

补体系统在2型糖尿病微血管病变中的研究进展

董琳琳¹, 赵玲莉²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年10月17日; 录用日期: 2021年11月12日; 发布日期: 2021年11月19日

摘要

糖尿病微血管病变是严重影响糖尿病患者生命健康和生活质量的重要并发症。补体系统作为人体重要的免疫系统, 在体内有着广泛的生物学作用, 可介导免疫应答和炎症反应, 其在糖尿病微血管病变的进展过程中也发挥着重要的作用。本文回顾了补体系统在2型糖尿病微血管病变的相关研究, 探讨了其作用机制。以补体系统为靶点, 开发新的生物标志物与治疗药物有望成为2型糖尿病微血管病变诊断与治疗的新策略。

关键词

2型糖尿病, 糖尿病微血管病变, 补体系统

Research Progress of Complement System in Microangiopathy of Type 2 Diabetes Mellitus

Linlin Dong¹, Linli Zhao²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 17th, 2021; accepted: Nov. 12th, 2021; published: Nov. 19th, 2021

Abstract

Diabetic microangiopathy is an important complication that seriously affects the life and health of diabetic patients and quality of life. As an important human immune system, complement system has a wide range of biological functions *in vivo*, which can mediate immune response and inflam-

matory response. It also plays an important role in the progression of diabetic microangiopathy. This article reviews the related studies of complement system in type 2 diabetic microangiopathy and discusses its mechanism. Targeting the complement system, the development of new biomarkers and therapeutic drugs is expected to be a new strategy for the diagnosis and treatment of type 2 diabetic microangiopathy.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Microangiopathy, Complement System

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以高血糖为主要特征的慢性代谢紊乱性疾病。据统计, 2019 年全球糖尿病患病率约为 9.3% (4.63 亿人), 预计到 2030 年将上升至 10.2% (5.78 亿人), 到 2045 年将上升至 10.9% (7 亿人) [1]。目前, 我国是全球 DM 患病人数最多的国家, 已经给我国公共卫生服务系统造成了严重负担[2]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)人数约占 DM 总人数的 90%, 近年来随着城市化、人口老龄化以及生活水平的提高呈现快速增长趋势[1]。随着 T2DM 病程的延长, 患者往往会出现多种慢性并发症, 主要分为影响视网膜中的毛细血管和小动脉(视网膜病变)、神经(神经病)和肾脏(肾病)的微血管病变, 影响大脑动脉(脑血管疾病)、心脏(例如缺血性心脏病和充血性心力衰竭)和下肢动脉(外周动脉疾病)的大血管病变[3]。其中, 糖尿病微血管病变(diabetic microangiopathy, DMIP)是严重影响 T2DM 患者生命健康和生活质量的并发症。而补体系统作为人体的重要免疫系统, 近年来发现其在 DMIP 的进展过程中发挥着重要的作用[4]。现就补体系统与 2 型糖尿病微血管病变的相互关系综述如下。

2. 补体系统

补体系统参与了机体的天然免疫和获得性免疫应答, 是机体免疫系统的重要组成部分, 由超过 30 种蛋白质组成, 在机体抗感染和免疫调节中发挥重要作用。在没有感染的情况下, 补体蛋白以非活性形式循环; 若受到相关刺激, 它们被相应的蛋白酶切割, 放大级联反应, 可促进抗体的生成以及清除微生物和受损细胞; 而在补体成分或补体调节蛋白异常时, 其又可导致补体功能紊乱, 引起严重的免疫病理反应[5]。补体系统可以通过三种途径激活: 经典途径、旁路(替代)和凝集素途径。经典途径通过 C1 复合物(包括 C1q、C1r 和 C1s)与抗体的结合而被激活, 之后又切割补体成分 C4 和 C2。凝集素途径通过甘露糖结合凝集素(Mannose-binding lectin, MBL)、纤维胶凝蛋白对病原微生物表面的甘露糖、N-乙酰甘露糖、N-乙酰葡萄糖等物质的识别而被激活。结合后, MBL 相关丝氨酸蛋白酶(MBL-associated serine protease, MASPs)被激活并切割 C4 和 C2。旁路途径通过 C3b 的自发激活来激活。这三种补体激活途径导致 C3/C5 转化酶的产生, 启动一系列丝氨酸蛋白酶的级联酶解反应, 并最终导致 C5b-9 攻膜复合物(membrane attack complex, MAC)的形成。其可裂解、损伤或激活靶细胞, 参与组织的炎症反应调理和溶解细胞[6]。

DMIP 被认为是代谢异常和晚期糖基化终末产物生成所导致的结果, 炎症过程在其发病机制中起主要作用[7], 而在最近的研究中, 已有越来越多的证据表明补体系统在其发病过程中作为炎症介质的作用

