

综 述

红细胞 1 型补体受体研究进展

傅金瑞 王高升(审校)

作者单位:301800 天津市,天津市宝坻区人民医院检验科

红细胞 1 型补体受体 (erythrocyte complement receptor type 1, E-CR1) 介导红细胞的免疫黏附作用,在清除循环免疫复合物的过程中发挥主要功能。1953 年, Nelson^[1]发现人类红细胞可与特异调理过的梅毒螺旋体或肺炎双球菌结合,称此为免疫黏附,并推测红细胞膜上存在免疫黏附受体。1963 年, Nishioka^[2]又证实了这种人类红细胞所具有的免疫黏附功能是通过 C3 受体实现的。1979 年, Fearon^[3]首次在人红细胞膜上分离纯化出 1 型补体受体 (complement receptor type 1, CR1)。1981 年, Siegel 等^[4]提出了“红细胞免疫系统”的概念,认为红细胞免疫黏附是红细胞发挥免疫功能的主要手段,开拓了免疫学研究的新领域,而 CR1 在红细胞免疫黏附过程中起着举足轻重的作用。E-CR1 与肿瘤、自身免疫性疾病、疟疾等诸多疾病的发生发展以及转归密切相关,可作为人体生理、病理状态以及相关中医药药理作用的评价指标。现将 E-CR1 近年来的研究进展综述如下。

1 E-CR1 的一般特性与功能

CR1 又称 CD35, 拥有两个等位基因,位于人的第 1 号染色体长臂 32 区,为常染色体共显性遗传。其结构基因内含有两个 7.4 kb 和 6.9 kb 的 Hind III 酶切片段,与其在红细胞膜上表达的密度相关。CR1 N 端包含有 3~5 个长同源重复序列 (long homologous repeat, LHR), 每个 LHR 由 7 个短共有重复序列 (short consensus repeats, SCR) 组成,其中第 2 个 SCR 内具有同 C3b/C4b 相结合的部位。CR1 为单链穿膜糖蛋白,相对分子质量 $160 \times 10^3 \sim 260 \times 10^3$, 广泛分布于红细胞、粒细胞、单核细胞上,在滤泡树突状细胞、肾小球足突等细胞上也有所表达;其配体为 C3b/C4b (高亲和力) 及 C3bi/C3c (低亲和力)。CR1 多成簇状分布于红细胞上,单个红细胞上 CR1 簇数从零到数十个不等,这种簇状分布有助于其与配体的强效结合,进而介导红细胞的免疫黏附作用^[5],又称为血细胞免疫黏附作用。E-CR1 占血循环中 CR1 总数的 95% 以上,且部分是簇状分布的,加之血循环中的抗原-抗体复合物遇到红细胞的机会比遇到白细胞多 500~1000 倍,所以红细胞清除免疫复合物的功能是白细胞和淋巴细胞所不及的。

2 E-CR1 的检测

目前多以免疫细胞化学染色法观察 E-CR1 的含量以及

簇状分布状况;以流式细胞术或 ELISA 法对 E-CR1 平均数目进行估测;利用聚合酶链反应-限制性片段多态性作 E-CR1 密度相关基因多态性分析,以探讨 CR1 密度相关基因类型与疾病的关联或粗略推测个体 E-CR1 的表达状况;对 E-CR1 功能的检测方法有红细胞花结试验、红细胞酵母菌花结试验、免疫黏附血凝试验等^[6]。

3 E-CR1 与疾病的关系

3.1 E-CR1 与肿瘤 吴际贞等^[7]发现萎缩性胃炎患者红细胞 C3b 受体花环率、免疫黏附促进因子水平明显低于正常对照组;而其免疫复合物花环率、免疫黏附抑制因子水平明显高于正常对照组。张伊莉等^[8]对 73 例肿瘤患者和 56 例健康志愿者进行 E-CR1 检测,结果显示,肿瘤患者的 E-CR1 表达较健康志愿者明显降低,差异具有统计学意义。目前已知在乳腺癌、肺癌等多种肿瘤以及类风湿、慢性肾炎等多种炎症性疾病中,E-CR1 的表达或功能会出现不同程度的下降,而在缓解期多有不同程度的恢复,因而认为 E-CR1 的减少或功能障碍为获得性的,E-CR1 检测可能对判断肿瘤患者病情转归有一定意义。国外学者对 E-CR1 在某些特定疾病过程中的病理改变也作了深入的研究。Srivastava 等^[9]对 185 位北印度胆囊癌患者以及 200 名正常对照者的 CR1 A(3650)G 位点进行了 RsaI 限制性片段长度多态性分析,发现当该位点为 GG 基因型时,北印度人群罹患胆囊癌的 OR 值为 1.94,对于女性而言该值更升至 1.99。由此推测,血循环中免疫复合物清除功能的强弱对个体胆囊癌的易感性可能具有某种程度的影响。

