

本文引用: 胡康, 张开健, 施展, 等. 血清补体 C1q 水平对冠心病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30 (11): 982-986. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.11.010.

· 流行病学研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-11-0982-05

## 血清补体 C1q 水平对冠心病诊断价值的 Meta 分析

胡康<sup>1</sup>, 张开健<sup>1</sup>, 施展<sup>2</sup>, 张步春<sup>3</sup>

(1. 皖南医学院研究生学院, 安徽省芜湖市 241000; 2. 安徽医科大学附属省立医院心血管内科, 安徽省合肥市 230001; 3. 中国科学技术大学附属第一医院心血管内科, 安徽省合肥市 230001)

**[摘要]** **[目的]** 分析血清补体 C1q 水平对冠心病的诊断价值。**[方法]** 计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed、Web of Science、Cochrane、Embase 等数据库, 搜集血清补体 C1q 水平对冠心病诊断价值的病例-对照研究, 检索时间截至 2021 年 9 月。采用 RevMan5.4 和 Stata16.0 软件进行 Meta 分析。**[结果]** 共有 10 篇文献符合纳入标准, 研究对象共计 2 011 例, Meta 分析结果显示血清补体 C1q 水平在冠心病组与对照组中的差异无统计学意义 (SMD=-0.19, 95% CI: -0.85~0.48, P=0.58)。**[结论]** 血清补体 C1q 水平也许不能够作为冠心病诊断的一项指标。

**[关键词]** 冠心病; 血清补体 C1q; Meta 分析

**[中图分类号]** R514.4

**[文献标识码]** A

### Diagnostic value of serum complement C1q level in coronary heart disease: a Meta-analysis

HU Kang<sup>1</sup>, ZHANG Kaijian<sup>1</sup>, SHI Zhan<sup>2</sup>, ZHANG Buchun<sup>3</sup>

(1. Graduate School of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China; 2. Department of Cardiology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China; 3. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To evaluate the diagnostic value of serum complement C1q level in coronary heart disease.

**Methods** Case-control studies on the diagnostic value of serum complement C1q level in coronary heart disease were collected by computer retrieval from CNKI, Wanfang, PubMed, Web of Science, Cochrane, Embase and other databases until September 2021. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 and Stata16.0 software. **Results** A total of 10 literatures met the inclusion criteria, involving a total of 2 011 subjects. Meta-analysis showed that there was no significant difference in serum complement C1q level between the coronary heart disease group and the control group (SMD=-0.19, 95% CI: -0.85~0.48, P=0.58). **Conclusion** Serum complement C1q level may not be a diagnostic indicator of coronary heart disease.

**[KEY WORDS]** coronary heart disease; serum complement C1q; Meta-analysis

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 发病机制尚未完全清楚, 但是目前国内外认为慢性炎症免疫反应促进 CHD 发生发展<sup>[1-2]</sup>。补体系统作为免疫系统的重要组成部分, 参与炎症反应。血清补体 C1q 作为补体系统中经典补体通路的启动子, 参与了 CHD 过程,

对于 CHD 的形成具有促进或者抑制作用<sup>[3-4]</sup>。近年来国内外文献报道血清补体 C1q 水平与 CHD 相关, 但研究结论尚不一致<sup>[5-6]</sup>。本研究应用 Meta 分析方法综合评价血清补体 C1q 水平与 CHD 诊断价值的关系, 以期更客观地评价 CHD 的诊断与血清补体 C1q 水平之间的关系。

**[收稿日期]** 2022-02-21

**[修回日期]** 2022-05-04

**[基金项目]** 安徽省卫生健康委科研资助项目 (AHWJ2021b082)

**[作者简介]** 胡康, 硕士研究生, 研究方向为冠心病发病机制和介入治疗, E-mail: 20209279@stu.wnmc.edu.cn。通信作者张步春, 博士后, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病发病机制和介入治疗, E-mail: zhangbc68@ustc.edu.cn。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索

