

衰变加速因子在复发性流产中的表达

赵 威¹, 刘建新^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

摘 要

完整的补体系统可改善胎盘的发育和功能, 对维持宿主防御和胎儿存活至关重要。补体调节在妊娠早期发挥重要作用, 一定程度的补体激活保证妊娠的正常发生。妊娠期间, 妊娠过程靠母体的免疫抑制状态保证, 补体激活的适当抑制则成为了妊娠所必需。正常妊娠的胎盘滋养层细胞在整个妊娠期高表达补体调节蛋白衰变加速因子(decay-accelerating factor, DAF, CD55)、膜辅助蛋白(membrane cofactor protein, MCP)和CD59, 可阻止母体补体的过度激活对胚胎的损伤。部分研究显示, CD55表达受损可能会产生免疫异常环境, 破坏胚胎植入和妊娠早期发育。本次我们旨在分析补体系统中的补体调节蛋白CD55与复发性流产之间的潜在关联。

关键词

补体系统, 补体调节蛋白, CD55, Crry, 复发性流产

Expression of the Decay Acceleration Factor in Recurrent Abortion

Wei Zhao¹, Jianxin Liu^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 21st, 2022; published: Apr. 28th, 2022

Abstract

A complete complement system can improve placental development and function, and is essential

*通讯作者 Email: liujianxinlr@126.com

for maintaining host defense and fetal survival. Complement regulation plays an important role in the early pregnancy, and a certain degree of complement activation ensures the normal pregnancy. During pregnancy, it is guaranteed by the maternal immunosuppression state, and the proper inhibition of complement activation becomes necessary for pregnancy. The placental trophoblast cells in normal pregnancy highly express decay-accelerating factor (DAF, CD55), membrane co-factor protein (MCP) and CD59, which can prevent the overactivation of maternal complement. Some studies have shown that impaired CD55 expression may produce an abnormal immune environment that disrupts embryo implantation and early pregnancy development. This time we aimed to analyze the potential association between the complement regulatory protein CD55 in the complement system and recurrent abortion.

Keywords

Complement System, Complement Regulatory Protein, CD55, Crry, Recurrent Pregnancy Loss

Copyright © 2022 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

对于复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL), 我国目前建议将连续发生流产 2 次及 2 次以上, 在妊娠 28 周之前的胎儿丢失作为其定义[1]。患病率约 1%~5% [2]。但 RPL 病因复杂, 发病机制尚不完全清楚, 近年的研究表明遗传因素、内分泌因素、感染因素等均为 RPL 发生的高危因素[3]。但 RPL 仍有 50%的病因还未知, 这些 RPL 被称作原因不明复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA), 其中大部分可能与免疫因素相关[4]。母胎界面免疫耐受为免疫因素中较为关键的一环, 胚胎作为半同种异体移植物, 受到母体的排斥, 正因为有母胎界面中的免疫调节, 才能保证妊娠的正常进行。免疫调节可分为先天性免疫系统和适应性免疫系统。近几年, 随着对免疫系统的深入研究, 先天性免疫中的补体系统与妊娠的关系逐渐被发掘, 并且在生殖免疫学的研究中占有较高的位置。研究发现, 妊娠早期的胎盘界面有明显的补体调节, 以保证胚胎的正常生长发育, 而一定程度的补体激活是维持宿主防御和胎儿生存的必要条件[5]。在胚胎-子宫内环境控制补体激活是胚胎存活的关键, 细胞逃避补体攻击需要补体调节蛋白(complement regulatory protein, CRP)与细胞粘附 $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合素的相互作用[6]。补体系统异常激活或 CRP 出现异常, 则可能导致流产、子痫前期等病理妊娠的出现。

