

综述

补体系统在脊髓损伤中作用的研究进展

Research progress of complement system in spinal cord injury

龚元晋,王岩松

(哈尔滨医科大学附属第一医院脊柱外科 150001 哈尔滨市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.03.11

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-03-0274-06

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)主要由交通事故和高空坠落引起,常导致机体感觉、运动和自主神经功能障碍,其发病率在世界范围内逐年上升^[1]。据统计,我国 SCI 的年患病率约 37 人次/100 万,单次住院费用可高达 30 万元^[2]。这不仅给个人造成巨大的身心伤害,也为家庭和社会带来沉重的经济负担。然而就 SCI 的治疗,尚缺乏有效的手段,原因在于 SCI 后常继发复杂的破坏性级联事件。在这种继发损伤的背景下,补体系统(complement system)的影响往往受到忽视。随着对神经免疫学认识的深入,越来越多研究证实补体系统在 SCI 的发生发展中扮演了重要角色^[3],了解其与 SCI 的关系可进一步揭示 SCI 的病理生理机制,并为这种毁灭性疾病的治疗带来新的希望。笔者就补体系统在 SCI 中作用的研究进展综述如下。

1 补体系统及相关概念

1.1 补体系统简介

补体(complement, C)是一组具有酶活性与自我调节能力的蛋白质,包含 40 多种可溶性蛋白及膜结合蛋白,故又称补体系统。其广泛存在于血清、组织液和细胞表面,是免疫系统的重要组成部分^[4]。补体通常以无活性的前体形式存在,当受到病原体或异常内源性物质刺激时,其能在严密的调控机制下活化,通过一系列酶促级联反应,发挥免疫监测、清除细胞碎片和神经保护等功能,以维持机体的免疫稳态^[5]。然而,补体成分的过度激活或调理不足均可导致补体系统功能紊乱,继而对组织器官造成多种损伤^[6]。因此,补体系统在 SCI 中的作用亦表现出两面性。

1.2 补体级联的主要成分

(1)起始分子:C1q、甘露聚糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)和纤维胶凝蛋白(ficolin)是补体级联的启动者,它们能识别相应配体,介导不同通路活化^[7]。(2)酶介质:如 C3 转化酶、C5 转化酶等。其经裂解或与大分子结合后发生构象变换,以酶的特性激活补体级联中的其他

成分。(3)与膜或调理素结合的成分:酶介质将补体蛋白裂解为两种主要的活性片段,一种较大,以“b”为后缀;另一种较小,以“a”为后缀。例如,C3b、C4b 分别是 C3 和 C4 的大片段,其通常具有调理能力,能增强吞噬细胞作用,保护组织免受异常聚集的蛋白或细胞碎片等潜在毒物的影响。(4)炎症介质:C3a、C5a 是前述补体蛋白裂解而成的小片段,因过度激活后具有破坏性,它们也被称为过敏毒素。C3a 不仅能引起巨噬细胞的“呼吸爆发”,诱导促炎因子释放,还能与血管内皮细胞结合,触发肥大细胞分泌组织胺,导致血管通透性增加。C5a 除具有上述效应,还对中性粒细胞有强烈的趋化作用。(5)攻膜复合物(membrane attack complex, MAC):该复合物由 C5b、C6、C7、C8 及多个 C9 分子组装而成,负责在细胞膜上打孔并施放细胞溶破效应。(6)补体受体(complement receptor, CR):如 C3aR、C5aR 等,它们定位于不同的细胞亚结构且存在多种分型,通过与补体活性片段结合,传递各类信号,特异性介导细胞功能的产生。(7)补体调节分子:H 因子、I 因子等能通过加速转化酶衰变或促进调理蛋白降解,防止补体过度活化,赋予补体系统自我稳定的能力^[8]。(8)其他:补体蛋白的裂解过程中另有其他片段产生,如 C3 裂解形成的 C3d 可反映补体调节分子的功能水平,亦被认为是补体系统活化的标志之一^[9]。

