



医学信息速递

Medical Information Express

医学及信息部 郝德顺

2019/8/19



Aliskiren inhibits renin-mediated complement activation

阿利吉仑抑制肾素介导的补体激活

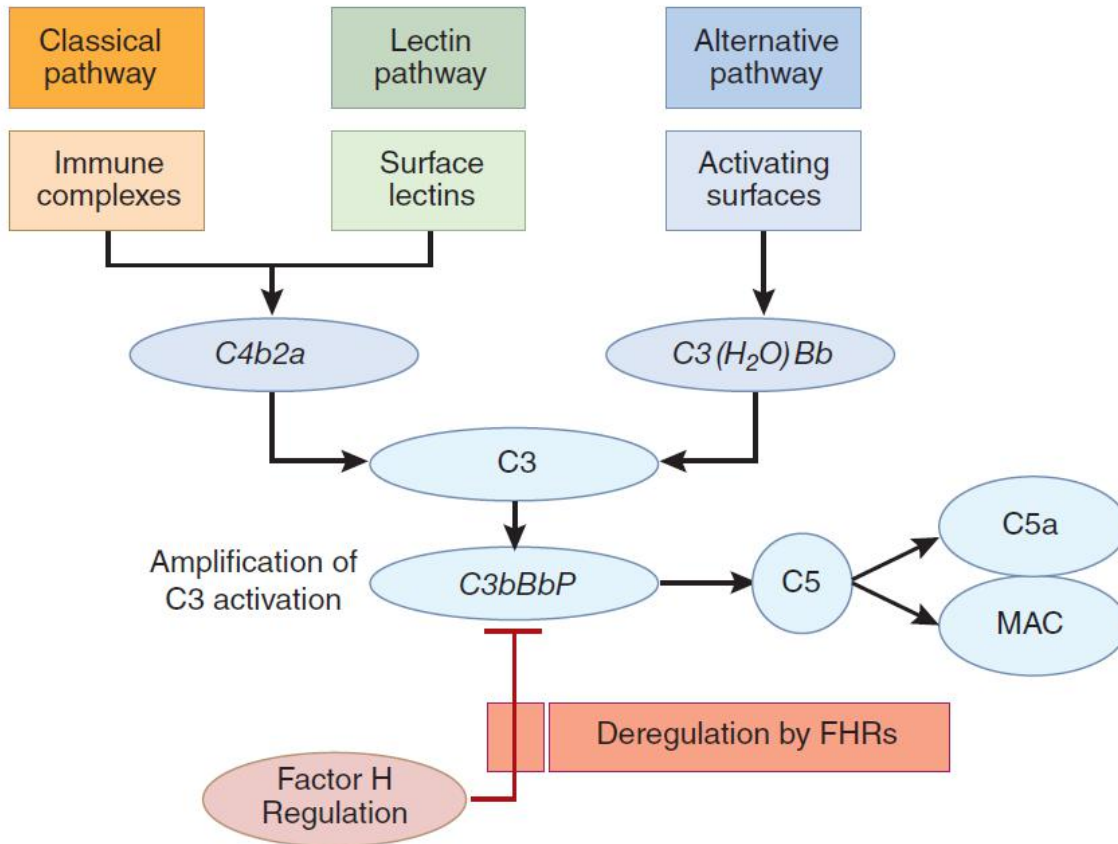
*Zivile D. Békássy, Ann-Charlotte Kristoffersson, Johan
Rebetz, Ramesh Tati, Anders I. Olin, Diana Karpman*

Lund University, Lund, Sweden

Kidney International, 2018 (IF 8.3)

