

· 临床论著 ·

肝病患者血清补体 C3 检测的临床意义

邱国华 高媛娇 申戈 路遥 张璐 王琳 李明慧 谢尧

【摘要】 目的 研究血清补体 C3 水平与不同类型肝病进程之间的关系。**方法** 检测 1060 例肝病患者血清补体 C3 浓度,按其病情分组,并进行组间比较。**结果** 急性肝炎组、慢性肝炎组、肝细胞癌组、肝硬化组和重型肝炎组,其补体 C3 水平依次降低。急性肝炎组补体 C3 水平在正常值范围内,重型肝炎组的补体 C3 水平最低。肝细胞癌组补体 C3 水平较肝硬化组增高。肝硬化及肝细胞癌合并自发性腹膜炎(SBP)的补体 C3 水平较未合并 SBP 组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清补体 C3 水平与肝病类型密切相关,可以预测疾病的预后,具有重要的临床意义。

【关键词】 补体 C3;肝硬化;肝炎,慢性;肝炎,急性;肝炎,重型;癌,肝细胞

Clinical significance of serum C3 level in patients with liver diseases QIU Guo-hua, GAO Yuan-jiao, SHEN Ge, LU Yao, ZHANG Lu, WANG Lin, LI Ming-hui, XIE Yao. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: QIU Guo-hua, Email: Qiuguohua@263.net

【Abstract】 Objective To investigate whether serum complement C3 concentrations have prognostic relevance for patients with different stages of liver diseases. **Methods** Total of 1060 cases were reviewed which were divided into different groups according to pathogenetic conditions (acute hepatitis, chronic hepatitis, severe hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma). Serum complement C3 concentrations were analysed and compared among each group, respectively. **Results** In acute hepatitis, chronic hepatitis, liver cirrhosis, HCC and severe hepatitis groups, the levels of serum complement C3 decreased in order. The level of complement C3 was within normal range in acute hepatitis group and the lowest in severe hepatitis group, which increased in HCC group compared with liver cirrhosis group. The levels of complement C3 in cirrhosis and HCC groups with spontaneous bacterial peritonitis (SBP) were lower than patients without SBP, and there were significant differences. **Conclusions** The level of serum complement C3 is an important index to evaluate the liver function of patients with liver diseases and is closely related to the type of liver diseases which could predict the prognosis of the diseases.

【Key words】 Complement C3; Liver cirrhosis; Hepatitis, chronic; Hepatitis, acute; Hepatitis, severe; Carcinoma, hepatocellular

免疫系统在肝病发病过程中发挥着重要作用。作为固有免疫重要组成部分的补体,广泛参与机体抗微生物防御反应以及免疫调节,也介导免疫病理的损伤性反应,是体内具有重要生物学作用的效应系统和效应放大系统^[1]。补体 C3 在补体激活中起着重要作用。现对不同类型肝病患者血清补体 C3 水平进行检测,以探讨其与疾病进程之间的关系,报道如下。

资料与方法

一、病例选择

本研究中病例均为 2008 ~ 2010 年本院门诊和

住院的肝炎患者,共 1060 例,临床病史、超声、生物化学检查、肝组织病理学检查均符合临床诊断标准。其中,急性肝炎 122 例,慢性肝炎 369 例,重型肝炎 23 例,肝硬化 379 例,肝癌 167 例。379 例肝硬化患者中有 253 例合并自发性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP), 167 例原发性肝细胞癌患者中有 100 例合并 SBP。研究对象的一般临床资料见表 1。

二、诊断标准

依据 2000 年西安全国第五次传染病寄生虫病学术会议所修订《病毒性肝炎防治方案》和《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》。自发性腹膜炎(SBP)诊断参照 1988 年我国腹水会议制定的《肝硬化腹水并发 SBP 诊断标准》及 2004 年美国肝病学会制定的《肝硬化腹水临床实践指南》标准。

表1 研究对象的一般临床资料

分组	男/女(例)	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
急性肝炎组	71/51	44 \pm 15
慢性肝炎组	233/136	40 \pm 14
重型肝炎组	17/6	46 \pm 16
肝硬化组	191/188	55 \pm 13
肝细胞癌组	139/28	56 \pm 11

三、检测方法与试剂

采用免疫散射比浊法对患者血清补体 C3 水平进行测定。空腹收集患者外周血 4 ml, 分离血清, 1 h 内完成上机检测。仪器为美国 Beckmancoulter 有限公司 IMMAGE 全自动特种蛋白分析仪, 试剂、定标液均购自该公司。先用定标液进行定标后, 每日检测室内质控, 确认在允许范围内时进行标本检测。

