

[16] Nagai H, Noguchi T, Takeda K, et al. Pathophysiological roles of ASK1-MAP kinase signaling pathways[J]. J Biochem Mol Biol, 2007, 40: 1-6.

[17] Thuerauf DJ, Morrison L, Glembotski CC. Opposing roles for ATF6 beta in endoplasmic reticulum stress response gene induction[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 21078-21084.

[18] Wang Y, Shen J, Arenzana N. Activation of ATF6 and ATF6 DNA binding site by the endoplasmic reticulum stress response[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 27013-27020.

[19] Diane RF, Constantinos K. The PERK/Eif2a/ATF4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5: 723-728.

[20] Pillai S. Birth pangs; the stressful origins of lymphocytes [J]. J Clin Invest, 2005, 115: 224-227.

[21] 周颖, 张令强, 贺福初. TRB3——信号通路中一个新的脚手架蛋白[J]. 生命的化学, 2007, 27(4): 294-296.

[22] Nobumichi O, Satoshi Y, Takayuki H. TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death[J]. EMBO J, 2005, 24: 1243-1255.

[23] Hegedus Z, Czibula S, Kiss-Toth E. Tribbles, novel regu-

lators of cell function; evolutionary aspects[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63: 1632-1641.

[24] 高小玲, 罗子国. 双氢青蒿素诱导前列腺癌 PC-3 细胞凋亡及其机制研究[J]. 中草药, 2010, 41(1): 9-13.

[25] Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the Unfolded Protein Response [J]. Cell Death Differ, 2006, 13(3): 374-384.

[26] 李庆春, 罗子国. 双氢青蒿素对前列腺癌裸鼠种植瘤生长及 VEGF 表达的影响[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(22): 2583-2586.

[27] Namba T, Tanaka KJ, Ito Y, et al. Positive role of CCAAT/Enhancer-binding protein homologous protein, a transcription factor involved in the endoplasmic reticulum stress response in the development of colitis[J]. Am J Pathol, 2009, 174: 1786-1798.

[28] Motoyoshi E, Masataka M, Shizuo A, et al. C/EBP homologous protein (CHOP) is crucial for the induction of caspase-11 and the pathogenesis of lipopolysaccharide-induced inflammation[J]. J Immunol, 2006, 176: 6245-6253.

(收稿日期: 2010-12-08)

## 补体 C1q 的功能及其与系统性红斑狼疮的相关性

张 岩, 杨 琴, 连丽峰 综述, 于本章 审校 (山东省东营市胜利油田中心医院检验科 257034)

**【关键词】** 补体 C1q; 系统性红斑狼疮; 自身抗体

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.02.048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)02-0211-02**

补体分子 C1q 是补体经典激活途径中的启动蛋白, 具有调节各种免疫细胞反应的能力。它不但启动了机体防御病原体的第一道防线, 而且参与清除自身衰老和凋亡细胞等在体内的堆积, 在调控炎症反应、维持自身免疫耐受等方面发挥重要作用。现将补体 C1q 的功能及其与系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的相关性作一综述。

### 1 补体 C1q 及其功能

补体 C1 是由一个 C1q 分子和两个 C1r 和两个 C1s 组成大分子蛋白复合体。C1q 是最大的补体成分, 由 C1q 结合于抗原抗体免疫复合物而启动激活的途径被称为补体活化经典途径, C1q 起识别作用, C1r 和 C1s 发挥催化作用。C1q 包含两个功能域: 具有识别功能的球状头部 (gC1q) 和胶原样结构的尾部 (cC1q)。C1q 通过 cC1q 与 C1r、C1s 结合而形成 C1 巨分子 (C1qC1r2C1s2), 通过其 gC1q 识别并结合构成免疫复合物 (immune complex, IC) 的 IgM 的 CH3 区 或 IgG 中的 CH2 区, 从而激活 C1, 激活的 C1r2C1s2 迅速从 C1q 的胶原样区域脱落, 而 C1q 仍保留与 IC 的结合状态形成 C1q2IC 大分子, 进而启动经典激活途径, 参与机体抗微生物防御反应和免疫调节作用。

机体内存在多种 C1q 受体 (C1qR), C1q 与 C1qR 结合, 调节多种免疫细胞的功能。其中受国内外学者普遍认可的是 gC1qR 和 cC1qR。gC1qR 是一个高度酸性的蛋白, 除了红细胞, 几乎所有的哺乳动物细胞都有 gC1qR。它除了结合 C1q 外, 还能够结合许多病毒蛋白和细菌蛋白。Peerschke 和 Ghebrehiwet<sup>[1]</sup> 认为 gC1qR 在机体感染和炎症反应中发挥重要作

