

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181505

云南省文山州银屑病患者血清 C₃ 水平与代谢综合征相关性分析

杜娟^{1△}, 陈荪奕^{1△}, 杨夏雨², 谭代花², 杨依依², 张茜³, 陆小年^{1*}, 龙恒^{2*}

1. 复旦大学附属华山医院皮肤科, 上海 200040
2. 文山壮族苗族自治州皮肤病防治所, 文山壮族苗族自治州 663099
3. 文山壮族苗族自治州中医医院, 文山壮族苗族自治州 663099

[摘要] **目的:**探讨云南省文山州银屑病患者血清补体 C₃ 与代谢综合征(MS)间的相关性。**方法:**选取云南省文山州 728 例银屑病患者(银屑病组)及 756 名体检者(健康对照组),比较银屑病患者与健康对照组 MS 发生率及补体 C₃ 水平,进一步对银屑病合并和不合并 MS 患者的临床资料、补体 C₃ 水平进行比较,分析影响合并 MS 的银屑病患者补体 C₃ 水平的相关因素。**结果:**银屑病组患者高血糖及血脂异常发生率均高于健康对照组($P<0.05$),MS 发生率高于健康对照组($P=0.003$)。饮酒是云南省文山州银屑病患者合并 MS 的高危因素($P=0.013$)。与不合并 MS 的银屑病患者相比,合并 MS 的银屑病患者血清补体 C₃ 更高($P=0.015$),且 C₃ 与体质指数(BMI)、银屑病面积和严重程度指数(PASI)正相关($P<0.05$),与寻常型和关节病型银屑病相关($P<0.05$)。**结论:**云南省文山州银屑病患者更易发生 MS;血清补体 C₃ 水平与 MS 的发生相关,且与银屑病病情严重程度相关,在寻常型和关节病型银屑病患者中尤其较高。

[关键词] 补体 C₃;银屑病;代谢综合征

[中图分类号] R 758.63 **[文献标志码]** A

Association between serum complement 3 and metabolic syndrome in psoriasis patients from Wenshan County of Yunnan Province

DU Juan^{1△}, CHEN Sun-yi^{1△}, YANG Xia-yu², TAN Dai-hua², YANG Yi-yi², ZHANG Qian³, LU Xiao-nian^{1*}, LONG Heng^{2*}

1. Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China
2. Wenshan Institute of Dermatology, Wenshan Zhuang and Miao Autonomous Prefecture 663099, Yunnan, China
3. Wenshan Institute of Traditional Chinese Medicine, Wenshan Zhuang and Miao Autonomous Prefecture 663099, Yunnan, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between serum complement 3 (C₃) and metabolic syndrome (MS) in psoriasis patients from Wenshan County of Yunnan Province. **Methods:** A total of seven hundred and twenty eight psoriasis patients (psoriasis group) and seven hundred and fifty six healthy controls (healthy group) were enrolled from Wenshan County of Yunnan Province. The incidence of MS and C₃ level were compared between the two groups. The clinical features and C₃ level of psoriasis patients with and without MS were also compared. The related factors of C₃ level in psoriasis patients combined with MS were analyzed. **Results:** The incidences of high fast blood glucose and lipid disorder in the psoriasis group were higher than those in the control group ($P<0.05$). And the incidence of MS was higher in the psoriasis group than that in the control group ($P=0.003$). Drinking was a risk factor for comorbidity of psoriasis and MS in patients from Yunnan Wenshan ($P=0.013$). The serum C₃ level of psoriasis patients combined with MS was statistically higher than that in patients without MS ($P=0.015$). And C₃ level was positively correlated with body mass index (BMI), psoriasis area and severity index ($P<0.05$). And there were significant correlations between C₃ level and psoriasis vulgaris and psoriasis arthropathica ($P<0.05$). **Conclusions:** In Wenshan County of Yunnan Province, psoriasis patients are more likely to have MS. C₃ level is significantly correlated with MS and the severity of psoriasis, especially high in patients with psoriasis vulgaris or arthropathica.

[收稿日期] 2018-12-31 **[接受日期]** 2019-03-19

[基金项目] 国家自然科学基金(81673081). Supported by National Natural Science Foundation of China (81673081).