四、统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、不同类型肝病患者的血清补体 C3 的检测

不同类型肝病组补体 C3 检测结果显示, 与急性肝炎患者相比, 慢性肝炎、重型肝炎、肝硬化及肝细胞癌患者血清中补体 C3 水平均呈下降趋势, 其补体 C3 水平由高到低依次为急性肝炎组 > 慢性肝炎组 > 肝细胞癌组 > 肝硬化组 > 重型肝炎组, 单因素方差分析显示组间比较差异均具有统计学意义, 见表 2。

二、肝癌、肝硬化合并与不合并 SBP 患者补体 C3 的检测

无论是肝癌患者, 还是肝硬化患者, 合并腹腔感染组的补体 C3 水平均显著低于不合并腹腔感染组, 单因素方差分析显示组间比较差异具有统计学意义, 见表 3。

表3 肝细胞癌、肝硬化合并腹腔感染(SBP)与不合并 SBP 患者补体 C3 检测结果比较

组别	例数	补体 C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	P
肝硬化不合并 SBP	127	0.783 \pm 0.319	< 0.001 ^a
肝硬化合并 SBP	252	0.519 \pm 0.214	
肝细胞癌不合并 SBP	67	0.761 \pm 0.251	0.003 ^b
肝细胞癌合并 SBP	100	0.635 \pm 0.334	

注:^a: 肝硬化合并 SBP vs 肝硬化不合并 SBP; ^b: 肝细胞癌合并 SBP vs 肝细胞癌不合并 SBP

讨 论

补体系统是机体的一线防御, 介导多种细胞和体液免疫应答作用, 从而为后续的获得性免疫赢得时间。补体系统由 30 余种血清成分、表面调节因子和受体构成。补体与细菌、微生物、组织分解代谢产物和抗原-抗体复合物接触后, 补体系统被激活, 进而启动一系列的补体激活连锁反应。根据补体系统激活过程启动连锁反应的顺序, 可将其分为 3 条途径: 抗原-抗体复合物结合 C1q 启动激活的途径, 即经典途径; 由甘露醇-结合凝集素 (MBL) 与细菌结合启动补体激活的途径, 称为 MBL 途径; 由病原微生物等提供接触表面, 从补体 C3 开始激活的途径, 称为旁路途径。补体 C3 在这 3 种激活途径中起着核心作用, 并且还参与了血管形成、造血干细胞的迁移、组织再生及脂代谢等过程^[2]。

病理状态下, 补体 C3 是血清中含量最高的补体成分, 也是连接补体经典途径与旁路途径的枢纽, 其水平高低与总补体的含量相平行, 故通过补体 C3 的测定可反映血清总补体水平, 其水平也是衡量体液免疫的重要指标^[3-4]。

除 C1q、D 因子和备解素外, 几乎所有补体成分均来自于肝细胞。随着炎症的发生, 血清中补体成分增加, 提示补体蛋白属于急性时相蛋白, 补体合成是肝细胞对炎症介质的应答反应^[3]。

表2 不同类型肝病患者的补体 C3 水平比较

组别	例数	补体 C3 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	P				
			A	B	C	D	E
A 急性肝炎组	122	0.961 \pm 0.338	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
B 慢性肝炎组	369	0.856 \pm 0.259		—	< 0.001	< 0.001	< 0.001
C 重型肝炎组	23	0.356 \pm 0.194			—	< 0.001	< 0.001
D 肝硬化组	379	0.607 \pm 0.283				—	0.003
E 肝细胞癌组	167	0.686 \pm 0.309					—

