

## 补体 H 因子家族与肾小球疾病

章晓炎 陈楠

补体的激活途径主要有 3 条:经典途径、甘露糖结合凝集素(MBL)途径和旁路途径。补体旁路途径中的调节因子包括补体 H 因子(CFH)、CFH 相关蛋白 1-5(CFHR1-5)、I 因子、膜辅助因子[膜辅助因子蛋白(MCP)、CD46]等。其中 CFH 是旁路途径的重要因子,通过与 C3b 结合抑制旁路途径 C3 转化酶形成,并作为 I 因子的辅助因子促进 C3b 降解,避免旁路途径过度活化。近来发现,补体旁路途径调节异常与多种肾小球疾病的发生及其进展相关,包括 C3 肾小球病、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)、膜性增生性肾小球肾炎(MPGN)、IgA 肾病(IgAN)等,本文将就该方面最新进展作一综述。

### 一、CFH 家族

CFH 家族包括 CFH 及 CFHR1、CFHR2、CFHR3、CFHR4 和 CFHR5<sup>[1]</sup>。由于 CFHR1-5 与 CFH 的序列高度类似,推测 CFHR 功能相似并通过 CFH 调节补体系统活化,见图 1。CFH 是一种分泌性糖蛋白,由大约 60 个氨基酸残基构成的 20 个同源序列小片段(short consensus repeats, SCR)组成。CFH 的编码基因位于人常染色体 1q32 的补体活化调控区域(RCA)基因簇,CFH 基因有 22 个外显子,除外显子 3 和 4 共同编码第 2 个 SCR,其余 SCR 都由 1 个外显子编码。C-末端(SCR 18-20)与 N-末端(SCR 6-9)为 SCR 的两个保守区域。迄今为止,已发现上百个 CFH 基因突变,大多数 CFH 基因突变为杂合突变,多见于 CFH 的 C-末端,尤其是 SCR 19-20。C-末端主要功能为识别和结

合靶细胞使之免受补体活化产物的攻击,其变异可影响 CFH 与靶细胞表面结合,使之无法抑制补体旁路途径而导致其过度活化引起细胞损伤;N-末端则与其补体调控功能相关,可以通过与 B 因子裂解产物 Bb 竞争性结合 C3b 抑制 C3 转化酶生成,还可以作为 I 因子的辅助因子促进 C3 转化酶降解<sup>[2]</sup>。

CFHR1-5 由 CFHR1-5 编码,同样位于 RCA 基因簇。其中 CFHR1 由 5 个 SCR 组成,其 C-末端 SCR3-5 与 CFH 的 SCR18-20 氨基酸序列几乎完全一样(相似度 98%~100%),其 N-末端 SCR1-2 与 CFH 的 SCR6-7 的相似度为 34%~42%。血浆中 CFHR1 的浓度为 70~100 mg/L。CFHR3 也由 5 个 SCR 组成,C-末端 SCR4-5 与 CFH 的 SCR19-20 相似度为 37%~64%,N-末端 SCR1-3 与 CFH 的 SCR6-8 具有高度相似度(62%~91%)。血浆中 CFHR3 的浓度为 50~80 mg/L。CFHR1 与 CFHR3 均能抑制 C5a 的生成、与 CFH 竞争性结合 C3b 从而在补体旁路途径中起负性调节作用。另一个研究较多的 H 因子相关蛋白是 CFHR5,其相对分子质量为 65 000,主要由肝脏合成,血浆中 CFHR5 浓度约为 3~6 mg/L,功能与 CFHR1 及 CFHR3 相似<sup>[3]</sup>。

### 二、CFH 相关蛋白与肾小球疾病

1. C3 肾小球病:1973 年 Noel 首次提出 C3 肾小球病,2010 年 Fakhouri 等<sup>[4]</sup>把它定义为免疫荧光只有 C3 沉积,免疫球蛋白阴性,伴或不伴电子致密物的沉积。包括致密物沉积病(DDD)、C3 肾小球肾炎(C3GN)、家族性 III 型 MPGN、CFHR5 肾病和单纯补体 C3 沉积的 I 型 MPGN。

