

· 临床研究 ·

高血压患者血清补体 C3、超敏 C 反应蛋白与胰岛素抵抗指数相关性比较

刘红梅¹, 宋颖^{2△}, 王邦琼³, 杨淑敏², 李启富²(1. 重庆医科大学附属第一医院第一分院内分泌科 400015; 2. 重庆医科大学附属第一医院
内分泌科 400016; 3. 重庆三峡中心医院内分泌科 404000)

摘要:目的 探讨高血压患者血清补体 C3、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平变化与胰岛素抵抗(IR)指数(HOMA2-IR)的相关性。方法 选择 2008~2010 年重庆医科大学附属第一医院内分泌科年龄 25~80 岁的高血压患者 139 例,以 HOMA2-IR 上四分位为切点分为 IR 组与非 IR 组[HOMA2-IR \geq 1.47 为 IR 组($n=35$);HOMA2-IR $<$ 1.47 为非 IR 组($n=104$)],观察两组患者补体 C3、hs-CRP 水平变化与 HOMA2-IR 的相关性。结果 IR 组血清补体 C3 和 hs-CRP 水平显著高于非 IR 组。校正性别、年龄、BMI、腰围后,补体 C3 仍与 HOMA2-IR 正相关($P<0.05$)。多元线性逐步回归分析表明,补体 C3 是 HOMA2-IR 的主要影响因素($P<0.05$)。结论 在高血压人群中,补体 C3 独立于肥胖与 HOMA2-IR 相关,且相关性强于 hs-CRP,补体 C3 可能是反应 IR 炎症状态更好的生物学指标。

关键词:高血压;胰岛素抵抗;超敏 C 反应蛋白;补体 C3

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.27.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)27-2733-02

Comparison of the associations of complement component 3 and high-sensitive c-reactive protein with insulin resistance index in hypertensive patients

Liu Hongmei¹, Song Ying^{2△}, Wang Bangqiong³, Yang Shumin², Li Qifu²

(1. Department of Endocrinology, The First Branch of The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Endocrinology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To observe the serum levels of complement component 3(C3) and high-sensitive C-reactive protein(hs-CRP), and to compare their association with HOMA2-IR in hypertensive patients. **Methods** 139 hypertensive subjects were recruited. Weight, height, blood pressure, waist circumference, fasting plasma glucose(FPG), fasting serum insulin(Fins), blood lipids, C3 and hs-CRP were measured. HOMA index(HOMA2-IR) was calculated. Insulin resistance was defined as the upper quartile of HOMA2-IR. **Results** C3 and hs-CRP were significantly higher in subjects with IR compared with subjects without. After adjustment for gender, age, BMI, and waist circumference, C3 was still positively and significantly correlated with HOMA2-IR($P<0.05$). By regression analysis, C3 was the main influential factor of HOMA2-IR($P<0.05$). Moreover, compared with low C3 subjects, high C3 subjects were 3.54($P<0.01$) times more likely to be with IR. **Conclusion** Compared to hs-CRP, C3 has a stronger association with HOMA2-IR, independent of obesity; C3 might be a better inflammatory marker of insulin resistance in hypertensive subjects.

Key words: hypertension; insulin resistance; high sensitive C-reactive protein; complement component 3

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是高血压形成的一个重要因素,而高血压患者亦常合并 IR。IR 与肥胖、高血压、糖尿病等多种代谢性疾病的发生、发展密切相关^[1]。同时,IR 还是一种慢性低度炎症状态,多种炎症因子如超敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、补体 C3(component 3, C3)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)等在 IR 时都显著升高^[2-4]。越来越多的证据表明,炎症与高血压相关,高血压也是炎症过程的一部分。本研究前期发现,在非糖尿病及多囊卵巢综合征人群中,补体 C3 和 hs-CRP 均与 IR 密切相关,且补体 C3 与 IR 的相关性强于 hs-CRP^[5-6]。现将补体 C3 和 hs-CRP 与稳定模式胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA2-IR)的相关性结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008~2010 年重庆医科大学附属第一医院内分泌科年龄 25~80 岁的高血压患者 139 例,以 HO-

