

# 遗传性血管性水肿：将补体调节与凝血系统相联系

## Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system

Marcel Levi MD, PhD, FRCP<sup>1,2,3</sup> | Danny M. Cohn MD, PhD<sup>3</sup> | Sacha Zeerleder MD, PhD<sup>4,5,6</sup>

华中科技大学同济医学院附属同济医院 崔琦 翻译；祝戎飞 审校

<sup>1</sup>Department of Medicine, University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>2</sup>Cardiometabolic Programme, University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, London, UK

<sup>3</sup>Department of Vascular Medicine, Amsterdam Universities Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

<sup>4</sup>Department of Molecular Cell Biology, Sanquin Research & Landsteiner Laboratory, Amsterdam, The Netherlands

<sup>5</sup>Department of Hematology and Central Hematology Laboratory, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland

<sup>6</sup>Department for BioMedical Research, Bern University Hospital, Bern, Switzerland

### Correspondence

Marcel Levi, University College London Hospitals, London, UK.  
Email: marcel.levi@nhs.net

### 摘要

C1酯酶抑制剂(C1-INH)是补体经典途径的主要抑制因子，它的先天缺陷可导致发作性血管性水肿(遗传性血管性水肿)，该病会损害患者健康甚至危及生命。在过去的几年里，关于C1-INH水平较低情况下血管性水肿形成的发病机制已经有了许多新的观点。激肽释放酶-激肽系统激活后释放的缓激肽具有重要作用，即使有充足的C1-INH水平也不能充分控制该过程。由于C1-INH也在其他血浆系统中发挥重要的调节作用，包括凝血的接触激活系统和调节内源性纤维蛋白溶解的纤溶酶原-纤溶酶系统，因此观察C1-INH缺乏对这些系统的激活的影响以及与体内止血和血栓栓塞性疾病的相关性是很有意义的。有趣的是，尽管这些通路被显著激活，但C1-INH缺乏与出血倾向或血栓前状态完全无关。近年来已有针对C1-INH缺乏的新治疗方案可供选择，包括各种形式的C1-INH浓缩物。遗传性血管性水肿患者C1-INH水平的恢复不会导致血栓并发症或任何其他与止血系统相关的疾病。

**关键词：**缓激肽，C1酯酶抑制剂，接触系统，XII因子，遗传性血管性水肿，纤溶酶

### 概要

- 遗传性血管性水肿是由C1-INH缺乏引起的。
- C1-INH不仅是补体活性的调节剂，而且在激肽释放酶-激肽系统、凝血的接触系统和纤溶中也发挥着重要作用。
- 血管性水肿的发作是由激肽释放酶-激肽系统激活时释放的缓激肽引起的，并受接触系统活化和纤溶酶形成的调节。
- C1-INH缺乏极大地影响了凝血和纤溶，但治疗遗传性血管性水肿的新的干预措施与临床相关的止血和血栓形成障碍无关。

## 1 | 引言

遗传性血管性水肿是一种由C1-INH缺乏引起的疾病，多数病例是常染色体显性遗传性疾病，也有约三分之一的病例为*SERPIN-1*基因的自发突变。该病的患者表现为发作性的局部肿胀，原因是由于血循环中体液外渗到细胞外间隙。在过去的几十年里，对于C1-INH的缺乏引起血管性水肿的原因认识越来越清晰，最主要是激肽释放酶-激肽系统的激活和凝血接触激活通路的相关活性。由于C1-INH在这两个系统中都发挥着中枢调节作用，遗传性血管性水肿可能为探讨激肽释放酶-激肽系统和接触系统在体内止血和血栓形成中发挥的生理学及病理生理学作用提供有用的见解。这篇文章回顾了当前的一些观点，通过这些观点，我们可以从补体和相关系统的激活中学习他们与止血和血栓形成的相关性。