计算机检索截至 2021 年 9 月公开发表在中国知网、万方数据库、PubMed、Web of Science、Cochrane、Embase 等数据库中有关血清补体 C1q 水平与冠心病相关的文献,同时纳入相关文献的参考文献。中文检索词包括 C1q、血清补体 C1q、心血管疾病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠心病、急性冠状动脉综合征、缺血性心脏病、心肌梗死、心绞痛等。英文检索词包括 C1q、Serum complement C1q、cardiovascular diseases、coronary atherosclerotic heart disease、coronary heart disease、acute coronary syndrome、ischemic heart disease、myocardial infarction、angina 等。

### 1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:①研究内容为国内外人群血清补体 C1q 水平与冠心病诊断相关的数据资料;②研究类型为病例-对照研究;③病例组均为经临床诊断的冠心病患者;④原始资料为已公开发表文献;⑤纳入文献的语言为中文或英文。排除标准:①病例组为非冠心病患者;②综述及病例报告;③重复发表的文献;④动物实验;⑤通过各种渠道无法提取数据的文献。

### 1.3 文献质量评价及资料提取

由 2 名医师采用纽卡斯尔-渥太华评分(Newcastle-Ottawa Scale, NOS),从研究人群选择、病例与对照可比性及结果测量三方面分别对纳入的文献

质量评价,如有不同意见时讨论解决或请第 3 名医师参与协商,共同决定最终结果。质量由低到高分别对应 0~9 分,NOS 评分 $\geq 6$  分认为是高质量研究。提取资料包括第一作者、发表年份、地区、样本量、男性患者占比、平均年龄、糖尿病占比、血清补体 C1q 水平及检测方法。

### 1.4 统计学处理

采用 RevMan5.4 和 Stata16.0 软件进行数据统计学处理。计量资料采用标准均数差(SMD)及 95% 可信区间(95% CI)表示,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。研究结果间的异质性采用  $I^2$  进行评估,若  $I^2 < 50\%$  说明研究间异质性小,则采用固定效应模型分析,反之采用随机效应模型分析。若异质性较大,采用亚组分析和敏感性分析进一步探讨异质性来源。根据 Egger 法检验分析是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献入选情况

通过检索电子数据库后初步共检索出 806 篇文章,通过查看题名和摘要对初步检索结果筛选,再通过阅读全文和纳入及排除标准进一步筛选,最后共纳入了 10 篇文章<sup>[7-16]</sup>,研究对象共计 2 011 例,其中病例组 1 240 例,对照组 771 例。其中英文文献 2 篇<sup>[7-8]</sup>,中文文献 8 篇<sup>[9-16]</sup>,文献质量评价都 $\geq 6$  分,质量较高,纳入文献基本情况见表 1。

表 1. 纳入文献的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included studies

第一作者	发表年份	地区	样本量	男性/%	平均年龄/岁	糖尿病/%	C1q/(mg/L)		C1q 测量方法	质量评分
							病例组	对照组		
Hirata <sup>[7]</sup>	2013	大阪	107	57.9	66.0	100	54.00±10.28	52.20±10.19	ELISA	8
Jia <sup>[8]</sup>	2021	北京	238	65.1	61.9	38.7	179.00±38.87	197.00±40.94	ITA	9
党晶艺 <sup>[9]</sup>	2019	西安	134	59.7	64.8	23.1	185.63±25.17	270.41±29.63	ELISA	9
刘源 <sup>[10]</sup>	2019	扬州	59	62.7	61.7	100	222.45±44.26	192.76±42.83	ITA	8
刘睿泽 <sup>[11]</sup>	2020	青岛	101	70.3	62.8	19.8	160.90±27.33	174.94±29.87	ITA	8
林文婷 <sup>[12]</sup>	2019	海口	213	55.9	52.0	30.0	146.66±41.14	198.32±50.23	ITA	9
牛潇晗 <sup>[13]</sup>	2019	银川	158	58.9	55.9	24.1	184.06±31.05	122.22±28.18	ITA	8
谢明斌 <sup>[14]</sup>	2021	杭州	245	60.0	60.4	30.6	204.71±30.81	162.57±28.67	ITA	8
邹鹏 <sup>[15]</sup>	2019	银川	350	62.9	52.8	25.4	172.48±34.14	194.37±42.74	ITA	9
陈孝强 <sup>[16]</sup>	2017	十堰	406	50.2	61.9	22.9	175.75±40.76	195.32±65.50	ITA	9

