

· 论 著 ·

血清补体 C1q 与 2 型糖尿病患者血脂紊乱及胰岛素抵抗的相关性研究*

喻亚兰, 谭茜, 罗艺, 陈薇, 喻明霞, 涂建成[△]

(武汉大学中南医院检验科/检验系/基因诊断中心 430071)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者检测血清中补体 C1q 的水平与糖尿病血脂紊乱、胰岛素抵抗的相关性。方法 选择 140 例肾功能无异常的 T2DM 患者(T2DM 组)及同期 140 例健康体检者(对照组),采集血清并采用 Olympus Au5400 全自动生化分析仪检测 C1q、空腹血糖、空腹胰岛素、血脂全套、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等。运用 SPSS17.0 对检测结果进行统计学分析。结果 T2DM 患者与对照组比较,C1q、空腹血糖及三酰甘油均升高且差异有统计学意义($P < 0.05$);T2DM 患者中胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)高值组与低值组比较,C1q、三酰甘油、hs-CRP、空腹血糖及空腹胰岛素均增高且差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 患者血清中 C1q 与 HOMA-IR、三酰甘油、胆固醇、空腹血糖、磷脂呈正相关($r = 0.259, 0.371, 0.258, 0.266, 0.291, P < 0.05$);多元 Logistic 回归分析发现,三酰甘油和空腹血糖是 T2DM 患者血清 C1q 的独立影响因素($OR = 0.313, 0.212, P < 0.05$)。结论 T2DM 患者胰岛素抵抗和血脂紊乱加重可能与 C1q 增高相关。

关键词: C1q; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 血脂紊乱

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)15-2167-03

The correlation for C1q and T2DM with dyslipidemia and insulin resistance*YU Yalan, TAN Qian, LUO Yi, CHEN Wei, YU Mingxia, TU Jiancheng[△]

(Department of Clinical Laboratory/Laboratory Medicine/Center for Gene Diagnosis, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

Abstract: **Objective** To study the correlation between serum C1q and type 2 diabetes mellitus(T2DM) with dyslipidemia and insulin resistance. **Methods** The levels of serum C1q, fasting insulin, fasting blood glucose, lipid and high sensitive C reactive protein(hs-CRP) were assayed using Olympus Au5400 automatic biochemical analyzer in 140 T2DM patients without renal insufficiency and 140 healthy controls. The results were analyzed by SPSS17.0 statistical software. **Results** The levels of C1q and fasting plasma glucose(FBG) and triglyceride lipase(TG) in T2DM group were significantly higher than those of the healthy group($P < 0.05$). The levels of C1q, hs-CRP, TG, FBG and FINS in high HOMA-IR index of T2DM group were significantly higher than the low HOMA-IR index group($P < 0.05$). The serum C1q was positively correlated with HOMA-IR, TG, total cholesterol(TC), FBG and phospholipid($r = 0.259, 0.371, 0.258, 0.266, 0.291, P < 0.05$). Multiple regression analysis showed that TG and FBG were independently associated with serum C1q levels($OR = 0.313, 0.212, P < 0.05$). **Conclusion** Serum C1q levels may induced both dyslipidemia and insulin resistance in T2DM.

Key words: C1q; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; dyslipidemia

2 型糖尿病(T2DM)是一种由遗传和环境因素共同作用的多基因复杂疾病,主要表现为胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷。免疫调节异常可以通过影响分泌胰岛素的胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗从而对 T2DM 的发展起到促进作用。T2DM 患者的一个病理学特征是胰岛细胞外淀粉样纤维的异常积累,部分由过量的游离脂肪酸(NEFA)调节并且发挥细胞毒性作用。淀粉样纤维可以通过 C1q 引发局部补体激活^[1]。多项研究表明用免疫组织化学染色可以发现 T2DM 患者体内取下的胰腺组织有 C1q 等补体沉积^[2-4]。也有研究发现 C1q 基因变异与希腊人 T2DM 的发生有明显相关性^[5]。然而其具体应用在其他人群中尚未有明确的报道。

已有研究从基因、细胞及病理组织层面揭示 C1q 在 T2DM 中的角色,单纯 C1q 蛋白在 T2DM 患者血清中的表达研究尚未有数据表明。本研究致力于在临床中检测血清补体 C1q 在 T2DM 中的应用,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2016 年 10 月到本院就

