

补体因子 H 基因在年龄相关性黄斑变性中的研究进展

夏锦涛, 张文芳, 杨义, 李玉婷

作者单位: (730000) 中国甘肃省兰州市, 兰州大学第二临床医学院

作者简介: 夏锦涛, 女, 兰州大学眼科学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张文芳, 女, 主任医师, 副教授, 科主任, 硕士研究生导师, 北京大学临床医学博士, 甘肃省领军人才、甘肃省卫生厅中青年学术带头人、兰州大学二院亚专业(眼底病)学术带头人; 甘肃医学会眼科专业委员会主任委员、甘肃医师协会眼科分会会长、甘肃省医学会眼科专业委员会眼底病学组组长、甘肃省防盲技术指导组组长, 研究方向: 视网膜脱离手术、复杂的眼外伤手术、眼内异物取出术、复杂视网膜脱离手术和玻璃体切割手术。zhwenf888@163.com

收稿日期: 2014-09-26 修回日期: 2014-12-18

Advances in complement factor H gene in age-related macular degeneration

Jin-Tao Xia, Wen-Fang Zhang, Yi Yang, Yu-Ting Li

The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Wen-Fang Zhang, The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zhwenf888@163.com

Received: 2014-09-26 Accepted: 2014-12-18

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is one of the main leading causes of irreversible damage eyesight over the 50 years old people. Genetic factors play an important role in the occurrence and development of AMD. In recent years, the studies found that complement factor H (CFH) gene has obvious correlation with the incidence of AMD. In this article, we reviewed the researches on the CFH in AMD.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; complement factor H gene

Citation: Xia JT, Zhang WF, Yang Y, et al. Advances in complement factor H gene in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(1):58-60

摘要

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是50岁以上的人视力不可逆性损害的主要原因之一,遗传因素在AMD的发生、发展中起重要的作用。近年来研究发现,补体因子H(complement factor H, CFH)基因

与AMD的发生有明显的相关性,现就补体因子H在老年黄斑变性中的研究进展进行综述。

关键词: 老年性黄斑变性; 补体因子H基因

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.1.16

引用: 夏锦涛, 张文芳, 杨义, 等. 补体因子H基因在年龄相关性黄斑变性中的研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(1):58-60

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)也称老年性黄斑变性,不仅是发达国家老年人中心视力损害的主要原因之一,也是我国50岁以上老年人致盲的主要眼病^[1]。AMD是发生在视网膜中央部黄斑区的退化性疾病,导致中心视力的下降甚至丧失^[2]。AMD以其临床表现分为干性、湿性;干性AMD,又称萎缩性或非新生血管性AMD,视网膜色素上皮的变性萎缩是其主要特征;湿性AMD,亦称渗出性或新生血管性AMD,脉络膜新生血管是其主要特征;湿性较干性对视力的影响更显著。

我国随着人口老龄化和经济的发展,AMD的患病率也逐年上升,影响老年人的生活质量,加重经济负担,不同地区的调查表明AMD的患病率为3.00%~15.5%^[3-6]。与许多其他慢性病一样,AMD的病因及发病机制尚不明确,可能由基因与环境因素综合引起。通过家族集聚^[7,8]、分离现象^[9]的特点及双生子^[10,11]研究,提示遗传因素在AMD的发病中起重要作用。

1 CFH 基因多态性与 AMD 的关系

Klein等^[12]在一个家族性AMD的连锁分析中发现了染色体1q25-q31上存在可疑区域,全基因组扫描中证实CFH基因和AMD相关^[13,14]。CFH位于染色体1q32上,包含23个外显子,其上几个多态性位点被报道与AMD相关,除rs1061170(Y402H)外,有外显子上的I62V, A307A和A473A位点^[15],内含子上的rs380390和rs1329428位点^[14]等,其中研究最多的是Y402H的多态性,Y402H多态性是第一个发现与晚期AMD相关的基因,也是影响AMD发生发展的主要遗传因素之一,尽管其机制仍然不是很清楚^[16-21]。

