

年龄相关性白内障患者血清补体 C3, C4 及 25-(OH)-D 水平检测的相关性研究

张亚兰¹, 王静利², 王苗¹

(1. 咸阳市第一人民医院检验科, 陕西 咸阳 712000; 2. 西安市第六人民医院检验科, 西安 710015)

摘要: 目的 探讨年龄相关性白内障 (age related cataract, ARC) 与血清补体 C3, C4 及 25 羟基维生素 D [25 hydroxyvitamin D, 25-(OH)-D] 水平的相关性。方法 选择 2017 年 9 月 ~ 2019 年 9 月在咸阳市第一人民医院眼科就诊的 134 例 ARC 患者和 45 例非 ARC 患者作为研究对象, 依据晶状体混浊程度分为 4 组: 非 ARC 患者组 (对照组) 45 例, 早期白内障 (early cataract, EC) 患者组 37 例, 进展期白内障 (progressive cataract, PC) 患者组 57 例, 成熟白内障 (mature cataract, MC) 患者组 40 例。应用免疫散射比浊法检测血清补体 C3 和 C4 水平, 电化学发光分析法检测血清 25-(OH)-D 水平, 通过视觉质量分析系统测量眼部客观散射指数 (objective scattering index, OSI), 比较分析以上指标的变化与 ARC 的相关性。结果 EC 组、PC 组和 MC 组的 OSI 显著高于对照组, 且 EC 组、PC 组和 MC 组的 OSI 依次增高, 差异均有统计学意义 ($F=153.712$, 均 $P<0.01$)。EC 组、PC 组和 MC 组的 25-(OH)-D, C3 和 C4 水平均显著低于对照组, 且 EC 组、PC 组和 MC 组中三项检测指标的水平依次降低, 差异均有统计学意义 ($F=111.623\sim 230.803$, 均 $P<0.01$)。在 EC 组、PC 组及 MC 组中, 血清 25-(OH)-D 分别与 C3 和 C4 水平具有正相关性 ($r_{C3}=0.832, 0.813, 0.849, P<0.01$; $r_{C4}=0.798, 0.774, 0.802, P<0.01$)。在 EC 组、PC 组及 MC 组中, 血清 25-(OH)-D, C3 及 C4 水平分别与 OSI 有负相关性 [$r_{25(OH)-D}=-0.783, -0.756, -0.772$, 均 $P<0.01$; $r_{C3}=-0.813, -0.791, -0.809$, 均 $P<0.01$; $r_{C4}=-0.857, -0.823, -0.847$, 均 $P<0.01$]。结论 补体 C3, C4 和 25-(OH)-D 与 ARC 的发生、发展有关, 调节血清补体 C3, C4 和 25-(OH)-D 水平有助于预防和改善 ARC 的发生与进展。

关键词: 年龄相关性白内障; 眼部客观散射指数; 25 羟基维生素 D; 补体 C3; 补体 C4

中图分类号: R776.1; R446.62 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 02-049-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.015

Correlational Research on Serum Levels of Complement C 3, C 4 and 25-(OH)-D Levels in Patients with Age-related Cataract

ZHANG Ya-lan¹, WANG Jing-li², WANG Miao¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xianyang, Shaanxi Xianyang 712000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Sixth People's Hospital of Xi'an, Xi'an 710015, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between age-related cataract (ARC) and serum levels of complement C3, C4 and 25 hydroxyvitamin D [25 - (OH) - D]. **Methods** From September 2017 to September 2019, 134 ARC patients and 45 non-ARC patients were selected as the research objects. According to the degree of lens opacities, the patients were divided into 4 groups: non-ARC control group (45 cases), early cataract (EC, 37 cases) group, progressive cataract (PC, 57 cases) group, mature cataract (MC, 40 cases) group. The serum levels of complement C3 and C4 were measured by immunoturbidimetry. Serum level of 25-OH-D was measured by electrochemiluminescence analysis. Objective scattering index (OSI) was measured by visual quality analysis system II (Visiometrics SL), and the correlation between the above indices and ARC was analyzed. **Results** OSI in EC Group and MC group was significantly higher than that in control group, and the OSI of EC group, PC group and MC group increased in turn, the difference were statistically significant ($F=153.712$, all $P<0.01$). The levels of 25-OH-D, C3 and C4 in EC group, PC group and MC group were significantly lower than those in control group ($F=111.623\sim 230.803$, all $P<0.01$). In EC, PC and MC groups, 25-OH-D was positively correlated with C3 and C4 ($r_{C3}=0.832, 0.813, 0.849, P<0.01$; $r_{C4}=0.798, 0.774, 0.802, P<0.01$). In EC, PC and MC groups, serum levels of 25-OH-D, C3 and C4 were negatively correlated with OSI [$r_{25(OH)-D}=-0.783, -0.756, -0.772$, all $P<0.01$; $r_{C3}=-0.813, -0.791, -0.809$, all $P<0.01$; $r_{C4}=-0.857, -0.823, -0.847$, all $P<0.01$] respectively. **Conclusion** Complement C3, C4 and 25-OH-D were related to ARC. The regulation of serum levels of complement C3, C4 and 25-OH-D can prevent and improve the occurrence and progression of ARC.