DOI: 10.1016/j.kint.2018.04.004

补体激活的三条途径

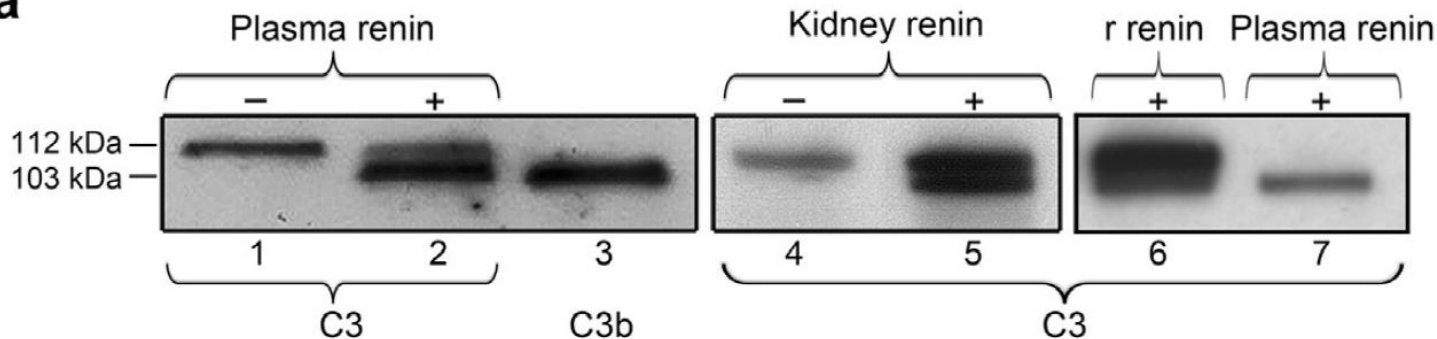


- Classical pathway: 经典途径。
- Lectin pathway: 凝集素途径。
- Alternative pathway: 旁路途径。
- MAC : membrane attack complex , 膜攻击复合体。

- ◆ C3裂解是补体瀑布的核心事件，涉及所有三条补体激活途径。
- ◆ C3的裂解由C3转换酶C4b2a、C3bBb执行
- ◆ 膜攻击复合体C5b-9的形成是三条途径的共同末端事件，最终产生细胞溶解效应。

