

补体因子H相关蛋白1在足细胞疾病中的研究进展

欧云塔娜, 张蕾, 迪丽努尔·图尔荪托合提, 周洪, 张莉

新疆医科大学第五附属医院肾病科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

足细胞疾病(podocytopathies)是指直接或间接的足细胞损伤导致蛋白尿的肾脏疾病。国内外许多学者发现补体系统与足细胞损伤相关, 补体因子H (complement factor H, CFH)及补体因子H相关蛋白1 (complement factor H-related 1, CFHR1)是补体替代途径激活过程中起重要调节作用的血浆蛋白。CFHR1在足细胞疾病中的发病机制至今仍不清楚, 目前研究发现补体替代途径所介导的炎症反应可能起到关键作用, 而CFHR1是补体替代途径激活过程中重要的调节物质。本文对CFHR1在足细胞疾病中的作用进行综述, 以期对相关足细胞疾病的诊断和治疗提供参考。

关键词

补体因子H相关蛋白, 补体系统, 足细胞疾病

Research Progress of Complement Factor H-Related Protein 1 in Podocyte Diseases

Ou-Yuntana, Lei Zhang, Dilinuer·Tursun Tuoheti, Hong Zhou, Li Zhang

Department of Nephrology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Podocytopathies refer to kidney diseases that lead to proteinuria due to direct or indirect podocyte injury. Many scholars at home and abroad have found that the complement system is related to podocyte injury, and complement factor H (CFH) and complement factor H-related protein 1 (CFHR1) are plasma proteins that play an important regulatory role in the activation of the complement alternative pathway. The pathogenesis of CFHR1 in podocytopathies is still unclear. Current research

文章引用: 欧云塔娜, 张蕾, 迪丽努尔·图尔荪托合提, 周洪, 张莉. 补体因子 H 相关蛋白 1 在足细胞疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1956-1960. DOI: 10.12677/acm.2024.143929

has found that the inflammatory response mediated by the complement alternative pathway may play a key role, and CFHR1 is an important regulatory substance in the activation process of the complement alternative pathway. This article summarizes the role of CFHR1 in podocytopathies, aiming to provide reference value for the diagnosis and treatment of related podocyte diseases.

Keywords

Complement Factor H-Related Protein, Complement System, Podocytopathies

Copyright © 2024 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

足细胞疾病(podocytopathies)是指直接或间接的足细胞损伤导致蛋白尿的肾脏疾病, 主要包括局灶节段硬化性肾小球症(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS), 膜性肾病, 微小病变, 糖尿病肾病及狼疮性肾炎等疾病[1]。

国外学者(孟德尔等)及国内学者(李卫国等)等多位学者认定, 足细胞损伤后, 早期出现足突融合, 后期病情进展, 足细胞数量和密度大幅减少后, 肾小球滤过屏障破坏后造成大量蛋白尿[2] [3] [4]。国内外许多学者发现补体系统与足细胞损伤相关。补体系统是先天免疫的重要组成部分, 参与人体免疫调节及免疫损伤性反应。补体系统由 20 多种非特异性免疫球蛋白组成, 其激活途径主要有经典途径、替代途径和凝集素途径[5]。其中补体因子 H 受到较多国内外学者关注。

2. 补体因子 H 的组成和功能

补体因子 H (以前称为 β 1H)是一种丰富的血清糖蛋白, 在肝脏中结构性表达, 也可由多种细胞类型局部表达, 包括视网膜色素上皮细胞、内皮细胞、上皮细胞、血小板和间充质干细胞等。血清 H 因子浓度约为 500 μ g/ml, 但因遗传和环境因素不同, 其变化范围可能在 116~562 μ g/ml 之间。因子 H 加速了替代途径 C3 转化酶(C3b, BB)的衰退, 也是因子 I 介导的 C3b 裂解和失活的辅助因子[6]。