2. 补体系统与妊娠

完整的补体系统可改善胎盘的发育和功能, 对维持宿主防御和胎儿存活至关重要。补体调节在妊娠早期发挥重要作用, 一定程度的补体激活保证妊娠的正常发生[7]。而补体系统的异常容易造成病理妊娠。近几年多认为是补体系统通过 sFlt-1 途径和组织因子(TF)途径导致病理妊娠的发生[8]。其中 sFlt-1 具有血管内皮生长因子受体 I (VEGF-R1)样结合 VEGF 的能力, 但无生物学功能, 具有强烈的抗血管生成作用。补体异常激活使 sFlt-1 升高, 功能性 VEGF 不足导致 RPL 发生。而体内 sFlt-1 升高多来自活化的单核-巨噬细胞。而炎症细胞表达 TF 导致 RPL 可能有 3 种途径: ① TF 促使中性粒细胞、单核-巨噬细胞发生氧化呼吸爆发, 产生大量氧自由基导致胎盘、胚胎氧化损伤。② TF 促使炎症细胞分泌 sFlt, 抑制 VEGF 功能, 导致胎盘血管形成障碍, RPL 发生。③ TF 为外源性凝血系统重要组分, 可激活凝血系统导致胎

盘血栓形成, 胚胎供血不足和 RPL 等不良妊娠并发症的发生。补体系统经经典途径或旁路途径激活, 产生的 C3a、C5a 趋化激活中性粒细胞或单核细胞, 促使其分泌 B 因子、D 因子, 激活、放大旁路途径, 形成补体激活的恶性循环。激活的中性粒细胞或单核细胞经 sFlt 途径和 TF 途径导致胎盘血管形成不足、胚胎氧化性损伤, 导致 RPL 等妊娠并发症的发生。由此可推测大多数不良妊娠结局(如: 早期流产、胎儿生长受限、妊娠期高血压疾病、早产等)都与补体过度或错误激活有关。

3. CD55 与妊娠

补体系统的调节一般由 CD55、CD59、H 因子、C1 抑制剂、补体受体 1、C4b 结合蛋白、聚集素和玻璃体凝集素管理。据研究, CD55 表达增加可能降低补体激活, 抑制补体介导的癌细胞溶解, 最终促进肿瘤进展。CD55 是 CRP 的一种[9], 它几乎可表达于人类所有细胞中, 也可在血浆、唾液、泪液、尿液等细胞外液中检出, 在结直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌及宫颈癌等恶性肿瘤中 CD55 存在明显差异性表达, 与肿瘤进展和预后存在一定联系。这可能与 CD55 的缺乏引起补体过度活化、吸收不良和病理性血栓等有关。CD55 可发挥加速补体 C3 转化酶降解、抑制 C5 转化酶形成的作用, 也有介导胞内信号转导而调节肿瘤细胞的增殖分化凋亡和侵袭迁移等生物学特征和行为。目前研究表示, CD55 在各种疾病中既有积极作用也有消极作用, 根据不同疾病有不同表现。

已经证明[10], CRP 在调节母胎界面的微环境中起重要作用, 以保证胚胎成功植入和随后的胚胎存活。通过一系列实验表明, CD55 在母-胎界面和内膜疾病中的补体调节作用也较为明确。子宫内膜异位症患者[6], 易出现不孕、流产等相关妊娠失败表现, 而在分泌中期, 其子宫内膜上皮细胞中 CD55 和整合素 $\alpha v \beta 3$ 之间的相互作用减少, 由此我们推测 CD55 表达受损可能产生不利的免疫环境, 干扰胚胎着床和早期妊娠发育。提示 CD55、整合素 $\alpha v \beta 3$ 在母胎界面的存在可能是胚胎发育过程中抑制补体过度激活的一种保护性机制。由此, CD55 对妊娠的作用也开始被发掘[11], 如: CD55 和 CD59 的 mRNA 在子痫前期孕妇的胎盘中显著上调, 表明部分补体调节蛋白可能与子痫前期相关; 外周血白细胞中 CD55 可能是早产的预测因子, 其增加可能限制炎症的发生发展并保护继续妊娠等。在与人 CD55 具有功能同源性的补体保护蛋白 *crly* 基因缺失的转基因小鼠中, *crly* 基因被敲除的小鼠由于补体异常激活而导致胚胎死亡[12]。在具有抗磷脂综合征(APS)的小鼠模型中的进一步研究还表明, 胚胎死亡的机制取决于体内补体激活, 并且其可以通过 CRP 来预防[13]。因此, 子宫内膜上 CRP 的存在可能对胚胎存活至关重要。相反, 胚胎-子宫内膜表面补体的异常激活可能破坏胚胎活力, 导致胚胎丢失。在小鼠的早期胚胎中并不表达 CD55 和 MCP, 而是由 *Crry* 所替代。人体内缺乏 *Crry*, 而人胎盘中 CD55 和 MCP 以高水平表达, 使得 CD55 和 MCP 可能在人胚胎发育中起与 *Crry* 在小鼠中相同的作用[14]。