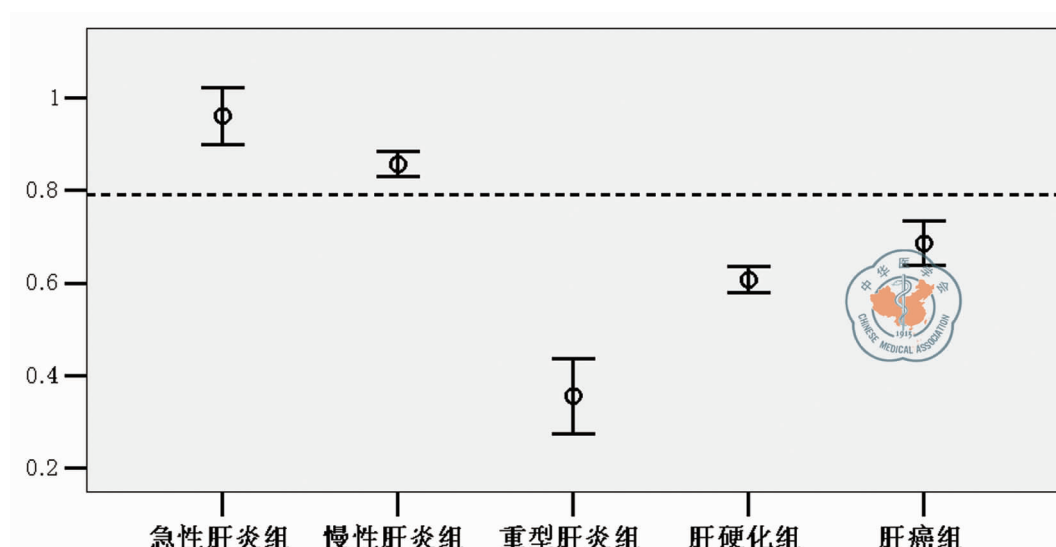


图 1 不同类型肝病补体 C3 水平

注:水平虚线为正常值下限

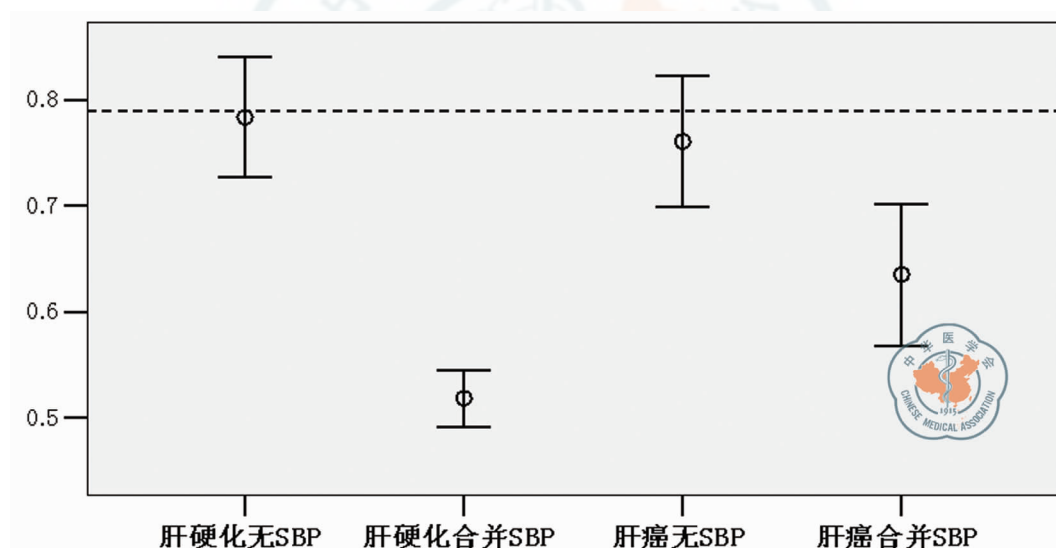


图 2 合并与不合并 SBP 的补体 C3 水平

注:水平虚线为正常值下限。肝硬化无 SBP 组和肝癌无 SBP 组间的补体 C3 水平差异无统计学意义 ($P = 0.576$);肝硬化合并 SBP 组和肝癌合并 SBP 组间的补体 C3 水平差异有高度统计学意义 ($P < 0.001$)

本研究中急性肝炎组补体 C3 水平较慢性肝炎组及肝硬化、肝细胞癌组高,且差异具有统计学意义。可能是由于急性肝炎患者肝细胞的损害较轻,肝细胞能够较迅速地合成补体 C3,在炎性介质 IL-6、IL-1、TNF- α 和 IFN- γ 的作用下,启动肝脏特异的转录因子导致补体合成。补体 C3 在重型肝炎组患者中水平最低,其原因可能是重型肝炎患者的肝细胞大量坏死,导致补体 C3 合成降低,进而使肝细胞再生减弱。Strey 等^[5]研究证实肝细胞再生过程中,补体 C3 或者 C5 缺乏导致肝细胞再生过程减弱。导致部分患者在肝切除术后诱发重型肝炎。补体 C3

及 C5 基因敲除的小鼠肝细胞再生明显受损,在修复补体 C3 和 C5 基因后,肝细胞再生恢复正常。

肝硬化组补体 C3 水平低于慢性肝炎组,慢性肝炎组低于急性肝炎组,可能原因有:肝细胞受损,合成功能下降;长期病程使患者营养不良等;消耗增多,机体免疫功能紊乱,体内形成大量免疫复合物,促进了补体激活。反复肝脏炎症致使肝硬化形成的过程中,补体是参与肝纤维化形成的一个重要因素。动物实验表明,在 CCL₄ 作用后,肝脏细胞、肝星状细胞表面存在的补体受体表达上调,补体与其受体结合后,导致肝硬化。但阻断补体 C5 受体,可以减缓

肝纤维化的进程。免疫组织化学和荧光共聚焦成像系统研究也证实了这一观点,当肝星状细胞出现补体受体高表达后,可直接分化为肌纤维母细胞。补体与其受体结合后,可促进前列腺素释放及纤连蛋白的表达,后者导致了肝纤维化的形成^[3]。