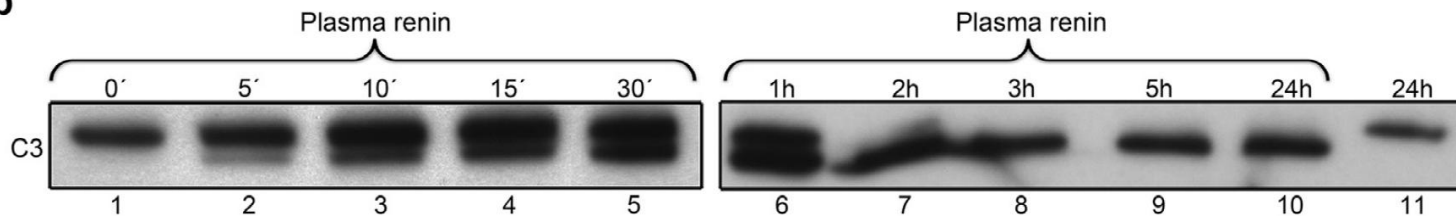
肾素介导补体C3切割，产生C3a与C3b

a



◆ C3分别与血浆肾素、肾脏肾素、重组肾素孵育，WB显示切割产生C3b。

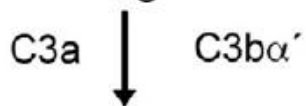
b



◆ C3经血浆肾素2小时内可充分切割。

e

Renin and C3 convertase cleavage site



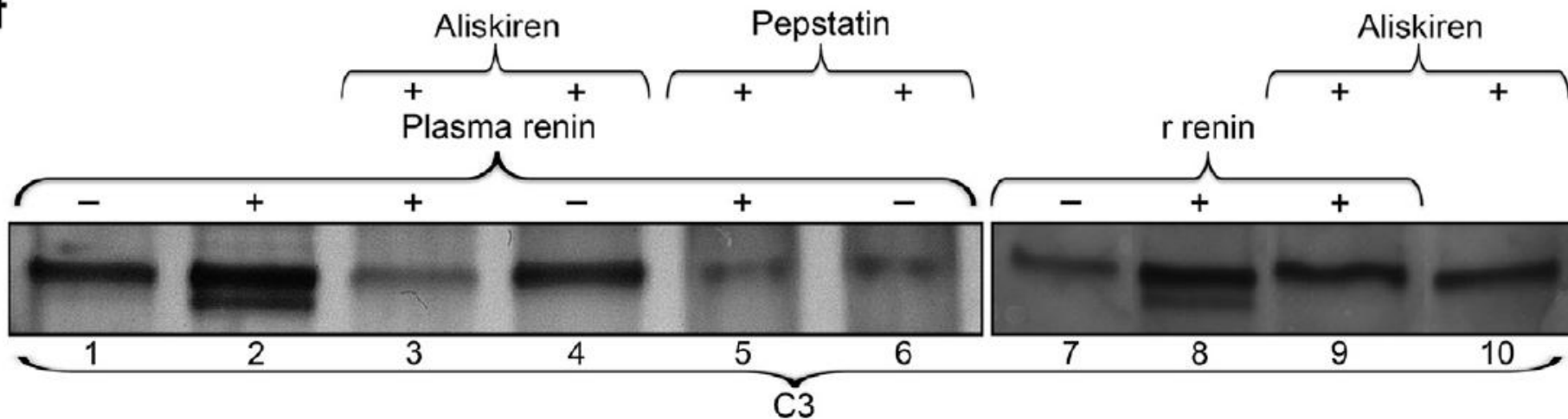
N741 - ASHLGLARSNLDEDIIEENIVS - C763

◆ 测序结果表明肾素切割位点与C3转换酶相同。

首次发现除C3转换酶之外，肾素也可以介导补体C3的裂解。

阿利吉仑抑制补体C3切割

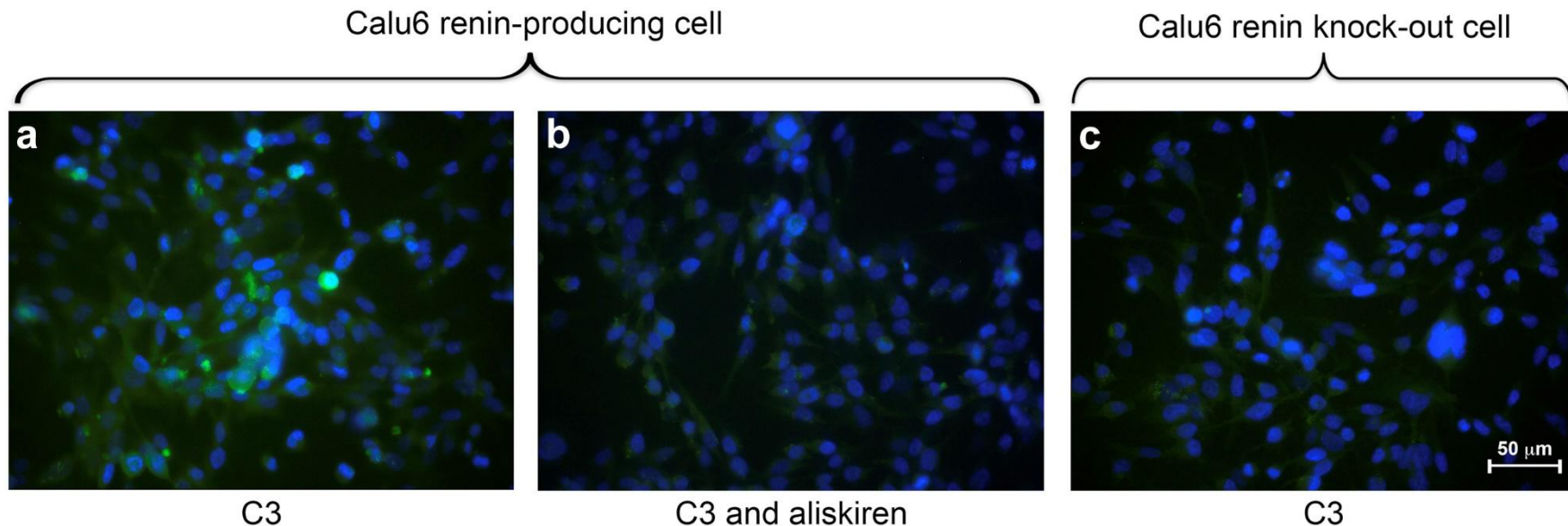
f



◆ 阿利吉仑抑制血浆肾素或重组肾素对补体C3的切割。

Pepstatin: 胃蛋白酶抑制剂（天冬氨酸蛋白酶抑制剂），阳性对照。

阿利吉仑抑制补体C3细胞内沉积