1.3 补体级联的激活途径

补体级联有三种活化途径。(1)经典途径:抗原-抗体复合物、凋亡细胞等与 C1 结合可触发此途径。C1 是由 C1q、C1r 和 C1s 构成的复合体,其中,C1q 与上述成分结合能改变 C1 的构象并激活 C1s。活化的 C1s 将 C4、C2 分别裂解为 C4a、C4b 和 C2a、C2b,这些片段共同形成 C3 转化酶 C4b2a,再将 C3 切割为 C3a 和 C3b。C3a 能激活肥大细胞和巨噬细胞,诱发炎症反应;C3b 则可识别病原体,发挥调理能力^[10]。(2)凝集素途径:MBL 或 ficolin 与病原微生物表面的甘露糖残基结合,激活 MBL 相关丝氨酸蛋白酶后活化 C4、C2 并形成 C4b2a,后者与 C3b 结合生成 C5 转化酶 C4b2a3b,再将 C5 切割为 C5a 和 C5b。C5a 能促进炎症发生发展,C5b 则能够与 C6~C9 组装成 MAC,引发细胞崩解^[11]。(3)旁路途径:由 C3 自发的水解反应启动。B 因子和

第一作者简介:男(1996-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(0451)85553648 E-mail: schnappsxxx@163.com
通讯作者:王岩松 E-mail: wys1975@163.com

D因子随后加入,介导了 C3 转化酶 C3(H₂O)Bb 的产生。此酶将其他 C3 分子裂解为 C3a 和 C3b 后形成 C3bBb,再将 C3 切割为 C5 转化酶 C3bBb3b,后者继续切割 C5,最终亦介导了 MAC 的组装^[23]。

2 补体系统在 SCI 中的活化

2.1 SCI 后补体表达含量增加

Zhao 等^[13]在脊髓半切小鼠中完成的 KEGG 分析显示,SCI 后 72h,C1q、C3、C5、MAC 等 24 种补体成分上调,且 qPCR 结果显示上述补体的 mRNA 水平也相应升高,表明补体系统的表达含量在 SCI 急性期即增加。类似地,Liu 等^[14]应用 iTRAQ 联合 LC-MS/MS 技术对比了脊髓挫伤大鼠与正常大鼠的蛋白表达差异,发现在 SCI 后的第 1 周,有 10 种核心蛋白的含量较对照组显著升高,C3 在其中列于首位。近年来,A1 型星形胶质细胞(A1 astrocyte,A1s)的概念得到了普遍认识,其以 C3 为特征性标志物^[15],在多种疾病中展现出神经毒性效应。大鼠脊髓挫伤 1d 后,即观察到 C3+A1s 的显著活化^[16]。小鼠脊髓挫伤 4h 后,也在白质中检测到了 C3 的表达,且在伤后 12h 观察到 C3 更广泛地扩散到了邻近的白质与灰质中^[17]。这些结果表明,C3 可能是在 SCI 中作用的关键分子。此外,C1q、C4、B 因子、MAC 等在脊髓挫伤区的神经元和少突胶质细胞中均有沉积,且 C1q 和 B 因子在轴突中的染色甚为明显^[7],意味着二者可能与 SCI 后的轴突变性或脱髓鞘反应存在相关性。Dong 等^[18]首次报道了 C5a 及其受体 C5aR 在大鼠脊髓缺血再灌注损伤(spinal cord ischemia-reperfusion injury,SIRI)模型中的表达变化。SIRI 后大鼠血清中的 C5a 浓度升高并于 24h 达到峰值,同时,在脊髓腹角神经元中亦观察到 C5aR 的显著上调。与对照组相比,SIRI 组中有更多的小胶质细胞被招募至脊髓受损区域,且定位于小胶质细胞中的 C5aR 含量增高,提示 C5a 及其受体在大鼠 SIRI 进展中的可能影响。综上,补体表达含量的增加是 SCI 后重要的病理现象。

2.2 SCI 后补体的来源

补体主要在肝脏合成,其以无活性的形式储存于血浆中,直至在损伤或感染等状态下被激活。SCI 期间,大量单核细胞、中性粒细胞等炎症细胞被招募至受损区域,它们不仅能释放各种促炎因子,也能合成、分泌一系列补体蛋白而致血清中的补体水平升高^[19]。同时,SCI 后血-脊髓屏障(blood-spinal cord barrier,BSB)的结构和功能遭受破坏,引起 BSB 通透性增加,致使补体更易渗入损伤部位^[20]。此外,几乎所有补体及其同源性受体、调节分子在中枢神经系统中均有表达^[21]。正如前文所述,许多补体成分在 SCI 后都能被诱导上调,猜想中枢神经系统中还可能存在着一个独立于外周的功能性补体系统,驻留于此的星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元甚至成纤维细胞、上皮细胞等都能成为 SCI 后补体的潜在来源^[22]。