(1)DDD:特征性病理改变为电镜下肾小球基底膜(GBM)致密层见均质电子致密物沉积。免疫荧光可见 C3 沿肾小球毛细血管祥沉积,免疫球蛋白阴性或很少量沉积。光镜下除表现为 MPGN(II 型 MPGN),还可表现为毛细血管内增生性肾小球肾炎、新月体性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎等。DDD 好发于儿童,临床表现包括血尿、蛋白尿、急性肾炎综合征和肾病综合征,可伴有高血压及进行性肾功能减退,约 90% 患者呈低补体血症,超过 50% 患者血清 C3 肾炎因子(C3Nef)阳性。另有国外文献报道约 10%DDD 患者因致密物沉积在眼 Bruch 膜沉积引起脉络膜疣,部分患者存在获得性部分脂肪营养不良,表现为上半身皮下脂肪减少,面容憔悴<sup>[5]</sup>。目前认为 DDD 发病与各种原因造成的补体旁路途径过度激活引起 C3 转化酶活性增强有关,致病原因包括 C3Nef 活化、H 因子

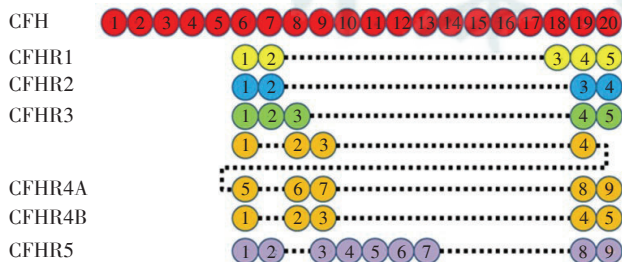


图1 CFH 和 CFHR1-5 蛋白<sup>[1]</sup>

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.02.019

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2012CB517604);国家自然科学基金(81070568)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科

通信作者:陈楠,Email: chen-nan@medmail.com.cn

功能缺陷、C3 基因突变和抗 Bb 自身抗体生成等。Sethi 等<sup>[6]</sup>对激光显微切割分离的肾小球进行测定后发现 DDD 患者肾组织中含有大量补体旁路途径激活相关成分、终末复合物 (C5b-C9) 以及两个补体终末复合物液相调节蛋白 (丛集素和 S 蛋白)。证实 DDD 时各种原因造成的补体旁路途径失衡, 进而引起补体终末复合物 (TCC) 的过度积聚而导致亚溶解型膜攻击复合物 (sMAC) 沉淀在肾小球造成细胞损伤。此外, Rose 等<sup>[7]</sup>发现 CFH 基因敲除小鼠可表现出类似 MPGN 改变; 同时敲除 CFH 和 CFI, 免疫荧光 C3 只在系膜区孤立沉积而不伴有毛细血管壁沉积, 光镜下表现类似于非 MPGN 型 C3 肾小球肾炎; 单纯 CFI 敲除小鼠免疫荧光及光镜表现同前, 小鼠血和肾小球中无 C3b 降解产物。从而提示 I 因子为 C3b 降解为 iC3b 所必须, 也提示了旁路途径调节异常在 DDD 的发病中的重要作用。此外, 研究发现 CFH 突变及其多态性在 DDD 致病中有重要作用。1986 年, Levy 等<sup>[8]</sup>首次报道了一个近亲婚配家系中两兄弟同时患有 DDD, 表现为与 CFH 有关的常染色体隐性遗传。随后, 由于 CFH 纯合突变而致 DDD 也有多例被报道。2011 年 Abrera-Abeleda 等<sup>[9]</sup>在欧洲裔美国人群中 DDD 患者中发现 4 个 CFH 和 C3 的单核苷酸多态性 (SNP): CFHp.Y402H、CFH p.V62I、C3p.R102G 和 C3p.P314L, OR 值分别为 1.92 ( $P=0.034$ )、0.67 ( $P=0.19$ )、2.42 ( $P=0.0028$ )、2.35 ( $P=0.0037$ ), 提示这些风险等位基因与旁路途径异常激活相关。2012 年 Servais 等<sup>[10]</sup>在法国的一项包含 29 例 DDD 患者的多中心研究中发现 CFH 基因突变者 5 例, 突变率为 17.2%, 确认了 5 个 SNP。其中, CFH c.1204T>C (p.Tyr402His) 的 OR 值达 1.82 ( $P=0.04$ ), 该多态性日本学者 Lau 等<sup>[11]</sup>也曾报道, 已知在北美以及欧洲人群中, p.Tyr402His 与年龄相关性黄斑变性 (AMD) 密切相关, 该多态性可能为 DDD 致病的危险因子。

