

Detection of Monoclonal CRP Antibody in ANCA-Associated Vasculitis

Kaili Wu

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia
Email: 2272203091@qq.com

Received: May 19th, 2019; accepted: June 3rd, 2019; published: June 10th, 2019

Abstract

In recent years, the research on monomer CRP has become more and more extensive. Monomer CRP mainly plays an important role in vascular endothelium, and its related mechanisms emerge in endlessly. The research on monomer CRP is widespread in surgery, including the impact on bone. The research on systemic lupus erythematosus in immune system is more popular. Although monomer CRP has been studied in ANCA vasculitis, it is still a hot topic. It is a question worth pondering about its mechanism of action and what role it plays in ANCA vasculitis. ANCA vasculitis itself is a rapidly developing malignant disease, as long as its related indicators should be paid attention to; this paper aims to explore the mechanism of CRP monomer and its impact on various diseases, and further study its mechanism of action on ANCA-related vasculitis, trying to find out the target of disease treatment of ANCA-related vasculitis.

Keywords

Monomer CRP, Mechanism of Monomer CRP, ANCA-Associated Vasculitis

单体CRP抗体检测在ANCA相关血管炎中的研究

武凯丽

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特
Email: 2272203091@qq.com

收稿日期: 2019年5月19日; 录用日期: 2019年6月3日; 发布日期: 2019年6月10日

摘要

近些年来关于单体CRP的研究越来越广泛, 单体CRP主要是对血管内皮产生作用, 关于它的相关机制也

是层出不穷，有关于它的研究遍布于外科学，包括对骨的影响，在免疫系统中的系统性红斑狼疮的研究更为热门，虽然在ANCA血管炎中关于单体CRP有所研究，但是关于它的作用机制，以及它对ANCA血管炎到底起了什么样的作用，这是一个值得我们深思的问题。ANCA血管炎这种疾病本身就是一个发展急剧的恶性疾病，只要和它相关的各项指标都应该引起一定的重视；本文旨在探讨单体CRP的作用机制，以及对各种疾病的影响，进而进一步研究，它对ANCA相关血管炎的作用机制，试图找出ANCA相关血管炎的疾病治疗作用的靶点。

关键词

单体CRP，单体CRP作用机制，ANCA相关性血管炎

Copyright © 2019 by author and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 前言

CRP 单体是 CRP 蛋白 5 聚体解聚产生的，可以认为 CRP 功能的发挥必须依赖于五聚体结构的解聚，形成的 mCRP 通过巯基这个“功能开关”发挥更高效的促炎效应，目前关于单体 CRP 的研究主要集中在国内兰州大学。ANCA 相关性血管炎是急进性肾小球肾炎的一种，它是寡免疫复合物型，临床上包括韦格纳氏肉芽肿、显微镜下多血管炎、变应性肉芽肿性血管炎和局限性肾脏血管炎这几种形式。ANCA 血管炎这种疾病进展迅速，死亡率极高，需要引起我们的重视，因此疾病的治疗成为我们需要解决的难题，它的治疗靶点的寻找，值得我们进一步研究。