子宫内膜抵御外界危害因素主要通过特异性免疫和非特异性免疫进行。而子宫内膜的先天防御, 即非特异性免疫, 主要通过补体系统来作用。正常子宫内膜上皮中表达两种 CRP: CD55 和 MCP。其中上皮 CD55 在增生期表达较低, 分泌中期表达显著增加, 从而保护细胞免受补体水平增加, 防止宿主上皮的破坏[15]。CD55 在子宫内膜中的表达具有一定的时间和空间上的特征, 主要分布在内膜上皮细胞, 在胚胎着床窗口期较增殖期上调超过 10 倍[16]。绒毛外滋养细胞和合体滋养细胞能够在妊娠期持续表达 CD55, 而早期胎盘中的细胞滋养细胞是否表达 CD55 则尚无定论[11]。其在内膜上的作用主要有: 1) 调节细胞周期, 促进增殖, 抑制凋亡: 使之完全蜕膜化并控制滋养细胞节制性入侵; 2) 促进细胞间黏附: CD55 与整合素 $\alpha v \beta 3$ 共同定位在子宫内膜上皮上。两者相互作用, 在月经周期中的表达量变化一致; 3) 促进侵袭迁移; 4) 抑制免疫细胞活性: 胚胎着床时, 蜕膜中免疫活性细胞形成特殊分布, 以保护作为半异体移植物的胚胎不受母体免疫系统的排斥; 5) CD55 在 NK 细胞或其靶细胞上的表达可抑制 NK 细胞的细胞毒性或抗体介导的杀伤活性; 6) 结合配体 CD97 促进细胞的侵袭、迁移, 癌症转移。CD55 对 T 细胞、

NK 细胞等免疫细胞的调节在母-胎免疫中的意义,更为全面地揭示了 CD55 在妊娠过程以及子宫内膜相关疾病的发生发展中的作用,并为其治疗提供新的思路。

4. CD55 与流产

临床发现[17], CD55 在黄体功能不足患者中表达降低,在抗磷脂抗体综合征患者受孕前表达降低,两者提示子宫内膜 CD55 的缺失可能损害了子宫内膜的正常状态。由此我们可以推测,子宫内膜上皮和间质细胞的 CD55 表达下降,导致子宫内膜细胞的增殖、迁移及运动下降,导致子宫内膜病变,从而影响胚胎着床或着床后胚胎的死亡[18]。另有研究表明,CD55 的异常表达可能导致胚胎子宫内膜环境中的补体激活失调,从而导致胚胎死亡,这可能是辅助生殖中反复种植失败或复发性流产的潜在原因[19]。在小鼠中, Crry 是一种膜结合的内在补体调节蛋白,同人体内 CD55 相似,其可阻断自身膜上的 C3 和 C4 活化。若子宫内 Crry 缺失,可导致胚胎被活化的 C3 包围,而胚胎由于无法抑制 C3 介导的补体激活和组织损伤而死亡。这些发现支持补体激活片段的局部增加对发育中的胎儿不利[12]。在 Crry 缺陷小鼠中观察到的胚胎死亡支持了补体调节蛋白在预防胎儿丢失中的关键作用。