(2) C3GN: 定义为免疫荧光下单纯性 C3 沉积, 免疫球蛋白和 C1q 阴性, 电镜在系膜区伴或不伴内皮下电子致密物沉积, GBM 内无电子致密物。C3GN 可以发生在任何年龄, 男女发病比例无明显差异, 临床表现为高血压、蛋白尿和血尿等。根据光镜下表现不同, 又分为 MPGN 型和非 MPGN 型。MPGN 型光镜下为系膜细胞和基质增多, 向内皮下插入形成双轨征和多轨征, 电镜可见系膜区及内皮下电子致密物沉积; 非 MPGN 型光镜下为轻微病变或不同程度的系膜增生性肾小球肾炎, 电镜可见系膜区伴或不伴内皮下电子致密物沉积。在 C3GN 患者中已检测到 C3Nef 和补体旁路途径调节蛋白如 H 因子、I 因子、膜辅助因子等的基因突变, 因此推测 C3GN 与 DDD 相似, 也与补体系统调节异常有关。Sethi 等<sup>[12]</sup>对 12 例欧洲的 C3GN 患者研究发现 50% 的患者体内存在 C3Nef, 成为获得性旁路途径异常最重要的致病因素。先天遗传的补体旁路途径异常包括编码补体旁路途径调节因子的基因突变导致其正常功能丧失, 而突变基因编码的蛋白异常活化补体旁路途径。在该研究中, Sethi 等<sup>[12]</sup>还发现了两个

常见的 CFH Y402H 和 I62V 位点多态性, 4 例有 H402 (c.1204C, p.His402), 8 例有 V62 (c.184G, p.Val62), 另有 1 例存在 CFH 移码突变 (c.2171delC, p.Thr724fsSTOP725), 猜测这些多态性的风险等位基因可以导致旁路途径异常活化, 但是由于样本量较小, 尚不能证明它们的直接致病作用。此外, CFH 自身抗体、CFI 以及 CFHR 的基因突变也在此实验中被检测到。2012 年在一项法国多中心队列研究中, Servais 等<sup>[10]</sup>对 56 例 C3GN 患者进行补体相关基因检测, 发现 7 例有 CFH 突变, 突变率为 12.5%, 由于曾有相同突变基因在 aHUS 患者中被报道, 提示这些基因并不能单因素影响疾病的表型。2012 年 Sugimoto 等<sup>[13]</sup>在日本确认了 1 例 CFH 纯合突变的 C3GN 患者, 患者 CFH 18 号外显子第 3048 位核苷酸的 G 转变为 T, 导致 Asp936Glu 突变, 患者血浆中 CFH 浓度降低至 110 mg/L 可能因此导致旁路途径调节异常而致病。

(3) CFHR5 肾病: CFHR5 肾病临床表现以持续镜下血尿为主, 25%~50% 的患者出现肉眼血尿伴呼吸道或其他途径感染。男性患者临床表型明显重于女性, 超过 80% 成年男性患者 (30~70 岁) 出现进行性肾功能恶化直至终末期肾病 (ESRD)。在出现肾功能减退后, 可表现为少量蛋白尿 (小于 1 g/d) 而 C3、C4 水平正常<sup>[14]</sup>。2010 年 Gale 等<sup>[15]</sup>报道了 2 个有家族遗传性肾病的塞浦路斯家庭, 家系中呈常染色体显性遗传, 其患者免疫荧光染色均以单纯补体 C3 沿肾小球毛细血管祥沉积为特点, 电镜下电子致密物沉积在内皮下、系膜或 GBM, 光镜表现不一。基因检测发现患病者均存在 CFHR5 的基因突变, 该突变为包括 2 号外显子 (编码 SCR1) 和 3 号外显子 (编码 SCR2) 的拷贝数变化, 产生延长的 CFHR5 蛋白并导致肾脏病变, 故命名为 CFHR5 肾病。2011 年 Athanasiou 等<sup>[16]</sup>对 16 个 CFHR5 肾病家系的 184 例成员进行分析, 65% 为突变基因携带者, 其中 10% 无尿检异常, 疾病外显率为 90%。突变基因携带者中 56% 表现为肉眼血尿、3% 表现为肉眼血尿及单纯蛋白尿、31% 表现为血尿、蛋白尿并进入 ESRD。另外, 接受肾移植后的 CFHR5 肾病患者中有复发病例的报道, 提示循环中其他来源的异常 CFHR5 蛋白存在。其来源可能为肝脏, 在患者出现肾功能不全前进行肝脏移植或许可以改善预后。此外, 以高亲和力特异性结合至补体蛋白 C5 的单克隆抗体艾库组单抗 (eculizumab), 可抑制 C5 裂解为 C5a 和 C5b 并阻断终端补体复合物 C5b-9 的生成, 在 CFHR5 肾病患者中此药有潜在应用前景。