Edwards等^[17]发现这种多态性发生在第402号氨基酸,与酪氨酸和组氨酸的改变有关。在这一位点上至少有一个组氨酸会使AMD的发病危险增加2.7倍。研究人员估计,这种基因多态性大约占AMD发病危险的50%左右。Haines等^[19]也发现同样的CFH基因变异与AMD有关,在这项研究中,这一危险因素致病率大约为43%左右。CFH Y402H多态性不仅与AMD相关,也与早期黄斑病变有关。研究表明与湿性AMD相比,CFH Y402H多态性与干性AMD有更强相关性^[22,23]。

2 CFH 基因在不同地域、种族的研究

CFH 基因多态性与 AMD 相关性在不同的地域、种族中都有研究,但研究结果有差异。在北美及西欧的研究中,CFH 的基因多态性是目前发现的和 AMD 相关性最高的因素^[17,19-20]。2005 年的几项研究^[17-20]表明,高加索人中 CFH Y402H 多态性与 AMD 显著相关。在亚洲人群中,早期中国、韩国、日本的研究显示 Y402H 基因频率分布低于高加索人,且 Y402H 与湿性 AMD 间无相关性^[24-26],但后来日本一项大样本的研究表明有相关性^[27],台湾一项研究表明有相关性^[28]。随后国内大陆做了较多的研究,Lau 等^[28]研究表明,中国患者中 Y402H 多态性明显与湿性 AMD 的易感性有关(OR=4.4),在均衡年龄和性别因素后发现,至少携带一个 1277C 等位基因的人比不携带 1277C 等位基因的人湿性 AMD 患病率将高 3.9 倍,尽管如此,其作用远小于 Y402H 对白种人的影响。后来 Liu 等^[29]在中国汉族人群中进行的 CFH, C2, CFB 和 C3 与 AMD 关联性研究表明,CFH 中的 SNPs rs3753394, rs800292, rs1061170, 以及 rs1329428 和中国大陆汉族人群中湿性 AMD 有显著关联。曲毅等^[30]表明,中国人群 CFH Y402H(rs1061170)和 CFH-257C>T(rs3753394)及 CFH IVS15(rs1329428)与湿性 AMD 有相关性,但 CFH-257C>T(rs3753394)及 CFH IVS15(rs1329428)较 CFH Y402H(rs1061170)表现为低相关性。

有研究报告,亚洲国家人群 1277C 基因频率较白种人(39.0%)低,日本为 8.1%,中国大陆为 6.8%,中国台湾汉族人为 2.8%^[28]。中国是多民族国家,不同民族 AMD 的患病率存在很大差异,汉族人是 6.4%,维吾尔族人是 11.3%,藏族人是 15.6%,但是目前缺乏对不同种族和地区人群中进行关于 CFH 基因多态性与 AMD 大样本的相关临床研究。

3 CFH 的结构及 AMD 的发生机制

CFH 是一种分子结构多样与功能多样的蛋白质,1965 年首先分离出来,主要在肝脏及其它细胞和组织如纤维母细胞中合成,具有补体调节活性及作为黏附蛋白的作用^[31]。CFH 在早期的补体活化的旁路途径中起重要的调节作用,是关键的抑制因子,是一种重要的补体调节物质。一方面辅助 I 因子促进 C3b 降解而失活;另一方面与 B 因子或 Bb 竞争性结合 C3b,干扰旁路途径 C3 转换酶(C3bBb)合成,从而调节补体旁路激活^[32]。同时 CFH 也是重要的先天免疫的效应分子;还具有区分激活和非激活细胞表面的能力。此外它还具有补体调控以外的功能,可以作为黏附蛋白,成为细胞整合素受体 CR3(CD11b/CD18)的配体,显示趋化活性。以上调节机制能减少 C3 转换酶形成,从而减少攻膜复合物 C5b-9 及后续溶细胞效应和炎症反应。