[作者简介] 杜娟, 博士, 主治医师. E-mail: hsyyluzh@163.com

陈荪奕, 博士, 住院医师. E-mail: csyysc28@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-52887783; E-mail: dj2882@126.com, Tel: 0876-2188152; E-mail: dendritic_jj@163.com

[Key Words] complement 3; psoriasis; metabolic syndrome

银屑病是一种由多基因遗传决定的、多环境因素刺激诱导的以 T 辅助细胞 1(Th1)和 Th17 免疫异常为主的慢性炎症性增生性皮肤病^[1-2]。代谢综合征(MS)是一组以肥胖、高血压、血脂紊乱及糖代谢异常等多种代谢危险因素在个体聚集为特征的临床症候群^[1]。以 Th1 的失调和激活为主的 Th1 通路导致肥胖和胰岛素抵抗,从而增加了 MS 患者罹患心血管疾病的风险^[3-4]。银屑病患者可能较健康人更易合并 MS^[5]。

血清补体 C₃ 是一种炎性因子,被认为是评价代谢和心血管疾病的一项独立指标。因此,本研究对云南省文山州汉族和少数民族银屑病患者血清补体 C₃ 水平及血压、血糖和血脂各项指标进行了调查,并探讨血清补体 C₃ 水平在云南省文山州银屑病患者代谢紊乱诊治中的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择云南省文山州皮肤病防治所 2014 年 10 月至 2018 年 10 月皮肤科门诊及住院患者。根据临床银屑病诊疗规范确诊寻常型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、关节病型银屑病及混合型银屑病 728 例(银屑病组),其中 224 例为门诊患者,504 例为住院患者。排除 1 个月内接受维甲酸、激素、抗生素、免疫抑制剂或生物制剂等系统性治疗的患者。以同期在云南省文山州中医医院健康体检者 756 名作为健康对照组,排除有银屑病或银屑病家族史,排除外伤史、肝肾疾病、感染性疾病者。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标及方法 记录研究对象的基本情况、饮酒史、吸烟史、皮肤损害情况、血清补体 C₃ 等临床资料,比较两组体质指数(body mass index, BMI)、血糖、血压、血脂以及补体 C₃ 水平。将银屑病组患者按是否合并 MS 进一步分组,分析两亚组的基本情况、饮酒史、吸烟史、补体 C₃ 水平。

饮酒(既往摄入乙醇的频率):从不摄入或平均每周 1 次及以下定义为无饮酒史。吸烟(既往吸烟的频率及支数):平均每日吸烟 1 支,且烟龄 1 年以上或戒烟时间≤6 个月,定义为有吸烟史;戒烟时间>6 个月定义为无吸烟史。采用 RGZ-120 型身高体重质量秤(江苏苏宏医疗器械有限公司)测量研

究对象的身高和体质量。采用台式血压计(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司)测量血压(BP)。患者空腹 8 h 后,采集前臂静脉血 5 mL 送检,AU480 全自动生化分析仪(贝克曼库尔特株式会社)检测空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清补体 C₃ 水平。根据银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分评价银屑病严重程度。

1.3 MS 诊断标准 根据 2004 年中国糖尿病协会提出的更适合中国人群的 MS 诊断标准,具备以下 4 项中的 3 项或 4 项均具备者诊断为 MS。(1)超重或肥胖: BMI≥25.0 kg/m²; (2)高血糖: FBG≥6.1 mmol/L 和(或)接受糖尿病治疗; (3)高血压: BP≥140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)接受高血压治疗; (4)血脂异常: 空腹血 TG≥1.7 mmol/L 和(或)空腹血 HDL-C<0.9 mmol/L(男性)或 HDL-C<1.0 mmol/L(女性)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料采用卡方检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布和非正态分布时分别采用 *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验。相关因素采用直线回归和 logistic 线性回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者一般情况 银屑病组患者中,男性 404 例、女性 324 例,年龄 14~80 岁,平均(38.98±17.35)岁;少数民族 435 例,汉族 293 例。健康对照组男性 397 例、女性 359 例,年龄 12~83 岁,平均(39.93±15.67)岁;少数民族 438 例,汉族 318 例。

2.2 银屑病组与健康对照组代谢情况及 C₃ 水平比较

2.2.1 两组代谢指标及 C₃ 水平比较 结果(表 1)表明:银屑病组 BMI、收缩压、FBG、TG 高于健康对照组($P<0.05$),HDL-C 水平低于健康对照组($P<0.05$)。两组舒张压和 C₃ 水平差异无统计学意义。

2.2.2 两组 MS 及组分发生率比较 结果(表 2)表明:银屑病组高血糖及血脂异常的发生率高于健康对照组($P<0.05$),且 MS 发生率高于健康对照组($P=0.003$)。