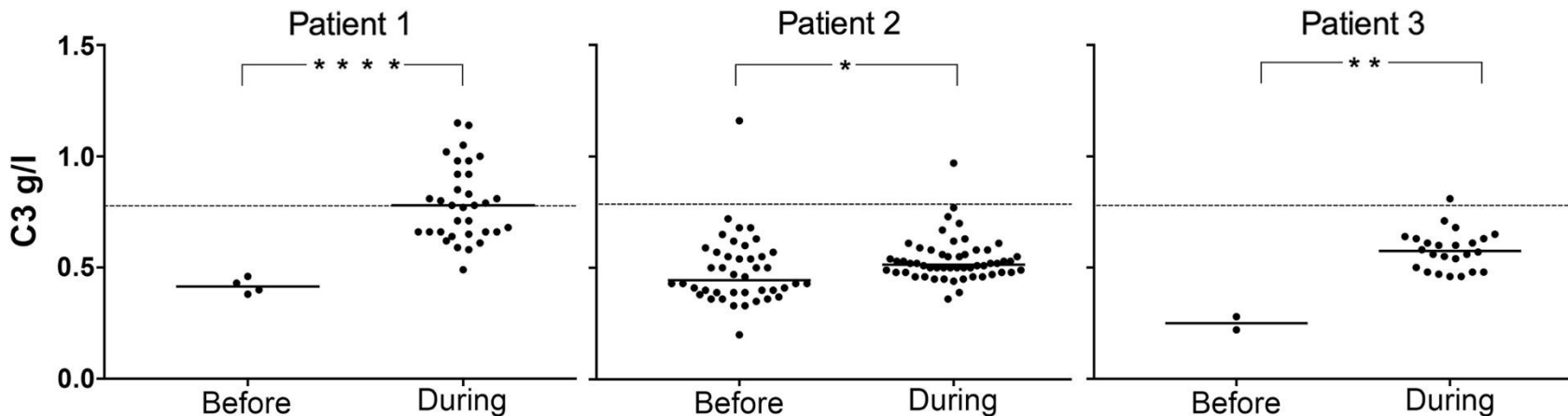


Calu 6 renin-producing cell: 肾素表达细胞，人退行性癌细胞系（ATCC-HTB-56）。

Calu 6 renin knock-out cell: 肾素基因敲除细胞，阴性对照。

- ◆ a: C3 孵育后，免疫荧光检测显示C3细胞内沉积。
- ◆ b: 阿利吉仑预孵育后再进行C3孵育，免疫荧光显示C3细胞内沉积消失。
- ◆ c: 细胞肾素基因敲除后，再进行C3孵育，免疫荧光未检测到C3细胞内沉积。

阿利吉仑治疗后患者血浆补体C3水平回升



* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; **** $P < 0.0001$ 。

虚线指示补体C3正常下限值 (0.77 g/l)。

- ◆ 3例肾小球致密物沉积病 (Dense Deposit Disease , DDD) 患者，临床表现为持续低补体C3血症、蛋白尿和血尿，电镜下肾小球基底膜内出现均匀一致的电子致密物沉积。
- ◆ 阿利吉仑治疗后血浆补体C3水平回升。