3.2 E-CR1 与自身免疫性疾病 对自身免疫病患者而言,检测其红细胞上 C4d 及 CR1 的比值 (E-C4d/E-CR1) 可以用于监测其补体的活化程度。补体活化被认为是心脏移植患者术后受体心脏功能恢复的不利因素。Lee 等^[10]通过对 9 例发生急性移植后心功能障碍患者 (疑为抗体介导的排斥反应) 和 72 例健康人的检测发现,9 例患者的平均 E-C4d/E-CR1 水平较对照组显著升高,差异有统计学意义。由此他们认为 E-C4d/E-CR1 的检测可能是一种无创而有效的监测急性心脏移植排斥反应的方法。因肾功能衰竭而进行血液透析的患者大多因缺乏促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 而导致贫

血,临床上常使用重组 EPO 缓解此症状。尽管如此,仍有部分患者处于慢性贫血状态,其 E-CR1 也明显降低。Ohi 等^[10]将 95 名血液透析患者分为 E-CR1 高、中、低表达三组,进行了为期 5 年的跟踪观察,发现 E-CR1 低表达组有近一半的患者伴有严重的并发症,该组的 5 年生存率只有 53.3%,显著低于 E-CR1 高表达组 86.4%;同时 E-CR1 低表达组中丙型肝炎感染者占 27.3%,明显高于 E-CR1 高表达组 4.7%。Birmingham 等^[11]收集病情反复处于活动期的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者 43 例,其中 28 例有既往或现行的红斑狼疮性肾病,其余 15 例尚未发生红斑狼疮性肾炎。利用放射免疫法检测 E-CR1 水平,每两个月检测一次,平均持续 22 个月,结果表明红斑狼疮性肾炎组中,未发生肾脏病变加重的 16 例患者,在病情活动期间 E-CR1 水平平均下降了 34%。而该组中肾脏病变加重的患者,或另一组未发生红斑狼疮性肾炎的患者在病情活动期间,其 E-CR1 水平总体上未表现出这种显著的一致性改变。可以看出,红斑狼疮性肾炎患者在病情活动期间,与非活动期比较,其 E-CR1 水平的显著降低与其肾脏病变的良性稳定之间具有强相关性。由此推测 E-CR1 对 SLE 患者有天然的防护功能,对防止红斑狼疮性肾炎的发生有重大意义。

3.3 E-CR1 与疟疾 有关 E-CR1 与恶性疟疾的相关性研究在南亚以及非洲等疟疾流行地区也见到许多报道。Sinha 等^[12]在恶性疟原虫流行及非流行的两处印度居民区对与 E-CR1 低表达密切相关的两个 CR1 基因单核苷酸多态性位点即外显子 22(A/G)和内含子 27(A/T)进行了检测。发现在流行地区的居民,其 E-CR1 密度多处于很低的水平,相应地,其外显子 22(A/G)和内含子 27(A/T)的突变频率较高;而在非流行地区,低密度 E-CR1 也与重度疟疾的易感性密切相关,并且外显子 22(A/G)的突变是罹患恶性疟疾的危险因子。Rout 等^[13]进一步对疟疾高发区印度奥里萨邦疟疾患者 E-CR1 基因的内含子 27 HindIII A>T, 及其外显子 22 3650A>G 和外显子 33 5507C>G 等位点进行了单核苷酸多态性分析,发现内含子 27 HindIII 和外显子 22 3650 位点的 AA 基因型与罹患脑型疟疾密切相关。当这三个位点为 AAC 或 TGG 单倍型时,则分别与 E-CR1 的高表达或低表达有相关性。临床上温和型疟疾患者的 E-CR1 也多为中度表达,相反 E-CR1 的高表达或低表达均易引起重度疟疾。Kosoy 等^[14]以类似的实验方法进一步得出这样的结论,即在意大利西部撒丁岛,年复一年的疟疾病对这里土著居民的 CR1 单倍型的世代传递起着阳性选择的作用。CR1 携带有 KN 血型抗原,介导脑型疟疾病理过程中受疟原虫滋养体和裂殖体感染红细胞与未感染红细胞或脑血管内皮细胞之间玫瑰花结的形成。KN 血型包含数对等位基因及其相应的表型如 McCoy 和 Sl (a)/Vil 等, Gandhi 等^[15]发现 Sl 表型在非洲裔人群中更为普遍,此表型可