2.3 SCI 后驱动补体活化的可能因素

SCI 后微环境稳态失调,在补体含量增加的基础上,继发的异常分子信号形成、血氧供应障碍、凝血系统激活等多种病理生理过程都可能直接或间接地引发补体系统活化。

2.3.1 作为起始分子配体的细胞物质产生 Narang 等^[23]在脊髓挫伤小鼠中报道了一个新发现的损伤相关分子模式——B4(膜联蛋白 IV)。其于创伤后暴露,能被天然 IgM 识别结合,形成抗原-抗体复合物,介导补体经典途径的激活,加剧继发性 SCI。同样能触发经典途径的还有 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)^[24]和少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte-myelin glycoprotein,OMgp)^[25]。众所周知,CRP 是一种急性时相蛋白,其由肝细胞合成,在 SCI 早期,尤其当机体还合并有感染时,CRP 在血清中的水平可显著增高。再则,SCI 往往伴随少突胶质细胞的广泛受损或死亡,由此产生的 OMgp 亦是 C1q 的重要配体。除此以外,SCI 后可有大量线粒体 DNA 从坏死细胞中释出^[26],其能被 MBL、ficolin 识别并启动凝集素途径,导致炎症效应的放大^[27]。

2.3.2 脊髓组织的缺血缺氧 原发性 SCI 往往由创伤所致,缺血缺氧则是继发性 SCI 中重要的病理生理变化^[28]。研究发现,血浆中 C5 的裂解水平及 MAC 的含量在创伤后增加,若机体还存在严重失血,它们的表达更是显著性上调^[29],表明组织损伤与循环灌注不良是触发 SCI 后补体激活的关键因素。糖萼是一层被覆于血管内皮细胞表面的多糖复合物,创伤期间,血管内皮细胞处于持续的缺氧状态,可使糖萼脱落并进入循环中^[30]。唾液酸是糖萼的主要成分之一,其酸化作用是 H 因子锚定于细胞表面的先决条件。在这种背景下,唾液酸的丢失伴随 H 因子的缺乏,意味着补体系统的活化反应理论上也能发生于缺氧的血管内皮细胞^[31-32]。此外,唾液酸化作用的丧失也被证实与红细胞的机械性损伤有关^[33]。因而 SCI 后组织的氧供障碍对补体活化也具有不容忽视的影响。不仅如此,补体对 pH 的变化非常敏感。在酸性条件下,许多补体成分都能被有效激活。例如,乳酸酸中毒可激活 C3 和 C5,驱动下游级联反应,最终介导 MAC 的组装^[34]。SCI 后缺血缺氧常引发局部组织酸中毒^[35],猜测这种微环境改变也直接促进了补体的活化。

2.3.3 凝血系统的激活 补体系统和凝血系统的功能共同有赖于蛋白酶的作用,故二者间联系密切^[36]。作为丝氨酸蛋白酶家族的主要成员,凝血酶与多种凝血因子在 SCI 后的出血环境中发挥着重要功能^[37-38]。据报道,凝血酶、XIIa、Xa、IXa 等均能有效切割 C3 和 C5,介导相应效应的产生^[39],且创伤后凝血酶的含量与 MAC 的表达水平呈正相关^[40],表明凝血系统的激活可被假定为导致 SCI 后补体活化的因素之一。事实上,机体产生凝血反应的同时往往也激活了纤溶系统与激肽系统,它们与补体系统间亦存在交互作用^[41],其中还有哪些成分参与了 SCI 后补体的激活,具体机制又如何,更待探索。

