

血清补体 C3 与代谢综合征的关系研究

刘莎莎 陈 丹 张 静 黄玉婷 阿丽米拉·赛依提江 佺志慧 高 颖

摘 要 **目的** 分析血清补体 C3 水平与代谢综合征的关系。**方法** 观察组选取 MS 患者 65 例,对照组选取无 MS 的正常人群 65 例作为研究对象,采用免疫比浊法测定血浆补体 C3 水平,比较两组人群中糖脂代谢指标,并分析补体 C3 水平与代谢综合征各组分的相关性,应用 ROC 曲线评价补体 C3 诊断 MS 的价值。**结果** MS 组中补体 C3 水平高于无 MS 组($P < 0.05$),随着 MS 各组分从 0 增加到 4 时,补体 C3 水平均逐渐升高,补体 C3 水平从 Q1 到 Q4 组,MS 及其各组分的检出率均有升高趋势且危险性升高($P < 0.05$),利用 ROC 诊断 MS 的补体 C3 的最佳截位点是 0.89g/L,敏感度为 65.6%,特异性为 80.6%,ROC 曲线下面积 0.775,95% CI:0.694 ~ 0.856($P < 0.05$)。**结论** 补体 C3 与代谢综合征及其组分密切相关,可能是 MS 发生的相关因素,并对 MS 发病有一定的预测价值。

关键词 补体 C3 代谢综合征 ROC 曲线

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.018

Correlative Research of the Serum Complement C3 Level with Metabolic Syndrome. Liu Shasha, Chen Dan, Zhang Jing, et al. Department of Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation between the serum complement C3 level with metabolic syndrome. **Methods** Observational group was composed of 65 patients with metabolic syndrome, and another 65 normal people as the control group. The serum complement C3 were measured by immunoturbidimetry. The parameters related to glucolipid metabolism were compared among two groups, and assess the association of the complement C3 level with metabolic syndrome and its components. The value of C3 in diagnosis of MS was assessed according to the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The level of complement C3 was significantly higher in MS patients than in non-MS patients ($P < 0.05$). Complement C3 rose gradually along with the increased number one to four of MS components. The incidence and risk of MS and its abnormal components were significantly higher in the Q4 group with higher level of complement C3 when compared to the group with lower level ($P < 0.05$). The optimal complement C3 cutoff point for the diagnosis of MS according to the ROC curve was 0.89g/L with a sensitivity of 65.6% and a specificity of 80.6%. The area under the ROC curve was 0.775 (95% CI:0.694 - 0.856). **Conclusion** The serum complement C3 level was closely related with metabolic syndrome and its components. It is a factor for MS and a certain value for the prediction of MS.

Key words Serum complement C3; Metabolic syndrome; ROC curve

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一种以肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压等代谢疾病聚集于一体的临床症候群,受多种环境因素影响,如:饮食、生活习惯、环境、遗传等,是威胁人类公共卫生健康问题之一,是心脑血管、糖尿病的独立危险因素,因此有效预测 MS 的发病具有重要意义。研究表明 MS 是低水平的慢性炎症^[1]。可通过相关的发病风险预测指标及模型来有效预测其发病风险,如年龄、性别、生化检测

指标、超身测量指标等^[2]。补体 C3 作为一种炎症因子,其与 MS 密切相关,并且比 C 反应蛋白 (CRP) 及其他常规炎症因子的关联度更强^[3-5]。新疆地理环境与生活方式独特,其 MS 的发生率呈增高趋势,本研究旨在研究新疆地区血清补体 C3 与 MS 的关系,探讨补体 C3 对 MS 的发病的预测价值。

材料与方法

1. 研究对象:选择 2014 年 1 月 ~ 2015 年 12 月新疆医科大学第一附属医院住院及体检患者 130 例作为研究对象,其中代谢综合征患者 65 例为观察组,正常健康的无代谢综合征人群 65 例为对照组。MS 诊断标准均符合中华医学会糖尿病分会建议标准^[6]: (1) 超重和 (或) 肥胖: $\text{BMI} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ 。 (2) 高血糖: $\text{FPG} \geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 和 (或) $2\text{hFPG} \geq 7.8 \text{ mmol/L}$, 和