用, 但其具体功能还有待进一步研究。cC1qR 存在于细胞内质网中, 它最初的功能被认为是在内质网中作为新生蛋白的伴侣分子, 并且调控胞内 Ca<sup>2+</sup> 的稳态。目前认为, 凋亡细胞的“发泡”结构有 cC1qR 的聚集, 这可能是内质网成分转运到膜上, 结合 C1q 后有助于机体对凋亡细胞吞噬之故<sup>[2]</sup>。

C1q 的来源主要是在肝外, 如小肠上皮细胞、脾、骨髓基质细胞都可以产生 C1q<sup>[3]</sup>, 巨噬细胞也可以产生大量的 C1q, 这有助于减少自身物质在体内的堆积。凋亡细胞的快速清除不仅可以防止细胞内容物的泄漏, 而且对于维持机体正常的免疫应答至关重要。Ogden 等<sup>[4]</sup> 的研究表明, 补体成分 C1q 可以直接促进巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬。研究表明, 经 C1q 调理的凋亡细胞, 可以更为有效地被 iDC (树突状细胞) 摄取, 而且吞噬了 C1q 调理的凋亡细胞不会诱发机体产生炎症反应, 这将有利于维持自身免疫耐受<sup>[5-6]</sup>。C1q 可通过直接结合凋亡细胞, 即通常钙质网表达在正常细胞的内质网, 当细胞凋亡后转移到细胞表面, C1q 便可与之结合。然后 C1q 可通过 DC (树突状细胞) 表面的 C1q 受体来促进凋亡细胞的吞噬。在这个过程中不存在补体经典途径的激活, C1q 起到了“桥梁”的作用。Nauta 等<sup>[7]</sup> 的研究结果与此一致。同时他们在 DC 细胞膜上检测到一定量的 CR1, 因此推断 C1q 调理 DC 吞噬凋亡细胞的机制可能是通过 CR1 来实现的。此外还可以通过产生 C3 调理素介导凋亡细胞的吞噬, 即 IgM 与凋亡细胞结合, C1q 再识别 IgM, 从而活化经典途径。在没有抗体的情况下, 有些抗原和凋亡细胞也可以结合 C1q 从而触发补体的活化<sup>[2]</sup>。经典途径的激活产生大量的 C3 片段, 如 C3a, iC3b, C3a 能够趋

化 DC 到达凋亡细胞所在部位。而 iC3b 可以直接与凋亡细胞结合,促进 DC 对凋亡细胞的吞噬,而且这种吞噬诱导的是 iDC 耐受性表型(tolerogenic phenotype),如抑制 CD86、人类白细胞抗原(HLA)-DR、CCR7 的表达。补体受体 CR3 在这个过程中发挥重要作用。iC3b 结合于 DC 的 CR3 可以抑制脂多糖诱导的 IL-12、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的产生,同时也可以抑制 CD80 和 CD40 的表达<sup>[8]</sup>。提示 CR3 介导的吞噬有助于维持 DC 的耐受功能,这意味着 C1q 可通过 C3 片段而发挥双重作用,即促进吞噬作用和抑制炎症反应。

## 2 SLE 的病理特征

SLE 是一种累及多系统、多脏器的自身免疫性疾病,免疫功能紊乱贯穿了 SLE 的整个发病过程,其中主要特征之一就是由于补体系统的变化,T 细胞调节异常,B 细胞过度增殖活化产生大量自身抗体及形成免疫复合物而造成组织损伤。发病机制主要是由于免疫复合物形成。

**2.1** SLE 患者可查到多种自身抗体,如抗核抗体,抗单链、双链 DNA 抗体,抗组蛋白抗体,抗核糖核蛋白抗体,抗 Sm 抗体等,以上均属抗细胞核物质(抗原)的抗体。其他尚有抗细胞质抗原抗体,如抗核糖体抗体,抗血细胞表面抗原的抗体,如抗淋巴细胞毒抗体,抗红细胞抗体、抗血小板抗体等。

**2.2** SLE 主要是一种免疫复合物病,这是引起组织损伤的主要机制。在 70% 有或无皮疹患者的皮肤中能查到免疫复合物沉积。多脏器的损伤也多是免疫复合物沉积于血管壁后引起。在胸腔积液、心包积液、滑液、脑脊液和血液中均能查到免疫复合物。免疫复合物最主要是由 DNA 和抗 DNA 抗体形成。

**2.3** 免疫调节障碍在 SLE 中表现突出,大量自身抗体产生和丙种球蛋白升高,说明 B 细胞高度增殖活跃。T 淋巴细胞绝对量减少,但 T 辅助细胞百分比常减少,而 T 抑制细胞百分比增加,使 T4<sup>+</sup>/T8<sup>+</sup> 比例失调。SLE 是一种异质性疾病,不同患者的免疫异常可能不尽相同。