能有助于保护免于因恶性疟死亡,尤其 Sl(a-)较 Sl(a+)表型更具保护作用。已知大多数恶性疟原虫是通过与血型糖蛋白 A 上的唾液酸相互作用而侵入红细胞的。Awandare 等^[16]新近发现在许多实验室流行株中还存在着另一不依赖于唾液酸的 E-CR1 受体途径,更加昭示了 E-CR1 与疟疾的密切联系。

3.4 其他 Feinberg 等^[17]对一组先兆子痫患者的实验证实,先兆子痫患者 E-CR1 的表达普遍降低,并且其降低程度与患者病情相关。而血清中可溶性 CR1 浓度未见升高,也未发现 E-CR1 的降解产物,由此推断先兆子痫患者 E-CR1 的低表达不是获得性的。进一步基因分型检测发现与正常孕期妇女比较,先兆子痫患者与 E-CR1 低表达相关的等位基因频率明显增高,提示先兆子痫的发生有其与 E-CR1 表达相关的基因基础。Brouwers 等^[18]研究了 CR1 的低拷贝重复序列相关的拷贝数变异,获取了两种亚型即 CR1-F 和 CR1-S,发现 CR1-S 亚型携带者具有较高的阿尔茨海默病发病风险,推测 CR1-S 亚型导致较高的 C3b/C4b 水平,并与载脂蛋白 E 基因第 4 外显子以及 β 淀粉样肽有着内在联系,值得深入研究。

4 中药对 E-CR1 活性的影响

有关中草药与 E-CR1 功能关系的研究取得了较大进展。郭爱涛等^[19]探讨了益气养阴方(由黄芪、白术、茯苓、女贞子、太子参、枸杞子、薏苡仁、丹参、红花等组成)对慢性肾小球肾炎患者 E-CR1 的影响,方中黄芪、白术、茯苓、薏苡仁益气;丹参、红花活血化瘀。他们发现与对照组比较,服食中药组 E-CR1 的表达数目和黏附活性均有明显升高。目前已证实黄芪多糖在体外可直接作用于红细胞,提高 E-CR1 活性,增强红细胞的携带能力,促进癌症患者红细胞免疫黏附肿瘤细胞,使 C3b 受体花环率、自然肿瘤红细胞花环率和直向肿瘤红细胞花环率均有所提高;枸杞多糖不仅能明显增强红细胞免疫黏附功能,还能显著回升红细胞 C3b 受体花环率和红细胞免疫复合物花环率因磷酸酯类药物引起的降低;丹参含有的丹酚酸 B 能通过抑制脂质过氧化反应,维持红细胞膜的稳定性,因而对 E-CR1 起到保护作用。

5 小结

总之,已有的实验结果已充分证实 E-CR1 的功能在机体天然免疫系统中占有重要地位,其功能或数目的降低会增加罹患某些疾病的风险,但也可能是其发挥防护功能的反映。反之,某些疾病也会削弱机体 E-CR1 的功能,进而影响机体的免疫力或抵抗力,对其数量或功能的检测有助于评价机体的免疫功能以及病理转归,E-CR1 功能或数目的检测已成为评价某些中草药功效的确切指标之一。通过各种方式如利用中草药增强机体病理过程中 E-CR1 的生理功能进而提高机体的抗病能力无疑具有重大意义。近年来国内疟疾疫情防控形势严峻,有必要开展诸如重点疫区人群 E-CR1 基因多态性与疟疾相关性的基础性研究工作。

(下接第 45 页)

- troglolosis after focal cerebral ischemia in rats. Neuroscience, 2006, 140:969-979.
- 5 邢辉, 胡丽华. 血小板平均容积在疾病种的变化. 中国组织工程研究与临床康复, 2007; 11: 1369-1372.
- 6 李玉峰, 王士雯, 赵玉生, 等. 康复运动对老年高血压并发房颤患者血小板功能的影响. 中国老年杂志, 2007, 27: 564-566.

