1q 水平的 Cutoff 值分别为 164.3、164.4、164.3、164.4mg/L,AUC 面积分别为 0.836、0.757、0.817、0.830。**结论** 血清 C1q 水平测定对恶性肿瘤具有辅助诊断意义,尤其对多发性骨髓瘤的诊断效果较佳。

[关键词] 补体;C1q;恶性肿瘤

[中图法分类号] R446.112; R730.43 [文献标志码] A

Clinical significance of serum complement C1q in diagnosis of malignant tumors

WANG Yunlong[1], LI Hongsen[2], WU Lixiang[1], GUO Bianqin[1], HUANG Xuemei[1] [1]Department of Clinical Laboratory, Chongqing University Affiliated Cancer Hospital, Chongqing, 400030; [2]Institute of Medical Biology, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming, Yunnan Province, 6501118, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the serum level of complement C1q in patients with malignant tumors and its clinical significance in the diagnosis of the tumors. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 468 patients with malignant tumors (including 164 cases of lung malignant tumors, 123 cases of liver malignant tumors, 108 cases of gastric malignant tumors, and 73 cases of multiple myeloma) who were newly diagnosed and had not received any treatment measures from September 2020 to March 2021 in our hospital. Another 50 healthy individuals who taking physical examinations were subjected as control group. The serum level of complement C1q was quantitatively detected using the immunoturbidimetric assay. The levels were compared between the control and the patient groups. **Results** The serum C1q level was 155.17±34.81, 164.76±48.79, 156.87±32.70 and 124.39±31.71 mg/L, respectively in the lung, liver and gastric malignant tumor groups and multiple myeloma group, and the levels were significantly lower than that of the healthy control group (191.69±21.94 mg/L, $P<0.05$). The sensitivity of serum C1q detection in the 4

[通信作者] 黄学梅,E-mail:661203@cqu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2023, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

malignant tumor groups was all above 90%, and the diagnostic efficacy of multiple myeloma was better (sensitivity 91.7%, specificity 86.3%). Using the normal group as a control, ROC curve analysis indicated that the cut-off value of serum complement C1q level in multiple myeloma patients was 157.8 mg/L, with an AUC area of 0.954; and the value was 164.3, 164.4, 164.3 and 164.4 mg/L for c lung, liver and gastric malignant tumors and all these tumors, respectively, with an AUC value of 0.836, 0.757, 0.817 and 0.830, respectively. **Conclusion** Serum C1q level determination has auxiliary diagnostic significance for malignant tumors, especially for the diagnosis of multiple myeloma.

[**Key words**] complement, C1q; malignant tumor

Corresponding author: HUANG Xuemei, E-mail: 661203@cqu.edu.cn

补体C1q是一种球蛋白,主要由肠上皮细胞、脾脏、骨髓基质细胞和巨噬细胞合成,因其在免疫系统中的作用而被熟知,是与免疫系统密切相关的非特异性免疫的关键辅助因子[1]。作为补体经典途径起始因子之一,C1q与免疫复合物结合激活补体系统,引发一系列级联酶促反应形成攻膜复合物,从而发挥溶解细胞、细菌和病毒的作用,同时也参与循环免疫复合物的清除及炎症反应过程。因此,关于C1q的早期报道[2-4]大多是其在自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)和动脉粥样硬化病理相关疾病(如急性冠脉综合征)发病机制中的作用。随着C1q研究的深入,人们发现除了在补体激活中的一系列作用外,C1q还参与了一系列不依赖于补体激活的病理生理功能。C1q已被证实在妊娠病理生理(胎盘发育)、组织修复(促进血管生成和转移)、神经系统(感觉突触修剪相关疾病如阿尔茨海默症)中具有重要作用[5]。最新研究表明,C1q与肿瘤的进展及其发病机制有关[8-10]。

