

血清补体 C3、C4 水平与视神经炎的相关性分析

邵明希,李樱珠,滕济森,李圣杰,曹文俊

引用:邵明希,李樱珠,滕济森,等.血清补体 C3、C4 水平与视神经炎的相关性分析.国际眼科杂志 2019;19(6):1075-1078

基金项目:上海市青年科技英才扬帆计划(No.18YF1403500);上海市卫生和计划生育委员会青年项目(No.20174Y0169);上海市卫生和计划生育委员会面上项目(No.201840050)

作者单位:(200031)中国上海市,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院检验科

作者简介:邵明希,毕业于上海交通大学,本科,主管技师,研究方向:临床生化检验与眼科疾病的相关性。

通讯作者:曹文俊,毕业于上海交通大学,医学博士,主任技师,研究方向:临床检验诊断与眼科疾病的相关性.wgkjk@aliyun.com;李圣杰,毕业于复旦大学,医学硕士,技师,研究方向:临床生化检验诊断与眼科疾病的相关性.lishengjie6363020@163.com

收稿日期:2019-01-25 修回日期:2019-04-25

摘要

目的:探讨外周血血清补体 C3、C4 水平与视神经炎的相关性。

方法:病例对照研究设计。收集 2018-01/08 在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院确诊为视神经炎的患者 137 例作为研究组,同时收集体检中心健康者 147 例作为对照组。采用罗氏全自动生化分析仪测定两组血清补体 C3、C4 水平。对两组外周血血清补体 C3、C4 水平进行单因素、多因素 Logistic 回归分析,并采用受试者工作特性(ROC)曲线探讨外周血补体 C3、C4 水平对视神经炎的诊断价值。

结果:研究组血清补体 C3 水平($96.17 \pm 17.93 \text{mg/dL}$)、C4 水平($22.41 \pm 7.53 \text{mg/dL}$)均显著低于对照组水平(108.85 ± 15.94 , $24.55 \pm 6.37 \text{mg/dL}$) ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现:补体 C3 水平下降($OR = 1.048$, $P < 0.001$, $95\% CI: 1.031 \sim 1.065$),补体 C4 水平下降($OR = 1.045$, $P = 0.014$, $95\% CI: 1.009 \sim 1.083$)为视神经炎发病的危险因素。

结论:视神经炎患者外周血血清补体 C3 和 C4 水平相比对照组均显著降低,外周血补体 C3 和 C4 水平下降可能为视神经炎发病的独立危险因素。

关键词:视神经炎;补体 C3;补体 C4;危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.42

Analysis on the correlation between complement C3 and C4 with optic neuritis

Ming-Xi Shao, Ying-Zhu Li, Ji-Sen Teng, Sheng-Jie Li, Wen-Jun Cao

Foundation items: Shanghai Sailing Program (No.18YF1403500); Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (No.

20174Y0169); Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (No.201840050)

Department of Clinical Laboratory, Eye-Ear Nose Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Wen - Jun Cao. Department of Clinical Laboratory, Eye - Ear Nose Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China. wgkjk@aliyun.com; Sheng - Jie Li. Department of Clinical Laboratory, Eye-Ear Nose Throat Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China. lishengjie6363020@163.com

Received:2019-01-25 Accepted:2019-04-25

Abstract

• AIM: To explore the association between serum complement C3 and C4 with optic neuritis.

• METHODS: Case-control study design. Optic neuritis subjects ($n = 137$) and control subjects ($n = 147$) who attended the Eye-ENT Hospital of Fudan University from January to August 2018 were recruited. The levels of serum complement C3 and C4 was detected by Roche automatic biochemical analyzer. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were performed to compare the level of serum complement C3 and C4 between optic neuritis group and control group. ROC analysis was performed to analysis the diagnosis value of C3 and C4 to distinguish optic neuritis patients.