作者简介: 张亚兰 (1974-), 女, 本科, 副主任检验师, 主要研究方向: 临床生化检验, E-mail: zhangyl_yy@163.com。

Keywords: age-related cataract; ocular objective scatter index; 25-OH-D; complement C3; complement C4

近年来,随着人们生活水平的提高,人们平均寿命的延长,年龄相关性白内障(老年性白内障)人数日趋增加。据卫生部统计,我国60岁以上的老年人患白内障的比率为75%,70岁以上老人白内障发病率高达80%。而白内障是致盲的主要原因,年龄相关性白内障(age related cataract,ARC)是其最常见的类型。目前,现有的医疗技术不能有效地预防白内障,只能减少引起白内障的因素,从而减少白内障的发生。因此,研究白内障发生及发展的影响因素尤为重要。ARC是一种以晶状体混浊为主要特征的眼部疾病^[1-2]。研究表明血清补体C3、C4及25羟基维生素D[25 hydroxyvitamin D, 25-(OH)-D]水平的变化可以损伤晶状体上皮细胞,被证实与ARC的发生、发展有关^[3-5]。补体C3和C4的异常水平与多种眼部疾病的发生有关。LI等^[6]的研究认为原发性闭角型青光眼患者血浆补体C3水平明显降低,且与该病的严重程度有负相关性。多因素Logistic回归分析发现,补体C3水平的降低,是先天性白内障发病的危险因素^[7]。先天性白内障患者的视力与血清补体C3水平有正相关性^[8]。本研究通过对134例ARC患者血清中25-(OH)-D和补体C3、C4水平的相关性分析,进一步探讨25-(OH)-D和补体C3、C4在ARC发病过程中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2017年9月~2019年9月于咸阳市第一人民医院眼科就诊的134例ARC患者和45例非ARC患者作为研究对象。ARC患者中核性白内障51例,皮质性白内障33例,后囊膜下白内障50例。依据晶状体混浊程度分4组:非ARC患者(对照组)45例,早期白内障(early cataract,EC)组患者37例,进展期白内障(progressive cataract,PC)组患者57例,成熟白内障(mature cataract,MC)组患者40例。纳入标准:ARC诊断及分类均符合晶状体混浊分类系统Ⅲ(LOCSⅢ)分级,均为单眼白内障,无继发性白内障、先天性白内障或任何其他眼病史;对照组无任何类型白内障、继发性白内障、先天性白内障或任何其他眼病史,所有研究对象均无急性传染病史,肾脏疾病史,自身免疫性疾病史或其他全身性疾病史。本研究经我们医院伦理委员会批准,并得到所有研究对象的知情同意。

1.2 仪器与试剂 采用YZ5X型裂隙灯显微镜(苏州六视觉科技股份有限公司),采用Goldmann压平眼压计测量眼内压,通过视觉质量分析系统Ⅱ(Visiometrics SL)测量眼部客观散射指数(objective scattering index,OSI)。采用罗氏全自动生化分析仪

及其配套试剂测定血清补体C3、C4水平,应用罗氏COBASE411电化学发光分析仪及其配套试剂检测血清25-(OH)-D水平。

1.3 方法 所有研究对象均接受眼压、视力、裂隙灯显微镜等常规眼部检查。根据OSI对晶状体混浊程度进行分级,采用免疫散射比浊法检测血清补体C3、C4水平,应用电化学发光分析法检测血清25-(OH)-D水平。

1.3.1 标本采集: 所有研究对象禁食12h被抽取空腹静脉血5ml,离心分离血清,所有实验于2h内完成。

1.3.2 晶状体混浊程度^[4]: 在屈光矫正的前提下采用视觉质量分析系统Ⅱ于暗室中对患者眼部OSI进行测量。根据OSI对晶状体混浊程度进行分级,晶状体混浊程度分级:1级混浊:OSI < 1.0,即晶状体基本透明;2级混浊:1.0 ≤ OSI < 3.0,即早期白内障;3级混浊:3.0 ≤ OSI < 7.0,即进展期白内障;4级混浊:OSI ≥ 7.0,即成熟期白内障。