而以往研究发现,CFH 突变最多的是第 9 外显子 1277 位上 T→C 的突变,这种突变导致 CFH 蛋白上 402 位酪氨酸变为组氨酸(Y402H),导致带正电荷组氨酸取代疏水酪氨酸,从而影响 CFH 与肝素、C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)结合^[33],降低 CFH 对 C3b 的亲合力^[34],对补体系统激活的抑制减弱,导致补体成分 C3b 和 C5b-9(膜攻击复合物)产生增多,C5b-9 沉积于视网膜色素上皮细胞基底膜,可导致黄斑区萎缩及血管内皮损伤,进而血管阻塞,进一步发展新生血管形成,AMD 发生。例如一项荟萃分析^[31]结果显示,CFH rs1061170 CC 基因

型和 TC 基因型较 TT 基因型患 AMD 的风险分别是 6 倍和 2.5 倍。

4 CFH 基因对 AMD 治疗的影响

目前对湿性 AMD 的治疗有光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)与玻璃体腔注射抗新生血管药物,临床常用的抗新生血管药物有雷珠单抗与贝伐单抗,治疗的效果也就是视力的提高与病人自身症状的严重程度、治疗方案及基因有关。Brantley 等^[35]发现 CFH rs1061170 CC 基因型在使用抗新生血管药物后的效果较 TC 基因型差。随后一项研究表明,CFH Y402H 多态性和 PDT 治疗新生血管性 AMD 没有显著相关性^[36],Orlin 等^[37]也发现 CFH Y402H 多态性与抗新生血管药物(雷珠单抗与贝伐单抗)治疗湿性 AMD 无明显相关性。但 Orlin 等和 Aaron 等发现在雷珠单抗治疗湿性 AMD 的过程中,CFH Y402H TC 与 CC 基因型较 TT 基因型重复注射的几率高,并且视敏度的提高程度较 TT 基因型差^[38,39]。在一项荟萃分析表明^[40],CFH Y402H 多态性可以预测 AMD 治疗效果,尤其是用抗新生血管药,CFH rs1061170 CC 基因型治疗效果较 TT 基因型效果下降大约 1.6 倍。同时 Ozlem 等^[41]在土耳其人的研究发现,CFH Y402H 多态性与玻璃体腔注射雷珠单抗的疗效有差异,CFH Y402H TT 基因型较 CC 基因型在视敏度方面有更好的提高。

5 小结与展望

综上所述,CFH Y402H 基因与 AMD 有相关性,且与湿性 AMD 关联性更强,但不同地域、种族的研究结果有差异,可能与样本量、环境危险因素有关。需要我们做进一步的研究,进一步了解 CFH 基因对 AMD 的影响,尤其是治疗方面的影响,进而指导治疗,提供个体化的治疗方案。

参考文献

- 张承芬. 积极开展黄斑病变的临床科研. 中华眼底病杂志 2004;20(5):271
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. Age-period-cohort effect on the incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2008;(115):1460-1467
- Bai ZL, Ren BC, Yang JG, et al. Epidemiological investigation on age-related macular degeneration in rural area of Shanxi Province. *China Int J Ophthalmol* 2005;1(1):77-84
- 罗中伶, 陈国平, 唐仁泓. 长沙市机关人员年龄相关性黄斑变性患病率调查. *眼科研究* 2008;26(11):822-823
- 李慧丽, 犹爱林, 万迪玲, 等. 重庆市主城区年龄相关性黄斑变性患病率调查. *中国实用眼科杂志* 2009;27(12):1425-1429
- 邹海东, 张哲, 许迅, 等. 上海市静安区曹家渡街道年龄相关性黄斑变性的患病率调查. *中华眼科杂志* 2005;41(1):15-19
- Assink J, Kaver C, Houwing J, et al. Heterogeneity of the genetic risk in age-related macular disease: a population-based familial risk study. *Ophthalmology* 2005;112(3):482
- Daniel E, Yvette P, Hul J, et al. Age-related maculopathy: a genome wide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 10q31, 10q26 and 17q25 regions. *Am J Hum Genet* 2004;75(2):174-189
- Seddon JM, Cote J, Pap WF, et al. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123(3):321
- Hammond CJ, Wbster AR, Snieder H, et al. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002;109:730
- Postel EA, Agarwal A, Schmidt S, et al. Comparing age-related macular families. *Am J Ophthalmol* 2005;139(5):820-825
- Klein ML, Schultz DW, Edwards A, et al. Age-related macular

degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmology* 1998;116(8):1082-1088