2.3 银屑病合并 MS 相关因素分析 将银屑病患者根据是否合并 MS 进行亚组分析,结果(表 3)表

明:银屑病患者合并MS组饮酒者比例、C₃水平较不合并组高($P<0.05$);两亚组民族分布、吸烟比例差异无统计学意义。

表1 两组相关代谢指标及C₃水平比较

指标	银屑病组 (n=728)	健康对照组 (n=756)	P值
BMI/(kg·m ⁻²)	24.21±4.02	23.56±3.87	0.035
FBG cB/(mmol·L ⁻¹)	5.53±0.97	5.29±1.00	0.041
SBP p/mmHg	121.80±19.31	118.32±15.46	<0.010
DBP p/mmHg	73.29±5.76	72.95±6.12	0.120
TG cB/(mmol·L ⁻¹)	1.74±1.33	1.19±0.97	0.023
HDL-C cB/(mmol·L ⁻¹)	1.29±0.43	1.41±0.51	0.016
C ₃ ρB/(g·L ⁻¹)	1.45±0.51	1.39±0.29	0.307

BMI:体质指数; FBG:空腹血糖; SBP:收缩压; DBP:舒张压; TG:三酰甘油; HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

表2 两组MS及各组分发生率比较

指标	银屑病 (n=728)	健康对照组 (n=756)	P值	OR	95%CI
超重或肥胖	316(43.4)	292(38.6)	0.061	1.219	0.991~1.499
高血糖	97(13.3)	69(9.1)	0.010	1.531	1.104~2.123
高血压	183(25.1)	169(22.4)	0.208	1.166	0.918~1.482
血脂异常	507(69.6)	238(31.5)	0.000	4.993	4.006~6.223
MS	102(14.0)	69(9.1)	0.003	1.622	1.173~2.243

MS:代谢综合征; OR:比值比

表3 合并与不合并MS银屑病患者一般情况比较

指标	合并M (n=102)	不合并MS (n=626)	P值
民族(少数民族/汉族)	65/37	370/256	0.378
饮酒(是/否)	73/29	367/259	0.013
吸烟(是/否)	68/34	401/225	0.610
C ₃ ρB/(g·L ⁻¹)	1.79±0.54	1.03±0.48	0.015

2.4 合并MS的银屑病患者血清补体C₃水平的影响因素分析 结果(表4)表明:云南省文山州合并MS银屑病患者补体C₃水平与BMI、PASI正相关($P<0.05$),且与寻常型银屑病和关节病型银屑病相关($P<0.05$),而与民族、红皮病型银屑病、脓疱型银屑病、混合型银屑病无明显相关性。

表4 合并MS银屑病患者补体C₃水平相关因素分析

相关因素	C ₃	
	r值	P值
民族	-0.07	0.63
BMI	0.39	0.03
PASI	0.25	0.01
寻常型银屑病	-0.12	0.04
关节病型银屑病	0.16	0.01
红皮病型银屑病	0.01	0.57
脓疱型银屑病	0.09	0.23
混合型银屑病	-0.20	0.51

BMI:体质指数; PASI:银屑病面积和严重程度指数

3 讨论

银屑病发病率在欧美国家为2%~3%,而在我国1984年报告发病率为0.12%,2008年上升为0.47%(六省市),因缺少行之有效的治疗方法,已逐渐成为全球关注的健康问题^[6]。国内外大量研究^[7-9]发现,银屑病患者MS的患病率较高,且重型患者MS发病率高。本研究结果还表明,银屑病患者BMI、收缩压、FBG以及TG水平均较健康对照组高。银屑病和MS的相关性可能与两者存在共同的潜在发病机制有关:一方面两者有重叠的炎症反应通路;另一方面两者有共同的遗传易感倾向^[10]。

血清补体C₃是急性反应蛋白中的一种,是补体通路的重要组成部分。Acevedo等^[11]报道,银屑病患者C₃水平较健康人高29%。Rocha-Pereira等^[12]发现,银屑病患者疾病的严重程度与炎症反应增强和中性粒细胞激活及两者抑制剂失衡相关,而C₃作为炎症标志物随着病情加重而升高。Reindl等^[13]对银屑病及关节型银屑病患者蛋白质组学的研究得出相似结果。另一项针对人银屑病表皮蛋白质组学分析^[14]显示,S100A8/A9和C₃在银屑病皮肤损害处特异性上调。研究^[15]在皮肤炎症鼠模型中发现,S100A9作为一个染色质成分,通过与C₃起始段的上游区域连接调控C₃的表达,一旦S100A9基因被敲除,C₃的表达也明显下调;而C₃不依赖于S100A8/A9,其还可以通过肿瘤坏死因子-α(TNF-α)上调炎症前细胞因子,从而导致皮肤慢性炎症。然而,本研究未发现银屑病患者血清补体C₃较健康对照升高,可能与银屑病患者入选标准及疾病分层不同相关,且本研究人群具有饮酒等生活习惯。

