

# CD55、CD59 与再生障碍性贫血

范志伟 杨桂玲

(南昌大学医学院 江西南昌 330006)

关键词:CD55;CD59;贫血;再生障碍性;综述

中图分类号:R 556.5

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2012.02.066

补体调节蛋白 CD55、CD59 与阵发性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 关系密切,CD55、CD59 已被广泛应用于 PNH 诊断中<sup>[1]</sup>,并将 CD55、CD59 表达缺乏的细胞称为 PNH 细胞。Ruiz-Delgado 等<sup>[2]</sup>发现红细胞表面 CD55、CD59 缺失不仅发生在 PNH 患者身上,而且在其他免疫性疾病如自身溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)、自身免疫性血小板减少症 (autoimmune thrombocytopenia, ATP)、再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 等患者也存在不同程度的 CD55、CD59 表达异常。且已证明<sup>[3]</sup>PNH 细胞由 X 染色体上连锁的 A 类磷脂酰肌醇聚糖 (PIG-A) 基因突变或缺失所致,PIG-A 基因参与糖基化磷脂酰肌醇锚蛋白生物合成的第一步,从 N-乙酰葡萄糖胺转变为磷脂酰肌醇,PIG-A 突变会引起血细胞膜上 CD55、CD59 等锚蛋白表达缺失。并有证据表明其与疾病的疗效与预后密切相关<sup>[4-7]</sup>。

## 1 CD55、CD59 生物学特性

CD55 又称衰变加速因子 (decay-accelerating factor, DAF), 因能促进 C3/C5 转化酶衰解而得名。其染色体定位于人类 1 号染色体短臂 (1q32), 分子量大小约 70 ku, 含有 4 个 scr, 为糖基磷脂酰肌醇附着于胞膜的糖蛋白, 除了 NK 细胞外, 普遍存在于体内各种组织<sup>[8]</sup>, 但不同类型的组织细胞中表达程度有差异。主要功能是与补体 C3b 或 C4b 结合, 促进 C3 转化酶衰变, 抑制补体 C3 的激活; 同时与补体替代途径 C3bBb、经典途径 C4b2a 结合加速其灭活, 以防止补体继续激活的放大, 保护宿主细胞免遭补体介导的溶解破坏。CD55 的这种抑制作用仅限于直接结合在细胞上的 C3、C5 转化酶, 即 CD55 不抑制靶细胞上正常的补体激活剂, 如微生物和免疫复合物。此外, CD55 的糖磷脂酰肌醇结构还可能

具转导细胞信号的作用。有研究发现, 某些病毒 (如巨细胞病毒) 通过将 CD55 整合到病毒膜上, 以抵抗补体的沉积和溶解, 从而达到免疫逃逸。

CD59 又称膜攻击复合物抑制因子 (membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL), 因其抑制 C7、C8、C9 装配成膜攻击复合物形成而得名。其定位于人类 11 号染色体长臂 (11p13), 分子量大小约 20 ku, 为糖基磷脂酰肌醇附着于胞膜的糖蛋白, 不含 scr, 普遍存在于体内各种组织中<sup>[8]</sup>。其主要功能是与 C8 的  $\alpha$  亚单位和 C9 的 C9b 区相结合, 可阻止 C9 与 C5b-9 补体攻膜复合物 (membrane attack complex, MAC) 相结合后对细胞膜的溶解破坏作用, 也能抑制旁观细胞溶解, 是补体调节蛋白中唯一作用于补体激活最后阶段的抑制性蛋白。CD59 结构上与神经毒素同源, 除了神经毒素, 还在许多哺乳动物中发现其同源蛋白, 但 CD59 对补体复合物的作用大多只针对同源蛋白。与 CD55 一样, CD59 也可整合到病毒膜上 [如人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)], 保护病毒和被感染细胞, 抵抗补体对其的破坏。其次, CD59 是一个重要的信号转导分子, 参与单核细胞、粒细胞、血小板、T 细胞的活化信号转导过程, 其在 T 细胞活化中的辅助作用倍受关注。

## 2 CD55、CD59 在再生障碍性贫血中的作用

再生障碍性贫血是一种获得性骨髓造血功能衰竭症, 主要以骨髓造血功能低下、全血细胞减少和贫血、出血、感染为特点。AA 发病机制极为复杂, 约 70% 的 AA 患者经免疫抑制剂治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 后自身造血功能得到改善, 对于这部分患者, 认为免疫异常是其主要发病机制; 而其余的约 30% 的 AA 患者使用 IST 无效, 这部分患者, 其发病机制可能另有原因。