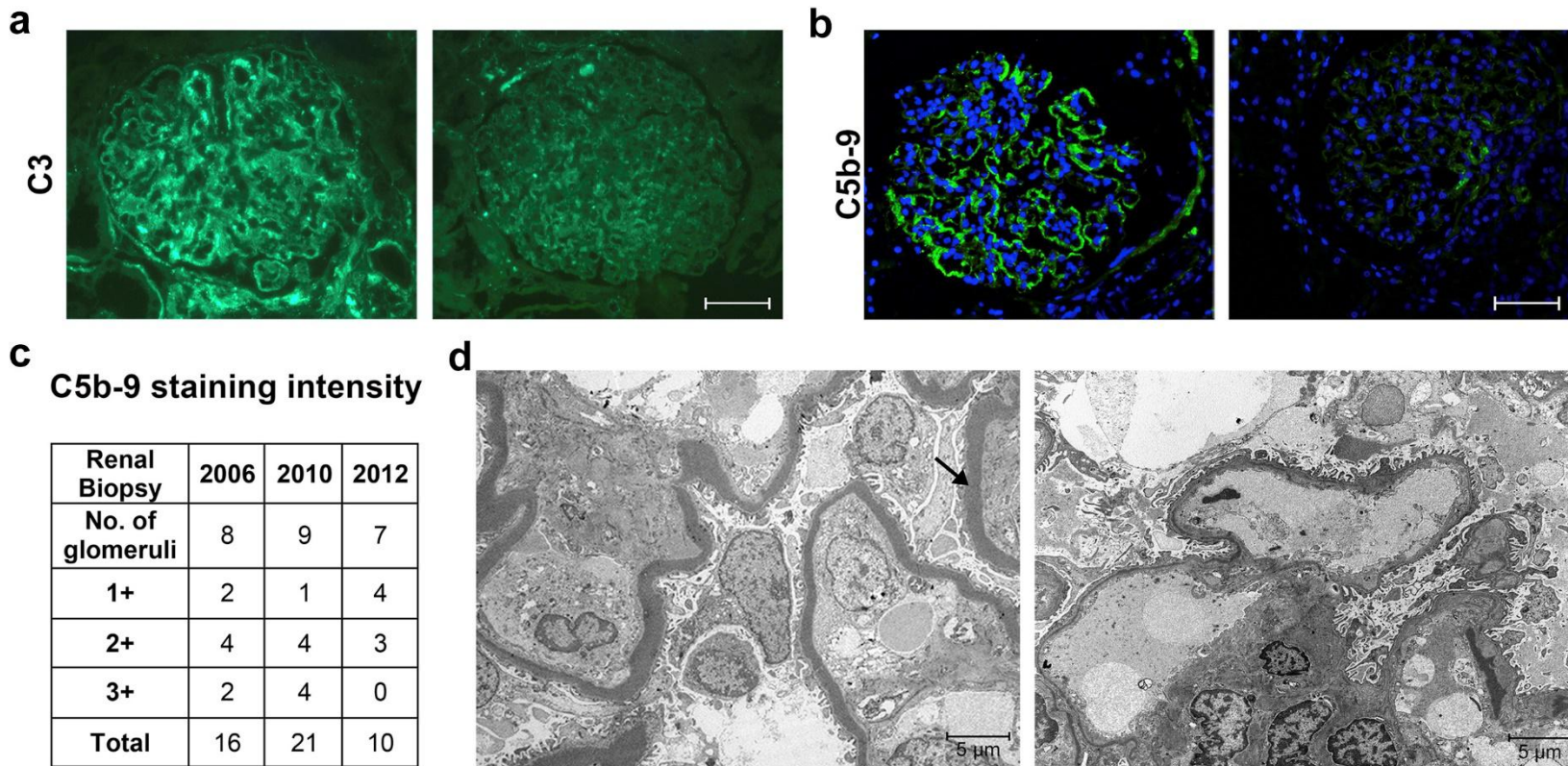
阿利吉仑治疗期间患者补体谱

患者编号	阿利吉仑治疗时间 (年)	补体激活					
		血浆			重复肾活检		
		C3	C3a	C5a	C3	C5b-9	GBM厚度
1	5	↑	↓	↓	↓	UC	↓
2	7	↑	NA	NA	↓	↓	↓
3	4	↑	↓	↓	↓	UC	↓

GBM : Glomerular basement membrane , 肾小球基底膜。

NA : not available; UC: unchanged.