补体因子 H (complement factor H, CFH)及补体因子 H 相关蛋白 1 (complement factor H related 1, CFHRI)是补体替代途径激活过程中起重要调节作用的血浆蛋白。其中 CFH 在补体活化过程中发挥抑制作用, 而 CFHRI 则通过竞争性结合 CFH 表面配体影响 CFH 的抑制功能[7]。CFHRI 是补体因子 H 相关蛋白家族中的一种蛋白质, 其单基因片段位于人类染色体 1q32 上的一个独特基因簇区内[8]。当补体系统被激活时会产生不稳定的蛋白酶复合物, 即 C3 转化酶和 C5 转化酶。CFHRI 作为补体调节物质, 通过控制 C3 转化酶和 C5 转化酶的生成和活性, 决定 Cab 和 C5b 的作用途径和功能[9]。Kerjaschki 等人在 Heyman 肾炎模型中研究发现, 补体系统的激活以及补体终末产物 C5b-9 的形成, 是导致足细胞损伤和蛋白尿形成重要因素[10] [11] [12]。本文对 CFH R1 在各类足细胞疾病中的作用进行综述, 以期对相关足细胞疾病的诊断和治疗的参考价值。

3. 补体因子 H 相关蛋白 1 与足细胞疾病的关联

3.1. 非典型性溶血性尿毒综合征

非典型性溶血性尿毒综合征(atypical, non-diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a HUS) a

HUS 是一种罕见的由于血小板在肾脏的微循环中形成血栓而引起的一种临床综合征,常发生于儿童和青壮年,其特征为微血管内溶血、血小板减少和急性肾损伤。研究证实 CFH 和 CFHR1 基因杂合突变、CFHR1 基因缺失与 a HUS 的发病机制有关[13]。2009 年 Dragon-Durey 等人研究发现,CFHR1 缺失是非典型溶血尿毒综合征的易感因素[14]。2013 年 Eyler 等人发现一位非典型溶血尿毒综合征患者体内存在 CFHR1/CFH 融合基因[15]。对于 a HUS 患者,由于 CFH 基因突变或缺失,使得血清中 CFH 水平低下或生理功能缺失,因而无法有效抑制补体替代途径的激活,造成肾小球基底膜和内皮层细胞损害[16]。

3.2. 原发性膜性肾病(IMN)

最近,人们通过对原发性膜性肾病(IMN)的深入研究,进一步明确了补体激活,活化终末产物 C5b-9 的产生在足细胞损伤和肾小球疾病发生中的关键作用[17] [18] [19]。

特发性膜性肾病(IMN)是原发性成人肾病综合征的常见病因之一,约占我国成人肾病综合征患者总数的 25%左右,且近年发病率有持续升高趋势[15]。IMN 的致病机制仍不十分明确,补体系统的过度激活导致足细胞损伤被认为是发病机制的关键环节[20]。在补体系统已知的三种激活途径中,凝集素途径和旁路途径被认为与 IMN 的发病机制相关。补体 H 因子(FH)为补体系统旁路途径的主要负向调控因子,可以通过多种方式减弱旁路途径的激活过程。Lindsay 等人研究发现,足细胞来源的 VEGF 可以诱导足细胞表达补体 H 因子,表达的 H 因子对补体旁路激活有一定的抑制作用[21]。同时补体 H 因子也具有自身的调节因子:补体 H 因子相关蛋白 1~5,这一类蛋白可以与补体 H 因子的表面受体竞争性结合,从而干扰 H 因子对旁路途径的抑制功能,间接调控补体旁路途径的活化[22]。