2. aHUS: 溶血性尿毒症综合征 (HUS) 是一种以微血管性溶血性贫血、尿毒症和血小板减少三联症为主要临床特征的疾病。临床上根据发病诱因分为典型 HUS 和非典型 HUS (aHUS), 患者血清中 ADAMTS-13 活性正常, 也不存在抗 ADAMTS-13 抗体。总结以往研究我们认为, aHUS 占 HUS 的 10%, 以成人发病为主, 无明显腹泻的前驱症状, 总体预后不佳, 约 50% 患者进展到 ESRD<sup>[16]</sup>。超过 60% 的 aHUS 与 H 因子、MCP (CD46)、I 因子、血栓调节蛋

白 (THBD)、B 因子以及 C3 等补体调节蛋白编码基因突变有关,具有多为杂合突变和不完全外显性的特点。尤其是由于 CFH 突变而导致 H 因子缺乏或功能异常,是 aHUS 中的研究热点。在 aHUS 患者中,CFHR1、CFHR3、CFHR4 突变均可以导致 H 因子自身抗体的产生以及 CFHR 蛋白的缺乏,这种 aHUS 被称作 DEAP-HUS (deficiency of CFHR plasma proteins and factor H autoantibody positive HUS),大约 5%~11% 的 aHUS 患者存在 H 因子自身抗体,儿童多见。Venables 等<sup>[17]</sup>发现了第 1 个杂合子 CFH/CFHR1 基因 (c.3572C>T, S1191L 和 c.3590T>C, V1197A),证明 CFH-CFHR 位点的基因重排可导致杂合子突变基因的产生。2008 年 Józsi 等<sup>[18]</sup>在欧洲人群中发现 aHUS 儿童患者中血浆 CFHR1/3 缺乏的发生频率为 15%,对照组为 2%,11% 患者存在 H 因子自身抗体,对其中 3 例患者及其家属做基因检测均发现存在纯合或杂合子 CFHR1/3 缺失。最近还有研究发现 CFHR1 缺乏更能诱导产生 H 因子自身抗体,但是其机制尚未明确<sup>[19]</sup>。2012 年 Francis 等<sup>[20]</sup>报道了一个特殊的 aHUS 家系,家系中的 3 例患者均存在 CFH/CFHR3 基因,异常基因编码由 24 个 SCR 构成的异常蛋白,此蛋白活性正常但补体调节功能缺陷。目前国外报道 aHUS 患者中的 CFH 突变已有近 80 种,突变位点几乎遍布整个 CFH 基因,大部分为 C-末端的杂合子突变<sup>[21]</sup>。在动物模型方面,H 因子 SCR16-20 突变的小鼠可以自发形成 aHUS,当这种小鼠与 C5 缺陷的小鼠杂交后,子代小鼠不再发生 aHUS,提示补体 C5 通过 CFH 在 aHUS 发病过程中具有重要作用<sup>[22]</sup>。目前抑制 C5 活化的单克隆抗体,艾库组单抗已在 2009 年首次成功应用于 aHUS,其临床试验也取得满意结果<sup>[23]</sup>。