• RESULTS: The levels of serum complement C3 and C4 was significant lower ($P < 0.05$) in optic neuritis group ($96.17 \pm 17.93 \text{mg/dL}$), ($22.41 \pm 7.53 \text{mg/dL}$) compared with control group ($108.85 \pm 15.94 \text{mg/dL}$), ($24.55 \pm 6.37 \text{mg/dL}$). Multivariate logistic regression analysis shown that decreased level of complement C3 ($OR = 1.048$, $P < 0.001$, $95\% CI: 1.031-1.065$) and C4 ($OR = 1.045$, $P = 0.014$, $95\% CI: 1.009-1.083$) was a risk factor for optic neuritis.

• CONCLUSION: The levels of serum complement C3 and C4 was decreased which suggested that the decreased level of complement C3 and C4 was risk factor for optic neuritis.

• KEYWORDS: optic neuritis; complement C3; complement C4; risk factor

Citation: Shao MX, Li YZ, Teng JS, et al. Analysis on the correlation between complement C3 and C4 with optic neuritis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(6):1075-1078

0 引言

视神经炎(optic neuritis, ON)是一种可导致视力急剧下降的视神经的炎性脱髓鞘性疾病,是中青年人最易患的一种致盲性视神经疾病。全球单侧 ON 的年发病率为

表1 两组亚组补体 C3、C4 水平分析

($\bar{x} \pm s$, mg/dL)

组别	男性亚组					
	C3	C3(<40岁)	C3(≥40岁)	C4	C4(<40岁)	C4(≥40岁)
ON组	96.98±18.03	95.94±19.90	99.62±12.35	24.08±7.61	23.53±7.45	25.49±8.16
对照组	111.11±15.71	112.35±17.91	109.20±11.62	24.91±5.95	24.73±4.89	25.19±7.39
<i>t</i>	4.323	3.632	2.343	0.631	0.805	0.113
<i>P</i>	<0.001	0.001	0.025	0.529	0.424	0.911

组别	女性亚组					
	C3	C3(<40岁)	C3(≥40岁)	C4	C4(<40岁)	C4(≥40岁)
ON组	95.76±17.97	94.33±19.09	97.28±16.76	21.57±7.38	21.81±7.17	21.31±7.68
对照组	107.24±16.00	105.92±16.21	109.59±15.59	24.29±6.67	24.00±6.28	24.79±7.38
<i>t</i>	4.482	3.315	3.221	2.566	1.644	1.967
<i>P</i>	<0.001	0.001	0.002	0.011	0.103	0.053

注:对照组:正常体检者。

(0.94~2.18)/100000^[1-3]。80%患者视力严重下降,60%患者在首次发病后7.7a内单眼或双眼视力丧失^[4]。ON发病年龄较轻,易致盲、严重影响患者的日常生活质量,给患者以及社会都造成了极大的负担。ON可以孤立存在,也可以作为视神经脊髓炎的首发症状。ON是原发于视神经的炎症性病变,它可能与一系列自身免疫异常有关,有研究表明^[5],中枢神经系统脱髓鞘疾病(包括ON)与EB病毒感染、感染后及HLA-DRB密切相关。而补体系统是免疫系统的重要组成部分,是身体免疫系统调控的重要环节,对身体的免疫系统发挥着重要的作用^[6]。补体C3处于补体三条激活途径的枢纽关键位置,同时是补体系统中含量最多的成分。本研究查阅相关文献,未发现外周血补体水平变化与ON的相关性研究。因此本研究采用病例对照研究方法,首次探讨外周血血清补体C3、C4水平与ON发生发展的相关性,为临床诊断、治疗及预防提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2018-01/08于复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科就诊并确诊为ON的患者,所有患者都经过详细眼科检查,按照视神经炎诊断和治疗专家共识(2014)诊断为ON患者^[7]。ON排除标准:(1)患有ON以外的其他眼部炎症疾病;(2)眼部感染性疾病;(3)有眼外伤史,其它可导致视力下降的眼病(眼结节病、视网膜病变等)及有过眼部手术者;(4)排除全身免疫系统疾病(肿瘤、多发性硬化症、肝肾功能不全等)。对照组入选标准:(1)正常体检人群;(2)排除合并可导致视力下降的眼病及其他眼科炎症疾病;(3)排除合并全身免疫功能不全,良性、恶性肿瘤等严重的全身免疫性系统疾病。本研究经复旦大学附属眼耳鼻喉科医院伦理委员会审批,且所有入组对象均签署知情同意书。