3 补体活化后参与 SCI 的发生发展

尽管炎症和溶细胞效应被普遍认为是补体激活的标志,但最近的研究表明,补体系统在 SCI 后介导干细胞增殖分化、维护神经元结构等方面也扮演了非传统的重要角色。

3.1 调控炎症反应

Kobayakawa 等^[42]在脊髓挫伤小鼠中观察到,SCI 后巨噬细胞被大量募集至受损部位的现象与 C5a 的作用有关。自损伤区域的外周至中心,C5a 的表达呈梯度式升高,巨噬细胞的浸润数量也随之增多。深入研究发现,C5a 能与巨噬细胞的 G 蛋白耦联受体结合,活化的 C5a-Gαi-PLCβ3 信号诱导胞内 Ca^{2+} 浓度增加,引发胞吐,致使 ATP 向胞外分泌并与巨噬细胞的嘌呤能受体作用,促进巨噬细胞迁移。同时,嘌呤能受体的表达亦受 IRF8 调控,后者是 SCI 后驱动巨噬细胞向高浓度 C5a 区域自发迁移的关键分子。Brennan 等^[43]探讨了 C5aR 对继发性脊髓挫伤的作用。SCI 的 1 周内,C5aR^{-/-}小鼠中 CXCL1、IL-6、IL-1β 等多种促炎因子水平较野生型小鼠显著下降。这种早期向好的迹象自第 2 周起开始恶化,C5aR 的缺乏最终导致了更广泛的炎症和更差的功能恢复,提示 C5a-C5aR 信号在 SCI 急性期具有损伤性,而在后期起保护作用。这种保护作用或与 IL-6 依赖的 STAT3 通路有关,其对于调控星形细胞增殖和胶质瘢痕形成以限制炎症扩散尤为重要。因此,C5a-C5aR 信号在 SCI 后的炎症反应中具有复杂性^[44],把握对其的干预时机以治疗 SCI 将具有重要意义。Brennan 等^[45]还报道,作为一种对抗中性粒细胞招募信号的生理拮抗剂,C3aR1 与 C3a 结合能降低炎症细胞对趋化因子的快速响应而在小鼠脊髓挫伤后发挥神经保护效应,这可能与 C3aR1 对 PTEN 的调节有关。PTEN 是 PI3K/AKT 通路的负反馈调控因子,可通过减弱 CXCR2 对中性粒细胞的动员效应,在 SCI 炎症环境中抑制骨髓源性中性粒细胞向外周血迁移。进一步探究补体对炎症反应的调控机制将为 SCI 的治疗提供更坚实的理论基础。

3.2 清除髓鞘碎片

SCI 后髓鞘崩解产生的碎片不仅是驱动炎症发生发展的重要因素,还能增加微环境的潜在毒性,促进神经细胞死亡并延迟轴突再髓鞘化,限制损伤后机体运动功能的恢复^[46]。OMgp 是髓鞘碎片的主要成分,其与 C1q 作用可激活经典途径,介导 C3 转化酶的形成。由此产生的 C3b 与巨噬细胞的 CR3 结合将发挥调理功能,启动巨噬细胞对髓鞘碎片的吞噬。此外,C3b 还能介导 MAC 的组装,后者施放的溶破效应被认为能在破坏髓鞘碎片的同时损害正常的少突胶质细胞,导致广泛的少突胶质细胞死亡及脱髓鞘病变^[21]。相反,Su 等^[47]建立 C6^{-/-}脊髓挫伤小鼠模型后报道了一个以往未被证实的发现,即整体上,MAC 的形成在 SCI 中发挥了有益作用。研究指出,MAC 的存在能经 C1q 的正反馈环路放大补体级联信号,通过上调 C3a 和 C5a 水平,促进损伤组织对巨噬细胞的招募,加强对髓鞘碎片的

清除,进而改善 SCI 的病理及功能结局。文中还提到,MAC 产生的调节信号可诱导施万细胞与少突胶质细胞增殖,提高神经细胞的存活率,表明 MAC 在 SCI 中或具有多种功能。可见各研究均强调了清除髓鞘碎片是确保 SCI 后神经功能恢复的关键,此过程与 C1q、C3b、MAC 等补体的功能密不可分^[48]。而就 MAC 在 SCI 中的具体作用,学者们观点各异,其中不乏对正常组织细胞在此过程中受影响程度及整体机能改善情况的考量。好比 Su 等提到,上调的 C3a、C5a 在清除髓鞘碎片方面存在积极作用,而理论上二者都有加剧炎症损伤的可能。SCI 后如何处理好髓鞘碎片与炎症间的关系,深入的机制有待阐明。

3.3 介导神经干细胞增殖和分化

SCI 后大量免疫细胞浸润至受损区域并在其中合成、释放多种因子。Hooshmand 等^[49]证实,由多形核白细胞(polymorphonucleocyte,PMN)构建的条件培养基促进了人神经干细胞(human neural stem cell,hNSC)在体外的迁移并选择性介导了 hNSC 向星形胶质细胞的分化。其中,PMN 产生的 C1q 和 C3a 正是诱导这些现象发生的关键介质。在小鼠脊髓挫伤模型中观察到,当 PMN 浸润与补体激活水平在 SCI 急性期达到高峰时,阻断 C1q 和 C3a 能显著抑制 NSC 的早期迁移并持续影响其分化过程,表现为星形胶质细胞的生成数量渐进性减少。Benavente 等^[50]进一步在脊髓挫伤小鼠中发现,C1q 可与 CD44、GPR62、BAI1、c-MET、ADCY5 等新型受体结合并触发下游信号转导,调控 NSC 在损伤环境中的命运。C1q 与 CD44 结合能激活 G 蛋白耦联受体通路,促进 NSC 迁移并在损伤处聚集、增殖和分化,影响 SCI 的神经修复及功能预后。深入研究补体及其受体在神经干细胞中的表达和调控作用将有助于探寻出更多的 SCI 治疗思路,对细胞移植学的发展也同样具有重要意义。