3.3. IgA 肾病

Ig A 肾病(Ig A nephropathy, Ig AN) Ig AN 是指肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主,伴或不伴有其他免疫球蛋白在肾小球系膜区沉积的原发性肾小球病[23] [24]。其临床表现为反复发作性肉眼血尿或镜下血尿,可伴有不同程度蛋白尿,部分患者可以出现严重高血压或者肾功能不全。是我国乃至全球最常见的原发性肾小球肾炎,也是引起终末期肾脏病的重要原因之一。目前被广泛认为是一种多基因疾病,其发病机制仍不明确,但 Ig AN 患者的一个重要特征是存在肾小球循环免疫复合物,其由缺乏半乳糖的 Ig A1、铰链区异常 O-糖基化的 Ig G 自身抗体和 C3 组成[25]。大量研究已经证实,在已知的 3 种补体激活途径中,补体替代途径和凝集素途径在 Ig AN 的发病机制中发挥重要作用,补体活化是 Ig AN 发生及发展的重要机制[26]。Gharavi 等人对欧洲裔的 IgA 肾病患者进行了全基因组关联性分析,研究发现 CFHR1/CFHR3 基因缺失对 IgA 肾病的发生是保护因素[27]。但是目前关于如何诱导补体替代途径激活的机制尚未完全清楚,有待我们进一步发现。

4. 展望

足细胞疾病的发展为足细胞损伤,产生蛋白尿,最后发展为肾小球硬化。明确补体系统与足细胞损伤的关系,掌握足细胞损伤的机制,早期针对性治疗,将成为肾脏病患者的福音。明确诱导足细胞损伤的补体及相关蛋白等,可能会为肾脏疾病带来新的治疗靶点。对足细胞损伤机制深入研究以及阐明足细胞病变在肾小球疾病发生、发展中的作用,将为肾小球疾病的防治拓展广阔的前景。

参考文献

- [1] Kopp, J.B., Anders, H.-J., Susztak, K., Podestà, M.A., Remuzzi, G., Hildebrandt, F. and Romagnani, P. (2020) Podocytopathies. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, Article No. 68. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0196-7>
- [2] 安梦丽, 何平. 足细胞损伤的机制及与肾小球疾病的关系研究进展[J]. 中国临床研究, 2018, 31(10): 1427-1431.