在自然流产女性中,观察到其蜕膜组织中的补体调节因子 CD46 和 CD55 显著降低,导致了补体的过度激活。这强调了限制胎盘补体激活的重要性。RPL 患者更是如此。RPL 患者蜕膜血管存在微血栓,血管壁存在免疫球蛋白 IgM 和补体 C3 的沉着,并且有类似移植物免疫排斥的病理现象。研究显示[20], C3 及其调节因子 CD55 在 RPL 患者的发病机制中发挥着重大作用。这也同时表明 RPL 患者可能存在补体系统的过度激活。造成补体系统过度激活的原因,一方面可能是由于循环和子宫局部自身抗体的存在引起的抗体介导的自身免疫反应所致,另一方面则是由于 CD55 表达的下降导致了对 C3 抑制作用的丧失。

综上所述,我们推测,CD55 通过调节补体的激活保证了妊娠的正常进行。在 RPL 患者的子宫内膜中,CD55 表达出现下降,一方面导致子宫内膜细胞的增殖、迁移及运动下降,导致子宫内膜病变,影响胚胎存活;另一方面使补体出现异常激活,导致病理妊娠。

5. 可能的治疗

研究表示[18],通过他莫昔芬和 RU486 分别阻断雌激素受体和孕激素受体,可使 CD55 mRNA 和蛋白减弱,且阻断孕激素受体更为明显。同时,随着雌激素或孕激素剂量和时间的增加,CD55 在蛋白水平和 mRNA 水平上的表达相应增加。由此可见,雌激素与孕激素可使 CD55 表达增加,两者呈剂量-时间依赖关系。在黄体功能不足的女性患者中[17],CD55 表达减少,可通过服用孕酮类药物治疗。这可能与孕激素的间接作用有关。研究表明 CD55 表达的增加与孕激素峰值水平一致,因为间质细胞维持孕激素受体并保持其反应,分泌中期上皮 CD55 表达的增加可能由于孕激素诱导间质产生的旁分泌因子引起的。ANIL KAUL 等人[17]发现在黄体功能不全患者中,孕酮的降低会导致 CD55 表达下降,补充孕酮则可上调 CD55。这更加肯定了孕激素的作用,为以后 RPL 患者的药物治疗提供了一个可能。

大量的研究表明[21]补体的过度激活是抗磷脂抗体(aPL)介导习惯性流产和血栓形成的关键环节。而肝素除了基本的抗凝效应外,还有其他一些较为特异的作用:如降低 β 2GPI 和内皮细胞的结合,抑制补体系统的过度活化。临床中,低分子量肝素的使用可显著降低流产率,可能与其抑制 aPL 诱导的补体异常激活有关。不同的作者认为[5],只有肝素在使用亚抗凝剂剂量时可以防止妊娠损失,减少注射 aPL-IgG 的怀孕小鼠的胚胎丢失。在动物模型上的不同实验数据支持肝素可以抑制 C1q 与免疫复合物的结合, C4 与 C1s-C2 的结合,并可以阻断 C3 转化酶的形成,抑制末端 MAC 孔的组装。这些发现支持肝素对 APS 妊娠结局的保护作用不是由于它的抗凝作用,而是通过在不同水平上抑制补体激活来实现的。

对于孕激素及肝素治疗 RPL 的机制,仍有争议,还需进一步的大样本研究的证实。

6. 结论

我们论证 CD55 与 RPL 间的关系, 目的是确定其维持妊娠正常进行的具体机制, 从而为治疗 RPL 提供潜在的靶点。相对于正常妊娠, CD55 在 RPL 患者中呈下降趋势。这初步揭示了 CD55 与 RPL 间的关系。CD55 作为补体调节蛋白中的抑制因子, 其下降可能导致补体异常激活, 从而引起 RPL。但其介导 RPL 的确切机制仍不清楚。因此, 我们需要进一步的研究来阐明其发病机制。