## 2 | 遗传性血管性水肿的临床表现

遗传性血管性水肿的临床表现为反复发作的可累及全身各个部位的水肿，最常见的发作部位是面部(包括脸颊、眼睑、口唇、舌头)、上呼吸道、上肢或下肢、生殖器或肠道和肠系膜结构。发作通常相对缓慢(数小时)，并可能在发作之前出现前驱症状，包括边缘红斑、肌肉疼痛或瘙痒<sup>[1]</sup>。水肿累及咽喉部是该病最严重的临床表现，可导致呼吸道阻塞，甚至窒息。有报道称超过20%的患者出现喉部并发症，有时甚至需要行气管插管或气管切开术<sup>[1]</sup>。一项在尚无该病充分治疗引入的时代进行的回顾性研究表明，40%的遗传性血管性水肿患者死于窒息<sup>[2,3]</sup>。血管性水肿的另一个严重的临床表现是肠道水肿，会导致严重的腹痛、恶心、呕吐和腹泻。腹部血管性水肿的发作与急腹症如阑尾炎非常相似，在过去，患者经常由于误诊而接受不必要的手术治疗。然而，现代影像学技术(如腹部CT扫描)可发现扩张肠管的广泛水肿，结合腹部和盆腔的游离液体，极大地方便了诊断<sup>[4]</sup>。

15%~30%的患者可同时出现多个部位的水肿<sup>[5]</sup>。在一项对遗传性血管性水肿患者连续水肿发作的描述性研究中，分别有46%、33%和6%的发作累及肢体、肠道和上呼吸道<sup>[6]</sup>。在另一系列研究中，95%的遗传性血管性水肿患者有皮肤症状，60%有颜面部水肿，96%有腹部症状<sup>[1]</sup>。有9%的患者出现有症状的全身性

低血压，可能是由腹水生成导致的。尽管每个患者每次血管性水肿的发作模式可能一致，但并不能预测以后发作的严重程度和部位<sup>[7,8]</sup>。

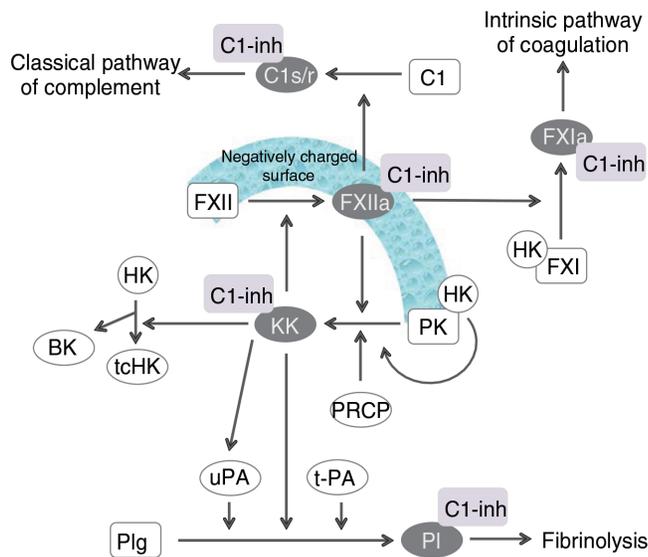
未治疗的遗传性血管性水肿的发作是自限性的，通常持续1~4天。然而，通过现在的治疗方案，水肿的缓解和完全消退的过程可大大缩短(见第5节)。但是，反复的血管性水肿发作可致使患者生活质量的显著降低以及严重的身体与社会功能的不健全。尽管疾病的发作是可逆和可治疗的，但症状的反复发作使患者的日常活动严重受损，并增加了患者及其家人的在工作 and 学校的缺勤率<sup>[9]</sup>。

