

• 论 著 •

## 血清补体 C3、C4 与糖尿病肾病的相关性研究

胡玲玲<sup>1</sup>, 张益红<sup>1</sup>, 荀神美<sup>2△</sup>

(1. 南京医科大学第二附属医院检验医学中心, 江苏南京 210011;

2. 南京市第三医院检验科, 江苏南京 210003)

**摘要:**目的 探讨血清补体 C3、C4 对糖尿病肾病的早期诊断和进展监测的价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学第二附属医院收治的 101 例糖尿病患者, 进行血清补体 C3、C4、胱抑素 C(CysC) 和尿微量清蛋白肌酐比值(ACR)检测, 对检测数据进行相关性和回归分析。以  $ACR \geq 30$  mg/g 分为糖尿病清蛋白尿组, 其余为糖尿病无清蛋白尿组。以  $ACR < 30$  mg/g、 $30$  mg/g  $\leq$   $ACR < 300$  mg/g 和  $ACR \geq 300$  mg/g 分为无肾功能损伤组、中度肾功能损伤组和重度肾功能损伤组。结果 糖尿病清蛋白尿组平均年龄、ACR 水平、补体 C4 和 CysC 水平均高于糖尿病无清蛋白尿组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组间性别比例和补体 C3 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同程度肾损伤的患者 3 组间 C4 和 CysC 水平比较差异有统计学意义(分别为  $P = 0.018$  和  $P < 0.001$ )。在与肾功能损伤相关指标的关联上, C3 与 CysC 呈负相关关系( $r = -0.274, P = 0.006$ ), C4 与 ACR 呈正相关关系( $r = 0.448, P < 0.001$ )。另外, C3 与性别和年龄有显著的相关关系, 女性的 C3 水平更高( $r = 0.221, P = 0.026$ ), 随着年龄的增加, C3 水平出现下降( $r = -0.364, P < 0.001$ )。结论 糖尿病患者中, 补体 C3 与糖尿病肾病肾功能损伤成负相关关系, 补体 C4 则呈正相关关系。持续监测血清补体 C3、C4 水平有助于及时发现早期糖尿病肾病, 并和 ACR、CysC 联合检测可判断糖尿病肾病肾功能受损情况。

**关键词:** 糖尿病肾病; 补体 C3; 补体 C4; 尿微量清蛋白肌酐; 胱抑素 C

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.022 **中图法分类号:** R587.2

**文章编号:** 1673-4130(2020)11-1375-04 **文献标识码:** A

## Correlation between serum complements C3 and C4 and diabetic nephropathy

HU Lingling<sup>1</sup>, ZHANG Yihong<sup>1</sup>, XUN Shenmei<sup>2△</sup>

(1. Department of Laboratory Center, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Nanjing, Nanjing, Jiangsu 210003, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum complement C3 and C4 in the early diagnosis and progress monitoring of diabetic nephropathy. **Methods** From January 2017 to December 2018, 101 diabetic patients in the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were selected to test the serum complement C3, C4, Cystatin C (CysC) and urinary microalbumin creatinine ratio (ACR), and the correlation and regression analysis were conducted on the test data.  $ACR \geq 30$  mg/g was divided into diabetic albuminuria group and the rest was diabetic non albuminuria group. The patients with  $ACR < 30$  mg/g,  $30$  mg/g  $\leq$   $ACR < 300$  mg/g and  $ACR \geq 300$  mg/g were divided into three groups, no renal impairment group, moderate renal impairment group and severe renal impairment group. **Results** Average age, urine ACR, C4 and CysC in the diabetic albuminuria group was higher than non albuminuria group ( $P < 0.05$ ). Gender and C3 level had no statistical difference ( $P > 0.05$ ). C4 and Cys-C in patients with different degrees of renal damage had statistical difference ( $P = 0.018, P < 0.001$ ). Regarding correlation, C3 was negatively related with CysC ( $r = -0.274, P = 0.006$ ), C4 was positively related with ACR ( $r = 0.448, P < 0.001$ ). Female C3 level was higher ( $r = 0.221, P = 0.026$ ). As age increased, C3 level decreased ( $r = -0.364, P < 0.001$ ). **Conclusion** In patients with diabetes, complement C3 is negatively correlated with renal impairment in diabetic nephropathy, and complement

作者简介: 胡玲玲, 女, 主管技师, 主要从事免疫检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 13813917572@163.com。

本文引用格式: 胡玲玲, 张益红, 荀神美. 血清补体 C3、C4 与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1375-1378.