注:ELISA;酶联免疫吸附法;ITA:免疫透射比浊法。

2.2 Meta 分析结果

异质性检验  $I^2 = 98\%$  ,说明研究之间异质性较大,故采用随机效应模型分析。结果显示血清补体

C1q 水平在冠心病组与对照组中的差异无统计学意义 (SMD = -0.19, 95% CI: -0.85 ~ 0.48,  $P = 0.58$ ; 图 1)。

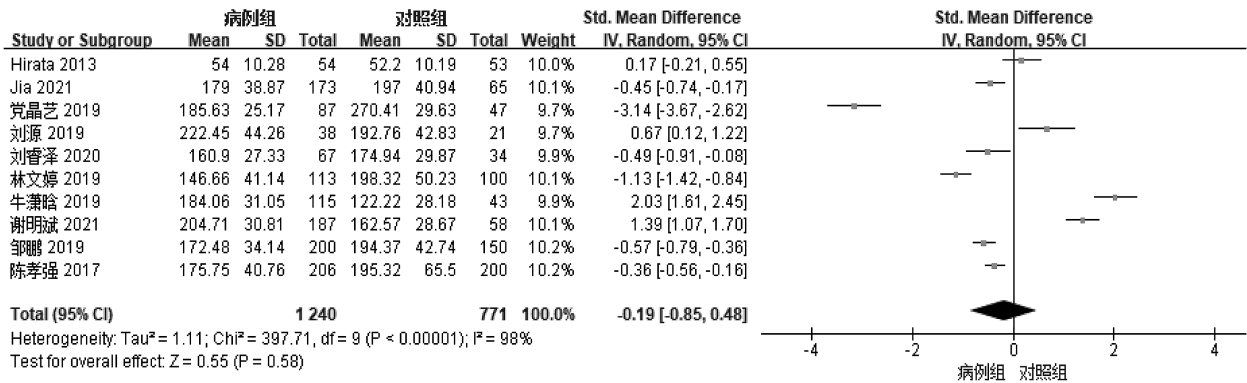


图 1. C1q 水平对冠心病诊断价值的 Meta 分析森林图

Figure 1. The forest chart of the diagnostic value of serum complement C1q level in coronary heart disease

2.3 亚组分析

由于纳入的研究存在高度异质性,通过亚组分析寻找异质性来源,故将纳入研究对象的平均年龄 (<60 岁和 ≥60 岁)、男性占比 (<60% 和 ≥60%)、样本量 (<200 例和 ≥200 例)、糖尿病占比 (<50% 和

≥50%) 和血清补体 C1q 检测方法 (ELISA 和 ITA) 进行亚组分析。通过对平均年龄、男性占比、样本量、糖尿病占比和检测方法进行亚组分析,结果显示血清补体 C1q 水平在冠心病组与对照组中的差异均无统计学意义,未能找到异质性较高的具体原因(表 2)。

表 2. 不同亚组的 Meta 分析结果

Table 2. Meta-analysis results of different subgroups

亚组名称	异质性	效应模型	P 值	SMD	95% CI	
平均年龄	<60 岁	$P < 0.000 01, I^2 = 99\%$	随机	0.9	0.10	-1.41 ~ 1.61
	≥60 岁	$P < 0.000 01, I^2 = 97\%$	随机	0.45	-0.31	-1.12 ~ 0.50
男性占比	<60%	$P < 0.000 01, I^2 = 99\%$	随机	0.44	-0.48	-1.68 ~ 0.72
	≥60%	$P < 0.000 01, I^2 = 97\%$	随机	0.81	0.10	-0.69 ~ 0.89
样本量	<200 例	$P < 0.000 01, I^2 = 98\%$	随机	0.85	-0.15	-1.74 ~ 1.41
	≥200 例	$P < 0.000 01, I^2 = 97\%$	随机	0.51	-0.23	-0.91 ~ 0.45
糖尿病占比	<50%	$P < 0.000 01, I^2 = 98\%$	随机	0.4	-0.34	-1.11 ~ 0.44
	≥50%	$P = 0.15, I^2 = 53\%$	随机	0.12	0.38	-0.1 ~ 0.86
检测方法	ELISA	$P < 0.000 01, I^2 = 99\%$	随机	0.37	-1.48	-4.73 ~ 1.77
	ITA	$P < 0.000 01, I^2 = 97\%$	随机	0.71	0.12	-0.53 ~ 0.78