3. IgAN: IgAN 是全球范围内最常见的原发性肾小球疾病。以 IgA1 为主的免疫球蛋白及 C3 在肾小球系膜区和(或)肾小球毛细血管袢沉积为免疫病理特征。患者肾小球系膜区补体 C3、C4 与 properdin 沉积,无 C1q 沉积。以上证据表明,补体旁路途径的异常激活在 IgAN 的致病中有重要作用。另有研究表明 25% 的 IgAN 患者存在 MBL 途径的补体激活<sup>[24]</sup>。值得注意的是,IgA 免疫复合物虽可激活补体旁路途径,但通常认为在肾脏发生补体激活和形成膜攻击复合物,需有 IgG-IgA 复合物,但是本病肾组织中有 IgA 和 C3 沉积而往往缺乏 IgG 或 IgM 沉积。因此,IgAN 补体激活的机制尚不清楚。有日本学者在小鼠模型中发现 IgAN 异常糖基化可能对 IgG-IgA 复合物的形成以及补体活化均有影响,导致肾病进展。

最近的一项 GWAS 研究发现位于 1 号染色体 1q32 的 CFH 基因所在区域与 IgAN 的易感性显著相关<sup>[25]</sup>。该区域内的最强信号 rs6677604 与附近一个常见染色体缺失 CFHR1,3 $\Delta$  相关联。CFHR1,3 $\Delta$  是 aHUS 的危险因素,但是该突变却是老年性黄斑变性的保护性遗传变异,在正常欧洲裔和非洲裔美国人群中纯合子突变率也分别占 4.7% 和 16%。而最近有研究表明,CFHR1,3 $\Delta$  为 IgAN 中

的保护性遗传变异,造成这些差异的病理生理机制有待进一步研究。

4. 狼疮肾炎 (LN): 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种全身性自身免疫性结缔组织病,常累及肾脏而发展成 LN, LN 是 SLE 患者主要死因之一。Bao 等<sup>[26]</sup>对 MRL-lpr 狼疮小鼠进行 CFH 基因敲除,发现 CFH 敲除后小鼠蛋白尿和尿素氮水平显著增高,早期因肾衰竭而死亡比例亦明显提高,肾小球硬化及增生更为严重和广泛,进一步研究发现 CFH 敲除小鼠肾组织免疫复合物、C3 沉积均更显著,提示 CFH 缺陷导致补体旁路途径过度活化,促使肾小球和肾小管间质发生炎性反应,加剧 LN 的病情发展。Kang 等<sup>[27]</sup>发现生理条件下,CFH 能够结合在凋亡细胞表面,介导单核-巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用,维持组织完整性使之免受炎性反应的侵害。这些证据提示,CFH 缺陷不仅能够导致补体旁路途径过度激活还可影响凋亡细胞的清除从而引起和加重肾脏损伤。另一项研究显示 C5a 受体拮抗剂可以有效缓解 MRL-lpr 小鼠肾脏损害,减轻肾组织中粒细胞和巨噬细胞浸润以及抑制细胞凋亡,下调炎性因子 IL-1 $\beta$  和 MIP-2 mRNA 表达水平<sup>[28]</sup>。Wang 等<sup>[29]</sup>通过对 241 例中国 LN 患者的研究发现,LN 患者血清 CFH 水平相较非 LN 的 SLE 患者及对照组明显下降 (409.6 mg/L 比 705.6 mg/L, 561.3 mg/L),且在病情缓解后上升,提示 CFH 水平与 LN 的发生相关;还发现 IV 型 LN 伴 TMA 患者的血清 CFH 水平最低,其次为 III 型及 IV-S 型 LN 患者,提示 CFH 水平可能与病理损伤程度相关;肾组织检测证实 CFH 阳性沉积于患者肾小球,但组织中 CFH 水平与血清 CFH 浓度无关。此外,2011 年一项对 15 864 例包括欧洲裔美国人、非洲裔美国人、亚洲人以及西班牙裔美国人等 4 个种族人群的研究中,分析位于 1q32 的 CFH-CFHR 基因所在区域的 60 个 SNP,发现该区域内的两个最强信号 rs6677604 ( $OR = 1.18, P = 6.6 \times 10^{-8}$ ) 以及 rs16840639 ( $OR = 1.17, P = 2.9 \times 10^{-7}$ ) 与附近一个常见染色体缺失 CFHR1,3 $\Delta$  相关联,是 SLE 的危险性遗传变异,其中纯合子 CFHR1,3 $\Delta$  ( $P = 3.2 \times 10^{-7}, OR = 1.47$ ) 缺失导致疾病风险性较高<sup>[30]</sup>。