## 3 C1q 与 SLE 的相关性

凋亡细胞的快速清除不仅可以防止细胞内容物的泄漏,而且对于维持机体正常的免疫应答至关重要。吞噬缺陷将造成细胞残骸的沉积,这是 SLE 等自身免疫性疾病的病理机制。对人群和实验动物的研究发现,C1q 可通过识别凋亡细胞参与对其的清除,维持自身的稳定,C1q 缺陷或功能障碍或是 SLE 发病的最危险因素。因此,体内缺少 C1q 分子,就会导致上述生理过程不能有效进行。C1q 缺陷有遗传性的,遗传性 C1q 缺陷有 2 种,一种是遗传性 C1q 缺陷,是由于不能合成 C1q (60%)使血清中测不出 C1q 的抗原性;另一种 C1q 缺陷则是由于合成了无功能的 C1q 分子(40%),因而虽然可检测到 C1q 的抗原性,但 C1q 功能紊乱,造成 C1q 功能缺陷。几乎所有的 C1q 缺陷患者都患有免疫复合物疾病,常见为 SLE 或盘状狼疮或肾小球肾炎,少数遗传性 C1q 缺陷患者可伴有严重细菌感染,如肺炎、脑膜炎、金黄色葡萄球菌所致的败血症等疾病,但也有患者无临床表现。免疫复合物疾病的发生是由于 C1q 缺陷不能抑制免疫复合物沉积,造成免疫复合物沉积于组织部位所致,测定血清 C1q 水平可确诊。

另外,在 SLE 患者中由于大量补体的激活,产生的 C1q 明显增多,导致 C1q 的抗原决定簇胶原样区(CLR)暴露,从而形成相应的 IgG 型自身抗体即 C1q 抗体<sup>[9]</sup>。当血清中 C1q 抗体水平较高时,C1q 抗体与 C1q 的胶原样区结合,形成 C1q2C1q 抗体复合物,促进炎症介质的释放,导致组织损伤。同时还影

响补体系统的正常激活,使免疫复合物及凋亡小体不能有效地转运清除,导致疾病活动<sup>[10-11]</sup>。

随着关于补体对 SLE 发生、发展作用研究的不断深入,发现 C1q 作为经典激活途径第一组成单位,在将机体内的免疫复合物和细胞凋亡产物清除的过程中发挥了重要作用。当血清中出现 C1q 抗体时,C1q 抗体与 C1q 分子的 CLR 结合,导致免疫复合物清除障碍,凋亡的细胞清除缓慢,刺激机体免疫系统产生更多的抗体,出现疾病活动<sup>[12]</sup>。

## 参考文献

- [1] Peerschke EI, Ghebrehiwet B. The contribution of gC1qR/p33 in infection and inflammation[J]. Immunobiology, 2007, 212:333-342.
- [2] Nauta AJ, Trouw LA, Daha MR, et al. Direct binding of C1q to apoptotic cells and cell blebs induces complement activation[J]. Eur J Immunol, 2002, 32:1726-1736.
- [3] Tripodo C, Porcasi R, Guarnotta C, et al. C1q production by bone marrow stromal cells[J]. Scand J Immunol, 2007, 65:308-319.
- [4] Ogden CA, de Cathelineau A, Hoffmann PR, et al. C1q and mannose binding lectin(MBL) engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and up-take of apoptotic cells[J]. J Exp Med, 2001, 194:781-796.
- [5] Nauta AJ, Castellano G, Xu W, et al. Opsonization with C1q and mannose-binding lectin targets apoptotic cells to dendritic cells[J]. J Immunol, 2004, 173:3044-3050.
- [6] Flierman R, Daha MR. The clearance of apoptotic cells by complement[J]. Immunobiology, 2007, 212:363-370.
- [7] Nauta AJ, Castellano G, Xu W, et al. Opsonization with C1q and mannose-binding lectin targets apoptotic cells to dendritic cells[J]. J Immunol, 2004, 173:3044-3050.
- [8] Skoberne M, Somersan S, Almodovar W, et al. The apoptotic-cell receptor CR3, but not aVb5, is a regulator of human dendritic-cell immunostimulatory function[J]. Blood, 2006, 108:947-955.
- [9] Agnello V, Koffler D, Eisenberg JW, et al. C1q in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states: characterization of high and low molecular weight types[J]. J Exp Med, 1971, 134(suppl): 228-241.
- [10] 高明, 谭爱国, 刘爱华, 等. 抗 C1q 抗体检测与 SLE 疾病活动性及狼疮肾炎关系探讨[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(7):905-907.
- [11] 汪国生, 钱龙, 张宏, 等. 联合检测 C1q 抗体、双链 DNA 抗体对系统性红斑狼疮的诊断价值[J]. 中国综合临床, 2006, 22(5):411-414.
- [12] Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies[J]. Nat Genet, 1998, 19:562-569.