- [3] 李卫国, 李宇宁. 足细胞对损伤的反应[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(11): 1091-1094.
- [4] Mundel, P. and Shankland, S.J. (2002) Podocyte Biology and Response to Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 3005-3015. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000039661.06947.FD>
- [5] Vignesh, P., Rawat, A., Sharma, M., et al. (2017) Complement in Autoimmune Diseases. *Clinica Chimica Acta*, **465**, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.017>
- [6] Józsi, M., Schneider, A.E., et al. (2019) Complement Factor H Family Proteins in Their Non-Canonical Role as Modulators of Cellular Functions. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **85**, 122-131. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2017.12.018>
- [7] Ferreira, V.P., Pangburn, M.K. and Cortés, C. (2010) Complement Control Protein Factor H: The Good, the Bad, and the Inadequate. *Molecular Immunology*, **47**, 2187-2197. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.05.007>
- [8] Skerka, C., Chen, Q., Fremeaux-Bacchi, V., et al. (2013) Complement Factor H Related Proteins (CFHRs). *Molecular Immunology*, **56**, 170-180. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2013.06.001>
- [9] Hannan, J.P., Laskowski, J., Thurman, J.M., et al. (2016) Mapping the Complement Factor H-Related Protein 1 (CFHR1):C3b/C3d Interactions. *PLOS ONE*, **11**, e0166200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166200>
- [10] Kerjaschki, D., Schulze, M. and Binder, S. (1989) Transcellular Transport and Membrane Insertion of the C5b-9 Membrane Attack Complex of Complement by Glomerular Epithelial Cells in Experimental Membranous Nephropathy. *The Journal of Immunology*, **143**, 546-552. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.143.2.546>
- [11] Leenaerts, P.L., Hall, B.M. and Van Damme, B.J. (1995) Active Heymann Nephritis in Complement Component C6 Deficient Rats. *Kidney International*, **47**, 1604-1614. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.224>
- [12] Ronco, P. and Debiec, H. (2017) A Podocyte View of Membranous Nephropathy: From Heymann Nephritis to the Childhood Human Disease. *Pflügers Archiv*, **469**, 997-1005. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2007-x>
- [13] Hofer, J., Janecke, A.R., Zimmerhackl, L.B., et al. (2013) Complement Factor H-Related Protein 1 Deficiency and Factor H Antibodies in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 407-415. <https://doi.org/10.2215/CJN.01260212>
- [14] Dragon-Durey, M.A., Blanc, C., Marliot, F., et al. (2009) The High Frequency of Complement Factor H Related CFHR1 Gene Deletion Is Restricted to Specific Subgroups of Patients with Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Journal of Medical Genetics*, **46**, 447-450. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.064766>
- [15] Eyler, S.J., Meyer, N.C., Zhang, Y., et al. (2013) A Novel Hybrid CFHR1/CFH Gene Causes Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **28**, 2221-2225. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2560-2>
- [16] 朱旭, 李丹丹, 邱玲. 补体因子 H 相关蛋白 1 的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(4): 280-282.
- [17] Beck, L.H., Bonegio, R.G., Lambeau, G., Beck, D.M., Powell, D.W., Cummins, T.D., et al. (2009) M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- [18] Fresquet, M., Jowitt, T.A., Gummadova, J., Collins, R., O’Cualain, R., McKenzie, E.A., et al. (2015) Identification of a Major Epitope Recognized by PLA2R Autoantibodies in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 302-313. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050502>
- [19] Zhu, P., Zhou, F.D., Wang, S.X., et al. (2015) Increasing Frequency of Idiopathic Membranous Nephropathy in Primary Glomerular Disease: A 10-Year Renal Biopsy Study from a Single Chinese Nephrology Centre. *Nephrology (Carlton)*, **20**, 560-566. <https://doi.org/10.1111/nep.12542>
- [20] Thurman, J.M. and Nester, C.M. (2016) All Things Complement. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1856-1866. <https://doi.org/10.2215/CJN.01710216>
- [21] Keir, L.S., Firth, R., Aponik, L., Feitelberg, D., Sakimoto, S., Aguilar, E., et al. (2017) VEGF Regulates Local Inhibitory Complement Proteins in the Eye and Kidney. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 199-214. <https://doi.org/10.1172/JCI86418>
- [22] Cserhalmi, M., Papp, A., Brandus, B., et al. (2019) Regulation of Regulators: Role of the Complement Factor H-Related Proteins. *Seminars in Immunology*, **45**, Article ID: 101341. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101341>
- [23] Zhu, L., Zhai, Y.L., Wang, F.M., et al. (2015) Variants in Complement Factor H and Complement Factor H-Related Protein Genes, CFHR3 and CFHR1, Affect Complement Activation in IgA Nephropathy. *American Society of Nephrology*, **26**, 1195-1204. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010096>
- [24] Xie, J., Kiryluk, K., Li, Y., et al. (2016) Fine Mapping Implicates a Deletion of CFHR1 and CFHR3 in Protection from IgA Nephropathy in Han Chinese. *American Society of Nephrology*, **27**, 3187-3194. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015111210>
- [25] Jennifer, C., Haas, M., Reich, H.N., et al. (2017) Ig A Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of*

Nephrology, **12**, 677-686. <https://doi.org/10.2215/CJN.07420716>

- [26] 郑笑, 张艳君, 杨淑芬, 等. 补体因子 H 和补体因子 H 相关蛋白 1、2、3 和 5 与 IgA 肾病的关联性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(22): 3727-3730.
- [27] Gharavi, A.G., Kiryluk, K., Choi, M., *et al.* (2011) Genome-Wide Association Study Identifies Susceptibility Loci for IgA Nephropathy. *Nature Genetics*, **43**, 321-327. <https://doi.org/10.1038/ng.787>