2.4 敏感性分析

进行了亚组分析后未找到高度异质性具体原因,采用敏感性分析,对纳入的研究逐一剔除后重新进行估计合并效应量。结果发现剔除每项研究前后对研究结果的影响仍无明显差异,证明本 Meta 分析结果较稳定。

2.5 发表偏倚

将纳入的文献应用 Stata16.0 软件对发表偏倚

进行定量分析,经 Egger 法检验,所纳入的文献不存在发表偏倚 ( $P = 0.721$ ; 图 2)。

3 讨论

血清补体 C1q 是构成补体系统的重要成分,由 6 个相同的亚单位组成的六聚体,是补体途径的初始因子。其不仅作为触发快速增强吞噬作用的识

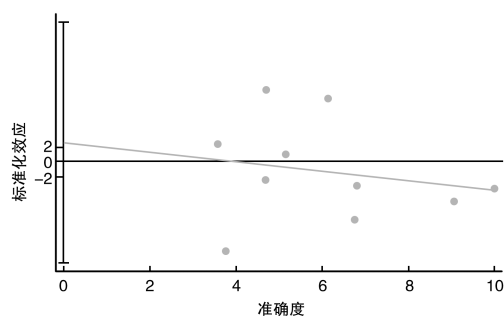


图 2. 发表偏倚 Egger 法检验图

Figure 2. The Egger test chart of publication bias

别因子,还能够改变吞噬细胞因子的合成,在炎症反应和保护性免疫中具有重要意义<sup>[17]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的形成是一种慢性血管炎症性病变的过程,是CHD发生发展的主要病理机制。研究发现补体C1q可与多种配体结合而被激活从而发挥多种生物化学功能,包括介导白细胞黏附、增加血管通透性、促进炎症细胞因子释放等<sup>[8]</sup>。随着对补体C1q以及As炎症机制深入的研究,发现血清补体C1q与CHD相关联,但关于血清补体C1q在CHD中的功能作用不完全清楚。研究发现As早期补体C1q通过补体级联反应的激活,从而清除抗原抗体复合物,还同时作用于巨噬细胞抑制促炎因子信号通路,维持自身免疫,对As起到抑制作用<sup>[18]</sup>。另有研究表明,补体C1q通过调节氧化型低密度脂蛋白可诱导巨噬细胞向M2表现型极化,其诱导的修饰脂蛋白会增加巨噬细胞的胆固醇流出,减少泡沫细胞的形成,在早期As中发挥抗炎作用<sup>[19]</sup>。然而一些研究却发现C1q可能由于其促炎作用而参与了中晚期As的加速形成<sup>[6]</sup>。研究证实As本身可产生C1q,C1q沉积从而激活补体系统,促进膜攻复合物C5b-9形成,诱导平滑肌细胞和内皮细胞激活、增殖,通过协调变化促进斑块不断形成,加重血管狭窄的严重程度<sup>[20]</sup>。目前国内外已有多项关于血清补体C1q水平与冠心病相关性的临床研究报告,但结论存在明显争议。部分研究<sup>[5,21-22]</sup>显示,与对照组相比冠心病患者的血清补体C1q水平下降,低水平C1q是冠心病危险因素。也有研究<sup>[6,23-24]</sup>认为,冠心病患者血清补体C1q水平升高,低水平C1q是冠心病保护因素。这些不一致的研究结论可能与研究对象处于冠心病不同发展阶段、血清补体C1q测定方法不同以及样本量不同相关。