[8]。目前已知的导致 DMIP 的途径可以概括为: 依赖于补体系统激活的途径、独立于补体的途径与高血糖或 MAC 触发的途径[4], 可以看出补体系统激活在 2 型糖尿病中的重要地位, 其在 DMIP 的进展过程中的作用已经成为人们关注的焦点。

3. 补体系统与糖尿病肾病

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是一种微血管并发症, 困扰着约 20%至 40%的 T2DM 患者, 是终末期肾病的主要原因。在补体激活的经典途径中, Bus 等[9]通过对 IgM、C1q 和 C4d 肾小球沉积的共定位观察到 DN 患者中经典途径的激活, 并且发现补体激活标志物 C4d 与 DN 以及 DN 微血管和间质病变的严重程度具有一定的相关性。Woroniecka 等[10]也观察到经典途径中 C1q、C1s 和 C1r 等物质在 DN 患者中的表达增加。由此说明通过经典途径激活的补体系统可能在 DN 的发生发展中发挥作用。在凝集素途径中, Stergaard 等[11] [12] [13]通过链脲佐菌素成功诱导了小鼠 1 型糖尿病, 检测发现 DM 小鼠中的 MBL 的血浆水平明显升高, 且在肾小球中有 MBL 的沉积, 而 MBL 基因敲除小鼠比野生型小鼠的肾脏损伤更小。在前瞻性研究中, MBL 水平的增加更是预测了 DM 患者从微量白蛋白尿、大量白蛋白尿到终末期肾病的进展[14]。而且通过对 DN 患者肾活检标本中 mbl、masp-1 和 c5b-9 的共同定位, Zheng 等[15]提出了通过凝集素途径局部激活的补体可引起肾小管间质的损伤。此外, 在 DN 患者中检测到血浆和尿中补体 Bb 因子水平升高, 这也表明了替代补体途径的作用[16]。在多项动物研究中也已观察到 C3 肾小球沉积[3], 并且在 DN 患者的肾活检样本中发现肾小球 C3 表达增加[10]。

目前尚不清楚补体激活是否是 DN 微血管损伤的原因或结果。但现有数据可表明补体激活确实参与了 T2DM 患者肾损伤的进。此外, 实验表明, 用补体抑制剂治疗 T2DM 大鼠与未治疗大鼠相比, 其肾功能和形态得到了改善[17]。这进一步支持了补体激活在 DM 相关肾脏疾病的进展中起到了重要作用。在 T2DM 的机体微环境下, 高血糖可直接或间接导致补体沉积, 进而导致活性氧的产生增加、蛋白激酶 C 的激活和核因子- κ B 的上调, 从而诱导促炎物质的释放, 导致炎症和血栓形成, 造成肾血管的损伤[18]。相反, 补体激活也可能是肾血管损伤的结果。因为与 DN 相比, 其他肾脏微血管病中也存在 C4d 和 IgM 抗体[19]。因此, 未来进一步的研究应为明确补体系统激活与 DN 具体的因果关系。

4. 补体系统与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是由 DM 引起的视网膜微血管渗漏和阻塞等一系列眼底病变, 而补体调节系统存在于视网膜中, 在视网膜疾病中发挥着重要作用, 且 DR 的发生也与补体系统的失调与有关[5]。多种实验表明随着补体成分和激活产物在眼睛中的沉积, 全身和局部补体成分也随之增加[6]。从 DR 患者的脉络膜毛细血管中可检测到 C3、C3d、C5a 和补体因子 1 水平增加以及 MAC 沉积[20], 在增殖期患者的玻璃体中可检测到 C5a、C3 和补体因子 I 增加[21]。由此表明, DR 患者中存在着替代途径的激活。而胞外糖基化终产物又可激活凝集素途径, Geng 等[22]进一步证实了 DR 患者的 MBL 血清水平高于无视网膜病变的 DM 患者。对于经典途径来说, Zhang 等[23]在 DR 患者的血浆中检测到视网膜周细胞反应性自身抗体, Huang 等[24]检测到血浆外泌体的激活, 表明经典途径也在 DR 进展中发挥了相关作用。

DR 相关补体激活可能涉及多种机制, 在初始阶段, 补体蛋白和调节因子的表达和功能可能受到视网膜内源性代谢中间产物的影响。可观察到补体调节因子, 包括 CD55 和 CD59 的表达减少或功能受损[18]。当血-视网膜屏障受损时, 包括补体和免疫球蛋白在内的血清蛋白可能会渗入视网膜并积聚, 从而触发补体的激活。补体激活可能在多个水平上促进 DR 的发展, 补体片段如 C3a 和 C5a 可能与视网膜细胞上的相关受体结合, 诱导炎症或血管生成。Muller 细胞结构性地表达 C5aR, 高血糖和炎症刺激可以上调