诊的 T2DM 患者 140 例为研究对象。凡有引起 C1q 升高(如急性炎症、传染病早期、急性组织损伤、恶性肿瘤、移植等)或降低(慢性肝病、肝硬化、肝坏死、营养不良、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮活动期、急性链球菌感染后肾小球肾炎、基底膜增殖性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、慢性活动性肝炎、亚急性感染性心内膜炎、自身免疫性溶血性贫血、疟疾、冷球蛋白血症、白血病化疗后、血液进行体外循环后、大失血、大面积烧伤等)的疾病状态的 T2DM 患者均排除,且无妊娠及肝肾疾病。患者中男 86 例,年龄 19~81 岁,中位年龄 51.6 岁;女 54 例,年龄 28~92 岁,中位年龄 61.5 岁。选取健康体检者 140 例为对照组,其中男 81 例,年龄 22~88 岁,中位年龄 48.4 岁;女 59 例,年龄 21~82 岁,中位年龄 55.7 岁。两组研究对象的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集所有研究对象禁食 12 h 后的清晨空腹静脉血。使用日本 Olympus 公司 Au5400 全自动生化分析仪,采用酶法测定血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG);直接法

* 基金项目:国家重点基础研究发展规划(973 计划)资助项目子课题(2012CB720605)。

作者简介:喻亚兰,女,技师,主要从事代谢性疾病早期诊断方面的研究。△ 通信作者,E-mail:jianchengtu@whu.edu.cn。

测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、NEFA、磷脂(PLIP);免疫比浊法测定补体 C1q、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);化学发光免疫法测定胰岛素(FINS)。高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。采用稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。HOMA-IR 是目前认为的比较理想的评价健康患者及糖尿病人群胰岛素敏感性的指标,近年来多项国内外研究采用 HOMA-IR 简易评估胰岛素抵抗水平^[6-10]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 对数据进行处理。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的资料比较采用两组独立样本的非参数检验(Mann-Whitney

秩和检验)。血清补体 C1q 与其他指标间关系用 Spearman 相关分析;C1q 的影响因素分析采用多元逐步回归分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象血清中 C1q 及血生化指标的比较 结果显示,T2DM 患者 C1q、FBG 及 TG 均高于对照组,HDL-C 低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);以 HOMA-IR 计算得出的均值为界值,将 T2DM 患者分为 HOMA-IR 高值组和低值组,结果显示,T2DM 患者中 HOMA-IR 高值组 C1q、TG、hs-CRP、FBG 和 FINS 值均高于低值组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、表 2。

表 1 两组研究对象血清中 C1q 及血生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	C1q (mg/L)	FBG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FINS (mIU/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	140	166.78±26.41	4.90±0.52	1.41±0.95	4.48±0.72	1.60±0.40	2.73±0.62	-	-
T2DM 组	140	188.85±35.28	10.29±3.52	2.50±2.25	4.67±1.30	1.16±0.32	2.87±0.88	13.11±14.91	5.21±16.04
P		<0.05	<0.05	<0.05	0.21	<0.05	0.11	-	-

注:-表示该项无数据

表 2 HOMA-IR 高值组和低值组血清中 C1q 及血生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	C1q (mg/L)	FBG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FINS (mIU/L)	hs-CRP (mg/L)
低值组	70	181.36±36.50	9.19±2.91	2.40±2.67	4.69±1.50	1.20±0.37	2.86±0.88	2.34±0.93	3.24±5.79
高值组	70	196.3±32.00	11.39±3.70	2.60±1.68	4.65±1.05	1.13±0.26	2.88±0.87	9.99±8.90	7.20±21.92
P		<0.05	<0.05	<0.05	0.73	0.59	0.83	<0.05	<0.05

2.2 C1q 与各项血清生化指标的相关分析 Spearman 相关分析显示 T2DM 患者血清中 C1q 与 HOMA-IR、TG、TC、FBG 及 PLIP 呈正相关($r=0.259,0.371,0.258,0.266,0.291, P < 0.05$),与 HbA1c、ApoB 及 FINS 呈正相关($r=0.212,0.206,0.183, P < 0.05$);用偏相关分析分别控制其他变量后,T2DM 患者血清补体 C1q 仍与 FBG、TG 及 ApoB 呈正相关($r=0.215,0.265,0.185, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 T2DM 患者血清补体 C1q 与各指标间的相关性分析