基金项目:新疆维吾尔自治区科技援建项目 (2016E02074)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院干部病房内二科 (刘莎莎、张静、黄玉婷、阿丽米拉·赛依提江、佺志慧、高颖); 441800 河北省老河口市第一医院老年病科 (陈丹)

通讯作者:高颖,主任医师,教授,电子信箱: sunflorwergaoying@163.com

(或)已确诊为糖尿病并治疗者。(3)高血压:SBP/DBP $\geq$ 140/90mmHg,和(或)已确诊为高血压病并治疗者。(4)血脂紊乱:空腹血 TG $\geq$ 1.7mmol/L,和(或)HDL-C $<$ 0.9mmol/L(男性)或 $<$ 1.0mmol/L(女性),具备以上4项成分中的3项或者全部者。所有研究对象均排除心脑血管病、自身免疫性疾病、肝肾疾病、炎症等疾病、高血压危象、感染;1个月内使用激素等影响糖脂代谢、免疫系统药物;孕妇和哺乳期妇女。

2. 研究方法:所有研究对象均统计性别、年龄,并由专科医师负责人体指标测量指标,被测量者空腹取垂直站立姿势,平稳呼吸,使用没有弹性、最小刻度为1mm校对的软尺测量,包括身高测量:去鞋帽,双脚并拢;体质量测量:用经过校准的磅秤称重,结果准确至0.01kg,测量时脱去外衣、鞋。每项指标均测量2次,取均值,并且推算体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高²(m²)。血压测量:采用经校正的血压计,当受试者休息至少10min后,取坐位左

上肢血压2次均值,每次测量血压中间间隔5~10min。经空腹过夜后抽取末抗凝静脉血3~5ml,应用日立7600全自动生化分析仪,检测FPG、TG、HDL-C,用免疫比浊法测定血清补体C3含量。

3. 统计学方法:SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料采用自然对数转换满足正态分布,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用线性回归分析高血压患者补体C3与MS的相关性,应用ROC曲线评价补体C3诊断MS的价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组研究对象的一般资料比较:观察组65例,其中男性51例,女性14例,平均年龄为 49.60 ± 8.04 岁,对照组65例,其中男性32例,女性33例,平均年龄为 49.37 ± 7.71 岁,两组性别有统计意义,观察组中补体C3水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 两组研究对象的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i> (男性/女性)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	补体C3 (g/L)
观察组	65(51/14)	49.60 ± 8.04	28.74 ± 3.10	121.4 ± 13.30	74.63 ± 9.84	2.58 ± 1.35	1.07 ± 0.27	6.08 ± 1.76	0.95 ± 0.17
对照组	65(32/33)	49.37 ± 7.71	24.81 ± 3.77	114.0 ± 13.25	70.63 ± 9.82	1.32 ± 0.67	1.24 ± 0.31	4.82 ± 0.46	0.79 ± 0.13
t/χ^2	12.030	0.167	6.454	3.164	2.312	6.732	-3.279	5.594	5.902
<i>P</i>	0.001	0.868	0.000	0.002	0.022	0.000	0.001	0.000	0.000

2. 不同各数的MS组分补体C3的水平比较:将研究对象按MS组分由0、1、2、3、4逐渐递增时,补体C3水平随着MS组分个数递增时呈升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

表2 不同各数的MS组分中补体C3水平的比较

组分数	<i>n</i>	补体C3(g/L)
0	18	0.71 ± 0.11
1	22	0.79 ± 0.16
2	25*	0.86 ± 0.12
3	41* [#] Δ	$0.95 \pm 0.16^*$
4	24* [#] Δ	$0.97 \pm 0.17^{* \#}$

与0组分比较,* $P < 0.05$;与1组分比较,[#] $P < 0.05$;与2组分比较, $\Delta P < 0.05$

3. 按补体C3水平的四分位数比较MS及各组分检出率:补体C3以相应的四分位(补体C3 I、补体C3 II、补体C3 III、补体C3 IV)分别为Q1、Q2、Q3、Q4。MS及其各组分的检出率均随着补体C3水平的提高

而增高,Q4组与Q1组比较,MS及其各组分的检出率均有升高趋势且危险性升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示在高C3水平组中的MS各组分的危险性高于低C3水平组。