1.4 统计学分析 采用SPSS21.0统计学软件进行资料分析,采用Pearson法进行相关性分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;两组间数据比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析和 q 检验。计数资料以百分数(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARC的影响因素分析 见表1。性别、年龄、高血压史、糖尿病史、空腹血糖水平、收缩压是ARC发生的相关影响因素(均 $P < 0.05$)。总胆固醇、三酰甘油水平及冠心病史与对照组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 ARC影响因素分析

项目	对照组 (n=45)	ARC组 (n=134)	χ^2/t	P
男性(%)	0.35	0.53	4.453	0.035
年龄(岁)	58.37 ± 7.29	66.39 ± 9.87	3.763	0.022
SBP(mmHg)	121.23 ± 13.31	135.29 ± 17.28	13.267	0.000
FPG(mmol/L)	5.21 ± 1.33	6.07 ± 1.42	32.195	0.000
TC(mmol/L)	4.71 ± 0.76	4.87 ± 0.81	0.732	0.534
TG(mmol/L)	1.65 ± 0.21	1.69 ± 0.22	0.681	0.617
高血压(%)	29.03	53.12	7.854	0.005
糖尿病(%)	16.23	39.16	8.705	0.003
冠心病(%)	2.35	5.72	0.991	0.320

注:SBP:收缩压;FPG:空腹血糖;TC:总胆固醇;TG:三酰甘油;FPG,SBP,TC,TG水平及年龄以($\bar{x} \pm s$)表示;性别、高血压、糖尿病及冠心病以%表示。

2.2 晶状体混浊程度分析 见表2。视觉质量分析系统共检测179例研究对象,共179眼。1级混浊45眼,2级混浊37眼,3级混浊57眼,4级混浊40眼。EC组、PC组和MC组的OSI显著高于对照组,且EC组、PC组和MC组的OSI依次增高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 ARC患者血清25-(OH)-D、C3、C4水平及OSI分析($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=45)	EC组(n=37)	PC组(n=57)	MC组(n=40)	F	P
25-(OH)-D(ng/ml)	37.55 ± 7.29	17.68 ± 4.45 ^a	8.53 ± 3.78 ^{ab}	6.20 ± 2.06 ^{abc}	111.623	0.000
C3(g/L)	1.15 ± 0.20	0.96 ± 0.15 ^a	0.65 ± 0.10 ^{ab}	0.39 ± 0.07 ^{abc}	183.918	0.000
C4(g/L)	0.29 ± 0.05	0.21 ± 0.04 ^a	0.09 ± 0.02 ^{ab}	0.04 ± 0.01 ^{abc}	230.803	0.000
OSI	0.67 ± 0.15	1.86 ± 0.39 ^a	5.13 ± 1.35 ^{ab}	9.17 ± 2.03 ^{abc}	153.712	0.000

注:OSI:眼部客观散射指数;^a与对照组比较 $P < 0.01$; ^b与EC组比较 $P < 0.01$; ^c与PC组比较 $P < 0.01$ 。

2.4 相关性分析 在EC组、PC组及MC组中,血清25-(OH)-D分别与C3和C4水平具有正相关性($r_{C3}=0.832, 813, 0.849, P < 0.01$; $r_{C4}=0.798, 0.774, 0.802, P < 0.01$)。在EC、PC及MC组中,血清25-(OH)-D、C3及C4水平分别与OSI有负相关性 [$r_{25-(OH)-D}=-0.783, -0.756, -0.772$, 均 $P < 0.01$; $r_{C3}=-0.813, -0.791, -0.809$, 均 $P < 0.01$; $r_{C4}=-0.857, -0.823, -0.847$, 均 $P < 0.01$]。

3 讨论

影响ARC发生发展的因素很多,表1是性别、年龄、高血压史、糖尿病史、空腹血糖水平、收缩压、总胆固醇、三酰甘油水平及冠心病史对ARC发生的相关性分析。数据表明:年龄、高血压史、糖尿病史、空腹血糖水平、收缩压是ARC发生的相关影响因素,其中,年龄、高血压史、糖尿病史是ARC发展的主要因素。