恶性肿瘤患者在早期通常不易察觉,而有临床症状就医时往往已是中、晚期。目前已有部分肿瘤标志物应用于临床且数量不断增多。有研究表明,血清补体C1q可作为骨肉瘤、多发性骨髓瘤的治疗及预后评估标志物[1,11]。我们通过此次回顾性研究显示,C1q作为一种新的标志物,对恶性肿瘤有辅助诊断意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我们通过LIS系统导出2020年9月至2021年3月在我院初次确诊的468例恶性肿瘤患者。肺恶性肿瘤164例[其中男性111例,女性53例,年龄(61.1±9.39)岁]、肝恶性肿瘤123例[其中男性106例,女性17例,年龄(57.1±10.9)岁]、胃恶性肿瘤108例[男性78例,女性30例,年龄(57.4±11.5)岁]、多发性骨髓瘤73例[其中男性40例,女性33例,年龄(63.3±11.6)岁],均符合国际诊断标准,并排除初诊前患有自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮)、糖尿病、高血压、全身炎症反应综合征等可影响患者血清C1q水平的疾病及资料不完整者;同期来我院的健康体检者50例[其中男性27例,女性23例,年龄(46.7±13.6)岁]作为对照组。

1.2 方法

血清补体C1q水平采用免疫比浊法对空腹静脉血(3 mL)进行3 000 r/min离心10 min后的血清进行检测,排除脂血、溶血等不合格样本;仪器系日立H7600全自动生化分析仪;检测试剂盒由重庆中元汇吉生物技术有限公司提供。操作过程严格参照实验室SOP文件及试剂说明书。血清C1q正常参考范围为159.00~233.00 mg/L(检测试剂盒说明书并经过验证),超出此范围为异常。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计数资料采用n(%)表示,组间比较使用列联表卡方检验;计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用单因素方差分析,多组均数间的两两比较采用最小显著差数法(LSD),以$P<0.05$为有统计学差异;诊断效果评价,计算灵敏度、特异度、Youden指数等指标,对补体C1q水平诊断恶性肿瘤的效果做ROC曲线分析。

2 结果

2.1 恶性肿瘤患者血清补体C1q水平及异常率

不同疾病补体C1q水平差异显著($F=25.114$,$P<0.001$),见表1。多发性骨髓瘤、肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤的补体C1q水平显著低于正常对照组($P<0.001$),多发性骨髓瘤的补体C1q水平显著低于肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤和胃恶性肿瘤($P<0.001$),肺恶性肿瘤的补体C1q水平显著低于肝恶性肿瘤($P<$

0.05),其他组间比较无显著差异($P>0.05$)。

按照补体 C1q 水平低于 159 mg/L 为异常,不同疾病补体 C1q 水平异常率差异显著($\chi^2=87.993$,$P<0.001$),多发性骨髓瘤、肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤的补体 C1q 水平异常率显著高于正常对照组($P<0.001$),多发性骨髓瘤的补体 C1q 水平异常率显著高于肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤和胃恶性肿瘤($P<0.01$),肺恶性肿瘤的补体 C1q 水平异常率显著高于肝恶性肿瘤($P<0.01$),其他组间比较无显著差异($P>0.05$)。

表 1 恶性肿瘤患者血清补体 C1q 水平及异常率[n(%),$\bar{x}\pm s$]

组别	例数	补体 C1q(mg/L)	补体 C1q 异常率
正常对照组	50	191.69±21.94	6(12.0)
多发性骨髓瘤组	73	124.39±31.71[a]	66(90.4)[a]
肺恶性肿瘤组	164	155.17±34.81[ab]	119(72.6)[ab]
肝恶性肿瘤组	123	164.76±48.79[abc]	71(57.7)[abc]
胃恶性肿瘤组	108	156.87±32.70[ab]	69(63.9)[ab]
χ^2/F		25.114	87.993
P		<0.001	<0.001

a:与正常对照组比较 $P<0.001$,b:与多发性骨髓瘤组比较 $P<0.001$,c:与肺恶性肿瘤组比较 $P<0.01$

2.2 恶性肿瘤患者血清 C1q 水平诊断效果

按照补体 C1q 水平低于 159 mg/L 为异常,不同疾病的诊断效果见表 2,四种肿瘤的灵敏度均在 90% 以上,肺恶性肿瘤的灵敏度最高(95.2%),多发性骨髓瘤的特异度最高(86.3%),肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤的特异度介于 45.8%~53.0%。综合来看,多发性骨髓瘤的诊断效果较好(灵敏度 91.7%,特异度 86.3%)。