C4 is positively correlated with renal impairment in diabetic nephropathy. Continuous monitoring of serum complement C3C4 levels is helpful for the timely detection of early diabetic nephropathy, and combined detection with ACR and CysC can determine the impaired renal function of diabetic nephropathy.

**Key words:** diabetic nephropathy; complement C3; complement C4; urine microalbumin creatinine; cystatin C

近年来由于生活水平的提高,以及不健康的生活方式及未知的环境因素等多方面原因,导致是糖尿病患病率日益增高,我国糖尿病患者居世界第 2 位。而超过 10 年以上病程的糖尿病患者,很容易并发糖尿病肾病。糖尿病肾病的发病机制复杂,包括遗传、炎症、免疫应答、内分泌等多种机制,但具体机制尚不十分清楚<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病是导致终末期肾病的最常见原因之一。近年来有研究专注于免疫球蛋白和补体系统与糖尿病肾病的发病病理机制研究,并且需要寻找预测糖尿病肾病发病风险的新型生物标志物。研究表明,甘露聚糖结合凝集素(MBL)、补体 C3 和膜攻击复合物(MAC)可能导致糖尿病患者的肾脏损伤<sup>[2]</sup>。糖尿病患者肾脏、神经及视网膜均有 MAC 的沉积<sup>[3-4]</sup>。有实验结果表明,糖尿病肾病患者肾脏补体 C3 沉积的阳性率较高,且补体 C3 阳性的糖尿病肾病患者表现为病程较长、24 h 尿蛋白量较大且血糖波动范围大<sup>[5]</sup>。本研究根据尿微量清蛋白肌酐比值(ACR)数值对糖尿病患者进行分组,分析各组间补体 C3、C4 和胱抑素 C(CysC)的差别,补体 C3、C4 和尿 ACR、CysC 的相关性,并进行 C3、C4 与糖尿病肾病的回归分析,以探讨 C3、C4 与糖尿病肾病的进展关系,以及对糖尿病肾病的早期诊断和预防的监测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究收集了 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学第二附属医院肾内科和内分泌科收治的 101 例诊断为糖尿病的患者,所有患者的诊断均符合 1999 年世界卫生组织确定的糖尿病诊断标准<sup>[6]</sup>。其中男 61 例,女 40 例,年龄 23~91 岁。入院时收集年龄、性别等信息,检测 C3、C4、尿 ACR、CysC 水平。根据美国糖尿病协会(2007)推荐的微量清蛋白尿的诊断标准,以 ACR≥30 mg/g 为糖尿病清蛋白尿组,ACR<30 mg/g 为糖尿病无清蛋白尿组。以 ACR<30 mg/g、30 mg/g≤ACR<300 mg/g 和 ACR≥300 mg/g 分为无肾功能损伤组、中度肾功能损伤组和重度肾功能损伤组。

**1.2 排除标准** 排除可能影响 C3、C4 升高或降低的疾病,排除其他肾脏疾病。

**1.3 方法** 所有患者入院后均在次日早晨空腹抽取静脉血 4 mL,置于非抗凝的真空管中,分离血清后检测补体 C3、C4 和 CysC。补体 C3、C4 采用免疫速率

散射比浊法,仪器为 BN2,试剂购自西门子医学诊断产品(上海)有限公司。CysC 采用免疫比浊法,仪器为罗氏全自动生化分析仪 Cobas8000,试剂购自上海科华生物工程股份有限公司。所有患者于入院后次日留晨尿进行尿 ACR 检测,采用罗氏 Cobas775 全自动生化仪及其配套试剂检测。其中尿微量清蛋白采用免疫比浊法,尿肌酐采用酶法。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料描述采用  $\bar{x} \pm s$ ,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组均数比较采用方差分析;偏态分布计量资料描述为中位数及四分位间距 [*M* (*IQR*)],两组间比较采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。评价补体水平与其余生化指标间的相关性使用 Pearson 相关分析。Logistic 回归用于分析补体水平与糖尿病清蛋白尿的关联程度。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 糖尿病清蛋白尿组与无清蛋白尿组相关指标水平比较** 101 例研究对象中,男 61 例,女 40 例;糖尿病清蛋白尿组 64 例,糖尿病无清蛋白尿组 37 例。糖尿病清蛋白尿组患者平均年龄、ACR 水平、补体 C4 和 CysC 水平均高于糖尿病无清蛋白尿组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。两组间性别比例和补体 C3 水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 糖尿病清蛋白尿组与糖尿病无清蛋白尿相关指标水平比较 [ $\bar{x} \pm s$ /*M* (*IQR*)]