1.2 方法

详细查询已诊断为ON患者的病史,采集其年龄、性别等资料。外周血补体C3、C4水平检测采用静脉血,3000r/min×10min离心分离血清以待检测。采用罗氏cobas C702全自动生化仪对血清补体C3、C4水平进行检测,其定标液及试剂均为罗氏原装配套试剂,质控液使用罗氏仪器原装配套的质控品。

统计学分析:数据复核后录入Excel2010数据库,采用SPSS21.0软件包进行数据处理。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间分类变量比较采用四格表 χ^2 检验,两组间连续变量比较采用独立样本*t*检验,然后对有显著差异的变量进行多因素Logistic回归分析。应用受试者工作特性曲线(ROC)分析与ON的敏感性 & 特异性。*P*<0.05认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料

本研究共纳入ON患者137例,其中男46例,女91例;对照组147例,其中男61例,女86例,两组比较差异无统计学意义(*P*=0.169)。ON组平均年龄39.18±12.33岁,对照组平均年龄37.56±11.95岁,两组比较差异无统计学意义(*t*=1.122,*P*=0.169)。ON组血清补体C3水平(96.17±17.93mg/dL)显著低于对照组水平(108.85±15.94mg/dL),差异有统计学意义(*t*=6.282,*P*<0.001)。ON组血清C4水平(22.41±7.53mg/dL)显著低于对照组水平(24.55±6.37mg/dL),差异有统计学意义(*t*=2.569,*P*=0.011)。

2.2 亚组分析

男性ON组血清补体C3水平(96.98±18.03mg/dL)显著低于男性对照组水平(111.11±15.71mg/dL),差异具有统计学意义(*t*=4.323,*P*<0.001);其中男性年龄<40岁组与≥40岁组的血清C3水平都显著低于对照组C3水平,差异均具有统计学意义(*t*=3.632,*P*=0.001;*t*=2.343,*P*=0.025)。女性ON组血清补体C3水平(95.76±17.97mg/dL)显著低于女性对照组水平(107.24±16.00mg/dL),差异具有统计学意义(*t*=4.482,*P*<0.001);女性年龄<40岁组与年龄≥40岁组的血清C3水平都显著低于对照组水平,差异均有统计学意义(*t*=3.315,*P*=0.001;*t*=3.221,*P*=0.002);女性ON组血清补体C4水平(21.57±7.38mg/dL)显著低于女性对照组水平C4水平(24.29±6.67mg/dL),差异具有统计学意义(*t*=2.566,*P*=0.011),见表1。

2.3 Logistic多因素回归分析

Logistic多因素回归分析时,纳入全部的因素,通过校正性别(男=1,女=2)和年龄,对补体C3和C4水平进行多因素Logistic回归分析,发现血清补体C3和C4水平下降为ON发病的危险因素。

表2 补体 C3、C4 水平与 ON 的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	标准误差	Walds	P	OR(95% CI)
年龄	-0.018	0.01	2.994	0.084	0.982(0.962~1.002)
性别	-0.233	0.264	0.777	0.378	0.792(0.472~1.330)
C3	0.047	0.008	30.98	<0.001	1.048(1.031~1.065)
C4	0.044	0.018	6.097	0.014	1.045(1.009~1.083)