3.4 影响轴突再生与突触维持

Peterson 等^[51]报道了 C1q 在脊髓横断小鼠中引导轴突再生的新作用。研究显示,C1q 与髓鞘相关糖蛋白结合能阻断后者的生长抑制与排斥转向效应,引导 SCI 后轴突的生长。同时,C1q 还能影响皮质脊髓束轴突向灰质的出芽模式。有趣的是,通过建立 C3^{-/-}小鼠模型并施行脊髓半切术,Peterson 等^[52]在另一项研究中观察到,SCI 的 6 周后,C3^{-/-}小鼠体内再生的感觉轴突数较对照组增加了两倍,意味着 C3 对轴突再生具有抑制作用。不仅如此,该研究还证实髓鞘丝氨酸蛋白酶能切割 C3,且将 C3b 加至培养的中枢神经元后,学者们发现,单独的 C3b 足以在体外抑制轴突生长并降低神经元活力,提示 C3b 或存在调理以外的作用。在经典途径中,C1q 是主要的识别分子,C3 在其下游被激活,表明补体间对轴突的生长调节存在差异,靶向调控补体成分可能对 SCI 的预后产生不同影响。除此之外,Lindblom 等^[53]在脊髓神经根性撕脱伤大鼠中报道,CR2 的水平在受损脊髓组织中明显升高,其能与 C3 片段结合发挥调节功能,减轻 CD11b⁺/CD18⁺小胶质细胞诱导的突触消

除效应。SCI 后 CR2^{-/-}大鼠的突触丢失数较对照组显著增加,可见补体系统在维护突触网络完整性方面亦起到关键作用。

4 干预补体活化治疗 SCI

4.1 药物或试剂对 SCI 后补体系统的影响

静脉注射用丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg) 因具有强大的抗炎效应及良好的安全性被广泛用于 SCI 的临床治疗。Brennan 等^[54]首次探究了 IVIg 对 SCI 后活化补体成分的影响: 予以 0.5~2g/kg 剂量的 IVIg 能减轻脱髓鞘、抑制中央管扩张和轴索变性,显著改善脊髓挫伤小鼠的组织病理学结果和功能预后,且在小鼠的受损神经实质中观察到以 C5a、C3b 为代表的补体含量明显下降,进一步突显了 IVIg 在 SCI 免疫治疗中的潜力。前文提到,作为新发现的表位,B4 能被天然 IgM 抗体识别结合,进而激活补体级联,驱动继发性 SCI 进展。Narang 等^[17]以此为切入点,研制出特异性补体抑制剂 B4-Crry。B4-Crry 是一种融合蛋白,由来自 B4mAb 的单克隆抗体和补体抑制剂 Crry 连接而成,将其应用于脊髓挫伤小鼠的 3d 后,IgM 和 C3d 在损伤中心的沉积较对照组减少,二者的荧光信号也显著减弱,表明 B4-Crry 在 SCI 急性期展现出双重保护效应——抑制补体过度活化的同时降低了循环中 IgM 抗体的致病水平。Zhao 等^[13]报道骨髓间充质干细胞源性外泌体 (exosomes derived from bone mesenchymal stem cells, BMSCs-Exo) 能改善脊髓半切损伤大鼠的运动功能,并证明其保护作用部分源于 BMSCs-Exo 下调补体的能力。研究表明,BMSCs-Exo 可通过与小胶质细胞结合,阻断补体 mRNA 的合成和释放,并抑制与 C3、C5 相关的 NF- κ B 通路的激活。蛋白组学分析示 BMSCs-Exo 组中 C5、C6、Mbl 等 7 种补体含量较对照组下降;此外,BMSCs-Exo 处理还抑制了 SCI 后 C1q 的活化。这些结果让我们对外泌体在治疗 SCI 方面有了更好的理解。