阿利吉仑抑制患者肾小球补体C3、C5b-9沉积



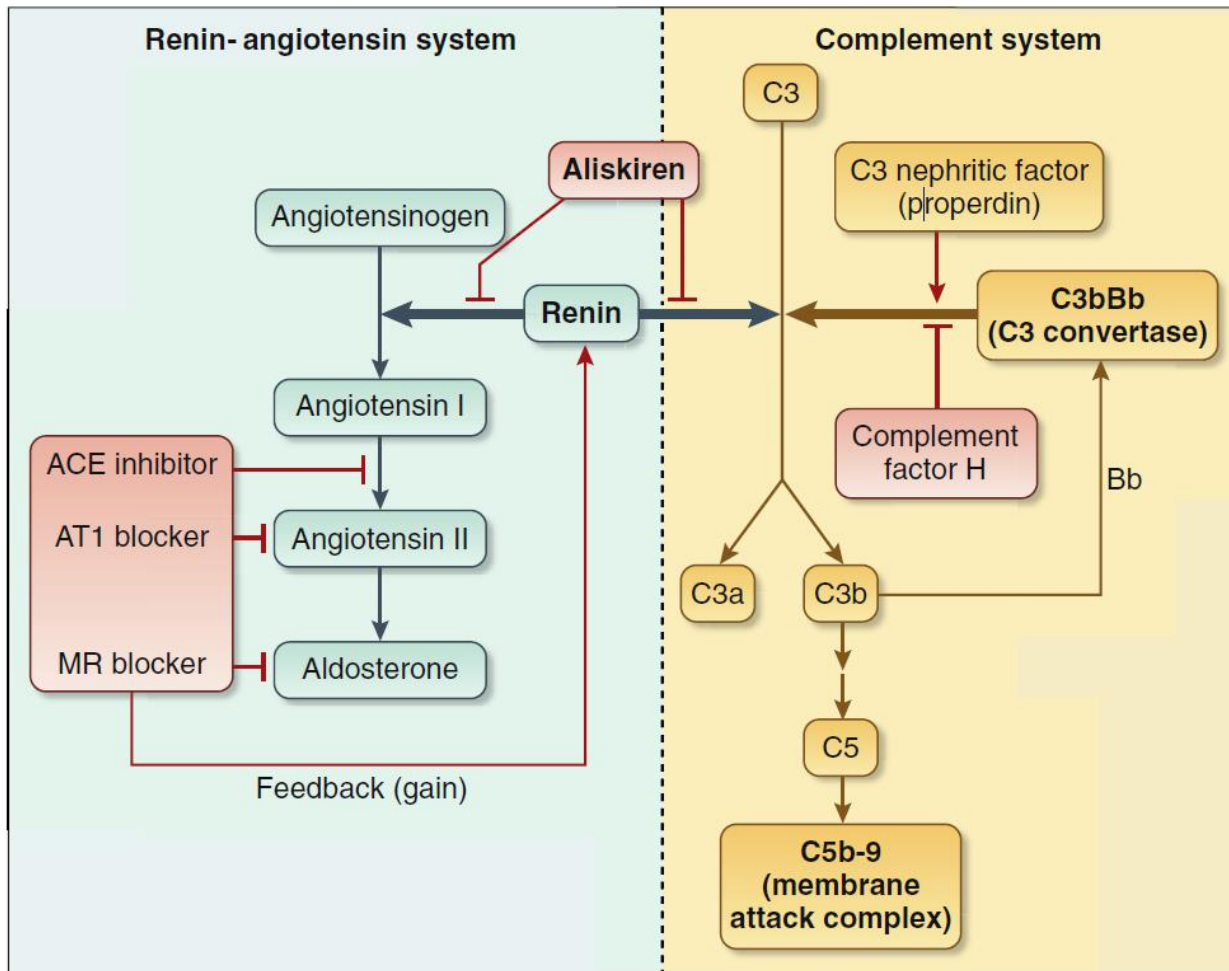
(a) 免疫荧光染色显示阿利吉仑治疗14个月后（右）相较治疗前（左）补体C3沉积显著下降。

(b) 治疗14个月后（右）肾小球C5b-9复合体沉积显著下降。

(c) C5b-9复合体3次肾活检染色强度半定量分析（2006与2010：阿利吉仑治疗前；2012：阿利吉仑治疗14个月后。）

(d) 电镜显示治疗14个月后肾小球基底膜带状电子致密物沉积显著减轻。

肾素介导的补体激活与阿利吉仑的抑制作用



- 除C3转换酶C3bBb之外，肾素也参与补体C3的切割与活化。
- 阿利吉仑可以同时抑制肾素介导的RAAS系统激活与补体激活。
- ACEI、ARBs、醛固酮受体拮抗剂等可以反馈性地上调肾素活性，对于补体相关的肾脏疾病可能产生不利影响。

补体C3相关的肾脏疾病

原发性肾小球肾炎

- C3肾小球肾病 (包括C3肾小球肾炎、致密物沉积病)
- 局灶性肾小球肾炎 (Focal Glomerulonephritis)
- 局灶性节段性肾小球硬化症 (Focal segmental glomerulosclerosis,FSGS,部分)
- 膜性肾病 (Membranous Nephropathy)
- 系膜增生性肾小球肾炎 (Mesangioproliferative Glomerulonephritis)
- 膜增生性肾小球肾炎 (Membranoproliferative Glomerulonephritis, MPGN)
- 毛细血管内增生性肾小球肾炎 (Endocapillary Proliferative Glomerulonephritis)
- 新月体性肾小球肾炎 (Crescentic Glomerulonephritis)

继发性肾小球肾炎

- 狼疮性肾炎 (Lupus Nephritis, LN)
- IgA 肾病(IgA Nephropathy , 约占肾活检病例的30-40%)
- 过敏性紫癜性肾炎 (Nephritis of Anaphylactoid Purpura)

结论

- ◆ 肾素介导补体C3的切割与活化。
- ◆ 补体相关肾病使用ACEI/ARBs类药物治疗时，反馈性地肾素活性上调可能带来不利影响。
- ◆ 阿利吉仑阻断RAAS系统的同时，可以抑制补体C3、C5b-9在肾脏的异常沉积。
- ◆ 尚需进一步研究比较各类RAAS抑制剂在补体相关肾病中的优劣。

谢谢关注!

thanks for your attention.