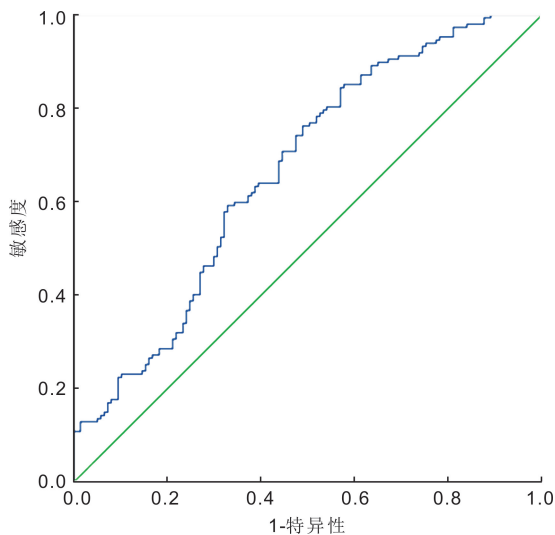


图1 受试者工作特性(ROC)曲线。

外周血补体 C3、C4 降低患者 ON 的可能性是未降低者的 1.048 倍及 1.045 倍($P < 0.05$),见表 2。

2.4 受试者工作特性曲线 受试者工作特性(ROC)诊断曲线显示,血清补体 C3 水平鉴别 ON 最佳诊断值为 92.295,最大曲线下面积为 0.665($P < 0.001$, 95% CI: 0.602~0.728),敏感性为 84.4%,特异性为 56.9%,见图 1。

3 讨论

ON 的病因比较复杂,在临床上大多数病例无法查明具体的病因,近年来病毒感染导致 ON 的报道多见^[8-9]。本研究结果显示血清补体 C3、C4 水平在 ON 患者中显著下降,表明血清补体 C3、C4 水平下降可能是 ON 发生发展的危险因素。血清补体系统在不同激活物的刺激作用下,其识别蛋白可分别由经典途径、凝集素途径、旁途径激活三种途径激活。补体系统是连接适应性自身免疫与固有免疫的桥梁,起到免疫效应与放大的作用。补体系统是机体适应性免疫和固有免疫的效应机制^[10]。同时补体 C3、C4 在感染免疫细胞与促进病毒黏膜侵入和传播等方面起到重要作用^[11]。

近年来的相关研究表明病毒感染、自身免疫反应在 ON 的发病中发挥重要作用^[8-9]。蔡莉等^[12]对确诊为 ON 98 例 170 眼的病例进行研究,发现 ON 患者病毒抗体检测阳性率 65.8%(单纯疱疹病毒 I、II 型、巨细胞病毒、风疹病毒、带状疱疹病毒抗体检测),81.3%免疫球蛋白升高(免疫球蛋白、补体、自身抗体、抗“O”、类风湿因子),77.8%补体(CH50,B 因子)降低。刘子豪等^[13]研究表明,自身免疫反应是 ON 发生发展的重要危险因素,其中血清抗 AQP4 抗体、抗核抗体谱、抗可提取性核抗原抗体谱、抗

心磷脂抗体谱等异常多见,且免疫指标数量异常越多,ON 发生率越高。Sun 等^[14]研究发现,血清 AQP4 和选择性细胞因子与 ON 发病机制有关,为 ON 患者未来的临床诊断提供了潜在的生物标志物。

此外,其他研究表明补体的异常与多种眼部视神经疾病具有相关性。Li 等^[15]的研究显示,老年女性原发性闭角型青光眼中外周血补体 C3 水平下降,并且与疾病的严重程度呈正相关,提示补体 C3 可能参与老年女性原发性闭角型青光眼的发生发展。Lidia 等进行的细胞毒性研究证实,在激活的补体参与下,ON 患者的血清中检测到乳酸脱氢酶的升高,进一步证实了 NMO-IgG 与激活的补体共同作用产生了星形胶质细胞的毒性作用,而星形胶质细胞的毒性是诱发神经炎症和脱髓鞘过程的重要机制^[16]。此外,有研究发现在 ON 病变形成的过程中,补体旁途径的激活在病变的形成过程中也起到了一定作用^[17]。本研究结果显示,ON 组血清补体 C3、C4 水平显著低于对照组水平。