指标	r	P
HOMA-IR	0.259	<0.05
FBG	0.266	<0.05
HbA1c	0.212	<0.05
TG	0.371	<0.05
TC	0.258	<0.05
HDL-C	-0.159	0.061
LDL-C	0.122	0.150
Lp(a)	-0.130	0.125
Apo-A1	0.036	0.676
Apo-B	0.206	<0.05
FINS	0.183	<0.05
NEFA	0.143	0.092
PLIP	0.291	<0.05
hs-CRP	0.110	0.195

2.3 Logistic 回归分析 进一步以 T2DM 患者血清 C1q 为因变量,以 FBG、HbA1c、TG、HDL-C、FINS、HOMA-IR、Lp(a)、

hs-CRP、Apo-A1 及 Apo-B 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析发现,TG 及 FBG 为 T2DM 患者血清 C1q 的独立影响因素($OR=0.313,0.212, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 T2DM 患者血清 C1q 与相关因素的多元 Logistic 回归分析

指标	β	SE	OR	P
TG	4.922	1.26	0.313	<0.001
FBG	2.123	0.803	0.212	0.009

3 讨 论

补体 C1q 在补体经典激活途径起始过程中起识别作用,测定补体 C1q 可观察补体系统经典激活途径的状态、鉴别经典激活或旁路激活途径缺陷。研究表明凋亡细胞同样可以激活经典途径,C1q 通过与其表面的分子标志物如磷脂酰丝氨酸结合从而使巨噬细胞识别并清除凋亡细胞^[11]。

T2DM 最主要的表现为胰岛素抵抗,指的是指单位浓度的胰岛素效应减弱,引起机体代偿性地增加胰岛素分泌,其实质为细胞膜上的受体对胰岛素敏感度的减低^[7]。胰岛素抵抗同时与大量的病理生理转归(如高血压、高脂血症、动脉粥样硬化等)有关。有研究发现非肥胖型高 TG 血症受试者的补体系统表达上调与脂肪细胞的胰岛素抵抗有关联^[12];C5a 对肥胖者脂肪组织的炎性反应和胰岛素抵抗有促进作用^[13];更有 7 年的随访研究证实补体 C3 可能通过循环免疫复合物对代谢调节异常如肌肉、肝脏及脂肪细胞的胰岛素抵抗产生影响最终导致糖耐量异常和 T2DM^[14]。研究用小鼠表明 C1q 补体缺陷可以保护小鼠免受高脂饮食带来的肝细胞胰岛素抵抗和自身胰

岛功能调节损伤,说明在肥胖及肥胖相关疾病中,补体可参与胰岛素抵抗的发生、发展^[15]。

本研究采用 HOMA-IR 计算结果表明,指数越高胰岛素抵抗越严重,单因素相关分析显示 T2DM 患者血清中 C1q 除了与 TG、TC 呈正相关外,还与 HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$)。进一步的多元 Logistic 回归分析发现,仅 TG 和 FBG 是 T2DM 患者血清补体 C1q 的独立影响因素。

此外 T2DM 的功能障碍(即胰岛素分泌受损)、细胞凋亡、长期高血糖致胰岛 β 细胞损失,都涉及炎症信号如局部细胞因子释放和巨噬细胞激活的积累^[16-17]。随着对补体系统研究的不断深入,发现 T2DM 患者胰岛细胞外淀粉样原纤维的异位堆积。而淀粉样原纤维可以通过 C1q 引发局部补体激活,从而促进局部炎症和巨噬细胞激活,最终促进 β 细胞死亡^[18]。然而,有免疫组织化学研究表明,这种巨噬细胞聚集和胰岛淀粉样多肽纤维沉积受到限制而局部化,原因是淀粉样原纤维与一种调节补体经典激活途径的可溶性蛋白——C4b 结合蛋白相互作用而抑制补体激活^[19]。这些数据凸显了补体系统在调节 T2DM 功能中的矛盾,且并不能完全由此导致 T2DM。