2010,15(12):2 311-2 312  
[13]郭铁砚,刘静,王文星.清热利胆合剂治疗慢性胆囊炎胆石症 70 例 [J].中国民间疗法,2010,18(3):28  
[14]蔡宗利,刘志江,耿读海,等.陷胸三金汤治疗肝胆湿热型胆石症 56 例临床观察[J].河北中医,2009,31(9):1 319  
[15]郑兆俭.针刺治疗胆石症疗效观察[J].上海针灸杂志,2008,27(3): 18-19

[16]周东红,张克家.耳胆穴贴覆王不留行籽治疗胆石症 40 例[J].中医杂志,2010,51(2):234  
[17]罗红昱,王建仁.耳穴针刺配合艾灸治疗胆石症 80 例[J].中国现代医生,2008,46(15):181-182  
[18]刁永红,韩秀华,马华,等.电针治疗胆石症的临床观察[J].针灸临床杂志,2010,26(9):36-38

近年研究发现,CD55 作为信号分子在介导淋巴细胞免疫应答过程中,可能参与多种自身免疫性疾病的发生以及器官移植后的免疫排斥反应<sup>[9-10]</sup>。已证实 PNH 患者血细胞表达 CD55 缺失,自身免疫性疾病发生后,DAF 基因表达水平下降,T 淋巴细胞活化增加,从一定程度上解释 CD55 的缺失更容易引起自身免疫性疾病恶化这一现象<sup>[11-12]</sup>。自身免疫性疾病患者红细胞和 T 淋巴细胞表面 CD55 的表达异常打破了正常的补体系统与适应性免疫之间的平衡,造成了自身免疫功能的紊乱甚至恶化,从另一方面说明 CD55 可能通过补体途径调控 T 淋巴细胞免疫反应,补体调节蛋白通过控制补体过度活化防止宿主细胞损伤以及免疫功能紊乱。作为外周血中主要成分的红细胞和白细胞表面 CD55 的异常表达同自身免疫性疾病的发生息息相关。近年关于 CD59 在 T 淋巴细胞活化、分化、调控中的作用及机制也日益成为热点。研究表明,CD59、CD55 等 GPI 锚蛋白可作为信号传递分子诱导 T 细胞活化。CD55、CD59 分布在富含胆固醇和鞘磷脂的脂筏中,区内聚集了信号转导分子、肌动蛋白、肌连蛋白、src 家族蛋白酪氨酸激酶(PTKs)及小 G 蛋白等<sup>[13]</sup>。脂筏是介导 CD59、CD55 蛋白信号转导的重要结构。相对于其他 GPI 锚定蛋白,CD59 和 CD55 对非离子去垢剂的溶解度低<sup>[14]</sup>,可以免疫共沉淀,表明两者关系密切。

Nakao 等<sup>[15]</sup>对诊断为 AA 的患者作了研究,发现如检测到其外周血 PNH+ 细胞增加,则提示患者对免疫抑制剂的治疗有较好的应答及预后。存在少量 PNH+ 细胞的 AA 患者对 IST 有良好的应答,并具有良好的预后。IST 可有效地诱导正常干细胞克隆增殖,但同时还发现,多数 PNH+ 患者 IST 治疗后,正常和 PNH+ 粒细胞数量都增加,提示这些细胞对免疫攻击均敏感。这有悖于免疫逃脱理论,考虑可能是 AA 发病时,针对造血干细胞的免疫攻击使 PNH+ 干细胞得以生存,减缓了造血功能衰竭的进程,可能产生了不同于引起疾病的抗原决定簇,这些抗原决定簇可发展为其他疾病,如多发性硬化症。PNH+ 细胞扩增后造血受抑可能是抑制骨髓造血的细胞素作用的结果,而不是 T 细胞攻击所致。针对造血干细胞的免疫攻击,通常可能只发生于 AA 的发作期。

研究还发现,部分 AA 患者骨髓造血干/祖细胞和外周血中性粒细胞膜 CD55、CD59 表达水平降低<sup>[16-17]</sup>,提示 AA 的免疫发病机制可能与补体分子的表达异常有关。AA 患者中可检出 PNH 异常克隆

和 PIG-A 基因突变<sup>[9]</sup>,且有证据表明其与 AA 的疗效和预后有关。近年研究还发现,在一定条件下 MAC 可能并不导致靶细胞的裂解,而是诱导靶细胞产生一系列生物学反应,称为 MAC 的细胞非致死效应或旁观效应<sup>[18]</sup>。