### 三、小结

CFH 等补体调控相关因子功能缺陷可导致旁路途径的过度激活,进而影响肾小球疾病的发生、发展。该致病模型已在 DDD、C3GN、CHFR5 肾病、aHUS、LN 等疾病中得以证实,在 IgAN 也有数据提示其致病与补体旁路途径调控异常有关。CFH 家族及补体旁路途径调节异常对肾脏疾病的致病机制还有待进一步研究,深入探讨其作用机制可为将来预防、治疗肾脏疾病提供新的思路和方法。

### 参 考 文 献

[1] Rodríguez de Córdoba S, Esparza - Gordillo J, Goicoechea de

- Jorge E, et al. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol*, 2004, 41: 355-367.
- [2] Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, et al. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *J Immunol Methods*, 2011, 365: 8-26.
- [3] Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet*, 2010, 376(9743): 794-801.
- [4] Fakhouri F, Frémeaux - Bacchi V, Noël LH, et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6: 494-499.
- [5] Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 1392-1403.
- [6] Sethi S, Gamez JD, Vrana JA, et al. Glomeruli of Dense Deposit Disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int*, 2009, 75: 952-960.
- [7] Rose KL, Paixao - Cavalcante D, Fish J, et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H - deficient mice. *J Clin Invest*, 2008, 118: 608-618.
- [8] Levy M, Halbwachs - Mecarelli L, Gubler MC, et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int*, 1986, 30: 949-956.
- [9] Abreia - Abeleda MA, Nishimura C, Frees K, et al. Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1551-1559.
- [10] Servais A, Noël LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*, 2012, 82: 454-464.
- [11] Lau KK, Smith RJ, Kolbeck PC, et al. Dense deposit disease and the factor H H402 allele. *Clin Exp Nephrol*, 2008, 12: 228-232.
- [12] Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow - up. *Kidney Int*, 2012, 82: 465-473.
- [13] Sugimoto K, Fujita S, Miyazaki K, et al. C3 glomerulonephritis associated with a missense mutation in the factor h gene. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 227: 211-215.
- [14] Gale DP, Pickering MC. Regulating complement in the kidney: insights from CFHR5 nephropathy. *Dis Model Mech*, 2011, 4: 721-726.
- [15] Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 1436-1446.
- [16] 林宛兵, 陈楠. 血栓性微血管病发病机制及分类新认识. *中国实用内科杂志*, 2011, 31: 799-801.
- [17] Venables JP, Strain L, Routledge D, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med*, 2006, 3: e431.
- [18] Józsi M, Licht C, Strobel S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood*, 2008, 111: 1512-1514.
- [19] Abarrategui - Garrido C, Martínez - Barricarte R, López - Trascasa M, et al. Characterization of complement factor H - related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 2009, 114: 4261-4271.
- [20] Francis NJ, McNicholas B, Awan A, et al. A novel hybrid CFH/CFHR3 gene generated by a microhomology - mediated deletion in familial atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 2012, 119: 591-601.
- [21] Kavanagh D, Anderson HE. Interpretation of genetic variants of uncertain significance in atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*, 2012, 81: 11-13.
- [22] de Jorge EG, Macor P, Paixão - Cavalcante D, et al. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 137-145.
- [23] Nürnberg J, Philipp T, Witzke O, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 2009, 360: 542-544.
- [24] Onda K, Ohsawa I, Ohi H, et al. Excretion of complement proteins and its activation marker C5b-9 in IgA nephropathy in relation to renal function. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 64.
- [25] Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*, 2011, 43: 321-327.
- [26] Bao L, Haas M, Quigg RJ. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 285-295.
- [27] Kang YH, Urban BC, Sim RB, et al. Human complement Factor H modulates C1q - mediated phagocytosis of apoptotic cells. *Immunobiology*, 2012, 217: 455-464.
- [28] Bao L, Osawe I, Puri T, et al. C5a promotes development of experimental lupus nephritis which can be blocked with a specific receptor antagonist. *Eur J Immunol*, 2005, 35: 2496-506.
- [29] Wang FM, Yu F, Tan Y, et al. Serum complement factor H is associated with clinical and pathological activities of patients with lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51: 2269-2277.
- [30] Zhao J, Wu H, Khosravi M, et al. Association of genetic variants in complement factor H and factor H - related genes with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1002079.

(收稿日期: 2012-10-15)

(本文编辑: 杨克魁)