由于本研究存在较大的异质性,进一步探讨异质性来源。Hasegawa等<sup>[25]</sup>研究发现血清补体C1q

水平受到年龄影响,年龄越大血清补体C1q水平越高。另有研究<sup>[26]</sup>表明血清补体C1q水平与性别相关,因此年龄和性别可能是异质性的来源。此外考虑到血清补体C1q水平可能还会受到研究对象样本量、糖尿病占比和检测方法的影响,因此本研究分别根据研究对象的平均年龄、男性占比、样本量、糖尿病占比和血清补体C1q检测方法进行亚组分析。结果显示,各亚组间异质性仍较高且血清补体C1q水平在冠心病组与对照组中的差异均无统计学意义,与整体研究结果一致,即平均年龄、男性占比、样本量、糖尿病占比和血清补体C1q检测方法不是本研究主要的异质性来源。通过对纳入文献分析异质性可能与研究对象病情的严重程度、体质指数、地理位置、民族、检测试剂等相关。由于纳入研究资料和数量有限,无法对所有可能导致异质性的原因进行分析,所以异质性来源有待进一步探讨。

本研究利用Meta分析方法扩大样本量汇总分析血清补体C1q水平与CHD诊断之间的关系,分析后认为血清补体C1q水平也许不能够作为冠心病诊断的一项指标,可以为日后对血清补C1q水平与冠心病诊断价值关系的研究提供临床参考。本研究也存在一些不足,首先纳入的文献多为中文文献,可能存在选择性偏倚;其次纳入研究存在统计学异质性,通过进一步分析未能找到异质性来源。因此今后还需要大样本、多中心和前瞻性临床试验进一步观察血清补体C1q水平与冠心病诊断价值之间的相关性。

#### [参考文献]

- [1] 吕俊兴,许海燕. 白细胞分类计数在急性冠状动脉综合征预后评估中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(7): 635-640.  
LYU J X, XU H Y. Research progress of leukocyte differential count in prognosis evaluation of acute coronary syndrome[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(7): 635-640.
- [2] SI Y, FAN W, SUN L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(6): 22.
- [3] GUO S, MAO X, LI X, et al. Serum complement C1q activity is associated with obstructive coronary artery disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 618173.
- [4] 刘艾婷,彭旷,欧蕾宇,等. 补体系统在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(4): 363-368.  
LIU A T, PENG K, OU L Y, et al. A review about the role of complement system in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(4): 363-368.
- [5] NI X N, YAN S B, ZHANG K, et al. Serum complement C1q level is associated with acute coronary syndrome [J]. Mol Immunol,