补体系统是机体免疫系统的重要组成部分,补体系统广泛参与机体防御反应和免疫调节,也可以引起机体的免疫损伤。补体系统的过度调节可能导致免疫性病理损伤^[9]。补体系统核心成分是补体C3和C4。当C3缺乏时,则机体抗感染能力大为降低。免疫系统可能参与ARC的发生、发展,机体免疫功能紊乱能够导致补体系统异常激活。表2数据表明,三组ARC患者的C3和C4水平远低于对照组,且C3和C4水平与OSI有相关性,其中MC组下降最为显著,这进一步证实,补体C3和C4水平是形成ARC的主要因素。补体C3和C4相比,其中补体C4在ARC患者中的MC组中下降尤为显著。表2数据说明ARC患者血清补体C3、C4水平的显著降低与ARC发生及进展相关。这是因为补体系统在激活过程中,除本身产生炎症介质外,还可与血浆中的凝血系统、纤维蛋白溶解系统、激肽系统相互激活,相互抑制,参与炎症反应。这些系统的

2.3 ARC患者血清25-(OH)-D、C3及C4水平比较 见表2。EC组、PC组和MC组的25-(OH)-D、C3和C4水平均显著低于对照组,且EC组、PC组和MC组中三指标的水平依次降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

产物又通过对中性粒细胞、吞噬细胞、肥大细胞及血小板的作用,释放出其胞内酶及非酶类生物活性物质,加剧炎症,损伤组织细胞。且可能损伤晶状体细胞,从而导致ARC的发生。而补体系统异常激活能够增加机体C3和C4的消耗量,而导致血清C3和C4水平降低^[3]。补体系统紊乱以及其介导的免疫炎症反应可能与ARC的发病机制有关。本研究仅对ARC患者血清中补体水平进行检测,对房水及视网膜中补体水平还需要进一步研究。

机体在氧化应激状态下产生过量的过氧化物可导致晶状体上皮细胞的损伤,进而引起晶状体混浊,氧化应激被认为是ARC的主要发病机制^[9]。朱跃弟等^[10]的研究认为长期的25-(OH)-D缺乏可以促使氧化应激发生,进而导致慢性炎症的发生。足量的维生素D可以抑制炎症细胞因子的释放,如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子和 γ -干扰素等。据文献报道25-(OH)-D的抗炎作用可以抑制机体氧化应激的发生而对抗白内障的形成和进展^[11]。刘兵等^[4]采用50%D-半乳糖诱导构建ARC大鼠模型,其研究发现白内障模型组25-(OH)-D水平显著降低,同时白内障模型组晶体上皮细胞凋亡率明显高于空白对照组。给予药物治疗后,血清25-(OH)-D水平有一定程度的恢复,晶状体浑浊程度也明显降低。表2的数据分析表明,三组ARC患者的25-(OH)-D水平显著低于对照组,EC组、PC组和MC组25-(OH)-D水平依次降低,且25-(OH)-D水平与OSI有负相关性。这是因为氧化应激加速人体内储存的25-(OH)-D水平的消耗,25-(OH)-D水平的显著降低从而促进ARC的进展,这与文献[8-10]研究结果一致。本研究发现血清中25-(OH)-D水平与ARC的发展呈负相关,但血清25-(OH)-D水平与ARC发生的相关性还需进一步研究。

综上所述,血清补体C3、C4和25-(OH)-D水

平与 ARC 的发生、发展有关。本研究结果还表明, 性别、年龄、高血压史、糖尿病史、空腹血糖水平、收缩压水平是 ARC 发生的相关影响因素。因此, 血清补体 C3, C4 和 25-(OH)-D 水平的调节及相关影响因素的控制有助于预防和改善 ARC 的发生与进展。

参考文献:

