DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240305.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240305.1855.002

补体调节因子与视神经脊髓炎谱系疾病的研究进展

韩梦雨,金 明✉
(中日友好医院眼科,北京 100029)

[摘要]视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)是一种获得性、异质性神经眼科交叉性罕见免疫性疾病,特异性高发于视神经和脊髓等中枢神经系统部位,有严重的致残致盲性。虽然补体在NMOSD发病中的重要性已被证实,但膜补体调节因子在NMOSD发病机制中的关键调控作用尚不完全清楚,论述其在NMOSD发病中的生理和病理作用,可能成为解释NMOSD中枢发病的重要原因之一。本文重点回顾近些年来与NMOSD发病相关的补体调节因子CD46、CD55和CD59的研究进展,试图分析、综述补体调节因子在NMOSD发病机制中的作用现状及未来发展前景。

[关键词]视神经脊髓炎谱系疾病;补体调节因子;CD46;CD55;CD59
[中图分类号]R744.52 [文献标志码]A [文章编号]1007-1237(2024)16-1276-05

Research progress of complement regulatory factor and neuromyelitis optica spectrum disorders

HAN Mengyu, JIN Ming✉
(*Ophthalmology Department of China-Japan Friendship Hospital, Beijing* 100029, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by National Natural Science Foundation of China* (82174440); *Clinical Research Expenses of the Central High-Level Hospital*; *China-Japan Friendship Hospital "Elite Plan" Talent Cultivation Project* (*ZRJY*2021-*QM*24)

[*Author*]: *HAN Mengyu, M.D., Attending Physician, E-mail: hanmengyu*0301@126.*com.*
[*Correspondence to*]: *JIN Ming, Chief Physician, Professor, Qihuang Scholar, E-mail: jinmingyk*@163.*com.*

Received: 2023-01-09 *Revised*: 2024-02-26 *JHMU*, 2024;30(16):1276-1280

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Neuromyelitis optic spectrum disease (NMOSD) is a rare acquired and heterogeneous neuro-ophthalmic crossover disease. It specifically occurs in the central nervous system such as the optic nerve and spinal cord, causing severe disability and blindness. Although the importance of complement in the pathogenesis of NMOSD has been confirmed, the key regulatory role of membrane complement regulatory factor in the pathogenesis of NMOSD is not fully understood. Discussing its physiological and pathological role in the pathogenesis of NMOSD may be one of the important reasons to explain the central pathogenesis of NMOSD. This review focuses on the recent research progress of complement regulatory factors CD46, CD55 and CD59 related to the pathogenesis of NMOSD, and attempts to analyze and review the current status and future development prospects of complement regulatory factors in the pathogenesis of NMOSD.

[Key words] Neuromyelitis optica spectrum disorders; Complement regulatory factor; CD46; CD55; CD59

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders,NMOSD)是一种由抗水通道蛋白4抗体(aquaporin-4 immunoglobulin G,AQP4-IgG)介导、体液免疫主导的中枢神经系统(central nervous system,CNS)致残、致盲性自身免疫性星形胶质细胞病,以复发性视神经炎(optic neuritis,ON)

[基金项目]国家自然科学基金项目(82174440);中央高水平医院临床科研业务费;中日友好医院"菁英计划"人才培育工程(ZRJY2021-QM24)
[作者简介]韩梦雨,医学博士,主治医师,E-mail:hanmengyu0301@126.com。
[通讯作者]金明,主任医师,教授,岐黄学者,E-mail:jinmingyk@163.com。
[收稿日期]2023-01-09 [修回日期]2024-02-26 网络出版时间:2024-03-07 20:29:20

和(或)急性长节段横贯性脊髓炎为典型临床表现[1,2]。虽然AQP4-IgG的发现与确认,使得NMOSD在发病机制、诊断及治疗上取得显著进步,但是在NMOSD发病机制中仍有一些空白有待回答。如AQP4-IgG在外周血液中的浓度远高于脑脊液,AQP4在外周多个器官(肺、肾、骨骼肌及胃肠道上皮组织等)均有表达[3],但为何NMOSD发病时特异性作用于CNS的视神经和脊髓等组织靶点。补体系统是机体抵御病原体感染的第一道防线,补体系统的激活受到补体调节因子(complement regulatory factor)的严格调控,补体调节因子主要包括溶解性和膜结合两种,溶解性补体调节因子既具有抑制补体激活的功能,又具有保护宿主细胞的功能(介由特定的识别机制),种类包含补体因子H、补体因子B、补体因子I、C1抑制因子s及C4结合蛋白;但主要的膜结合性补体调节因子则主要包括CD35、CD46、CD55和CD59等。既往研究[4]已经证明,补体介导的星形胶质细胞损伤可能是NMOSD患者CNS炎症发生的始发事件[5],补体系统在NMOSD发生、发展及相关治疗药物开发过程中发挥关键作用。越来越多的研究结果也提示,膜补体调节因子(CD46、CD55和CD59)在外周和CNS的差异化表达,可能为NMOSD等疾病特异性高发于CNS提供了问题的答案。本文旨在分析和综述与NMOSD发病有关的膜补体调节因子(CD46,CD55,CD59)的最新研究进展,期待能为深入了解NMOSD发病机理和开发相关治疗策略提供帮助和依据。