本研究选择原发性肝细胞癌患者,基本上肝癌均发生在肝硬化的基础上,前面所述肝硬化时补体水平较慢性肝炎明显下降,然而当肝硬化并发肝细胞癌时,患者的补体 C3 水平又明显回升,分析其原因,一方面可能与肿瘤导致机体产生炎性介质 IL-1、IL-6 和 TNF- α ,能诱导肝细胞或者肝癌细胞合成和分泌补体^[6]。另一方面,肿瘤细胞表达补体的抑制剂,从而抑制补体的激活,阻止了补体的级联放大效应和消耗,导致肿瘤对机体免疫监督的逃逸,促进了肿瘤的发生与进展^[7-8]。既往研究认为补体可以抑制肿瘤生长,但最近研究证实,补体在肿瘤的生长过程中具有双重作用^[9]。实际上补体系统是一类炎症反应必不可少的血清蛋白的集合,同时也参与机体对感染的天然免疫应答过程。C5a 同时是一种过敏毒素,由 C5 裂解形成。C5 裂解酶的成分包括 C3 的裂解产物 C3a。C5a 和 C3a 都是趋化因子和促炎介质。在流行病学和实验数据对慢性炎症与肿瘤发病及进展联系的基础上,Markiewski 等^[10]假设补体的炎症效应实际上可能保护了既有的肿瘤并促进其生长。通过建立子宫颈癌小鼠模型以及多种补体成分缺陷的基因敲除小鼠模型,其证明了这一假设,表明 C5a 在肿瘤脉管系统的沉积能吸引表达 C5a 受体的髓源抑制细胞,并通过促进其产物活性氧簇、活性氮簇以及精氨酸来加强这些细胞的活力,这符合髓源抑制细胞介导的免疫抑制作用。此外,一种多肽 C5a 受体拮抗剂可加强 CD8⁺ T 淋巴细胞的抗肿瘤效应^[11]。

本研究发现,肝硬化及肝细胞癌未合并腹腔感染的患者较合并感染者的补体 C3 水平显著下降。其原因可能是由于补体 C3 缺乏,导致体液免疫功能障碍,进而影响细胞免疫功能,导致细菌感染发生。另一方面由于细菌侵入,脂多糖等激活补体系统导致补体大量消耗。但在临床观察中,有患者确实为肝硬化合并腹水、腹腔感染,但是补体水平并不低。在人类和微生物的长期对抗中,微生物形成了补体

逃逸机制,可以分泌蛋白酶,补体激活抑制成分等,阻碍补体激活或最终膜攻击物形成,导致免疫功能缺陷和感染发生。更有甚者,微生物可以借助与补体结合而感染细胞,影响细胞功能。

总之,在肝脏的免疫系统中,补体在其中发挥的作用尚未明确。对于疾病的各个阶段,补体的功能变化也尚不清楚,多数均为动物实验或体外研究。如能明确补体在肝脏疾病各个阶段发生中的作用,对于指导发现肝脏疾病新的诊疗手段有重要意义。

参 考 文 献

- 1 Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, et al. Reference distributions for complement proteins C3 and C4 a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin Lab Anal*, 2004,18(1):1-8.
- 2 Sahu A, Lambris JD. Structure and biology of complement protein C3, a connecting link between innate and acquired immunity. *Immunol Rev*, 2001,180:35-48.
- 3 Qin X, Gao B. The complement system in liver diseases. *Cell Mol Immunol*, 2006,3(5):333-340.
- 4 Baumann M, Witzke O, Canbay A, et al. Serum C3 complement concentrations correlate with liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, 2004,51(59):1451-1453.
- 5 Strey CW, Markiewski M, Mastellos D, et al. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J Exp Med*, 2003,198(6):913-923.
- 6 Kanmura S, Uto H, Sato Y, et al. The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 2010,45(4):459-467.
- 7 Mantovani A, Romero P, Palucka AK, et al. Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet*, 2008,371(9614):771-783.
- 8 林治华, 万瑾, 谢伟, 等. 补体系统与肿瘤免疫. 重庆理工大学学报(自然科学版), 2010,24(5):33-36.
- 9 Macor P, Tedesco F. Complement as effector system in cancer immunotherapy. *Immunol Lett*, 2007,111(1):6-13.
- 10 Markiewski MM, DeAngelis RA, Strey CW, et al. The regulation of liver cell survival by complement. *J Immunol*, 2009,182(9):5412-5418.
- 11 Kim AH, Dimitriou ID, Holland MC, et al. Complement C5a receptor is essential for the optimal generation of antiviral CD8⁺ T cell responses. *J Immunol*, 2004,173(4):2524-2529.

(收稿日期:2011-10-30)

(本文编辑:孙荣华)