- 2020, 120: 130-135.
- [6] 吴莹, 马萍, 张博涛. 冠心病患者血清补体 C1q 与 hs-CRP 水平监测的相关临床价值探讨[J]. 宁夏医学杂志, 2020, 42(6): 496-498.
- WU Y, MA P, ZHANG B T. Discussion the clinical value of serum complement C1q and hs-CRP in patients with coronary heart disease [J]. Ningxia Med J, 2020, 42(6): 496-498.
- [7] HIRATA A, KISHIDA K, NAKATSUJI H, et al. High serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio correlates with coronary artery disease in Japanese type 2 diabetics [J]. Metabolism, 2013, 62(4): 578-585.
- [8] JIA Y, WEN W, YANG Y, et al. The clinical role of combined serum C1q and hsCRP in predicting coronary artery disease[J]. Clin Biochem, 2021, 93: 50-58.
- [9] 党晶艺, 郝启萌, 冯品, 等. 血清 Gal-3、C1q 水平与冠心病的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(5): 433-436.
- DANG J Y, HAO Q M, FENG P, et al. Analysis of the correlation between serum Gal-3, C1q levels and coronary heart disease [J]. Chin J Diffic Compl Cas, 2019, 18(5): 433-436.
- [10] 刘源. 血清 C1q 水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病合并 2 型糖尿病的相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- LIU Y. Study on the correlation between serum C1q level and coronary atherosclerotic heart disease with type 2 diabetes mellitus [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2019.
- [11] 刘睿泽, 刘松. C1q/C3 比值与冠心病关系的研究[J]. 精准医学杂志, 2020, 35(1): 65-68.
- LIU R Z, LIU S. Association between C1q/C3 ratio and coronary heart disease [J]. J Precis Med, 2020, 35(1): 65-68.
- [12] 林文婷, 曾敏, 陈积雄, 等. 血清 C1q、CTRP1 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(5): 534-536.
- LIN W T, ZENG M, CHEN J X, et al. Correlation between serum C1q, CTRP1 and coronary atherosclerotic heart disease [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2019, 11(5): 534-536.
- [13] 牛潇晗, 买丹, 邱霜, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 C1q 与 CTRP1 水平监测的临床价值初探[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(10): 864-865.
- NIU X H, MAI D, QIU S, et al. Clinical value of monitoring serum C1q and CTRP1 levels in patients with coronary heart disease [J]. Chin J Lab Med, 2019, 42(10): 864-868.
- [14] 谢明斌, 徐正明, 李倩晓, 等. 冠心病患者血清补体 C1q、IMA 及 MCP-1 的表达及与冠状动脉狭窄的相关性分析[J]. 现代实用医学, 2021, 33(1): 26-28.
- XIE M B, XU Z M, LI Q X, et al. Expression of complement C1q, IMA and MCP-1 in patients with coronary heart disease and its correlation with coronary artery stenosis [J]. Mod Pract Med, 2021, 33(1): 26-28.
- [15] 邹鹏. 冠心病患者血清 C1q、hs-CRP 与冠状动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3): 516-518.
- ZOU P. Correlation analysis of serum C1q, hs-CRP and coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease [J]. Exp Lab Med, 2019, 37(3): 516-518.
- [16] 陈孝强, 杨汉东, 陈俊. 血清 C1q、超敏 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(35): 41-44.
- CHEN X Q, YANG H D, CHEN J. The correlation study between serum C1q, high sensitivity C-reactive protein and coronary atherosclerotic heart disease [J]. Chin Med Herald, 2017, 14(35): 41-44.
- [17] YAO Q, LI Y. Increased serum levels of complement C1q in major depressive disorder [J]. J Psychosom Res, 2020, 133: 110105.
- [18] CAVUSOGLU E, KASSOTIS J T, ANWAR A, et al. Usefulness of complement C1q to predict 10-year mortality in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography [J]. Am J Cardiol, 2018, 122(1): 33-38.
- [19] PULANCO M C, COSMAN J, HO M M, et al. Complement protein C1q enhances macrophage foam cell survival and efferocytosis [J]. J Immunol, 2017, 198(1): 472-480.
- [20] SI W, HE P, WANG Y, et al. Complement complex C5b-9 levels are associated with the clinical outcomes of acute ischemic stroke and carotid plaque stability [J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(3): 279-286.
- [21] 宋菲, 俞梦越, 刘建茹, 等. 补体系统稳态对冠状动脉粥样硬化严重程度的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(9): 685-689.
- SONG F, YU M Y, LIU J R, et al. Homeostasis of complement system and the severity of coronary artery disease [J]. Chin J Lab Med, 2016, 39(9): 685-689.
- [22] HONG E S, LIM C, CHOI H Y, et al. The amount of C1q-adiponectin complex is higher in the serum and the complex localizes to perivascular areas of fat tissues and the intimal-medial layer of blood vessels of coronary artery disease patients [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 50.
- [23] KISHIDA K, NAKAGAWA Y, KOBAYASHI H, et al. High serum C1q-binding adiponectin levels in male patients with acute coronary syndrome [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 9.
- [24] 侯素芝, 刘会, 刘瑞芳. 急性冠脉综合征患者血清补体 C1q 水平变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 978-980.
- HOU S Z, LIU H, LIU R F. Changes of serum complement C1q level in patients with acute coronary syndrome and its clinical [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2019, 11(8): 978-980.
- [25] HASEGAWA N, FUJIE S, HORII N, et al. Aging-induced elevation in circulating complement C1q level is associated with arterial stiffness [J]. Exp Gerontol, 2019, 124: 110650.
- [26] 陈文举, 徐佳佳, 钟倩怡, 等. 台州地区表观健康成人血清补体 C1q 参考区间的初步建立[J]. 检验医学, 2017, 32(5): 403-405.
- CHEN W J, XU J J, ZHONG Q Y, et al. Establishment on the reference ranges of serum complement C1q among apparently healthy adults in Taizhou [J]. Lab Med, 2017, 32(5): 403-405.

(此文编辑 许雪梅)