(收稿日期: 2010-10-29)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 52 页)

E-CR1 的诸多功能已被相关实验证实, 但真正应用于临床以造福患者仍需大量研究进一步探讨。

6 参考文献

- 1 Nelson RA Jr. The immune-adherence phenomenon; an immunologically specific reaction between microorganisms and erythrocytes leading to enhanced phagocytosis. Science, 1953, 118: 733-737.
- 2 Nishioka K. Measurements of complement by agglutination of human erythrocytes reacting in immune-adherence. J Immunol, 1963, 90: 86-97.
- 3 Fearon DT. Regulation of the amplification C3 convertase of human complement by an inhibitory protein isolated from human erythrocyte membrane. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979, 76: 5867-5871.
- 4 Siegel I, Liu TL, Gleicher N, et al. The red-cell immune system. Lancet, 1981, 2: 556-559.
- 5 Rochowiak A, Niemir ZI. The structure and role of CR1 complement receptor in physiology. Pol Merkur Lekarski, 2010, 28: 79-83.
- 6 吴际贞, 孟宪君. 慢性胃炎患者红细胞免疫功能的变化. 国际检验医学杂志, 2009, 30: 649-650.
- 7 张伊莉, 卞建军, 李莹, 等. 肿瘤患者红细胞膜 CR1 免疫分子定量测定的临床意义. 疑难病杂志, 2008, 7: 62-64.
- 8 Srivastava A, Mittal B. Complement receptor 1 (A3650G RsaI and intron 27 HindIII) polymorphisms and risk of gallbladder cancer in north Indian population. Scand J Immunol. 2009, 70: 614-620.
- 9 Lee KC, Chang CY, Chuang YC, et al. Measurement of human erythrocyte C4d to erythrocyte complement receptor 1 ratio in cardiac transplant recipients with acute symptomatic allograft failure. Transplant Proc, 2008, 40: 2638-2642.
- 10 Ohi H, Tamano M, Okada N. Low CR1 (C3b receptor) level on erythrocytes is associated with poor prognosis in hemodialysis patients. Nephron Clin Pract, 2008, 108: c23-27.
- 11 Birmingham DJ, Gavit KF, McCarty SM, et al. Consumption of erythrocyte CR1 (CD35) is associated with protection against systemic lupus erythematosus renal flare. Clin Exp Immunol, 2006, 143: 274-280.
- 12 Sinha S, Jha GN, Anand P, et al. CR1 levels and gene polymorphisms exhibit differential association with falciparum malaria in regions of varying disease endemicity. Hum Immunol, 2009, 70: 244-250.
- 13 Rout R, Dhangadamajhi G, Mohapatra BN, et al. High CR1 level and related polymorphic variants are associated with cerebral malaria in eastern-India. Infect Genet Evol, 2011, 11: 139-144.
- 14 Kosoy R, Ransom M, Chen H, et al. Evidence for malaria selection of a CR1 haplotype in Sardinia. Genes Immun, 2011, 15: 121-124.
- 15 Gandhi M, Singh A, Dev V, et al. Role of CR1 Knops polymorphism in the pathophysiology of malaria: Indian scenario. J Vector Borne Dis, 2009, 46: 288-294.
- 16 Awandare GA, Spadafora, CMoch JK, et al. Plasmodium falciparum field isolates use complement receptor 1 (CR1) as a receptor for invasion of erythrocytes. Mol Biochem Parasitol, 2011, 177: 57-60.
- 17 Feinberg BB, Jack RM, Mok SC, et al. Low erythrocyte complement receptor type 1 (CR1, CD35) expression in preeclamptic gestations. Am J Reprod Immunol, 2005, 54: 352-357.
- 18 Brouwers N, Van Cauwenberghe C, Engelborghs S, et al. Alzheimer risk associated with a copy number variation in the complement receptor 1 increasing C3b/C4b binding sites. Mol Psychiatry, 2011, 45: 221-223.
- 19 郭磊涛, 杨进, 何庭宇. 益气养阴方对慢性肾小球肾炎患者红细胞补体受体 1 型分子及其基因多态性的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14: 7-8.

(收稿日期: 2011-01-28)

(本文编辑: 李霖)