4.2 靶向补体关键成分的研究

在对 C1q、C3、B 因子等补体基因行消融处理后,SCI 小鼠的急性神经损伤与长期功能预后均获得了整体的改善^[11]。敲除 C6、CR2 等补体基因后则促进了 SCI 的病理损伤^[47,53]。这些现象提示受损脊髓容易受到补体过度激活或调理不足的影响,因而靶向补体系统的关键成分或是治疗 SCI 的有效方法。

4.2.1 靶向 C3 C3 及其活性片段位处各条活化途径的交汇点而成为补体靶向治疗中一个极具吸引力的目标。VCP 是一种多功能抗炎蛋白,其能与 C3b 结合,阻断经典途径和旁路途径^[55]。向脊髓挫伤大鼠体内注射 VCP 可保护脊髓组织的完整性,减少巨噬细胞和小胶质细胞的激活,改善大鼠的功能预后^[56]。将另一种 C3 转化酶抑制剂 sCR1 应用于脊髓挫伤大鼠后发现,C9 在损伤区域的沉积水平较对照组减少,髓过氧化物酶(中性粒细胞的主要标志物)的活性也显著降低。SCI 后 2 周,亦观察到大鼠运动功能

的明显恢复^[54]。这些结果均证实了 C3 在 SCI 发展中的不利影响。神经炎症被认为是 C3aR1 诱导的主要事件,为此,学者们还提出阻断 C3a-C3aR1 信号的设想。出乎意料的是,Brennan 等^[49]研究发现,在经历同样的挫伤打击后,C3ar1^{-/-}小鼠的 SCI 范围较野生型小鼠更大,神经功能的恢复也更迟。后证明 C3aR1 能通过抑制 CXCR2 对粒细胞的动员作用减轻外周炎症,在 SCI 中展现出积极效应,表明适度增强 C3aR1 的功能可为 SCI 的治疗提供新的线索。

4.2.2 靶向 C5 C5 裂解形成的 C5a 是重要的炎症介质,抑制其与 C5aR 结合成为又一项治疗 SCI 的策略。前文提到 C5ar^{-/-}小鼠的神经功能在脊髓挫伤后仅表现为短期恢复,而长期改善欠佳^[43]。事实上,C5aR 具有 C5aR1 和 C5aR2 两种分型;C5a-C5aR1 信号与 MAC 的形成密切相关,在急性 SCI 中扮演有害角色;C5aR2 则具有神经保护功能,其缺失将导致髓鞘保留较少、损伤范围扩大,限制脊髓挫伤后的功能恢复。故积极阻断 C5aR1 而适度激活 C5aR2 或是有效的治疗策略。Zhang 等^[57]探究了 C5aR1 拮抗剂 PMX53 联合施万细胞移植对脊髓挫伤大鼠预后的影响,结果显示,这种方法能在 SCI 后的 8 周内促进突触的再生并改善大鼠的后肢运动能力。小型环肽 PMX205 是另一种 C5aR1 拮抗剂,其具有高度选择性,经口服或皮下给药后的生物利用度较 PMX53 更好且长期使用的安全性更佳^[58]。Biggins 等^[59]将其试验于脊髓挫伤小鼠后发现,早期(损伤前 12h 至损伤后 7d)予以 PMX205 可降低促炎因子水平并减少巨噬细胞浸润,维护白质的完整性,促进小鼠神经功能恢复,展现出其在治疗急性 SCI 中的价值。

调控起始分子激活和转化酶组装均被提出是可行的靶向治疗策略^[60],但目前的研究大多停留于抑制补体促炎效应来减轻组织病理损伤的阶段,而通过增强补体在神经再生修复等方面的非传统功能以治疗 SCI 的想法至今缺乏实践,未来应沿着这些方向探寻出更多可能。

5 参考文献

- Chio JCT, Xu KJ, Popovich P, et al. Neuroimmunological therapies for treating spinal cord injury: evidence and future perspectives[J]. Exp Neurol, 2021, 341: 113704.
- 陈星月, 陈栋, 陈春慧, 等. 中国创伤性脊髓损伤流行病学和疾病经济负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18 (2): 143-150.
- Roselli F, Karasu E, Volpe C, et al. Medusa's head: the complement system in traumatic brain and spinal cord injury [J]. J Neurotrauma, 2018, 35(2): 226-240.
- Hammad A, Westacott L, Zaben M. The role of the complement system in traumatic brain injury: a review[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 1-15.
- Fatoba O, Itokazu T, Yamashita T. Complement cascade functions during brain development and neurodegeneration [J]. FEBS J, 2021. doi: 10.1111/febs.15772.
- Tenner AJ, Stevens B, Woodruff TM. New tricks for an an-