AA 的病理机制呈现高度异质性,但免疫介导的造血抑制已得到公认。大量临床研究发现,PNH 与 AA 的关系密切,可相互转化及并存。国内外有很多研究报道,20%~60%的 AA 患者外周血或骨髓细胞可检出 PNH 克隆,同时发现有 GPI-AP 缺陷的 AA 患者存在 PIG-A 基因突变<sup>[19]</sup>。膜表面 GPI-AP (CD55、CD59) 均具有与 T 细胞结合并激活 T 细胞的作用,而 PNH+ 细胞由于 PIG-A 基因突变造成细胞表面糖基磷脂酰肌醇锚蛋白(glycosyl phosphatidyl inositol-anchored protein, GPI-AP)缺失,有利于细胞逃脱机体免疫系统的杀伤,当受 T 或 NK 细胞攻击时,PNH+ 干细胞可能比正常干细胞更具生存优势,从而导致 PNH 克隆的激活、扩增。但事实上并非所有具 GPI-AP 缺陷的 AA 患者都会发展为 PNH,可能还有其他的因素决定着克隆的扩增<sup>[20]</sup>。Nishimura 等<sup>[21]</sup>报道了 2 例 PNH 患者在发病 24 年和 31 年后,发现 PNH 克隆增殖能力降低,但此时由于其正常骨髓造血仍不能替代 PNH 克隆,而产生了全血细胞减少的再障表现,此时患者预后较差。该研究指出,如患者先患 AA 后发生 PNH,则其生存率要高于先发生 PNH 而后发生 AA 者,可见,PNH 也可视为患者自身对 AA 和 MDS 的“自然治疗”。

3 结语

通过对补体调节蛋白 CD55、CD59 在再生障碍性贫血发病机制的探讨和认识,可找到与某些免疫异常 AA 有关的标志性分子,从而对 AA 实施针对性的免疫抑制治疗,进而提高个体化的治疗效果。并且随着研究的深入,如在基因治疗方面有突破性进展,将为存在 PNH 细胞的一系列疾病治疗开辟全新的道路。

参考文献

[1]Savage WJ,Brodsky RA.New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J].Hematology,2007,12(5): 371-376  
[2]Ruiz-Delgado GJ,Vzquez-Garza E,Mendez-Ramrez 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  
[3]Okamoto M,Shichishima T,Nojima H,et al.High frequency of several PIG-A mutations in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome[J].Leukemia,2006,20(4):627-634  
[4]Sugimori C,Chuhjo T,Feng X,et al.Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patient with aplastic anemia [J].Blood, 2006,107(4):1 308-1 314  
[5]Wang H,Chuhjo T,Yasue S,et al.Clinical significance of aminor

population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome[J].Blood,2002,100(12):3 897-3 902

[6]Meletis J,Terpos E,Samarkos M, et al.Detection of CD55 and/or CD59 deficient red cell populations in patients with lympho proliferative syndromes[J].Hematol J,2001,2(1):33-73

[7]Guc D,Canpinar H,Kucukaksu C,et al.Expression of complement regulatory proteins CR1,DAF,MCP and CD59 in haematological malignancies[J].Eur J Haematol,2000,64(1):3-9

[8]Gorter A,Meri S.Immune evasion of tumor cell using membrane-bound complement regulatory proteins [J].Immunol Today,1999,20(12):576-582

[9]Barros MM,Yamamoto M,Figueiredo MS,et al.Expression levels of CD47,CD35,CD55 and CD59 on red blood cells and signal-regulatory protein-alpha,beta on monocytes from patients with warm autoimmune hemolytic anemia [J].Transfusion,2009,49 (1): 154-160

[10]Pavlov V,Raedler H,Yuan S,et al.Donor deficiency of decay-accelerating factor accelerates murine T cell-mediated cardiac allograft rejection[J].J Immunol,2008,181(7):4 580-4 589

[11]Cauvi DM,Cauvi G,Pollard KM.Reduced expression of decay-accelerating factor 1 on CD4+ T cells in murine systemic autoimmune disease[J].Arthritis Rheum,2007,56(6):1 934-1 944

[12]Liu J,Miwa T,Hilliard B,et al.The complement inhibitory protein DAF (CD55) suppresses T cell immunity in vivo [J].J Exp Med, 2005,201(4):567-577

[13]Doan JES,Windmiller DA,Riches DWH.Differential regulation of TNF-R1 signaling:lipid raft dependency of p42mapk/ERK2 activation,but not NF-k B activation [J].J Immunol,2004,172:7 654-7 660

[14]Gajate C,Mollinedo F.Cytoskeleton-mediated death receptor and

(上接第 87 页)临床症状无明显改善。

1.5 治疗结果 26 例患者经针刺治疗后痊愈 20 例,好转 4 例,无效 2 例,有效率 92.3%。其中针 1 次痊愈 16 例,针 3 次痊愈 4 例(剖腹产术后)。