MA2-IR 上四分位为切点分为 IR 组与非 IR 组:HOMA2-IR \geq 1.47 为 IR 组($n=35$),男 20 例,女 15 例,平均年龄(56.74 \pm 11.70)岁;HOMA2-IR $<$ 1.47 为非 IR 组($n=104$),男 63 例,女 41 例,平均年龄(55.80 \pm 13.00)岁。排除标准:目前处于治疗期的急、慢性感染,手术,严重全身性疾病,创伤,孕妇和哺乳期妇女。本研究获得重庆医科大学伦理委员会的许可和取得受试对象的知情同意。

1.2 生化指标测定 所有受试者均清晨空腹采集静脉血样,应用己糖激酶法测定空腹血浆葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG);酶学法测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipid-cholesterol, HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipid-cholesterol, LDL-C);化学发光法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FIN);免疫透射比浊法测定 hs-CRP;速率散射比浊法测定血清补体 C3。

1.3 诊断标准 高血压诊断:收缩压(systolic blood pressure,

△ 通讯作者, Tel:13983033463; E-mail: shuiyunyin@126.com。

SBP) ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mm Hg 和(或)已确诊为高血压并治疗者。以 HOMA2-IR (HOMA Calculator v2.2.2) 评估 IR 程度。

1.4 统计学处理 使用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 两样本间率的比较用 χ^2 检验。Pearson 相关及 Partial 相关分析补体 C3、hs-CRP 与 HOMA2-IR 的相关性, 多元线性逐步回归分析补体 C3 和 hs-CRP 对 HOMA2-IR 的影响程度, 二项 Logistic 回归分析比较高补体 C3 和高 hs-CRP 人群发生 IR 的危险性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组各项指标和补体 C3、hs-CRP 与 HOMA2-IR 的多元线性逐步回归分析分别见表 1~2。

表 1 两组各项指标比较

指标	非 IR 组($n=104$)	IR 组($n=35$)
吸烟[$n(\%)$]	28(26.9)	6(17.1)
饮酒[$n(\%)$]	24(23.1)	4(11.4)
BMI(kg/m ²)	23.68 \pm 2.70	26.90 \pm 2.33**
腰围(cm)	81.99 \pm 8.10	89.74 \pm 7.42**
SBP(mm Hg)	144.13 \pm 16.08	150.49 \pm 16.88*
DBP(mm Hg)	85.71 \pm 11.45	88.57 \pm 13.94
TC(mmol/L)	5.15 \pm 1.07	5.17 \pm 0.85
TG(mmol/L)	2.01 \pm 1.79	2.23 \pm 1.16
HDL-C(mmol/L)	1.27 \pm 0.32	1.15 \pm 0.23
LDL-C(mmol/L)	3.13 \pm 0.84	3.12 \pm 0.70
FPG(mmol/L)	5.19 \pm 0.53	5.45 \pm 0.59*
Fins(mU/mL)	6.14 \pm 1.75	13.90 \pm 3.54**
Hs-CRP(mg/L)	1.00 \pm 1.43	1.78 \pm 2.31**
补体 C3(g/L)	1.41 \pm 0.24	1.61 \pm 0.28**
HOMA2-IR	0.93 \pm 0.27	2.10 \pm 0.53**

*: $P < 0.01$, **: $P < 0.05$, 与非 IR 组比较。

表 2 补体 C3、hs-CRP 与 HOMA2-IR 的多元线性逐步回归分析

应变量	相关因素	b	β	P
HOMA2-IR	BMI	0.062	0.396	< 0.01
	补体 C3	0.372	0.209	< 0.05

3 讨论

本研究发现, 在高血压患者中 IR 组血清 hs-CRP 和补体 C3 均明显高于非 IR 组, 且补体 C3 及 hs-CRP 均与 HOMA2-IR 正相关; 补体 C3 是 HOMA2-IR 的主要影响因素 ($P < 0.05$)。