## 3 | C1-INH缺乏导致血管性水肿的机制

C1-INH是一种由478个氨基酸残基组成的单链丝氨酸蛋白酶，据报道其分子量为76 kDa(由于其丰富的糖基化作用，SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法为105 kDa)<sup>[10]</sup>。它正常的血浆浓度为240 mg/L，半衰期估计为67-72小时。C1-INH可调节血浆中的许多生化途径，如补体经典途径、接触系统、内源性凝血系统、纤溶酶原-纤溶酶系统等。C1-INH在接触系统的调节中具有重要作用，因为它是XIIa因子的主要抑制剂，仅次于血浆激肽释放酶最重要的调节因子 $\alpha$ 2-巨球蛋白(图1)<sup>[10]</sup>。C1-INH通过结合和抑制XIIa因子和血浆激肽释放酶，有效地控制缓激肽的产生。

九肽缓激肽和十肽赖氨酸缓激肽分别通过高分子量激肽原或低分子量激肽原(LK)的蛋白水解裂解释放。缓激肽和赖氨酸缓激肽(Kallidin)调节平滑肌细胞松弛，从而增强血管通透性，导致遗传性血管性水肿所特有的皮下肿胀。从几个观察可以推断(Lys-)缓激肽在血管性水肿发生中的重要性<sup>[5,10]</sup>。表现为单侧肢体水肿的遗传性血管性水肿患者患侧肢体的缓激肽浓度显著高于非患侧肢体<sup>[11,12]</sup>。一般来说，在血管性水肿的患者中，与发作间期的水平相比，发作时可检测到(Lys-)缓激肽的血浆水平升高。阻断缓激肽B2受体可以消除缓激肽的血管活性作用，并消除血管水肿<sup>[13]</sup>。此外，C1-INH缺乏的小鼠的血管通透性增加，如果缓激肽B2受体被敲除，通透性则不增加<sup>[14]</sup>。

激肽释放酶是血浆前激肽释放酶(PKCP)活化产生的(图1)<sup>[15]</sup>。然而，这一途径在血管性水肿中的潜在作用尚不清楚。



**图1** | C1-INH在各种血浆系统中的作用示意图<sup>10,59</sup>。当与带负电的表面接触时，因子XII(FXII)被(自动)激活为活化的因子XIIa(FXIIa)。FXIIa激活血浆前激肽释放酶(PK)与高分子量激肽原(HK)的循环复合体。FXIIa激活PK成为激肽释放酶(KK)，进而激活FXII产生更多的FXIIa(正反馈)。也有研究表明，前激肽释放酶(PK)可以激活FXII成为KK。FXIIa可以激活补体的经典途径，也可以从内源性凝血途径激活FXI。KK能将单链HK裂解为双链HK(TC-HK)，从而释放缓激肽(BK)，进而导致血管性水肿。此外，KK还可直接激活纤溶酶原(Plg)为纤溶酶(PI)，或通过激活尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)间接激活纤溶酶原。C1-INH在这些过程中起中心调节作用，是因为分别抑制了FXIIa和KK。此外，它还分别调节补体的经典途径(通过C1s/r)、调节凝血(通过FXIa)和调节纤溶(通过纤溶酶)。

#### 4 | 将补体激活与凝血和纤溶激活联系起来

由于C1-INH是凝血接触相系统的重要调节因子，也是下游固有通路的一部分，因此，这种蛋白酶抑制剂的缺乏可能会影响凝血系统。近年来，凝血接触系统的一个作用的更正引起了人们的广泛关注。简而言之，接触激活的“内在”凝血似乎不是体内凝血酶的生理生成物。接触系统蛋白酶缺乏与出血倾向增强无关<sup>16</sup>。然而，在病理状态下(如脓毒症)，接触系统的激活可导致凝血因子XI的激活，并有助于下游凝血酶的生成，表明接触系统是凝血酶的病理生理发生器。此外，接触蛋白缺乏似乎可以防止血栓形成的风险；相反地，在实验模型中，接触系统的激活可能导致病理性血栓形成<sup>15,17,18</sup>。