- cient system: Physiological and pathological roles of complement in the CNS[J]. *Mol Immunol*, 2018, 102: 3–13.
7. Ziabska K, Ziemka-Nalecz M, Pawelec P, et al. Aberrant complement system activation in neurological disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4675.
 8. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, et al. New insights into the immune functions of complement [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 503–516.
 9. Naesens L, Smet J, Tavernier SJ, et al. Plasma C3d levels as a diagnostic marker for complete complement factor I deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(2): 749–753.
 10. Warwick CA, Keyes AL, Woodruff TM, et al. The complement cascade in the regulation of neuroinflammation, nociceptive sensitization, and pain[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101085.
 11. Brennan FH, Lee JD, Ruitenberg MJ, et al. Therapeutic targeting of complement to modify disease course and improve outcomes in neurological conditions[J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(3): 292–308.
 12. Kanmogne M, Klein RS. Neuroprotective versus neuroinflammatory roles of complement: from development to disease[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(2): 97–109.
 13. Zhao C, Zhou X, Qiu J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit complement activation in rats with spinal cord injury[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3693–3704.
 14. Liu S, Kang Y, Zhang C, et al. Isobaric tagging for relative and absolute protein quantification(iTRAQ)-based quantitative proteomics analysis of differentially expressed proteins 1 week after spinal cord injury in a rat model [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924266.
 15. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481–487.
 16. Liu W, Wang Y, Gong F, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by suppressing the activation of a1 neurotoxic reactive astrocytes[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(3): 469–484.
 17. Carpanini SM, Torvell M, Morgan BP. Therapeutic inhibition of the complement system in diseases of the central nervous system[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 362.
 18. Dong Q, Sun L, Peng L, et al. Expression of C5a and its receptor following spinal cord ischemia reperfusion injury in the rat[J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(8): 581–584.
 19. Lubbers R, van Essen MF, van Kooten C, et al. Production of complement components by cells of the immune system[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188(2): 183–194.
 20. Alexander JJ. Blood-brain barrier (BBB) and the complement landscape[J]. *Mol Immunol*, 2018, 102: 26–31.
 21. Kopper TJ, Gensel JC. Myelin as an inflammatory mediator: Myelin interactions with complement, macrophages, and microglia in spinal cord injury[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(6): 969–977.
 22. Ghebrehwet B. Complement proteins in unexpected places: why we should be excited, not concerned [J]. *F1000Res*, 2020, 9: F1000 Faculty Rev–149.
 23. Narang A, Qiao F, Atkinson C, et al. Natural IgM antibodies that bind neopeptides exposed as a result of spinal cord injury, drive secondary injury by activating complement[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 120.
 24. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 754.
 25. Peterson SL, Anderson AJ. Complement and spinal cord injury: traditional and non-traditional aspects of complement cascade function in the injured spinal cord microenvironment [J]. *Exp Neurol*, 2014, 258: 35–47.
 26. Wang HC, Lin YT, Hsu SY, et al. Serial plasma DNA levels as predictors of outcome in patients with acute traumatic cervical spinal cord injury[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 329.
 27. Westman J, Grinstein S, Marques PE. Phagocytosis of necrotic debris at sites of injury and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3030.
 28. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 282.
 29. Paredes RM, Reyna S, Vernon P, et al. Generation of complement molecular complex C5b-9 (C5b-9) in response to poly-traumatic hemorrhagic shock and evaluation of C5 cleavage inhibitors in non-human primates [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 221–225.
 30. Jackson-Weaver O, Friedman JK, Rodriguez LA, et al. Hypoxia/reoxygenation decreases endothelial glycocalyx via reactive oxygen species and calcium signaling in a cellular model for shock [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 87(5): 1070–1076.
 31. Liao H, Klaus C, Neumann H. Control of innate immunity by sialic acids in the nervous tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5494.
 32. Meri S. Self-nonself discrimination by the complement system[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(15): 2418–2434.
 33. McNamee AP, Tansley GD, Simmonds MJ. Sublethal mechanical trauma alters the electrochemical properties and increases aggregation of erythrocytes[J]. *Microvasc Res*, 2018, 120: 1–7.
 34. Kenawy HI, Boral I, Bevington A. Complement-coagulation cross-talk: a potential mediator of the physiological activation of complement by low pH[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 215.
 35. Li Y, Ritzel RM, He J, et al. The voltage-gated proton