C5aR 的表达, C5aR 与 C5a 的连接又可导致 IL-6 和 VEGF 的释放, 促进血管内皮细胞增生并增加血管通透性, 导致疾病的进一步发展[25]。但 DR 的发病机制涉及多个因素、多个环节, 补体系统作为其中的一个重要的中间环节[26], 其作用机制并未十分明确, 未来应进一步深化其在 DR 中的作用机制及基因层面的研究。

5. 补体系统与糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是 T2DM 最常见的慢性并发症, 会引起周围神经功能相关障碍, 致残率和病死率极高[27]。几乎超过半数的 T2DM 患者在经过 10~20 年的病程后会伴发 DPN [28]。在以往, DPN 被认为与氧化应激、遗传易感性、神经内膜血管的变化与代谢紊乱有关[29], 但通过临床上控制血糖和血压, 补充神经营养因子, 改善微循环和抗氧化治疗等治疗后, 大多数患者仍然不可避免地遭受周围神经损害, 这表明 DPN 可能存在其他的发病机制[28]。

近几年补体系统在 DPN 的作用引起了人们的关注。Collins 等[30]在 DPN 患者中检测到神经外膜血管 C3 沉积。Rosoklija [31]等将 DPN 患者的腓肠神经进行活检后, 在神经内膜微血管中检测到补体激活产物 C3d 和 C5b-9。在链脲佐菌素诱导的 DM 小鼠中, 脊髓中 CD55 表达的减少先于 C3 表达的增加, 也表明了补体调节受损[32]。在此过程中, MAC 的沉积增加促进了炎性介质的释放, 诱导神经细胞兴奋释放大量活性氧, 反过又作用于神经元, 使神经元的兴奋毒性增加并释放大量的谷氨酸和 ATP, 导致大量炎症细胞因子的释放, 进一步激活更多补体, 产生恶性循环和随后的神经免疫损伤[4]。

6. 小结与展望

综上所述, 补体系统的激活与 2 型糖尿病微血管病变具有紧密的联系, 虽然具体的机制还有待研究, 但越来越多的实验和临床证据支持补体系统的各种成分在 2 型糖尿病微血管病变发病机制中的作用。尽管有许多治疗干预措施可以延缓病程的进展, 但许多患者还是不可避免地进展到疾病后期, 甚至威胁生命。目前迫切需要开发新的生物标志物来识别有疾病进展风险的患者, 开发新的治疗药物来延缓疾病的发展。探究补体系统在 DMIP 进展过程中的作用, 在补体系统中寻找合适的疾病标志物与治疗药物有望成为 2 型糖尿病微血管病变预防和诊疗的新思路。

参考文献

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [2] 侯清涛, 李芸, 李舍予, 等. 全球糖尿病疾病负担现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(1): 92-96.
- [3] Flyvbjerg, A. (2017) The Role of the Complement System in Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 311-318. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.31>
- [4] 赵文倩, 王艳军. 补体系统与糖尿病微血管病变关系的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 947-950.
- [5] Xu, H. and Chen, M. (2017) Diabetic Retinopathy and Dysregulated Innate Immunity. *Vision Research*, **139**, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.013>
- [6] Ajjan, R. and Schroeder, V. (2019) Role of Complement in Diabetes. *Molecular Immunology*, **114**, 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.07.031>
- [7] Donath, M. (2014) Targeting Inflammation in the Treatment of Type 2 Diabetes: Time to Start. *Nature Reviews Drug Discovery*, **13**, 465-476. <https://doi.org/10.1038/nrd4275>
- [8] Phieler, J., Garcia-Martin, R., Lambris, J., *et al.* (2013) The Role of the Complement System in Metabolic Organs and Metabolic Diseases. *Seminars in Immunology*, **25**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.04.003>
- [9] Bus, P., Chua, J., Klessens, C., *et al.* (2018) Complement Activation in Patients with Diabetic Nephropathy. *Kidney International Reports*, **3**, 302-313. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.10.005>