1 CD46

CD46为保护宿主细胞免受补体攻击的破坏,将细胞表面的C3b和C4b切削成膜辅助蛋白(MCP)[6]。最初发现其是一种在人的循环血液系统中分子量为45~70 kD,能与C3b结合,在有核细胞上表达的Ⅰ型跨膜蛋白[7]。CD46除了作为膜辅助蛋白在C3b和C4b的调节中发挥主要作用外,还被称为“多任务者”和“病原体磁铁”(具有结合各种病毒和细菌的能力)。如CD46的人类突变使个体易患非典型溶血性尿毒症综合征及CD46可在促进精子和卵母细胞的融合、怀孕期间保护胎儿免受补体攻击、保护肿瘤细胞免受补体攻击并促进肿瘤转移等病理生理中发挥关键作用[8,9]。此外,CD46在连接固有和适应性免疫反应方面的作用也得到了越来越多的认可。CD46被发现是一种新的T细胞共刺激分子[9],CD4+T细胞与T细胞受体和CD46的共同结合导致产生分泌干扰素-γ(IFN-γ)的效应T-辅助1(Th1)细胞,这些细胞随后主要转化为分泌白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)的调节性T细胞(regulatory T cell,Treg细胞)。可想而知,在免疫应答初期,CD46诱导的Tregs通过产生高浓度的白介素-10和促进B细胞活化的可溶性细胞外基质蛋白40L(B细胞活化最佳,免疫球蛋白种类转换所需蛋白),从而起到支撑作用。随着免疫反应的进展,特别是抗体产生和补体介导的病原体清除,补体诱导的Tregs可能会抑制和/或失活免疫反应。Treg反应的发展对于维持外周耐受性和控制免疫反应非常重要。此外,T细胞亚群越来越被认为具有不同程度的可塑性,在这种可塑性中,它们获得了与继发性或慢性免疫反应相关的新特征和功能[10]。因此,任何这些途径的中断或改变都可能导致对感染的易感性或自身免疫的发展。先前研究涉及CD46介导的信号传导缺陷的人类疾病包括多发性硬化(multiple sclerosis,MS)、类风湿性关节炎、哮喘、IPEX样综合征和原发性C3缺乏症[11]。一项研究表明,CD46激活的T细胞支持B细胞激活,CD46缺陷患者的T细胞在促进B细胞产生IgG方面受到损害[12]。这也可能解释了NMOSD患者外周循环中AQP4-IgG浓度远高于脑脊液中的原因:最初的未知感染事件促使外周CD46激活的T细胞支持AQP4特异性B细胞激活,促使浆细胞转型及抗体(如AQP4-IgG)的产生。鉴于CD46以上的生物学功能,CD46的异常表达和作用很可能发生在免疫调节失调的CNS免疫炎症性疾病如MS、NMOSD等发病过程中。但既往研究结果多关注于CD46在CNS中视神经和脊髓等部位低表达促进疾病CNS特异性发病,我们认为CD46在外周的高表达不仅抑制NMOSD外周发病,同时促进NMOSD在视神经和脊髓等部位的发病,NMOSD发病是CD46在外周器官特别是关键部位如血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)中高表达及CNS中低表达的协同结果。NMO病变内和周围的星形胶质细胞很少或没有CD46表达,这表明在NMO初始发作时缺少对补体系统的抑制调节因素的存在,同时NMO发作后,CNS可能仍然容易受到进一步NMO发作的影响[13]。但当前缺少临床和基础实验的直接证据进一步证明其在NMO等疾病发病中的关键地位,期待进一步的文献结果为该病的发生发展及治疗策略研发提供帮助。

2 CD59

人体中补体活化和补体抑制调节处于动态稳定平衡状态即可达到机体抑制补体对自身器官和

组织病理损伤的结果。但在某些情况下，这种平衡状态会被补体活性的增强或补体抑制调节的减弱继而引发疾病，CD59是一种膜补体调节蛋白（糖基磷脂酰肌醇锚定），目前与NMOSD等免疫性炎性疾病的发病有较充分的相关研究，能抑制补体末端膜攻击复合物（C5b-9）的形成及C9的多聚化[14]，进而对CNS中炎症等病理损伤起到抑制作用。CD59作为唯一在补体活化最终阶段发挥调节作用的抑制蛋白，具有最为重要的功能。