在遗传性血管性水肿患者血管性水肿发作期间，可检测到接触系统广泛激活。在这种情况下，裂解的高分子量激肽原以及激活的接触系统成分和C1-INH之间的复合物的血浆水平显著高于正常<sup>19,20</sup>。一些研究表明，在血管性水肿发作期间，凝血因子XIIa水平升高，但是，其他观察结果表明，凝血因子XII水平在

这种情况下没有变化<sup>21-23</sup>。接触系统的激活与凝血酶原激活片段F1+2水平的增加有关，然而，尚不清楚这是否是内源性凝血途径激活的直接影响<sup>21</sup>。事实上，随着VIIa因子水平的增加，凝血酶的生成很可能是组织因子VIIa激活的结果。VIIa因子活性的增加可能是血管性水肿发作期间内皮细胞紊乱的结果，或由于C1-INH缺乏而对因子VII激活蛋白酶(FSAP)缺乏抑制的结果<sup>24</sup>。另一种解释可能是，在这种情况下，由于(次级)凝血因子XII的激活，会产生一些凝血酶。最近用凝血酶生成试验对凝血酶生成的研究表明，在血管性水肿发作期间，凝血酶生成的程度非常轻微且具有自限性<sup>25</sup>。

此外，C1-INH是一种有效的纤溶酶抑制剂，据估计，在纤溶激活过程中，体内约15%的纤溶酶可被C1-INH抑制<sup>26</sup>。因此，C1-INH的缺乏可削弱其调节纤溶酶活性的能力。此外，C1-INH缺乏导致血浆激肽释放酶活性升高，激肽释放酶可直接激活纤溶酶原生成纤溶酶，或通过激活尿激酶型纤溶酶原激活剂或通过生成因子XIIa间接介导纤溶酶原激活。另一个机制可能是未能充分抑制的FSAP(见上文)也会导致尿激酶介导的纤溶酶原激活<sup>27</sup>。纤溶酶本身可进一步激活凝血因子XII，从而导致缓激肽生成和血管水肿的增强。事实上，凝血因子XII缺乏的患者体内内源性纤溶的接触激活依赖性活性降低<sup>28</sup>。

在血管性水肿发作期间，C1-INH缺乏患者的纤溶酶- $\alpha_2$ 、抗纤溶酶复合物和D-二聚体水平显著升高<sup>29</sup>。关于纤溶酶在引发遗传性血管性水肿急性发作中的作用，还需要进一步了解。通过赖氨酸类似物(如氨甲环酸)在预防和治疗血管性水肿发作中的疗效<sup>30,31</sup>，说明了C1-INH缺乏而导致的纤溶激活与血管性水肿发病机制的相关性。赖氨酸类似物通过竞争性阻断纤溶酶原的赖氨酸结合位点来抑制纤溶酶原向纤溶酶的转化，从而限制纤溶酶生成的量和纤溶酶形成的下游效应<sup>32</sup>。

有趣的是，尽管接触激活/内源性凝血途径以及内源性纤溶系统显著激活，但C1-INH缺乏与出血倾向或血栓前状态无关。

#### 5 | C1-INH缺乏的治疗及其对止血和血栓形成的影响

遗传性血管性水肿的治疗目的是降低血管性水肿发作的严重程度和持续时间。此外，还提供了预防血

管性水肿发作的策略(无论是在形成血管性水肿的高风险情况下,如口腔内手术或气管插管,还是在长期情况下都是可用的<sup>[7,31]</sup>)。

弱雄激素,如达那唑和司坦唑醇,可用于预防血管性水肿发作。雄激素已被证实可增加C1-INH的mRNA表达,由于遗传性血管性水肿是一种杂合子疾病,上调健康的基因可导致C1-INH水平升高<sup>[33]</sup>。此外,弱雄激素通过增加氨基肽酶P促进缓激肽降解<sup>[34]</sup>。数十年前的一项随机对照研究表明,弱雄激素可降低血管性水肿发作的频率和严重程度<sup>[35,36]</sup>。弱雄激素可能导致血脂的改变,但与动脉粥样硬化或血栓性并发症无关<sup>[37]</sup>。