13 Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, et al. Age-related macular degeneration; a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet* 2004; 74(3):482-494

14 Iyengar SK, Song D, Klein BE, et al. Dissection of genome wide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2004;74(1):20-39

15 Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *PNAS* 2005; 102:7227-7232

16 Gangnon RE, Lee KE, Klein BE, et al. Effect of the Y402H variant in the complement factor H gene on the incidence and progression of age-related macular degeneration; results from multi-state models applied to the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(9):1169-1176

17 Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):421-424

18 Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102(20):7227-7232

19 Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):419-421

20 Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):385-389

21 Priya RR, Chew EY. Genetic studies of age-related macular degeneration; lessons, challenges, and opportunities for disease management. *Ophthalmology* 2012;119(12):2526-2536

22 Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;(45):433-439

23 Seddon JM, Francis PJ, George S, et al. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA* 2007;(297):1793-1800

24 Xu Y, Guan N, Xu J, et al. Association of CFH, LOC387715, and HTRA1 polymorphisms with exudative age-related macular degeneration in a north Chinese population. *Mol Vis* 2008;28(14):1373-1381

25 Kim NR, Kang JH, Kwon OW, et al. Association between complement factor H gene polymorphisms and neovascular age-related macular degeneration in Koreans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5):2071-2076

26 Uka J, Tamura H, Kobayashi T, et al. No association of complement factor H gene polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population. *Retina* 2006; 26(9):985-987

27 Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, et al. Phenotype and genotype characteristics of age-related macular degeneration in a

Japanese population. *Ophthalmology* 2010;117(5):928-938

28 Lau LI, Chen SJ, Cheng CY, et al. Association of the Y402H polymorphism in complement factor H gene and neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3242-3246

29 Liu X, Zhao P, Tang S, et al. Association study of complement factor H, C2, CFB, and C3 and age-related macular degeneration in Han Chinese population. *Retina* 2010;30(8):1177-1184

30 曲毅,周芳,蒋华. 补体因子H基因单核苷酸多态性与渗出型老年性黄斑变性易感性的相关性研究. *中华眼底病杂志* 2011; 27(5):427-430

31 Friese MA, Hellwege J, Jokiranta TS, et al. FHL-1/reconnection and factor H; two human complement regulators which are encoded by the same gene are differently expressed and regulated. *Mol Immunol* 1999;36(13-14):809-818

32 Jokiranta TS, Hellwege J, Koistinen V, et al. Each of the three binding sites on factor H interacts with a distinct site on C3b. *J Biol Chem* 2000;275(36):27657-27662

33 Giannakis E, Jokiranta TS, Male DA, et al. A common site within factor H SCR7 responsible for binding heparin, C-reactive protein and streptococcal M protein. *Eur J Immunol* 2003;33(4):962-966

34 Laine M, Jarva H, Seitsonen S, et al. Y402H Polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. *J Immunol* 2007;178(6):3831-3836

35 Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology* 2007;114(12):2168-2173

36 Feng X, Xiao J, Longville B, et al. Complement factor H Y402H and C-reactive protein polymorphism and photodynamic therapy response in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116(10):1908-1912

37 Orlin A, Hadley D, Chang W, et al. Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina* 2012; 32(1):4-9

38 Lee AY, Raya AK, Kymes SM, et al. Pharmacogenetics of Complement Factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2009;93(5):610-613

39 McKibbin M, Ali M, Bansal S, et al. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2012;96(2):208-212

40 Chen H, Yu KD, Xu GZ, et al. Association between Variant Y402H in Age-Related Macular Degeneration (AMD) Susceptibility Gene CFH and Treatment Response of AMD: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2012;7(8):1-7

41 Ozlem D, Sibel K, Bora E, et al. The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab. *Mol Vis* 2013;19:2571-2578