2. 单体 CRP

我们已经确定了三个氨基酸残基位于 CRP α -螺旋，在促进特色的载脂蛋白-CRP，特色的 CRP·营复杂的 crphinge 的构象转变中发挥作用[1]。对 C 反应蛋白精确功能(CRP)在健康和疾病中的炎症调节因子的不断发展。其在宿主防御反应中的作用的解释 CRP 作为一个刺激，抑制系统相比许多报告的阻碍，或这些过程的良性因素。这些差异可以解释部分的一种自然发生的 CRP 亚型的存在，称为 CRP (即 MCRP)，表示当 CRP 亚基 dissociate 为结构单体。自由等亚基进行非蛋白构象变化，具有独特的溶解性，抗原性及生物活性相比，仍然 associated 亚基。在本地，五聚 CRP 分子(即 PCRp)。作为具体试剂已经发展到识别和量化等，它已成为明显的，这种异构体可以自发形成的无钙溶液。此外，MCRP 可以动的细胞膜有 24 孵育 48 h 组织文化表达[2]。五聚 CRP 但它牢固地结合在单体 CRP 通过其 C 端结构域的。胎心 1 在高浓度。FH 为 CRP 结合竞争，指示可能补体的放松管制也在这个配体。胎心 1 没有抑制调节固体相 C3 转化酶的 FH 和没有抑制终端补体复合物的形成，酵母多糖所致。这些结果确定 CRP 为胎心 1 配体和显示胎心 1 增强，而不是抑制补体的激活，这可能解释的胎心的保护作用 1 缺乏年龄相关黄斑变性[3]。单体 C 反应蛋白自身抗体(反 CRPAB) obs。预后价值的抗 CRP 抗体长期跟踪了狼疮性肾炎在系统性红斑狼疮(SLE)和狼疮性肾炎(LN)被认为是 associated。在短期随访中，有活性 LN 和对治疗反应不佳[4]。C-反应蛋白(CRP)，在单体(MCRP)和五聚体(PCRp)形成，抑制在荧光显微镜下，肾小管细胞 AP 激活和损伤检测和流式细胞仪。我们证实，与正常人血清备解素结合抑制可了解肾小管上皮细胞[5]。研究的目的是证实这一发现和探讨反 CRP 长期跟踪在狼疮性肾炎患者的预后价值的 ABCRP，在其原生的五聚体结构，与细胞和分子，已暴露出磷酸胆碱(PCh)组，CRP 其非原生的五聚体的形态结构，结合各

种沉积、变性并汇总成蛋白,我们推测,在炎症部位 CRP 的功能之一是感炎性微环境,改变自己的结构响应但保持五聚,然后结合病原蛋白沉积在这些区域[6]。C 反应蛋白(CRP)是一种血清蛋白结合损坏的膜通过磷脂酰胆碱结合该部位这个过程可以启动补体免疫反应和促进凋亡细胞的清除,也可能有助于自身免疫保护。启动的免疫应答依赖于本地的构象变化,五聚体形式的改良形式,其中修改的形式结合补体蛋白(即 C1q)和监管蛋白大大优于天然形式在体外这种反应是 obsd,当 CRP 是单体形式的修改的形式也被称为 obs [7]。C 反应蛋白先天性和获得性炎症中的作用,对 C 反应蛋白(CRP)在宿主防御微生物已被很好的描述,具争议的是其在心血管疾病等慢性疾病的作用。我们最近的出版物解释一些关于 CRP 作为疾病的一个危险因素混乱的原因,无论是亲炎症或反炎症,我们发现了两种亚型 CRP 包括五聚体(PCRP)和单体 CRP (MCRP) [8]。对 C 反应蛋白大多数炎性行动(CRP)只表示以下离解其原生的五聚体组装成单体形式(MCRP) [9]。