参考文献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组, 赵爱民. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **98**, 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
- [3] RCOG (2011) The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriage. Green-Top Guideline No. 17.
- [4] Jaslow, C., Carney, J. and Kutteh, W. (2010) Diagnostic Factors Identified in 1020 Women with Two versus Three or More Recurrent Pregnancy Losses. *Fertility and Sterility*, **93**, 1234-1243. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.166>
- [5] Tincani, A., Cavazzana, I., Ziglioli, T., et al. (2010) Complement Activation and Pregnancy Failure. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **39**, 153-159. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8183-5>
- [6] Palomino, W.A., Tayade, C., Argandoña, F., et al. (2018) The Endometria of Women with Endometriosis Exhibit Dysfunctional Expression of Complement Regulatory Proteins during the Mid Secretory Phase. *Journal of Reproductive Immunology*, **125**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.046>
- [7] Girardi, G., Lingo, J.J., Fleming, S.D. and Regal, J.F. (2020) Essential Role of Complement in Pregnancy: From Implantation to Parturition and beyond. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1681. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01681>
- [8] 苏小玲, 赵爱民, 林其德. 补体异常激活在复发性流产中的作用[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(4): 353-357.
- [9] Dho, S.H., Lim, J.C. and Kim, L.K. (2018) Beyond the Role of CD55 as a Complement Component. *Immune Network*, **18**, e11. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e11>
- [10] Holmes, C.H., Simpson, K.L., Okada, H., et al. (1992) Complement Regulatory Proteins at the Feto-Maternal Interface during Human Placental Development: Distribution of CD59 by Comparison with Membrane Cofactor Protein (CD46) and Decay Accelerating Factor (CD55). *European Journal of Immunology*, **22**, 1579-1585. <https://doi.org/10.1002/eji.1830220635>
- [11] Regal, J.F., Gilbert, J.S. and Burwick, R.M. (2015) The Complement System and Adverse Pregnancy Outcomes. *Molecular Immunology*, **67**, 56-70. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030>
- [12] Xu, C., Mao, D., Holers, V.M., et al. (2000) A Critical Role for Murine Complement Regulator Crry in Fetomaternal Tolerance. *Science*, **287**, 498-501. <https://doi.org/10.1126/science.287.5452.498>
- [13] Holers, V.M., Girardi, G., Mo, L., et al. (2002) Complement C3 Activation Is Required for Antiphospholipid Antibody-Induced Fetal Loss. *The Journal of Experimental Medicine*, **195**, 211-220. <https://doi.org/10.1084/jem.200116116>
- [14] Caucheteux, S., Kanellopoulos-Langevin, C. and Ojcius, D. (2003) At the Innate Frontiers between Mother and Fetus: Linking Abortion with Complement Activation. *Immunity*, **18**, 169-172. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(03\)00028-1](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(03)00028-1)
- [15] Young, S.L., Lessey, B.A., Fritz, M.A., et al. (2002) In Vivo and in Vitro Evidence Suggest that HB-EGF Regulates Endometrial Expression of Human Decay-Accelerating Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 1368-1375. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8350>
- [16] Zhang, D., Sun, C., Ma, C., et al. (2012) Data Mining of Spatial-Temporal Expression of Genes in the Human Endometrium during the Window of Implantation. *Reproductive Sciences*, **19**, 1085-1098. <https://doi.org/10.1177/1933719112442248>
- [17] Kaul, A., Nagamani, M. and Nowicki, B. (1995) Decreased Expression of Endometrial Decay Accelerating Factor (DAF), a Complement Regulatory Protein, in Patients with Luteal Phase Defect. *American Journal of Reproductive Immunology*, **34**, 236-240. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1995.tb00947.x>

-
- [18] Wang, L., Zhang, W. and Guan, H.Y. (2018) Decay-Accelerating Factor Promotes Endometrial Cells Proliferation and Motility under Ovarian Hormone Stimulation. *Reproductive Biology*, **18**, 225-235. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.07.004>
- [19] Palomino, W.A., Aguirre, C., Argandoña, F., *et al.* (2017) Abnormal Endometrial Expression of Complement Regulatory Protein Decay Accelerating Factor in Women with Recurrent Implantation Failure in Cycles of Assisted Reproduction. *Placenta*, **51**, 120. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.076>
- [20] 肖世金, 赵爱民, 鲍世民. 补体过度激活与自身免疫型复发性流产的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(8): 1125-1128.
- [21] 王芳. 补体激活在抗磷脂综合征中的作用[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(16): 19+30.