- channel Hv1 plays a detrimental role in contusion spinal cord injury via extracellular acidosis-mediated neuroinflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 267–283.
36. Huber-Lang M, Lambiris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(4): 327–341.
37. Radulovic M, Yoon H, Wu J, et al. Targeting the thrombin receptor modulates inflammation and astrogliosis to improve recovery after spinal cord injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93: 226–242.
38. Satyam A, Graef ER, Lapchak PH, et al. Complement and coagulation cascades in trauma[J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6(4): 329–335.
39. Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5628–5636.
40. Huber-Lang MS, Ignatius A, Kohl J, et al. Complement in trauma-Traumatised complement[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(14): 2863–2879.
41. Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA, et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1): 245–269.
42. Kobayakawa K, Ohkawa Y, Yoshizaki S, et al. Macrophage centripetal migration drives spontaneous healing process after spinal cord injury[J]. *Sci Adv* 2019, 5(5): eaav5086. doi: 10.1126/sciadv.aav5086.
43. Brennan FH, Gordon R, Lao HW, et al. The complement receptor C5aR controls acute inflammation and astrogliosis following spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(16): 6517–6531.
44. Ulndreaj A, Marbourg JM, Vidal PM. The complement receptor C5aR has a dual, time-dependent effect on the outcome of spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(36): 12325–12327.
45. Brennan FH, Jogia T, Gillespie ER, et al. Complement receptor C3aR1 controls neutrophil mobilization following spinal cord injury through physiological antagonism of CX-CR2[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(9): e98254. doi: 10.1172/jci.insight.98254.
46. Zhou T, Zheng Y, Sun L, et al. Microvascular endothelial cells engulf myelin debris and promote macrophage recruitment and fibrosis after neural injury[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 421–435.
47. Su D, Hooshmand MJ, Galvan MD, et al. Complement C6 deficiency exacerbates pathophysiology after spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19500.
48. Noble M, Proschel C. The many roles of C1q [J]. *Elife*, 2020, 9: e61599. doi: 10.7554/eLife.61599.
49. Hooshmand MJ, Nguyen HX, Piltti KM, et al. Neutrophils induce astroglial differentiation and migration of human neural stem cells via C1q and C3a synthesis [J]. *J Immunol*, 2017, 199(3): 1069–1085.
50. Benavente F, Piltti KM, Hooshmand MJ, et al. Novel C1q receptor-mediated signaling controls neural stem cell behavior and neurorepair[J]. *eLife*, 2020, 9: e55732. doi: 10.7554/eLife.55732.
51. Peterson SL, Nguyen HX, Mendez OA, et al. Complement protein C1q modulates neurite outgrowth in vitro and spinal cord axon regeneration in vivo[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(10): 4332–4349.
52. Peterson SL, Nguyen HX, Mendez OA, et al. Complement protein c3 suppresses axon growth and promotes neuron loss [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12904.
53. Lindblom RP, Berg A, Strom M, et al. Complement receptor 2 is up regulated in the spinal cord following nerve root injury and modulates the spinal cord response [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 192.
54. Brennan FH, Kurniawan ND, Vukovic J, et al. IVIg attenuates complement and improves spinal cord injury outcomes in mice[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(7): 495–511.
55. Abou-El-Hassan H, Zaraket H. Viral-derived complement inhibitors: current status and potential role in immunomodulation[J]. *Exp Biol Med(Maywood)*, 2017, 242(4): 397–410.
56. Lee JD, Coulthard LG, Woodruff TM. Complement dysregulation in the central nervous system during development and disease[J]. *Semin Immunol*, 2019, 45: 101340.
57. Zhang SQ, Wu MF, Peng CG, et al. Improvements in neuroelectrophysiological and rear limb functions in rats with spinal cord injury after Schwann cell transplantation in combination with a C5a receptor antagonist [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15158–15168.
58. Kumar V, Lee JD, Clark RJ, et al. Preclinical pharmacokinetics of complement c5a receptor antagonists pmx53 and pmx205 in mice[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(5): 2345–2354.
59. Biggins PJC, Brennan FH, Taylor SM, et al. The alternative receptor for complement component 5a, C5aR2, conveys neuroprotection in traumatic spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(12): 2075–2085.
60. Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ. Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(11): 601–617.

(收稿日期:2021-09-17 末次修回日期:2021-12-01)

(本文编辑 彭向峰)