有研究证实, IR 是一个慢性低度炎症过程, 伴多种炎症因子的分泌异常, 血清炎症因子水平升高^[2-4]。高血压患者血浆 hs-CRP 浓度比正常血压者明显升高^[7]。血清 CRP 水平是高血压的独立危险因素^[8]。本研究前期也发现, 随着代谢综合征组分的增加, hs-CRP 水平逐渐升高^[9]。临床上通过抗炎治疗降低 hs-CRP 水平后, 可提高胰岛素敏感性并降低心血管疾病的发生^[10]。

补体 C3 也是体内重要的炎症介质之一, 脂肪组织和肝脏均为内源性补体 C3 的重要来源^[11]。有研究显示, 补体 C3 与 IR 密切相关, 被认为是高血压、高血脂、肥胖、动脉粥样硬化和

IR 之间的联系桥梁^[4, 11-12]。校正性别、年龄、吸烟、CRP、HDL-C 和收缩压后, 血清补体 C3 是代谢综合征的独立预测因素 (RR 为 1.4, $P < 0.01$)^[13]。血清补体 C3 水平与血压的增高及高血压的发生呈正相关^[14]。本研究前期发现, 非糖尿病人群补体 C3 与 HOMA2-IR 密切相关, 即使校正性别、年龄、肥胖相关因素[腰围和(或)身体质量指数(body mass index, BMI)]后, 补体 C3 仍是 HOMA2-IR 的主要影响因素之一^[5]。

本研究在高血压人群中再次验证, hs-CRP、补体 C3 水平与 HOMA2-IR 呈正相关。但在校正肥胖相关因子[腰围和(或)BMI]后, hs-CRP 与 HOMA2-IR 的相关性消失。Wannamethee 等^[15]发现, 校正腰围后, hs-CRP 与 HOMA-IR 的相关性明显减弱。与 hs-CRP、白细胞计数、红细胞沉降率相比, 补体 C3 与 IR 的关系更密切, 当腰围和 hs-CRP 同时纳入回归模型时, hs-CRP 与 IR 的发生不再相关^[4]。以上均与本研究结果一致。推其原因, 肥胖是 IR 发生、发展的重要危险因素之一^[16], 肥胖患者脂肪细胞中 TNF- α 的表达明显上调, TNF- α 可诱导 IL-6 的产生, 从而进一步诱导 hs-CRP 的生成。因此, hs-CRP 可能只是肥胖参与 IR 的一个协变量。而补体 C3 与 HOMA2-IR 的相关性受肥胖的影响较小。

综上所述, 在高血压人群中, 补体 C3 独立于肥胖与 HOMA2-IR 相关, 且相关性强于 hs-CRP, 补体 C3 可能是反映 IR 炎症状态更好的生物学指标。

参考文献:

- [1] Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men; the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 20(2): 538-544.
- [2] Lee W, Park J, Noh S, et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report[J]. Int J Cardiol, 2004, 97(1): 101-106.
- [3] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes [J]. Trends Immunol, 2004, 25(1): 4-7.
- [4] 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 [J]. Diabetes Care, 2007, 30(9): 2362-2368.
- [5] 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.
- [6] Yang S, Li Q, Song Y, et al. Serum complement C3 has a stronger association with insulin resistance than high sensitive C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2011, 95(5): 1749-1753.
- [7] Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) [J]. Circulation, 2000, 102(1): 42-47.
- [8] Baufista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, et al. Is C-reactive protein an independent risk factor (下转第 2736 页)

体高浓度的胆红素可通过胎盘进入胎儿体内,影响胎儿红细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,降低其携氧能力而导致胎儿窘迫。胆红素和胆汁酸对胎儿的不良影响有协同作用^[12],因此,伴胆红素水平升高者围产儿不良结局的发生率增高。