4. 血清补体C3与MS各组成成分指标Pearson相关性分析及多元线性回归分析:补体C3与MS组分的Pearson相关分析显示:补体C3与BMI、SBP、DBP、TG、FPG呈正相关,与HDL-C呈负相关。在校正性别、年龄后,偏相关分析显示补体C3仍与BMI、SBP、DBP、TG呈正相关(表4)。进一步以补体C3为因变量,以各种实验及临床指标为自变量做多元线性回归分析,BMI是补体C3的独立影响因素,标准化回归系数为0.429($P < 0.05$)。

5. ROC曲线评价补体C3对MS的诊断价值:补体C3诊断MS的ROC曲线下面积0.775,95% CI:0.694~0.856($P < 0.05$),最佳截点是0.89g/L,敏感度是65.6%,特异性是80.6%。

表 3 按补体 C3 水平的四分为数比较 MS 及各组分检出率

MS 及组分	四分位数值				P	Q4/Q1 OR (95% CI)
	Q1	Q2	Q3	Q4		
超重	40.6(13)	69.7(23) *	78.1(25) *	87.8(29) *	0.00	2.56(1.27 ~ 5.19)
高血压	28.1(9)	60.6(20) *	75(24) *	78.1(25) *	0.00	3.18(1.42 ~ 7.11)
低 HDL - C	3.1(1)	15.2(5)	21.9(7)	24.2(8) *	0.03	8.44(1.04 ~ 68.44)
高 TG	21.9(7)	45.5(15)	59.4(19) *	66.7(22) *	0.00	3.56(1.46 ~ 8.64)
高 FPG	12.5(4)	21.2(7)	25.0(8)	42.4(14) *	0.02	3.79(1.21 ~ 11.82)
MS	18.8(6)	42.4(14)	65.6(21) *	75(24) *#	0.00	4.65(1.83 ~ 11.78)

与 Q1 组分比较, * $P < 0.05$; 与 Q2 组比较, # $P < 0.05$

表 4 补体 C3 与 MS 各组成组分的相关分析

项目	Pearson 相关系数		偏相关系数	
	r	P	r	P
性别	0.156	0.706	-	-
年龄	-0.008	0.926	-	-
BMI(kg/m ²)	0.483	0.000	0.479	0.000
SBP(mmHg)	0.202	0.022	0.192	0.031
DBP(mmHg)	0.184	0.037	0.154	0.086
TG (mmol/L)	0.279	0.001	0.255	0.004
HDL - C (mmol/L)	-0.192	0.029	-0.143	0.111
FPG (mmol/L)	0.265	0.002	0.268	0.002

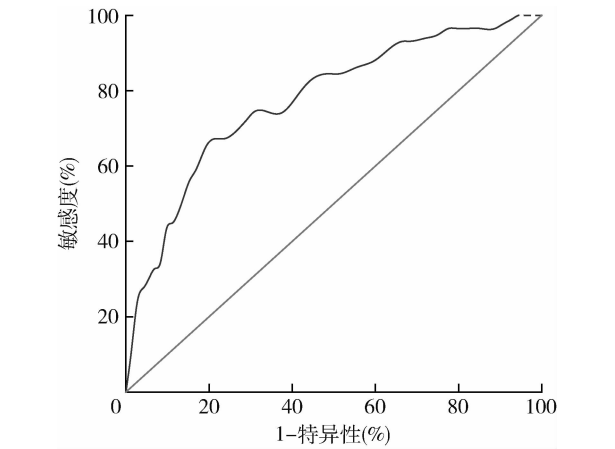


图 1 补体 C3 诊断 MS 的 ROC 曲线

讨 论

MS 是一种多因素、复杂的代谢异常性疾病,MS 的发生率随着人们生活水平提高亦逐年增加,但其发病原因目前尚未明确。MS 患者随后发生心脑血管及糖尿病的风险高于无 MS 人群^[7]。有效的诊断、控制 MS 可进一步防治心脑血管及糖尿病的发生、医药资源的节约及个体健康状态有重要意义。