组别	无清蛋白尿组	清蛋白尿组	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
男 [ <i>n</i> (%)]	25(67.6)	36(56.2)	1.26	0.263
年龄(岁)	55.2±15.4	61.1±13.0	-2.05	0.043
ACR	5.60(27.20)	545.70(12 623.10)	-8.35	<0.001
C3	1.11±0.25	1.15±0.22	-0.77	0.445
C4	0.24±0.07	0.29±0.09	-2.46	0.016
CysC	0.82(1.47)	1.32(5.40)	-4.39	<0.001

**2.2 不同程度肾损伤组间的补体水平、CysC 水平比较** 在糖尿病患者中,发生不同程度肾损伤的 3 组间 C4 和 CysC 水平差异有统计学意义(分别为 *P*=0.018 和 *P*<0.001)。3 组间的性别、年龄和 C3 水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 不同程度肾损伤组间的相关指标水平比较 $[\bar{x} \pm s/M(IQR)]$

组别	正常/轻度 (ACR<30)	中度 (ACR 30-300)	重度 (ACR≥300)	F/ $\chi^2$	P
男[n(%)]	25(67.6)	11(44.0)	25(64.1)	3.83	0.147
年龄(岁)	55.22±15.40	60.04±12.62	61.79±13.39	2.20	0.116
C3	1.11±0.25	1.19±0.22	1.12±0.21	0.90	0.411
C4	0.24±0.07	0.27±0.09	0.30±0.09	4.21	0.018
CysC	0.82(1.47)	0.85(2.59)	2.00(5.12)	39.08	<0.001

**2.3 补体水平与肾功能指标的相关性** ACR 和 CysC 都是反映肾功能损伤情况的相关指标,补体水平与它们表现出不同的关联性。C3 与 CysC 呈显著负相关关系( $r = -0.27, P = 0.006$ ),C4 与 ACR 呈正相关关系( $r = 0.45, P < 0.001$ ),同时与由 ACR 水平判断的糖尿病清蛋白尿组呈正相关关系( $r = 0.24, P = 0.016$ )。此外,C3 还与性别、年龄显示出显著的相关性,女性的 C3 水平更高( $r = 0.22, P = 0.026$ ),C3 水平随着年龄的增加而下降( $r = -0.36, P < 0.001$ ),见表 3。

表 3 C3、C4 水平与肾功能指标的相关系数( $r$ )

组别	性别	年龄(岁)	ACR	CysC	清蛋白尿组
C3	0.22	-0.36	0.08	-0.27	0.08
C4	0.11	-0.13	0.45	0.07	0.24

**2.4 补体水平与糖尿病清蛋白尿的关联** 101 例研究对象中,16 例补体 C3 水平偏低(15.8%),85 例正常(84.2%)。5 例补体 C4 水平偏高(5.0%),96 例正常(95.0%)。调整前后,C3 和 C4 水平与糖尿病清蛋白尿未见关联( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

随着糖尿病的发病率的增高,糖尿病的诊治受到越来越大的关注。一部分患者血糖未能得到有效的控制,最后进展为糖尿病肾病,肾功能完全损伤,依靠血液透析维持生命,给患者带来极大的痛苦,对生命造成严重的威胁,因此,围绕糖尿病肾病的发病机制和早期诊断预防的研究日渐得到关注。

研究证实,糖尿病肾病患者肾组织有大量免疫球蛋白 IgM、IgG 沉积,大部分分布在肾小球毛细血管,少量分布在系膜区域和肾小球囊,IgG 在肾脏沉积的强度可以判断糖尿病肾病患者预后指标<sup>[7]</sup>。糖尿病患者肾脏补体系统的激活直接介导了肾脏的损伤<sup>[8]</sup>。在肾脏的激活系统,补体激活有 3 条途径,由抗原抗体复合物启动的经典途径,经由 MBL 结合至细菌的途径,以及由 C3 开始激活的途径,3 种途径最