- [1] YU Xiaoning, PING Xiyuan, ZHANG Xin, et al. The impact of GJA8 SNPs on susceptibility to age-related cataract[J]. *Human Genetics*, 2018, 137(11/12): 897-904.
- [2] 茅惠明, 张伟英, 金怡萍, 等. 免疫印迹法检测老年白内障晶状体热休克蛋白 27[J]. *现代检验医学杂志*, 2006, 21 (6) : 7-9.
MAO Huiming, ZHANG Weiyong, JIN Yiping, et al. Determination of heat shock protein-27 in human with old aged cataract lenses by western blotting [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2006, 21(6):7-9.
- [3] 吴晓强, 曾俊. 血清补体 C3,C4 水平与年龄相关性白内障的关系 [J]. *河北医药*, 2019, 41 (2) : 174-177.
WU Xiaoqiang, ZENG Jun. Relationship between serum complement levels of C3 and C4 and the age related cataract [J]. *Hebei Medical Journal*, 2019, 41 (2): 174-177.
- [4] 刘兵. 大鼠血清 25 羟维生素 D 水平与年龄相关性白内障的关系 [J]. *安徽医药*, 2019, 23 (9) : 1728-1732.
LIU Bing. Relationship between serum 25 hydroxyvitamin D level and age-related cataract in rats [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2019, 23(9):1728-1732.
- [5] 李婵, 徐兆宏, 隋永杰, 等. 晶状体混浊程度对糖尿病性白内障患者视网膜血氧饱和度的影响 [J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18 (10) : 1843-1846.
LI Chan, XU Zhaohong, SUI Yongjie, et al. Effect of lens opacity on retinal oxygen saturation in patients with diabetic cataract [J]. *International Eye Science*, 2018, 18 (10): 1843-1846.
- [6] LI Shengjie, CHEN Yuhong, SHAO Mingxi, et al. Association of plasma complement C3 levels with primary Angle-Closure glaucoma in older women[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58(1): 682-689.
- [7] 邵明希, 李圣杰, 滕济森, 等. 血清补体 C3 水平与先天性白内障的相关性研究 [J]. *中国眼耳鼻喉*, 2019, 19 (3) : 176-179.
SHAO Mingxi, LI Shengjie, TENG Jisen , et al. Correlation between serum complement C3 and congenital cataract[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2019, 19(3): 176-179.
- [8] BALDEA I, TEACOE I, OLTEANU D E, et al. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures-time course study.[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2018, 172: 45-50.
- [9] 孙蕾, 关丽娜, 胡姗姗, 等. 低氧诱导因子 -1 α (HIF-1 α) 在年龄相关性白内障晶状体上皮细胞中的表达 [J]. *眼科新进展*, 2019, 39(6):519-522.
SUN Lei, GUAN Lina, HU Shanshan, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in lens epithelial cells of age-related cataract [J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2019, 39(6):519-522.
- [10] 朱跃弟, 姚琨, 姚蕊莲. 中老年人血清 25-羟维生素 D 水平与老年性白内障发生的相关性分析 [J]. *眼科新进展*, 39 (7) : 686-689.
ZHU Yuedi, YAO Kun, YAO Ruilian. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D level and senile cataract (SC) in middle-aged and aged population [J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2019, 39(7):686-689.
- [11] ABDELLAH M M, MOHAMED MOSTAFA E, SALAMA E H, et al. Association of serum 25-hydroxy vitamin D deficiency and age-related cataract: a case-control study.[J]. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 2019: 9312929.

收稿日期: 2020-01-03 修回日期: 2020-01-15

(上接 42 页)

- [8] VERHEIJEN R B, YU H, SCHELLENS J M, et al. Practical recommendations for therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 102(5): 765.
- [9] LYNCH K L. CLSI C62-A: A new standard for clinical mass spectrometry[J]. *Clinical Chemistry*, 2016, 62(1): 24-29.
- [10] 闫美玲, 张萌, 黄琳, 等. BCR-ABL 35INS 突变型慢性粒细胞白血病患者选用酪氨酸激酶抑制剂的文献分析 [J]. *中国药房*, 2019, 30 (12) : 1675-1678.
YAN Meiling, ZHANG Meng, HUANG Lin, et al. Literature analysis of the selection of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia patients with BCR-ABL 35INS mutation[J]. *Chinese Pharmacy*, 2019, 30(12):1675-1678.
- [11] 扈臣媛, 于迪, 张兵, 等. 酪氨酸激酶抑制剂治疗 12 个月的慢性髓系白血病患者 BCR-ABLIS 与预后的关系及影响因素研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26 (5) : 1281-1287.
HU Chenyuan, YU Di, ZHANG Bing, et al. Relationship between BCR-ABLIS and prognosis and affecting factors for prognosis in CML patients treated with TKI for 12 months [J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2018, 26(5):1281-1287.
- [12] BACCARANI M, CORTES J, PANE F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(35): 6041-6051.
- [13] 王磊, 周枫叶, 姜春菲, 等. HPLC-MS / MS 法测定白血病患者血浆伊马替尼与达沙替尼浓度 [J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31 (1) : 128-131.
WANG Lei, ZHOU Fengye, JIANG Chunfei, et al. Determination of imatinib and dasatinib in leukemia patients plasma by HPLC-MS / MS [J]. *J Mod Lab Med*, 2016, 31(1):128-131.

收稿日期: 2019-10-11

修回日期: 2019-11-07