2.3 恶性肿瘤患者血清 C1q 水平 ROC 曲线

以临床诊断的多发性骨髓瘤、肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、全部恶性肿瘤为患者,以正常为对照,分别作 ROC 曲线分析(表 3),获得多发性骨髓瘤的补体 C1q 水平的 Cutoff 值为 157.8 mg/L,AUC 面积为 0.954;肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、全体肿瘤的补体 C1q 水平的 Cutoff 值为 164.3、164.4、164.3、164.4 mg/L,AUC 面积为 0.836、0.757、0.817、0.830,说明补体 C1q 水平对恶性肿瘤的诊断具有较好的效果,特别是多发性骨髓瘤的诊断效果较佳。

3 讨论

补体系统是肿瘤微环境中存在的免疫参与者之一,有研究[12-13]表明,C1q 在各种类型肿瘤的微环境中高度表达,在肿瘤的发展过程中起着重要的作用。有学者报道,在前列腺癌细胞中,C1q 通过激活肿瘤抑制因子诱导细胞凋亡而起到抗肿瘤的作用[14]。在卵巢癌中,C1q 已被证明通过激活肿瘤坏死因子-α,上调 Fas,下调哺乳动物靶标雷帕霉素、Rictor 和 Raptor 生存通路,诱导具有代表性的 SKOV3 细胞凋亡[15]。这些研究结果均表明 C1q 水平在恶性肿瘤发生、发展中的重要作用。而血清补体 C1q 测定在恶性肿瘤诊治中的临床应用报道较少。

表 2 恶性肿瘤患者血清 C1q 水平诊断效果

组别	敏感度(%)	特异度(%)	符合率(%)	Youden 指数	LR+	LR−	DOR
多发性骨髓瘤组	91.7	86.3	89.4	0.779	6.679	0.097	69.143
肺恶性肿瘤组	95.2	49.4	76.2	0.446	1.883	0.097	19.393
肝恶性肿瘤组	92.2	45.8	66.5	0.380	1.702	0.170	10.013
胃恶性肿瘤组	92.0	53.0	71.5	0.450	1.958	0.151	12.974
合计	98.3	26.7	75.5	0.250	1.340	0.064	21.030

表 3 恶性肿瘤患者血清补体 C1q 水平 ROC 曲线分析

组别	Cutoff	AUC	SE	P	95CI	敏感度	特异度
多发性骨髓瘤组	157.8	0.954	0.016	0.000	0.922-0.987	0.90	0.89
肺恶性肿瘤组	164.3	0.836	0.028	0.000	0.782-0.890	0.88	0.76
肝恶性肿瘤组	164.4	0.757	0.036	0.000	0.687-0.828	0.88	0.63
胃恶性肿瘤组	164.3	0.817	0.033	0.000	0.752-0.882	0.88	0.69
全部肿瘤组	164.4	0.830	0.022	0.000	0.787-0.872	0.88	0.73