Germain 等^[13]研究发现,子宫肌束以胆汁酸孵育 24 h 后对缩宫素的敏感性增加;子宫肌细胞以胆汁酸孵育 24 h 后缩宫素受体的 mRNA 和蛋白表达增强。Riosco 等^[14]研究发现,ICP 孕妇的子宫肌对缩宫素的反应性增强,高水平的胆汁酸能促进前列腺素的释放,诱发子宫收缩而导致早产。此外,因 ICP 导致胎儿宫内窘迫而提前终止妊娠,也是早产的原因之一。

大多数研究认为,母血胆酸和胆红素水平、脐血胆酸水平与胎儿预后呈现明显的正相关。本研究结果提示,ICP 孕妇有无胆红素升高与胎儿预后密切相关,其血清胆红素水平能真实地反映和预测其妊娠不良结局的可能性。这可能是由于胆红素增加了胆汁酸与磷脂的比率,从而增加胆汁酸对细胞的毒性作用,使胆汁酸的毒性更大^[15]。因此,动态监测其水平可用于评估 ICP 孕妇围产儿预后。

参考文献:

- [1] Fisk NM, Storey GN, Storey F, et al. outcome in obstetric cholestasis[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988, 95(11):1137-1139.
- [2] Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 94(2): 189-191.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:500.
- [4] 张惜阴. 实用妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:255.
- [5] Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, et al. Obstetric cholestasis; outcome with active management[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 100(2):167-169.
- [6] Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants; a bronchoalveolar lavage fluid study

[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1):146-148.

- [7] Saugstad LF. Optimal foetal growth in the reduction of learning and behavior disorder and prevention of sudden infant death(SIDS) after the first month[J]. *Int J Psychophysiol*, 1997, 27(2):107-109.
- [8] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40(3):467-469.
- [9] 常淑芳, 郭娟, 李建伟, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇围产儿预后相关因素分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(6): 634-636.
- [10] Carli G, Reiger I, Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy[J]. *J Paediatr Child Health*, 2004, 40(4): 217-219.
- [11] Mireles LC, Lum MA, Dennery PA. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes[J]. *Pediatr Res*, 1999, 45(3):355-62.
- [12] 孙荻娜, 邹丽. 胆酸、胆红素/胆酸对离体脐动脉血管环的收缩作用[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2009, 5(1):35-37.
- [13] Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(2):577-579.
- [14] Romero R, Munoz H, Gomez R, et al. Increase in prostaglandin bioavailability precedes the onset of human parturition[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1996, 54(2):187-189.
- [15] Bjornbeth LC, Labori KJ, Hvattum E, et al. Effects of intravenous bilirubin infusion on biliary cytotoxicity in pigs[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(10):1042-1044.

(收稿日期:2011-05-26 修回日期:2011-06-25)

(上接第 2734 页)

- for essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2001, 19(5): 857-861.
- [9] 刘红梅, 李启富, 张素华, 等. 血清 hs-CRP 与代谢综合征及其组分的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(5): 348-350.
- [10] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(14): 973-979.
- [11] Meijssen S, van Dijk H, Verseyden C, et al. Delayed and exaggerated postprandial complement component 3 response in familial combined hyperlipidemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(5):811-816.
- [12] Hernández-Mijares A, Jarabo-Bueno MM, López-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 Obes*, 2007,

31(6):927-932.

- [13] Onat A, Can G, Rezvani R, et al. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(13/14):1171-1179.
- [14] Engström G, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma levels of complement C3 is associated with development of hypertension; a longitudinal cohort study[J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21(4):276-282.
- [15] Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, et al. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 181(1):101-108.
- [16] Steppan C, Lazar M. Resistin and obesity-associated insulin resistance[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2002, 13(1):18-23.

(收稿日期:2011-05-29 修回日期:2011-06-30)