3. 单体 CRP 作用机制

C-反应蛋白(CRP)是一种高度保守的急性时相血浆蛋白,表征人体急性炎症反应的同时,在心血管疾病的慢性炎症进程中扮演重要角色。近期有研究显示,CRP 可通过解聚形成单体异构形式(mCRP),mCRP 表现出比原五聚体蛋白更强的生物学活性,从而在炎症反应中发挥重要调控作用,1930 年由 Tillet 和 Francis 发现一种能在 Ca^{2+} 存在时与肺炎链球菌的荚膜 C 多糖结合的蛋白质,在 1941 年, Avery 等先后证明 C 反应蛋白(CRP)是一种急性感染时出现的蛋白质,它是有对称的盘状五聚体构成,CRP 是天然免疫系统的重要组分及炎症标志物,是预测炎症的因子,命名源于其能与肺炎双球菌胞壁酸 C 多糖中 PCh 残基特异识别与结合[10]。CRP 主要由肝脏合成,肾脏、血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞、外周血淋巴细胞等亦能少量合成,属于 I 型急性时相反应蛋白。在人的血清、脑脊液、胸腹水等多种液体中均可检出。CRP 由五个相同的亚基组成,但在进入局部病变时解离成单体构象,C 反应蛋白在的生物活性是基于其五聚体对称性的丧失,从而形成单体 C 反应蛋白,即 mCRP [11],mCRP 与巨噬细胞具有强烈结合并诱导炎症的高表达,现已研究脂筏相互作用的胆固醇结合序列(CBS; aa 35~47),具有降低并减弱 mCRP 的作用;于 RANKL 由于 mCRP 均有促进炎症的发生作用,然而 mCRP 与 RANK 一起发挥作用时 mCRP 能够抑制 RANK 的作用[12];可以认为 CRP 功能的发挥必须依赖于五聚体结构的解聚,形成的 mCRP 通过巯基这个“功能开关”发挥更高效的促炎效应[13]。mCRP 沉积在人主动脉和颈动脉粥样硬化斑块中,但不存在于健康血管中,mCRP 能够诱导单核细胞趋化性增强以及单核细胞活化,使整合素 MAC-1 的构象变化促使活性氧的产生最后使静态和生理流动条件下的单核细胞发生粘附,进一步促进炎症的发生[14]。mCRP 可能是 CRP 配体结合功能的固定、配体结合副产物,CRP 与修饰型低密度脂蛋白(LDL)结合然而与氧化低密度脂蛋白的结合需要酸性的酸碱度条件,生理酸碱度的结合存在争议,因此在病理状况下,一旦身体酸碱度发生改变,促炎过程将被启动[15]。目前关于 mCRP 的研究方面不段增加,所累积到各个系统,尤其是在免疫系统中,但是最终原理都是通过促进 CRP 蛋白解离成为 mCRP,促进炎症的发生,进而促进疾病的爆发。

4. ANCA 相关性血管炎

抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)相关性系统性血管炎(ANCA associated systemic vasculitis, AASV)是以大量中性粒细胞浸润血管壁、血管发生坏死性炎症为特征的一类自身免疫病,临床上包括:韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis, WG)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)、变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss syndrome, CSS)和局限性肾脏血管炎(renal-limited vasculitis, RLV) [16]。目前我国 AASV 发病率不详,但其在临床上并不少见。AASV 的病

理变化复杂,常累及全身多个器官和系统,因此其临床表现缺乏特异性。AASV 以肾脏受累最常见,根据肾小球受累程度可将 AASV 所致肾损伤分为局灶型、新月体型、混合型及硬化型[17],主要表现为寡免疫复合物新月体肾炎(pauci-immune crescentic glomerulonephritis, PICGN)。本研究主要运用正常健康志愿者与 ANCA 血管炎患者 30 名进行对照性研究,检测他们血液中单体 CRP 的水平,尽然推出单体 CRP 这种物质到底与 ANCA 相关性血管炎的关系,尽而达到寻求 ANCA 血管炎作用的靶点。肾脏一旦受累,通常出现急性、不可逆转的肾功能衰竭。然而这种疾病的发生发展就是炎症的反应,单体 CRP 又是炎症反应的解锁点,然而关于二者之间的联系相关的研究少之又少,值得我们进一步探索。

5. 结论

CRP 蛋白是炎性标志物,功能的发挥必须依赖于五聚体结构的解聚,形成的 MCRP,可以发生补体免疫反应和促进凋亡细胞的清除,有助于自身免疫保护,通过以上论述单体 CRP 对于炎症的连锁反应起着关键作用,而且几乎参与人体各系统,在自身免疫性疾病中涉及范围也较广,但是在 ANCA 相关血管炎方面的研究较少,为了寻求 ANCA 相关血管炎的疾病治疗的作用靶点,单体 CRP 的作用不容忽视,也值得我们进一步探索。