氨甲环酸(见上文)已被证实对预防和治疗血管性水肿发作是有效的,但并非所有病例都有效。它通常被用于儿童的长期预防,因为儿童禁用雄激素<sup>[7,8]</sup>。尽管氨甲环酸是一种纤溶抑制剂,但在遗传性血管性水肿患者中长期使用氨甲环酸是否会导致血栓并发症尚不清楚<sup>[38]</sup>。

目前最合理的预防和治疗方法是给予C1-INH浓缩物。自20世纪70年代以来,许多国家都可以使用血浆衍生的C1-INH浓缩物,并证明其在提高C1-INH血浆水平和减少血管性水肿发作方面有效<sup>[39-42]</sup>。为了在美国获得许可,最近两项安慰剂对照的随机对照试验证实了这种疗法的有效性。纳米过滤的血浆衍生C1-INH浓缩物将血管性水肿发作缓解的时间从安慰剂组的4小时以上缩短到治疗组的2小时<sup>[43]</sup>。同样,国际多中心前瞻性血管性水肿C1-INH试验(IMPACT)显示,另一种血浆源性C1-INH浓缩物以剂量依赖的方式显著缩短了症状缓解的时间,C1-INH浓缩物20 U/kg时,从90分钟缩短至30分钟;C1-INH浓缩物10 U/kg时,从90分钟缩短至72分钟<sup>[44]</sup>。在一项安慰剂对照的交叉研究中,预防性使用C1-INH被证明可以显著降低血管性水肿发作的频率,安慰剂组12周内发作12.7次,每周两次1000 U C1-INH浓缩物治疗组12周内发作6.3次<sup>[43]</sup>。静脉注射C1-INH浓缩物可有效缩短治疗的时间,显著缩短了血管性水肿症状缓解和完全消失的时间<sup>[45,46]</sup>。最近的一项试验证明了C1-INH浓缩物皮下给药的可行性,从而进一步便利了患者的使用<sup>[47]</sup>。

血浆来源的C1-INH浓缩物的替代品是从表达人类C1-INH基因的转基因兔的乳汁中纯化的重组浓缩物。这种药物和血浆衍生产品之间的主要区别是半衰期要短得多,约为2小时(可能是由于糖基化的不同)<sup>[48]</sup>。

然而,重组C1-INH在治疗急性血管性水肿发作和(更令人惊讶的是)预防方面均有效,其程度与血浆衍生制剂相似<sup>[49,50]</sup>。

鉴于C1-INH在接触激活系统和内源性纤溶系统中的重要作用,推测C1-INH水平的恢复可对止血或血栓形成有影响。事实上,美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统数据库中已有一些关于遗传性血管性水肿患者使用人类血浆来源C1-INH浓缩物相关血栓栓塞事件的报告。临床前研究表明,极高剂量的C1-INH浓缩物(比遗传性血管性水肿患者推荐剂量高25倍)具有潜在的促血栓作用。然而,上述随机对照试验和使用C1-INH浓缩物长期治疗遗传性血管性水肿患者的大型登记处均未显示任何显著增强血栓栓塞风险或任何其他临床相关凝血异常的迹象<sup>[51-53]</sup>。最大的注册中心之一(Beriner注册数据),包括343名患者的超过15000次输注,仅记录了1起血栓栓塞事件(发生率0.3%)。在随机对照试验中,血栓栓塞事件非常罕见,而且只发生在具有血栓形成潜在病理倾向的患者中。最近一项对所有可用数据的全面回顾证实了使用C1-INH浓缩物对血栓栓塞事件的安全性<sup>[54]</sup>。