有报道显示:在肺腺癌中 C1q 具有促进肿瘤发生的作用[18],即 C1q 在肺腺癌患者的肿瘤微环境中表达,患者血清中的补体 C1q 水平会升高。而我们在研究中发现肺恶性肿瘤组的补体 C1q 水平显著低于对照组,且其均值低于正常参考范围下限,是否因为肺恶性肿瘤各细胞学分类有差异,有待我们进一步研究。在本次研究中,肝恶性肿瘤组的补体 C1q 水平虽显著低于对照组,但其均值处于正常参考范围。有报道称随着肝损伤的进展,血清 C1q 水平也随之升高[19],肝恶性肿瘤、急性肝炎、慢性侵袭性肝炎和肝硬化患者的血清 C1q 水平均升高。我们的结果与之有异,是否与肝癌的具体分期有关,尚需进一步研究。胃恶性肿瘤在我国发病率较高,目前关于补体 C1q 在胃恶性肿瘤发病机制中的作用及其水平如何变化鲜有报道。本次研究显示胃恶性肿瘤组血清补体 C1q 水平显著低于对照组。多发性骨髓瘤是一种浆细胞异常增生的恶性肿瘤,其补体 C1q 水平大幅度降低,可能是异常浆细胞产生抗 C1q 抗体导致血清中 C1q 的大量消耗。有研究显示多发性骨髓瘤患者存在免疫缺陷[11,20],而 C1q 缺乏可能导致免疫缺陷状态的出现,致使多发性骨髓瘤患者的补体 C1q 水平低于正常人,我们的结果与此一致。

目前关于血清补体 C1q 测定在恶性肿瘤诊断中的临床应用报道极少,这次回顾性研究算是一次探索。我们的结果显示:4 组恶性肿瘤的血清补体 C1q 水平和异常率均显区别于对照组(二者均 $P<0.001$),其中多发性骨髓瘤患者的血清补体 C1q 水平及异常率显著区别于其他三组恶性肿瘤($P<0.001$),见表 1;血清补体 C1q 对于恶性肿瘤的诊断显示:四组恶性肿瘤的敏感性均在在 90%以上,特异性在 45.8%~86.3%之间,其中对多发性骨髓瘤的诊断效果(敏感性 91.7%,特异性 86.3%)较好,见表 2;恶性肿瘤患者血清 C1q 水平 ROC 曲线(表 3)显示:多发性骨髓瘤的补体 C1q 水平的 Cutoff 值为 157.8 mg/L,AUC 面积为 0.954;肺恶性肿瘤、肝恶性肿瘤、胃恶性肿瘤、全体肿瘤的补体 C1q 水平的 Cutoff 值接近,分别为 164.3、164.4、164.3、164.4 mg/L,AUC 面积为 0.836、0.757、0.817、0.830,该结果提示:补体 C1q 水平对这四组恶性肿瘤具有较好诊断效果,尤其对多发性骨髓瘤的诊断效果较佳。血清补体 C1q 联合其他肿瘤标志物以及影像学等检查,可以进一步提高恶性肿瘤的临床诊断效率。本研究中的不足之处是健康对照组例数偏少,在以后的研究设计中应加以注意。

综上所述,血清补体 C1q 水平测定对恶性肿瘤具有辅助诊断意义,尤其对多发性骨髓瘤有较佳的诊断效果。

参考文献:

[1] HUANG H J, TAN M L, ZHENG L, *et al*. Prognostic implications of the complement protein C1Q and its correlation with immune infiltrates in osteosarcoma[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 1737-1751. DOI: 10.2147/OTT.S295063.

[1] 朱清红, 张吉才, 康敏. 生物标志物联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(2): 178-182. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.02.010

ZHU Q H, ZHANG J C, KANG M. Application of combined detection of biomarkers in diagnosis of early diabetic nephropathy[J]. Lab Med Clin, 2020, 17(2): 178-182. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.02.010

[2] 林文婷, 曾敏, 陈积雄, 等. 血清 C1q、CTRP1 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(5): 534-536, 540. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.05.06

LIN W T, ZENG M, CHEN J X, *et al*. Correlation between serum C1q, CTRP1 and coronary atherosclerotic heart disease[J]. Chin J Evid Bases Cardiovasc Med, 2019, 11(5): 534-536, 540. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.05.06

[3] 党晶艺, 郝启萌, 冯品, 等. 血清 Gal-3、C1q 水平与冠心病的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(5): 433-436. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.05.001

DANG J Y, HAO Q M, FENG P, *et al*. Analysis of the correlation between serum Gal-3 and C1q levels and coronary heart disease[J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2019, 18(5): 433-436. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.05.001

[5] THIELENS N M, TEDESCO F, BOHLSON S S, *et al*. C1q: A fresh look upon an old molecule[J]. Molecular Immunology, 2017: 73. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.025

[6] BU X M, ZHENG Z Y, WANG C, *et al*. Significance of C4d deposition in the follicular lymphoma and MALT lymphoma and their relationship with follicular dendritic cells[J]. Pathol Res Pract, 2007, 203(3): 163-167. DOI: 10.1016/j.prp.2006.11.004.