相关研究发现不同性别 MS 的发生率存在差异性,且男性大于女性,统计学分析发现 MS 危险因素有年龄、饮酒、家庭经济条件且父亲患有 MS^[8]。不同性别间女性补体 C3 水平亦明显低于男性^[9,10]。本

研究发现观察组中男性比例高于女性且高于对照组男性比例,提示 MS 患者尤其是男性存在明显的补体 C3 水平升高,与相关报道一致。与此同时,本研究发现,MS 组补体 C3 水平显著高于非 MS 组,并且补体 C3 浓度水平随着 MS 组分个数的增加呈上升趋势, Pearson 相关分析显示,补体 C3 与 BMI、SBP、DBP、TG、FPG 呈正相关,与 HDL - C 呈负相关。在校正性别、年龄后,偏相关分析显示补体 C3 仍与 BMI、SBP、FPG、TG 呈正相关,进一步行多元线性回归发现 BMI 是补体 C3 的独立影响因素,这与文献结果相似^[11-14]。

本研究发现新疆地区人民补体 C3 水平与代谢综合征及其组分密切相关,补体 C3 可能是 MS 发生的相关因素。目前临床普遍认为胰岛素抵抗是 MS 的病理基础,而补体 C3 与炎症、高血压、脂质代谢、胰岛素抵抗均密切相关。本研究进一步按补体 C3 水平的四分为值分组,分析 MS 及其各组成组分的检出率随着补体 C3 水平升高的变化,结果显示 MS 及其各组成组分检出率随着补体 C3 水平升高而升高,提示随着血清补体 C3 浓度的升高,发生 MS 的概率及其各组成部分异常的危险性增高。与此同时,利用 ROC 曲线发现补体 C3 诊断 MS 下的面积 0.775, 95% CI: 0.694 ~ 0.856 ($P < 0.05$),最佳截点是 0.89g/L,敏感度是 65.6%,特异性是 80.6%。

补体 C3 作为一种由脂肪细胞及巨噬细胞分泌的炎性因子,其与 MS 有关的机制可能如下:(1)研究表明 MS 患者皮下及内脏脂肪均升高^[15,16],当 MS 患者处于炎症反应状态时,BMI 基数较大的人群中总体脂也高,脂肪细胞产生的 C3 也增多,(2)相关研究提出在使用链脲佐菌素建立的糖尿病模型下,发现 C3^(-/-)小鼠不会出现血糖升高^[17,18]。而补体 C3 水平升高可直接或间接作用与胰岛素信号通路,引起糖耐量异常。相关研究表明在 BMI 基数较高的非糖尿病人群中补体 C3 水平及胰岛素抵抗程度均处于高

水平状态,提出在脂代谢 C3 可能通过某种信号通路影响胰岛素敏感度^[19]。(3) C3 裂解产物促酰化蛋白 (acylation stimulating protein, ASP) 与其受体结合后具有调节脂肪内细胞甘油三酯的合成、增加葡萄糖转运的功能^[20]。大量研究表明 ASP 功能异常可引起脂代谢异常,并与胰岛素抵抗及炎症因子密切相关^[21~24]。(4) C3 同时促进 Ang II 释放作用肾素-血管紧张素系统,引起血压升高^[25]。(5) C3 可参与血管动脉硬化导致血流流动阻力增加,对血管功能结构有重要的影响^[26]。

综上所述,高补体 C3 水平可能是 MS 发生的相关因素,补体 C3 对 MS 的发病有一定的预测价值。本研究不足之处是样本量少,尚不能提供血清补体 C3 与 MS 关系的直接证据,需进一步开展大样本量的前瞻性研究来明确。