本研究查阅相关文献,未发现外周血补体水平变化与 ON 的相关性研究。ON 组血清补体 C3、C4 水平下降的原因可能为:(1)ON 患者病毒感染阳性率较高,病毒感染引起补体系统的激活及消耗,从而加剧视神经的损伤;(2)ON 患者可能存在补体 C3、C4 基因突变,从而导致外周血清水平的变化,该猜想有待进一步证实;(3)研究表明补体 C3 水平下降可能使患者更易发生感染,感染进一步引起补体系统的激活,从而形成恶性循环^[18]。补体系统参与 ON 视神经损伤的具体机制有待进一步研究。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析,发现血清补体 C3、C4 为 ON 发病的危险因素。外周血补体 C3、C4 降低者患 ON 的可能性是未有以上危险因素者的 1.048 倍及 1.045 倍。本研究提示血清补体 C3、C4 可能参与 ON 的发病。

综上所述,本研究发现 ON 患者外周血补体 C3、C4 水平显著下降,进一步研究分析发现补体 C3、C4 水平下降可能是 ON 的危险因素。因此,表明补体系统激活可能参与了 ON 的发病。本研究首次探讨了血清补体 C3、C4 水平与 ON 之间的相关性,但本研究并未深入研究其具体发生机制且样本量相对较小。因此,前瞻性、大样本、多中心的深入性相关研究亟待开展。

参考文献

- 1 Wikström J. The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* 1975;52(3):196-206
- 2 Loncarek K, Brajac I, Petricek I, et al. Epidemiology of monosymptomatic optic neuritis in Rijeka County, Croatia: meteorological aspects. *Coll Antropol* 2005;29(1):309-313
- 3 Taylor BV, Lucas RM, Dear K, et al. Latitudinal variation in incidence

- and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler* 2010;16(4):398-405
- 4 Morrow MJ, Wingerchuk D. Neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol* 2012;32(2):154-166
- 5 Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology* 2011;77(4):371-379
- 6 Skattum L, Van deuren M, Vander P, et al. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 2011;48(14):1643-1655
- 7 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014). *中华眼科杂志* 2014;50(6):459-462
- 8 Singh M, Khan RS, Dine K, et al. Intracranial Inoculation Is More Potent Than Intranasal Inoculation for Inducing Optic Neuritis in the Mouse Hepatitis Virus-Induced Model of Multiple Sclerosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;4(8):311
- 9 Curras-Martin D, Campbell N, Haroon A, et al. Recurrent optic neuritis as the only manifestation of chronic hepatitis B virus flare: a case report. *J Med Case Rep* 2018;12(1):316
- 10 李圣杰, 张爱平, 曹文俊. 补体缺陷及其疾病. *检验医学* 2015;30(2):195-199
- 11 李鑫鑫, 徐元勇. 补体 C3 促进 HIV-1 感染的作用. *生物技术通讯* 2015;26(1):124-126
- 12 蔡莉, 王雨生, 胡丹, 等. 视神经炎 98 例病因学临床分析. *国际眼科杂志* 2007;7(3):734-735
- 13 刘子豪, 姜兆财, 李红阳, 等. 双眼同时发病的视神经炎患者的临床表现、免疫学指标及转归. *眼科新进展* 2014;34(1):41-43
- 14 Sun L, Weng H, Li Z. Elevation of AQP4 and selective cytokines in experimental autoimmune encephalitis mice provides some potential biomarkers in optic neuritis and demyelinating diseases. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(12):15749-15758
- 15 Li SJ, Chen YH, Shao MX, et al. Association of Plasma Complement C3 Levels With Primary Angle-Closure Glaucoma in Older Women. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:682-689
- 16 Sabater L, Giralt A, Boronat A, et al. Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) to astrocytes: An *in vitro* study. *J Neuroimmunol* 2009;215(1-2):31-35
- 17 Wallis R, Mitchell DA, Schmid R, et al. Paths reunited: Initiation of the classical and lectin pathways of complement activation. *Immunobiology* 2010;215(1):1-11
- 18 Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:740-780