[7] GASQUE P, THOMAS A, FONTAINE M, *et al*. Complement activation on human neuroblastoma cell lines in vitro: route of activation and expression of functional complement regulatory proteins[J]. J Neuroimmunol, 1996,

66(1/2):29-40. DOI:10.1016/0165-5728(96)00015-X.

[8] LUCAS S D, KARLSSON-PARRA A, NILSSON B, *et al*. Tumor-specific deposition of immunoglobulin G and complement in papillary thyroid carcinoma[J]. Hum Pathol, 1996, 27(12):1329-1335. DOI:10.1016/S0046-8177(96)90346-9.

[9] NICULESCU F, RUS H G, RETEGAN M, *et al*. Persistent complement activation on tumor cells in breast cancer[J]. Am J Pathol, 1992, 140(5):1039-1043.

[10] DOWNS-CANNER S, MAGGE D, RAVINDRANATHAN R, *et al*. Complement inhibition: a novel form of immunotherapy for colon cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(2):655-662. DOI:10.1245/s10434-015-4778-7.

[11] 杨融辉. 补体C1q在多发性骨髓瘤临床诊治中的意义及机制探讨[D]. 沈阳:中国医科大学.
YANG R H. Significance and mechanism of complement C1q in clinical diagnosis and treatment of multiple myeloma[D]. Shenyang: China Medical University, .

[12] BULLA R, TRIPODO C, RAMI D, *et al*. C1q acts in the tumour microenvironment as a cancer-promoting factor independently of complement activation[J]. Nat Commun, 2016, 7(1):1-11. DOI:10.1038/ncomms10346.

[13] AGOSTINIS C, VIDERGAR R, BELMONTE B, *et al*. Complement protein C1q binds to hyaluronic acid in the malignant pleural mesothelioma microenvironment and promotes tumor growth[J]. Front Immunol, 2017, doi:10.3389/fimmu.2017.01559.

[14] HONG Q Y, SZE C I, LIN S R, *et al*. Complement C1q activates tumor suppressor WWOX to induce apoptosis in prostate cancer cells[J]. PLoS One, 2009, 4(6):e5755. DOI:10.1371/journal.pone.0005755.

[15] KAUR A, SULTAN S H A, MURUGAIAH V, *et al*. Human C1q induces apoptosis in an ovarian cancer cell line via tumor necrosis factor pathway[J]. Front Immunol, 2016, doi:10.3389/fimmu.2016.00599.

[16] BANDINI S, MACAGNO M, HYSI A, *et al*. The non-inflammatory role of C1q during Her2/neu-driven mammary carcinogenesis[J]. Oncoimmunology, 2016, 5:e1253653. doi:10.1080/2162402X.2016.1253653.

[18] MANGOGNA A, AGOSTINIS C, BONAZZA D, *et al*. Is the complement protein C1q a pro- or anti-tumorigenic factor? bioinformatics analysis involving human carcinomas[J]. Front Immunol, 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.00865.

[19] LEE J H, POUDEL B, KI H H, *et al*. Complement C1q stimulates the progression of hepatocellular tumor through the activation of discoidin domain receptor 1[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1-11. DOI:10.1038/s41598-018-23240-6.

[20] YANG R H, HUANG J, MA H X, *et al*. Is complement C1q a potential marker for tumor burden and immunodeficiency in multiple myeloma?[J]. Leukemia & Lymphoma, 2019, doi:10.1080/10428194.2018.1543883.

(收稿:2023-06-05;修回:2023-10-06)

(编辑 邓强庭)