## 2 典型病例

陈某,女,28 岁,第二次妊娠。2008 年 9 月 16 日入院,于 9 月 17 日自然分娩一 3 500 g 男婴,产后 3 d 不能自行排小便,但自觉有小便,腹胀。曾用大蒜贴敷气海和小腹部,无效。现只能靠导尿管排尿。请针灸会诊,予以针刺治疗,主要取气海、关元、阴陵泉、足三里、三阴交,中强度刺激,留针 30 min,在留针期间每隔 10 min 运针 1 次,出针后便自解小便 400 mL,腹胀消失。第 2 天再予针刺 1 次,后痊愈出院。

## 3 讨论

中医认为小便不通是膀胱气化失常,或膀胱气化不及或气化不利所致,引起膀胱气化失常的原因又为气虚、瘀热互结、肾气不足、筋脉瘀滞等。产后小便不通以气虚、手术致筋脉瘀滞多见。针刺治疗产后小便不通可以避免尿潴留引起的并发症,去除因导尿引起的痛苦及并发尿路感染的可能。常规针刺 1~2 次,即可恢复正常的排尿功能,作用强,见效快,治愈率高,无副作用,且操作简便。充分体现了中医的“简、便、效、廉”的优势,是一种值得在临床

ligand concentration in lipid rafts forms apoptosis-promoting clusters incancer chemotherapy[J].J Biol Chem,2005,280(12):11 641-11 647

[15]Nakao S,Sugimori C,Yamazaki H.Clinical significance of a small population of Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria type cells in the management of bone marrow failure [J].Int J Hematol,2006,84(2): 118-122

[16]Kawaguchi K,Wada H,Mon A,et al. Detection of GPI-anchored protein-deficient cells in patients with aplastic anaemia and evidence for clonal expansion during the clinical course [J].Br J Haematol, 1999,105(1):80-84

[17]Nissen C,Tichelli A,Gratwohl A,et al.High incidence of transiently appearing complement-sensitive bone marrow precursor cells in patients with severe aplastic anemia-A possible role of high endogenous IL-2 in their suppression[J].Acta Haematol,1999,101(4): 165-172

[18]Marchbank K, Van C,Morgan B. Mechanisms of complement resistance induced by non-lethal complement attack and by growth arrest[J].Immunology,1997,90(4):647-653

[19]Nagarajan S,Brodsky RA,Young NS,et al.Genetic defects underlying paroxysmal nocturnal hemoglobinuria that arises out of a plastic anemia [J].Blood,1995,86(12):4 656-4 661

[20]Wanachiwanawin W,Siripanyaphinyo U , Piyawattanasaku L,et al.A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in Patients with aplastic anemia[J].Eur J Haematol,2006,76(6):502-509

[21]Nishimura J,Hirota T,Kanakura Y,et al.Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J].Blood,2002,99 (8):2 748-2 751

(收稿日期: 2011-10-31)

推广应用的疗法。

针刺中极、三阴交、阴陵泉、足三里四个穴位,有助于膀胱气化、运化水湿的作用。中极穴为任脉穴位,又为膀胱募穴,可通调冲任之气,散寒行气。据报道,针刺中极既可使紧张性膀胱张力降低,又可使弛缓性膀胱张力增高。三阴交、阴陵泉为足太阴脾经穴。足太阴脾经《灵枢·经脉》云:“是主脾所生病者:舌本痛,体不能动摇,食不下,烦心,心下急痛,溏瘕泄,水闭,黄疸……”三阴交又为足三阴经交会穴,既能治脾经病,也能治肝经与肾经的疾病。针三阴交,可引起输尿管蠕动增强。《针灸甲乙经》中谓阴陵泉主治“妇人阴中痛,少腹紧急痛”,《千金要方》谓阴陵泉主治“心下满,寒中小便不利”。足三里为足阳明胃经合穴、胃下合穴,能和胃健脾,通腑,升降气机。气海、关元都为任脉经穴,气海为育之原穴,关元为小肠募穴,皆可调任脉经气。血海亦为足太阴脾经经穴,为足太阴脉气所发,气血归聚之海,《针灸甲乙经》卷十二:“若血闭不通,逆气胀,血海主之。”由此可见,选用针刺中极、三阴交、阴陵泉、足三里四穴,随证配伍血海、气海、关元,治疗产后小便不通,无论是临床实践还是理论上,都是可靠而有效的。

## 参考文献

[1]欧阳惠卿.中医妇科学[M].北京:人民卫生出版社,2002.210-212

(收稿日期: 2011-11-21)