后形成膜攻击复合物,产生溶细胞效应。研究证实糖尿病患者肾脏有膜攻击复合物沉积,提示 C3 可能在糖尿病的发生发展中起一定作用。补体的经典途径和 MBL 途径,补体 C4 都起了关键的作用,最后被裂解成 C4a 和 C4b,后者与 C2b 形成复合物,即 C3 转化酶,启动补体活化的级联效应。本研究重点探讨外周血清中补体 C3、C4 的水平与糖尿病患者的肾功能受损程度的分析。由于早期的糖尿病肾病实验室检查难以提供可靠证据,依据 Mogensen 糖尿病肾病分期标准,早期糖尿病肾病的诊断标准为  $30 \text{ mg/g} \leq \text{ACR} < 300 \text{ mg/g}$ 。C1q 和 CysC 联合检测可能是早期糖尿病肾病诊断的较好实验室检测指标<sup>[9]</sup>。

研究证实,尿 ACR 可以替代 24 h 尿微量清蛋白定量,用于临床对糖尿病肾病的早期评估和监测,能够指导临床对糖尿病肾病进行早期干预损伤<sup>[10]</sup>。同时,尿 ACR 水平增高是 2 型糖尿病患者肾功能损伤的标志物,也是患者生存预后和肾功能损伤的预测因子,与患者出现不良心血管预后的风险独立相关<sup>[11]</sup>。CysC 属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂,其相对分子质量小且生成率稳定,能反映早期肾小球滤过率的变化。研究表明,CysC 用于糖尿病肾病早期诊断具有较高的灵敏度,可反映患者肾脏的肾功能损伤情况<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,糖尿病清蛋白尿组平均年龄、ACR 水平、补体 C4 和 CysC 水平均高于糖尿病无清蛋白尿组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组间性别比例和补体 C3 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。由此可知糖尿病清蛋白尿的患者补体 C4 和 CysC 的水平是高于无蛋白尿组的,C4 水平的增高可能和糖尿病肾病的肾功能进展相关,临床上应监测补体 C4 的水平趋势,从而监测肾功能损伤的情况。CysC 是早期肾功能损伤的监测指标之一,本研究证实糖尿病清蛋白尿患者 CysC 是高于糖尿病无清蛋白尿患者的,可以和 C4 联合检测,对肾功能进一步受损进行监测。根据 ACR 检测结果分成不同肾功能损伤情况的 3 组,3 组间 C4 和 CysC 水平存在差别,提示肾功能的损伤越严重,补体 C4 和 CysC 的水平越高。因此,联合监测补体 C4 和 CysC 对于糖尿病肾功能损伤早期的辅助诊断,以及后期的治疗效果监测有积极意义的。

本研究结果还发现,补体 C3、C4 水平与 ACR 和 CysC 这两个反映肾功能损伤情况的指标出不同的关联性。其中 C3 与 CysC 呈显著负相关关系,C4 与 ACR 表现呈正相关关系。说明补体 C3、C4 在糖尿病肾病的进展过程中可能起到了关键作用。C3 与肾功能损伤的指标呈负相关关系,其中的机制还不清楚。有研究表明,糖尿病肾病患者肾脏补体的 C3 沉积率

较高,推测补体 C3 可能参与糖尿病肾病发病机制及影响患者预后<sup>[13]</sup>。本研究中的得出的统计结果,是否因为补体 C3 沉积在肾脏,血清中 C3 水平反而降低。补体 C3 随着肾脏疾病的进展逐渐减低,而补体 C4 水平在终末期反而升高,其具体机制尚不清楚<sup>[14]</sup>。C3 水平的下降与糖尿病肾病患者的肾功能损伤和预后有着重要的相关性<sup>[15]</sup>。C3 基础水平越高提示患者糖尿病肾病的风险愈小<sup>[16]</sup>。此外,C3 还与性别、年龄都显示出显著的相关性,女性的 C3 水平更高,随着年龄的增加,C3 水平出现下降,提示女性罹患糖尿病肾病的风险减少,而随着年龄增加,患糖尿病肾病的风险增加。这些统计结果都还需要在以后的工作中,进一步加大样本量进行后续分析。由研究结果推测持续监测补体 C3、C4 水平,并联合 CysC 对于糖尿病肾病患者的风险预测及疗效监测具有积极的意义。未来通过对补体系统的调节可能可以预防或减缓糖尿病肾病的进展。