参考文献

- 1 闫貽忠,郭淑霞,刘佳铭,等.新疆维吾尔族脂联素、游离脂肪酸及胰岛素抵抗与代谢综合征及其组分的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,3(30):201-205
- 2 张惠敏.代谢综合征发病风险预测指标研究进展[J]. 中国全科医学杂志,2014,1(17):127-129
- 3 Muscari A, Antonelli S, Bianchi G, *et al.* Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, Leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population[J]. Diabetes Care,2007,30(9):2362-2368
- 4 Wang B, Li Q, Jiang Y, *et al.* Serum complement C3 has a stronger association with insulin resistance than high sensitive C-reactive protein in non-diabetic Chinese[J]. Inflamm Res,2011,60(1):63-68
- 5 Ursini F, Grembale A, Naty S, *et al.* Serum complement C3 correlates with insulin resistance in never treated psoriatic arthritis patients[J]. Clin Rheumatol,2013,33(12):1759-1764
- 6 中华医学会糖尿病分会代谢综合征研究协作组.中华医学会糖尿病分会关于代谢综合征的建议[J]. 中国糖尿病杂志,2004,12:56-60
- 7 Saito I. Epidemiological evidence of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in Japan[J]. Circulation,2012,126:1066-1073
- 8 晏渠如,廖兵荣,扬建平,等.代谢综合征危险因素分析[J]. 实用预防医学杂志,2009,16(2):325-326
- 9 崔斌.老年人血清补体 C3、C4 的测定分析[J]. 当代医学,2007,(21):41-42
- 10 沙艳丽,高璐.血清补体 C3、C4 的测定是否受到年龄因素的影响[J]. 健康必读,2011,12:314
- 11 Van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, *et al.* The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers[J]. A

therosclerosis,2007,190:167-173

- 12 Herndndez - Mijares A, Jarabo - Bueno MM, Lopez - Ruiz A, *et al.* Levels of C3 in patients with severe, morbid and extreme obesity: its relationship to insulin resistance and different cardiovascular risk factors[J]. Int J Obesity,2007,31:927-932
- 13 肖丽红,韦秀英,李玉兰,等.血清补体 C3 与代谢综合征及胰岛素抵抗关系研究[J]. 中国糖尿病杂志,2009,5(17):350-352
- 14 刘洲君,李启富,王邦琼,等.重庆地区居民血清补体 C3、高敏 C 反应蛋白与代谢综合征的相关性比较[J]. 中国糖尿病杂志,2012,5(17):350-352
- 15 李楠,刘敏燕,裴育,等.老年男性糖代谢异常合并代谢综合征患者体脂分布特点分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2011,13(12):1067-1069
- 16 宋克群,于慧玲,冯长顺,等.老年男性代谢综合征患者体脂分布[J]. 中国老年学杂志,2014,34(8):2282-2283
- 17 Gao X, Liu H, Ding G, *et al.* Complement C3 deficiency prevent against the onset of streptozocin-induced autoimmune diabetes involving expansion of regulatory T cells[J]. Clin Immunol,2011,140(3):236-243
- 18 Gao X, Liu H, He B, *et al.* Resistance to streptozotocin-induced autoimmune diabetes in absence of complement C3: myeloid-derived suppressor cells play a role[J]. PLoS One,2013,8(6):e66334
- 19 De Pergola G, Tartagni M, Bartolomeo N, *et al.* Possible direct influence of complement 3 in decreasing insulin sensitivity in a cohort of overweight and obese subjects[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets,2013,13(4):301-305
- 20 Poursharifi P, Lapointe M, Pétrin D, *et al.* C5L2 and C5aR interaction in adipocytes and macrophages: insights into adipoinmunology[J]. J Cell Signal,2013,25(4):910-918
- 21 Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, *et al.* Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in the heart and skeletal muscle[J]. Biochim Biophys Acta,2010,1801(1):21-22
- 22 Celik S, Tangi F, Kilicaslan E, *et al.* Increase acylation stimulating protein levels in young obese males is correlated with systemic markers of oxidative stress[J]. Obesity (Silver Spring) 2013,21(8):1613-1617
- 23 Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,2011,18(2):139-143
- 24 Tom FQ, Gauvreau D, Lapointe M, *et al.* Differential chemoattractant response in adipocytes and macrophages to the action of acylation stimulating protein[J]. Eur J Cell Biol,2013,92(2):61-69
- 25 崔建英.高血压急症患者 AngII 与 IL-6、IgG 和补体 C3 的关系分析[J]. 中外医学研究,2015,13(14):65-66
- 26 王泰蓉,李燕,汤宜婷,等.原发性高血压患者补体 C3 水平与血管结构和功能的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(9):644-646

(收稿日期:2017-06-29)

(修回日期:2017-07-19)