选择性缓激肽B2受体拮抗剂艾替班特是一种治疗遗传性血管性水肿的新药。皮下注射艾替班特在促进症状缓解方面优于安慰剂(对照组为4.5小时,艾替班特组为2.5小时),在随后的随机对照试验<sup>[55,56]</sup>中,与氨甲环酸相比,艾替班特具有一定的益处。值得一提的是,艾替班特与氨甲环酸之间的比较略有困难,因为氨甲环酸既可以用作血管性水肿发作时的治疗药物,也可以用作预防药物,而艾替班特仅用于急性血管性水肿发作。艾替班特最重要的不良反应是局部皮肤刺激,但该化合物与血栓性并发症无关。

最近,抑制接触激活系统的其他成分(如血浆激肽释放酶和凝血因子XIIa)一直是新药开发的重点。拉那利尤单抗(Lanadelumab)是一种抑制血浆激肽释放酶的人源化单克隆抗体<sup>[57]</sup>。在最近的一项III期试验中,与安慰剂相比,皮下注射拉那利尤单抗可显著减少遗传性血管性水肿发作。基于这些结果,现在美国、欧盟、加拿大、澳大利亚和瑞士已经(预先)批准了拉那利尤单抗用于预防12岁及以上患者的遗传性血管性水肿的发作。此外,在77例患者的II期剂量递增试验中,对口服血浆激肽释放酶小分子抑制剂BCX7353进行了评估<sup>[58]</sup>。每日服用125 mg或以上BCX7353患者的血管性水肿发作率明显低于服用安慰剂的患者。报告的最

重要不良事件是轻度胃肠道不适。尽管在使用激肽释放酶抑制剂的现有临床前和临床研究中均没有相关的出血或血栓形成风险增加的报告<sup>[57,58]</sup>，但对体内止血和血栓形成的实际影响仍有待阐明。

## 6 | 结论

遗传性血管性水肿是一种以C1-INH缺乏为特征性疾病，激肽释放酶-激肽系统的不受控制的激活导致过度的缓激肽形成和随后的血管性水肿发作。C1-INH作为包括接触相系统、内源性凝血和内源性纤溶

在内的各种血浆蛋白酶系统的主要调节因子，其相关性由在血管性水肿发作期间这些系统被激活来阐述。幸运的是，近几十年来，已经开发和评估了各种治疗和预防干预措施，以更好地管理受影响患者的血管性水肿发作。尽管C1-INH在凝血和纤溶中起着重要作用，但恢复缺陷的C1-INH水平与临床相关的止血和血栓形成障碍无关。

## 参考文献（略）

### 专家述评：

在过去的几十年里，遗传性血管性水肿（HAE）是由于C1-INH水平低下导致的机制已被阐明。近年来，新研发的治疗药物能有效恢复C1-INH的浓度和活性，包括各种形式的C1-INH浓缩物。但由于C1-INH也在其他血浆系统中发挥重要的调节作用，包括凝血的接触激活系统和调节内源性纤维蛋白溶解的纤溶酶原-纤溶酶系统等。HAE患者的C1-INH水平的恢复不会导致血栓并发症或任何其他与止血系统相关的疾病是必须要阐明的问题。

在临床前研究中，极高剂量的C1-INH浓缩物（比用于遗传性血管水肿患者的治疗剂量高25倍）具有潜在的促血栓作用。然而，使用C1-INH浓缩物长期治疗的HAE患者的大型登记注册信息均未显示任何增加血栓栓塞风险或任何其他临床相关凝血异常的迹象。在随机对照试验中，血栓栓塞事件非常罕见，而且只发生在具有血栓形成潜在病理倾向的患者中。

从机制方面的研究进展来看，接触系统蛋白酶缺乏与出血倾向增强无关。在HAE发作期间，凝血酶生成的程度非常轻微且具有自限性。此外，C1-INH是一种有效的纤溶酶抑制剂。

综上所述，尽管C1-INH在凝血和纤溶中起着重要作用，但现有的数据提示C1-INH水平的恢复与临床相关的止血和血栓形成障碍无关，临床上在使用C1-INH浓缩物等方案治疗HAE时，无需担心这方面的安全性风险。

华中科技大学同济医学院附属同济医院 祝戎飞