血清补体C₃与MS亦密切相关。日本一项^[16]研究发现,患者合并MS组分越多,其补体C₃水平越高;ΔC₃(后1次值减去第1次C₃值)与ΔHOMA-IR(胰岛素抵抗指数;为后1次值减去前1次值)显著正相关,提示C₃可作为MS伴胰岛素抵抗的生物学标志。国内多项研究分析了血清补体C₃与银屑病合并MS的关系。孙祖凤等^[17]在63例寻常型银屑病患者及30名健康对照者中发现,超重或肥胖的银屑病患者C₃升高更显著,胰岛素抵抗更明显,更易合并MS。Ursini等^[18]认为,补体C₃能作为银屑病型关节炎患者胰岛素抵抗的标志物。

Torres 等^[19]则发现,银屑病患者 C_3 水平与内脏脂肪、胰岛素抵抗、MS 以及氧化型低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL-C)均相关。本研究中合并 MS 的银屑病患者 C_3 水平较未合并组显著升高,与上述结果相似。

综上所述,本研究纳入了云南省文山州汉族和少数民族共 728 例银屑病(包括寻常型、关节病型、红皮病型、脓疱型及混合型)患者,结果显示:合并 MS 患者血清补体 C_3 水平的升高可能与其 BMI 和病情严重程度相关,相关机制有待进一步研究;同时提示,对银屑病患者进行血清补体 C_3 免疫治疗,有望在控制病情的同时减轻或预防 MS 的发生。

参考文献

- [1] NEWGARD C B. Metabolomics and metabolic diseases: where do we stand? [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 43-56.
- [2] 王 强,池丽俏. 钙泊三醇倍他米松乳膏联合窄谱中波紫外线治疗稳定期寻常型银屑病的疗效分析[J]. *中国临床医学*, 2014, 21(5): 586-588.
- [3] SHIBA M, KATO T, FUNASAKO M, et al. Correction: Association between psoriasis vulgaris and coronary heart disease in a hospital-based population in Japan [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158699.
- [4] WINER S, CHAN Y, PALTZER G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 921-929.
- [5] SINGH S, YOUNG P, ARMSTRONG A W. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181039.
- [6] DING X, WANG T, SHEN Y, et al. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities [J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(5): 663-667.
- [7] ARMSTRONG A W, HASKAMP C T, ARMSTRONG E J. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(4): 654-662.
- [8] 戴 莎,王秀丽,宋心葵,等. 银屑病患者 410 例合并代谢综合征分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26(8): 700-701, 756.
- [9] LANGAN S M, SEMINARA N M, SHIN D B, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(3 Pt 1): 556-562.
- [10] GISONDI P, FOSTINI A C, FOSSÀ I, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome [J]. *Clin Dermatol*, 2018, 36(1): 21-28.
- [11] ACEVEDO F, HAMMAR H. Complement C_3 proteins in psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 1989, 121(3): 329-335.
- [12] ROCHA-PEREIRA P, SANTOS-SILVA A, REBELO I, et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2004, 150(5): 917-928.
- [13] REINDL J, PESEK J, KRÜGER T, et al. Proteomic biomarkers for psoriasis and psoriasis arthritis [J]. *J Proteomics*, 2016, 140: 55-61.
- [14] SCHONTHALER H B, GUINEA-VINIEGRA J, WCULEK S K, et al. S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C_3 [J]. *Immunity*, 2013, 39(6): 1171-1181.
- [15] ULUÇKAN Ö, WAGNER E F. Role of IL-17A signalling in psoriasis and associated bone loss [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(4 Suppl 98): 17-20.
- [16] OHSAWA I, INOSHITA H, ISHII M, et al. Metabolic impact on serum levels of complement component 3 in Japanese patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(2): 113-118.
- [17] 孙祖凤,罗 阳,韩 悦,等. 银屑病患者血清 C_3 的表达及其与银屑病的相关性 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(10): 599-602.
- [18] URSINI F, D'ANGELO S, RUSSO E, et al. Complement C_3 is the strongest predictor of whole-body insulin sensitivity in psoriatic arthritis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163464.
- [19] TORRES T, BETTENCOURT N, MENDONÇA D, et al. Complement C_3 as a marker of cardiometabolic risk in psoriasis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(7): 653-660.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军