- [10] Woroniecka, K., Park, A., Mohtat, D., *et al.* (2011) Transcriptome Analysis of Human Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*, **60**, 2354-2369. <https://doi.org/10.2337/db10-1181>
- [11] Østergaard, J., Thiel, S., Gadjeva, M., *et al.* (2007) Mannose-Binding Lectin Deficiency Attenuates Renal Changes in a Streptozotocin-Induced model of Type 1 Diabetes in Mice. *Diabetologia*, **50**, 1541-1549. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0686-0>
- [12] Ostergaard, J., Bjerre, M., Dagnaes-Hansen, F., *et al.* (2013) Diabetes-Induced Changes in Mannan-Binding Lectin Levels and Complement Activation in a Mouse Model of Type 1 Diabetes. *Scandinavian Journal of Immunology*, **77**, 187-194. <https://doi.org/10.1111/sji.12027>
- [13] Axelgaard, E., Østergaard, J., Thiel, S., *et al.* (2017) Diabetes Is Associated with Increased Autoreactivity of Mannan-Binding Lectin. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, Article ID: 6368780. <https://doi.org/10.1155/2017/6368780>
- [14] Hansen, T., Forsblom, C., Saraheimo, M., *et al.* (2010) Association between Mannose-Binding Lectin, High-Sensitivity C-Reactive Protein and the Progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetologia*, **53**, 1517-1524. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1742-8>
- [15] Zheng, J., Ren, X., Jiang, Z., *et al.* (2018) Lectin-Induced Renal Local Complement Activation Is Involved in Tubular Interstitial Injury in Diabetic Nephropathy. *Clinica Chimica Acta*, **482**, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.033>
- [16] Li, X., Chang, D., Chen, M., *et al.* (2019) Complement Activation in Patients with Diabetic Nephropathy. *Diabetes & Metabolism*, **45**, 248-253. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.04.001>
- [17] Li, L., Yin, Q., Tang, X., *et al.* (2014) C3a Receptor Antagonist Ameliorates Inflammatory and Fibrotic Signals in Type 2 Diabetic Nephropathy by Suppressing the Activation of TGF- β /smad3 and IKBa Pathway. *PLoS ONE*, **9**, e113639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113639>
- [18] Ghosh, P., Sahoo, R., Vaidya, A., *et al.* (2015) Role of Complement and Complement Regulatory Proteins in the Complications of Diabetes. *Endocrine Reviews*, **36**, 272-288. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1099>
- [19] Penning, M., Chua, J., Van Kooten, C., *et al.* (2015) Classical Complement Pathway Activation in the Kidneys of Women with Preeclampsia. *Hypertension*, **66**, 117-125. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05484>
- [20] Muramatsu, D., Wakabayashi, Y., Usui, Y., *et al.* (2013) Correlation of Complement Fragment C5a with Inflammatory Cytokines in the Vitreous of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **251**, 15-17. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2024-6>
- [21] Wang, H., Feng, L., Hu, J., *et al.* (2013) Differentiating Vitreous Proteomes in Proliferative Diabetic Retinopathy Using High-Performance Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry. *Experimental Eye Research*, **108**, 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.11.023>
- [22] Geng, P., Ding, Y., Qiu, L., *et al.* (2015) Serum Mannose-Binding Lectin Is a Strong Biomarker of Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Diabetes. *Diabetes Care*, **38**, 868-875. <https://doi.org/10.2337/dc14-1873>
- [23] Zhang, L., Li, Y., Payne, J., *et al.* (2016) Presence of Retinal Pericyte-Reactive Autoantibodies in Diabetic Retinopathy Patients. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 20341. <https://doi.org/10.1038/srep20341>
- [24] Huang, C., Fisher, K., Hammer, S., *et al.* (2018) Plasma Exosomes Contribute to Microvascular Damage in Diabetic Retinopathy by Activating the Classical Complement Pathway. *Diabetes*, **67**, 1639-1649. <https://doi.org/10.2337/db17-1587>
- [25] Cheng, L., Bu, H., Portillo, J., *et al.* (2013) Modulation of Retinal Müller Cells by Complement Receptor C5aR. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **54**, 8191-8198. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12428>
- [26] 廖怿. 补体功能失调对糖尿病视网膜病变的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(1): 68-72.
- [27] 李勇, 齐丽翠, 张然, 等. 血清成纤维细胞生长因子 21 水平与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4229-4233.
- [28] Kim, S., Won, J., Kwon, H., *et al.* (2014) Prevalence and Clinical Implications of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: Results from a Nationwide Hospital-Based Study of Diabetic Neuropathy in Korea. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **103**, 522-529. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.003>
- [29] Lu, Y., Li, R., Zhu, J., *et al.* (2019) Fibroblast Growth Factor 21 Facilitates Peripheral Nerve Regeneration through Suppressing Oxidative Damage and Autophagic Cell Death. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 497-511. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13952>
- [30] Collins, M., Periquet-Collins, I., Sahenk, Z., *et al.* (2010) Direct Immunofluoresence in Vasculitic Neuropathy: Specificity of Vascular Immune Deposits. *Muscle Nerve*, **42**, 62-69. <https://doi.org/10.1002/mus.21639>
- [31] Rosoklija, G., Dwork, A., Younger, D., *et al.* (2000) Local Activation of the Complement System in Endoneurial Mi-

crovessels of Diabetic Neuropathy. *Acta Neuropathologica*, **99**, 55-62. <https://doi.org/10.1007/PL00007406>

- [32] Nie, F., Su, D., Shi, Y., *et al.* (2015) A Preliminary Study on the Role of the Complement Regulatory Protein, Cluster of Differentiation 55, in Mice with Diabetic Neuropathic Pain. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 2076-2082. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2896>