#### 4 结 论

C4 水平的增高可能和糖尿病肾病的肾功能进展相关,C4 与患者的肾功能损伤程度呈正相关关系。临床上可以联合检测 C4 和 CysC 对肾功能受损程度进行监测。C3 与肾功能损伤的指标呈负相关关系,提示较高的 C3 水平有助于维护患者的肾功能。此外还提示女性罹患糖尿病肾病的风险较男性低,而年龄越大,患糖尿病肾病的风险越大。

#### 参考文献

[1] RIZI S,RAZA S T,MAHDI F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy[J]. World J Diabetes, 2014,5(6):809-816.

[2] ALLAN F. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol,2017,13(5):311-318.

[3] ROSOKLIJA G B,DWORK H J,YOUNGER D S,et al. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic nephropathy[J]. Acta Neuropathol, 2000,99(1):55-62.

[4] ZHANG J,GERHARDINGER C,LORENZI M. Early

(上接第 1374 页)

[11] 张琪,薛庆亮. 良恶性胸腔积液诊断的临床进展[J]. 临床肺科杂志,2017,22(11):2101-2105.

[12] 彭彦,王燕,李峻岭,等. 血清 NSE,ProGRP 和 LDH 在小细胞肺癌诊断治疗中的作用[J]. 中国肺癌杂志,2016,19(9):590-594.

[13] QI W,LI X,KANG J. Advances in the study of serum tumor markers of lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2014,10(Suppl):C95-C101.

complement activation and decreased levels of glycosyl phosphatidylinositol -anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy[J]. Diabetes,2002,51(12):3499.

[5] 杨莉莉,刘东伟,刘章锁. 补体 C3 与糖尿病肾病临床病理的关系[J]. 中国实用医刊,2013,5(40):50-52.

[6] 叶任高. 内科学[M]. 北京:北京人民卫生出版社,2003:797.

[7] 李含雨. 免疫球蛋白与糖尿病肾病研究进展[J]. 西部医学,2018,10(30):1554-1557.

[8] KATHERINE J K,YUNLONG L,JIZHONG Z. Renal C3 complement: feed toward to diabetic kidney disease. [J]. Am J Nephrol,2015,41(1):48-56.

[9] 樊玲英,俸家富. 血清 C1q 和 NGAL 及 CysC 联合检测对早期糖尿病肾病辅助诊断的临床评价[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(11):847-851.

[10] 刘建广,王新. 随机尿微量清蛋白与肌酐比值对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 天津医科大学学报,2018,24(3):224-225.

[11] SCIRICA B M,MOSENZON O,BHATT D L,et al. Cardiovascular outcomes according to urinary albumin and kidney diseases at high cardiovascular risk; observations from the Savor-Timi 53 trial[J]. JAMA Cardiol,2018,3(2):155-163.

[12] 熊小强. 血清光抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值研究[J]. 基层医学论坛,2019,4,23(10):1343-1344.

[13] 杨莉莉,刘东伟,刘章锁. 补体 C3 与糖尿病肾病临床病理的关系[J]. 中国实用医刊,2013,40(9):50-52.

[14] 丁世锐,张平安. 2 型糖尿病肾病和 ANA 阳性的 2 型糖尿病肾病与肝功能和补体关系的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(19):1898-1902.

[15] ZHANG J,WANG Y,ZHANG R. Implication of decreased serum complement 3 in patients with diabetic nephropathy [J]. Acta Diabetol,2018,55(1):31-39.

[16] KATRINE L R,BØRGE G N. Complement C3 and risk of diabetic microvascular disease: a cohort study of 95202 individuals from the general population[J]. Clin Chem, 2018,64(7):1113-1124.

(收稿日期:2019-08-18 修回日期:2019-11-15)

[14] 张亚松,肖登岩,麦富巨. 温度、时间及溶血对全血标本中 NSE 测定的影响[J]. 医学临床研究,2008,25(7):1193-1194.

[15] 宋珊,陈绍平,冷政伟. 肺癌合并恶性胸腔积液化疗前后 CEA,NSE,SCC-Ag 的表达及意义[J]. 临床肺科杂志, 2016,21(1):35-38.

(收稿日期:2019-11-09 修回日期:2020-01-05)