在既往外周相关性疾病的发病研究中发现，CD59表达的缺失或过度表达会引发疾病和（或）并发症的产生。如CD59在人体骨髓前体细胞中的表达缺失，可引起补体攻击，继而引起溶血性贫血和血栓形成，从而在夜间引起阵发性尿血（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）[15]。多项临床和基础研究证明[15]，CD59缺乏相应器官细胞的表达，可引起糖尿病相关血管性并发症的产生，如糖尿病的粥样硬化、糖尿病性视网膜病变及肾脏病变等。在小鼠模型中，刘凤鸣等首次发现，补体调节分子CD59的缺失可以加快糖尿病诱导的动脉粥样硬化的发展，伴有斑块局部C5b-9沉积及巨噬细胞浸润增加[15]。在糖尿病性视网膜病变患者中发现，C5b-9大量沉积于视网膜血管壁的内皮细胞和CD59的表达明显降低[16]。在$Apoe^{-/-}$和$LDLR^{-/-}$小鼠中，CD59的缺失显著也促进了高脂饲料诱导的动脉粥样硬化的发展[15,17]。相反，研究发现，补体调节蛋白CD59的高表达也会抑制补体活性，进而抑制补体系统对肿瘤细胞的攻击，促使肿瘤细胞逃避机体免疫防御，从而导致各种肿瘤的疾病产生[18]。

CD59在人体血管内皮细胞、各种上皮细胞及血液细胞等位置广泛分布。有趣的是，机体中外周表达AQP4的器官组织也在上述范围内，例如肾脏、气道上皮、骨骼肌、小肠[14]。但CNS内星形胶质细胞表达AQP4却不表达CD59[13,14]。Zhang等[19]证明$CD59^{-/-}$小鼠对AQP4-IgG和人补体的给药高度敏感，将AQP4-IgG和补体共注射到腰骶脑脊液间隙会产生纵向广泛的NMO脊髓病理。紧接着，他们使用$CD59^{-/-}$大鼠来研究CD59在NMO中的作用。CRISPR/Cas9技术产生的$CD59^{-/-}$大鼠除轻度溶血外，在基线时没有明显的表型。补体依赖性细胞毒性反应检测显示，与$CD59^{+/+}$大鼠相比，$CD59^{-/-}$大鼠星形细胞培养和小脑切片对AQP4-IgG和补体的敏感性更高。在$CD59^{-/-}$大鼠的脑内给予AQP4-IgG产生了明显的NMO病理，伴有星形胶质细胞病变、炎症、激活补体沉积和脱髓鞘，而相同治疗的$CD59^{+/+}$大鼠表现出最小的病理。在$CD59^{-/-}$大鼠中，单次向内注射AQP4-IgG可导致后肢瘫痪3 d，脊髓、视神经、脑室周围和表面物质中出现炎症和活性补体沉积，颈脊髓中最明显的星形胶质细胞损伤。这些结果暗示了CD59在调节大鼠NMO病理中的重要作用，并证实了CD59敲除后AQP4-IgG诱导的NMO疾病的扩增[20]。Saadoun等[13]研究结果提示在正常大脑中，星形胶质细胞末端足部表达AQP4，但缺乏CD59。CD59的免疫反应性在NMO病灶内或周围没有增加。他们在实验中发现单独培养的星形胶质细胞共表达AQP4和CD59，但在星形胶质细胞和内皮细胞共培养的细胞过程中，AQP4表达而CD59被发现缺乏。与内皮细胞共培养的星形胶质细胞，受AQP4-IgG和补体介导裂解的可能性比单独培养时要大得多。王震等人研究[21]证实了CD59在外周器官中表达并与水通道蛋白4共定位，但在CNS的星形胶质细胞中表达极少。此外，他们进一步发现，小鼠脑内CD59的过度表达使脱髓鞘下降，阻断了星形胶质细胞和AQP4的丢失，对形成膜攻击复合体和浸润炎性细胞起到了抑制作用。小鼠外周AQP4表达的细胞和组织中CD59的失活导致了补体依赖的细胞毒性。人类样本中CD59在许多表达AQP4的外周组织中有较高表达，而在星形胶质细胞中没有表达。沉默或阻断表达AQP4的人气管上皮细胞和骨骼肌细胞的CD59可诱导膜攻击复合体的形成和细胞毒性，提示在AQP4抗体介导的补体毒性中，CD59起到了保护作用。他们的研究结果表明，CD59在星形胶质细胞中的低表达可能与NMOSD的CNS损害有关。