本研究显示,T2DM 患者较对照组补体 C1q 水平升高,且随着 T2DM 患者胰岛素抵抗程度加重,C1q 与 TG 逐步升高,同时 hs-CRP 也升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明在 T2DM 中,TG 以及血清中这些炎症标志——补体 C1q 和 hs-CRP 均与胰岛素抵抗有关联。

综上所述,血清补体 C1q 测定与 T2DM 胰岛素抵抗及血脂紊乱情况有相关性,具有一定的临床应用价值。在此基础上深入研究 C1q 在 T2DM 的作用机制,有助于了解该病的发生及发展。

参考文献

[1] Klegeris A, Mcgeer PL. Complement activation by islet amyloid polypeptide(IAPP) and alpha-synuclein 112[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(4): 1096-1099.

[2] Sjolander J, Westermark GT, Renstrom E, et al. Islet amyloid polypeptide triggers limited complement activation and binds complement inhibitor C4b-binding protein, which enhances fibril formation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(14): 10824-10833.

[3] Milklosy J, Mcgeer PL. Common mechanisms involved in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: a key role of chronic bacterial infection and inflammation[J]. *Aging*, 2016, 8(4): 575-588.

[4] Calimlioglu B, Karagoz K, Sevimoğlu T, et al. Tissue-specific molecular biomarker signatures of type 2 diabetes; an integrative analysis of transcriptomics and protein-protein interaction data[J]. *OMICS*, 2015, 19(9): 563-573.

[5] Goulielmos GN, Samonis G, Apergi M, et al. C1q but not mannose-binding lectin (Mbl-2) gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes in the genetically homogeneous population of the island of Crete in Greece[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(7): 878-881.

[6] Matthews D, Hosker J, Rudenski A, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in

man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419.

[7] Tripathy D, Cobb JE, Gall W, et al. A novel insulin resistance index to monitor changes in insulin sensitivity and glucose tolerance; the ACT NOW study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1855-1862.

[8] Manning AK, Hivert MF, Scott RA, et al. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6): 659-669.

[9] 陈涛,王中心,黄丽华,等. 初诊 2 型糖尿病合并高血压患者血清脂联素和改良稳态模型评估法计算的胰岛素抵抗指数的变化及相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 25(5): 452-456.

[10] 魏凤江,蔡春友,时文涛,等. 2 型糖尿病合并高尿酸血症与胰岛素抵抗,血脂及血压相关性的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(2): 97-99.

[11] Padassi H, Tacnet-Delorme P, Garlatti V, et al. C1q binds phosphatidylserine and likely acts as a multiligand-bridging molecule in apoptotic cell recognition[J]. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2329-2338.

[12] Van Greevenbroek MM, Ghosh S, Van Der Kallen CJ, et al. Up-regulation of the complement system in subcutaneous adipocytes from nonobese, hypertriglyceridemic subjects is associated with adipocyte insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4742-4752.

[13] Phielers J, Chung KJ, Chatzigeorgiou A, et al. The complement anaphylatoxin C5a receptor contributes to obese adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *J Immunol*, 2013, 191(8): 4367-4374.

[14] Wlazlo N, Van Greevenbroek MM, Ferreira I, et al. Complement factor 3 is associated with insulin resistance and with incident type 2 diabetes over a 7-year follow-up period; the CODAM Study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7): 1900-1909.

[15] Hillian AD, McMullen MR, Sebastian BM, et al. Mice lacking C1q are protected from high fat diet-induced hepatic insulin resistance and impaired glucose homeostasis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(31): 22565-22575.

[16] Grieco FA, Moore F, Vigneron F, et al. IL-17A increases the expression of proinflammatory chemokines in human pancreatic islets[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(3): 502-511.

[17] Homo-Delarche F, Calderari S, Irminger JC, et al. Islet inflammation and fibrosis in a spontaneous model of type 2 diabetes, the GK rat[J]. *Diabetes*, 2006, 55(6): 1625-1633.

[18] Spijker HS, Song H, Ellenbroek JH, et al. Loss of β -cell identity occurs in type 2 diabetes and is associated with islet amyloid deposits[J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2928-2938.

[19] Sjolander J, Byman E, Kulak K, et al. C4b-binding Protein Protects β -Cells from Islet Amyloid Polypeptide-induced Cytotoxicity[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(41): 21644-21655.