参考文献

- [1] Tomlinson, S.R., Tutar, Y. and Harman, J.G. (2006) CRP Subunit Association and Hinge Conformation Changes in Response to cAMP Binding: Analysis of C-Helix Cysteine-Substituted CRP. *Biochemistry*, **45**, 13438-13446. <https://doi.org/10.1021/bi0610855>
- [2] Potempa, L.A., Yao, Z.Y., Ji, S.R., Filep, G.J. and Wu, Y. (2015) Solubilization and Purification of Recombinant Modified C-Reactive Protein from Inclusion Bodies Using Reversible Anhydride Modification. *Biophysics Reports*, **1**, 18-33. <https://doi.org/10.1007/s41048-015-0003-2>
- [3] Csincsi, Á.I., Szabó, Z., Bánlaki, Z., Uzonyi, B., Cserhalmi, M., Kárpáti, É., et al. (2017) FHR-1 Binds to C-Reactive Protein and Enhances Rather than Inhibits Complement Activation. *Journal of Immunology*, **199**, 292-303. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600483>
- [4] Pesickova, S.S., Rysava, R., Lenicek, M., Vitek, L., Potlukova, E., Hruskova, Z., et al. (2015) Prognostic Value of Anti-CRP Antibodies in Lupus Nephritis in Long-Term Follow-Up. *Arthritis Research & Therapy*, **17**, 371. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0879-8>
- [5] Dixon, K.O., et al. (2016) Monomeric C-Reactive Protein Inhibits Renal Cell-Directed Complement Activation Mediated by Properdin. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, **310**, F1308-F1316.
- [6] Singh, S.K., Thirumalai, A., Pathak, A., Ngwa, D.N. and Agrawal, A. (2017) Functional Transformation of C-Reactive Protein by Hydrogen Peroxide. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 3129-3136. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.773176>
- [7] Alnaas, A.A., Moon, C.L., Alton, M., Reed, S.M. and Knowles, M.K. (2017) Conformational Changes in C-Reactive Protein Affect Binding to Curved Membranes in a Lipid Bilayer Model of the Apoptotic Cell Surface. *Journal of Physical Chemistry B*, **121**, 2631-2639. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b11505>
- [8] Trial, J.A., Potempa, L.A. and Entman, M.L. (2016) The Role of C-Reactive Protein in Innate and Acquired Inflammation: New Perspectives. *Inflammation & Cell Signaling*, **3**, pii: e1409.
- [9] Li, H.Y., Wang, J., Meng, F., et al. (2016) An Intrinsically Disordered Motif Mediates Diverse Actions of Monomeric C-Reactive Protein. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 8795-8804. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.695023>
- [10] 王亚娟, 胡翼云. C 反应蛋白在儿科临床的应用[J]. 中华儿科杂志, 1999(3): 185-187.
- [11] Molins, B., Pena, E., Del, T.R. and Badimon, L. (2011) Monomeric C-Reactive Protein Is Prothrombotic and Dissociates from Circulating Pentameric C-Reactive Protein on Adhered Activated Platelets under Flow. *Cardiovascular Research*, **92**, 328-337. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr226>
- [12] 贾哲坤. 单体 C 反应蛋白调节破骨细胞分化的机制研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [13] 白彩娟. C-反应蛋白的变构及其单体的功能[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [14] Eisenhardt, S.U., Habersberger, J., Murphy, A., et al. (2009) Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive

Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circulation Research*, **105**, 128-137.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.190611>

- [15] Singh, S.K., Hammond, D.J. and Agrawal, A. (2010) Atherosclerosis-Related Functions of C-Reactive Protein. *Cardiovascular & Haematological Disorders—Drug Targets (Formerly Current D)*, **10**, 235-240.
<https://doi.org/10.2174/187152910793743841>
- [16] Chen, M. and Kallenberg, C.G. (2009) New Advances in the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitides. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **27**, S108-S114.
- [17] 贺巧艳, 刘雪姣, 杨小娟, 马宝林. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎临床病理特征及治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(5): 5-8.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-540X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: md@hanspub.org