虽然星形胶质细胞也可能表达其他补体调节蛋白如CD55，但CD59基因缺失的显著效应提示CD59是大鼠脑内补体的主要调节蛋白。作为星形胶质细胞中重要的补体调节因子，其可能是一个新的药物靶点，增强星形胶质细胞CD59表达的药物，可能被复合筛选识别，从而对NMO患者有益。

3 CD55

衰变加速因子（CD55）可以抑制自身补体（经典和旁路）的级联式激活，使细胞免于补体介导的细胞溶解。CD55也是一种糖基化磷脂酰肌醇（GPI）锚定蛋白，广泛存在于机体各器官组织中（除NK细胞外），主要作用是使转化后的C3和C5酶加速衰变，抑制转化酶的生成，限制C3和C5的活化。既往CD55的研究多集中在肿瘤免疫逃逸及血液相关性疾病发生中。如与CD59类似，补体调节蛋白CD55

的高表达也会抑制补体活性,进而抑制补体系统对肿瘤细胞的攻击,促使肿瘤细胞逃避机体免疫防御,从而导致胃肠道等各种肿瘤的疾病产生[18,22]。同时已证实,红细胞表面CD55缺失不仅发生在PNH患者身上,其他免疫性疾病如自身溶血性贫血、自身免疫性血小板减少症、再生障碍性贫血等患者也存在不同程度的CD55表达异常[23]。

Tradtrantip等[24]发现了阿托伐他汀作为星形胶质细胞中CD55转录上调的证据,其机制涉及香叶基转移酶途径。CD55上调的结果包括在体外星形胶质细胞培养中抑制补体依赖的细胞毒性,以及在活体实验小鼠模型中减少NMO的病理。通过阿托伐他汀上调CD55的表达,不仅可以抑制补体通路末端膜攻击复合体对星形胶质细胞和周围细胞的损伤,还可以抑制促进炎症和细胞损伤的补体过敏性毒素的形成。CD55的上调,会抑制补体过敏性毒素(C3a、C4a和C5a)的生成,因为CD55抑制了C3-和C5转化酶的组装并加速了其衰减。在NMO治疗中,CD55相对于CD59上调的其他潜在优势包括,由于CD55的基线表达较CD59低,CD55的表达可能增加更大倍量,并抑制补体途径中的一个不同步骤,因此可能与CD59协同作用。另一个理论上的优势是CD55和CD59在亚细胞分布上的明显差异,因为据报道,CD59在AQP4集中的星形胶质细胞末端脚中表达水平相对较低[25]。

4 小结

综上所述,近年来关于补体系统与中枢系统免疫性炎症疾病的研究越来越多,并且取得了一定的成果,特别是补体调节蛋白与NMOSD发病相关性研究,已成为研究的热点。增加补体调节蛋白在靶细胞如星形胶质细胞上的表达或活性,是补体抑制剂治疗NMO的合理延伸,具有潜在的优势,可以避免补体整体抑制的免疫抑制作用及其伴随的副作用。由于补体调节蛋白的上调不干扰经典、替代或凝集素补体途径,因此副作用可能相对较小,具有巨大的潜力并成为一种新的研究趋势。

作者贡献度说明:

韩梦雨:选题、文献检索及写作;金明:论文审校。所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Costello F. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Continuum (Minneap Minn), 2022,28(4):1131-1170.

2 韩梦雨,金明.视神经脊髓炎谱系疾病发病相关抗体的研究进展[J].中国中医眼科杂志,2020,30(8):597-602.
Han MY, Jin M. Research progress of antibodies related to pathogenesis of neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Chin J Tradit Chin Ophthalmol, 20, 30(8):597-602.

3 Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. N Engl J Med, 2022, 387(7): 631-639.

4 Chamberlain JL, Huda S, Whittam DH, et al. Role of complement and potential of complement inhibitors in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders: A brief review[J]. J Neurol, 2021, 268(5): 1643-1664.

5 曹珊珊,魏世辉.补体信号通路在视神经脊髓炎发病机制中的作用研究现状[J].中华眼底病杂志,2019,35(3):291-295.
Cao SS, Wei SH. The role of complement signaling pathway in the pathogenesis of neuromyelitis optica [J]. Chin J Ocul Fundus Dis,2019,35(3):291-295.

6 Seya T, Turner JR, Atkinson JP. Purification and characterization of a membrane protein(sp45-70)that is a cofactor for cleavage of C3b and C4b[J]. J Exp Med, 1986, 163(4): 837-855.

7 Cole JL, Housley GA, Dykman TR, et a1. Identification of an additional class of C3-binding membrane proteins of human peripheral blood leukocytes and cell lines [J]. Proc Natl Aead, Sci USA,1985,82(3):859-863.

8 Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(22):12966-12971.

9 Ni Choileain S, Astier AL. CD46 plasticity and its inflammatory bias in multiple sclerosis[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2011,59(1):49-59.

10 Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: Flexibility in the face of changing circumstances[J]. Nat Immunol, 2010,11(8):674-680.

11 Cardone J, Le Friec G, Kemper C. CD46 in innate and adaptive immunity: An update[J]. Clin Exp Immunol, 2011,164(3):301-311.

12 Fuchs A, Atkinson JP, Fremeaux-Bacchi V, et al. CD46-induced human Treg enhance B-cell responses[J]. Eur J Immunol, 2009,39(11):3097-3109.

13 Saadoun S, Papadopoulos MC. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica [J]. Mult Scler, 2015,21(13):1644-1654.

14 王震.星形胶质细胞CD59低表达参与视神经脊髓炎谱系疾病中枢神经系统特异性病灶的形成[D].天津医科大学,2018.

Wang Z. Low expression of CD59 in astrocytes is involved in the formation of central nervous system specific lesions in neuromyelitis optica spectrum disorders [D]. Tianjin Medical University, 2018.

15 刘凤鸣. 补体调节分子CD59和Crry在动脉粥样硬化中的作用和机制[D]. 山东大学, 2014.
Liu FM. The role and mechanism of complement regulatory molecules CD59 and Crry in atherosclerosis [D]. Shandong University, 2014.

16 Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2002, 51(12): 3499-3504.

17 An G, Miwa T, Song WL, et al. CD59 but not DAF deficiency accelerates atherosclerosis in female ApoE knockout mice[J]. Mol Immunol, 2009, 46(8-9): 1702-1709.

18 Zhang R, Liu Q, Liao Q, Zhao Y. CD59: A promising target for tumor immunotherapy [J]. Future Oncol, 2018, 14(8): 781-791.

19 Zhang H, Verkman AS. Longitudinally extensive NMO spinal cord pathology produced by passive transfer of NMO-IgG in mice lacking complement inhibitor CD59 [J]. J Autoimmun, 2014, 53: 67-77.

20 Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of *Neuromyelitis optica* immunoglobulin G[J]. Acta Neuropathol Commun, 2017, 17; 5(1): 15.

21 Wang Z, Guo W, Liu Y, et al. Low expression of complement inhibitory protein CD59 contributes to humoral autoimmunity against astrocytes [J]. Brain Behav Immun, 2017, 65: 173-182.

22 Lin WD, Fan TC, Hung JT, et al. Sialylation of CD55 by ST3GAL1 facilitates immune evasion in cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2021, 9(1): 113-122.

23 Ruiz-Delgado GJ, Vázquez-Garza E, Méndez-Ramírez N, et al. Abnormalities in the expression of CD55 and CD59 surface molecules on peripheral blood cells are not specific to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Hematology, 2009, 14(1): 33-37.

24 Tradtrantip L, Duan T, Yeaman MR, et al. CD55 up-regulation in astrocytes by statins as potential therapy for AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 57.

25 Kurata T, Miyazaki K, Kozuki M, et al. Atorvastatin and pitavastatin improve cognitive function and reduce senile plaque and phosphorylated tau in aged APP mice[J]. Brain Res, 2011, 1371: 161-170.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱金月

(上接第1275页)

27 Riser BL, Najmabadi F, Perbal B, et al. CCN3 (NOV) is a negative regulator of CCN2 (CTGF) and a novel endogenous inhibitor of the fibrotic pathway in an *in vitro* model of renal disease[J]. Am J Pathol, 2009, 174(5): 1725-1734.

28 Li J, Liu J, Yue W, et al. Andrographolide attenuates epithelial-mesenchymal transition induced by TGF-β1 in alveolar epithelial cells[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10501-10511.

29 Chitturi P, Xu S, Ahmed Abdi B, et al. *Tripterygium wilfordii* derivative celastrol, a YAP inhibitor, has antifibrotic effects in systemic sclerosis[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(9): 1191-1204.

30 王松岩. p45 NF-E2在糖尿病肾病时的表达及其对CTGF/CCN2的影响[D]. 吉林大学, 2019.
Wang SY. Expression of p45 NF-E2 and its effect on CTGF/CCN2 expression in diabetic nephropathy [D]. Jilin University, 2019.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱金月