·综 述·

补体抑制剂在肾病综合征中的临床研究进展

张 良[1]，张 玮[1*]，汪年松[2*]
（1. 上海市杨浦区中医医院肾病科，上海 200090；2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院肾内科，上海 200233）

摘要：肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是一组以大量蛋白尿为核心的临床综合征，发病机制复杂，治疗策略亟待突破。近年来，补体系统的异常激活被证实为导致肾小球滤过屏障损伤的关键环节，针对特定补体成分的靶向治疗已成为肾病领域最前沿的研究方向。现聚焦于补体成分 5a 及其受体轴、凝集素途径的甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 2 及替代通路在驱动 NS 进展中的核心作用，综述相关通路抑制剂临床进展，探讨其治疗潜力、现有证据及未来研究方向。

关键词：补体系统；补体成分 5a；甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2；替代通路；肾病综合征
中图分类号：R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)06-0595-006
引用：张良, 张玮, 汪年松. 补体抑制剂在肾病综合征中的临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(6): 595-600. DOI：10.13683/j.wph.2026.06.002

Clinical research progress of complement inhibitors in nephrotic syndrome

ZHANG Liang[1], ZHANG Wei[1*], WANG Niansong[2*]
(*1. Department of Nephrology, Yangpu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200090, China; 2. Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Nephrotic syndrome (NS) is a group of clinical syndromes characterized by massive proteinuria and complicated pathogenesis, and its treatment strategies urgently require a breakthrough. In recent years, abnormal activation of the complement system has been confirmed as a key link leading to damage to the glomerular filtration barrier, and targeted therapy against specific complement components has become a cutting-edge research direction in nephrology. This review focuses on the core role of complement component 5a and its receptor axis, mannan-binding lectin serine protease 2 of the lectin pathway, and the alternative pathway in driving NS progression, summarizes the clinical advances of related pathway inhibitors, and discusses their therapeutic potential, the available evidence, and future research directions.

Key words: complement system; complement component 5a; mannose-binding lectin-associated serine protease 2; alternative pathway; nephrotic syndrome

---

收稿日期：2025-12-28；**修回日期：**2026-04-22
作者简介：张良，主治医师，研究方向：肾脏疾病诊治。
通信作者：张玮，主任医师，研究方向：糖尿病肾病、慢性肾脏病等各类肾脏疾病中西医结合诊疗。
汪年松，教授，主任医师，研究方向：糖尿病肾病、急性肾损伤的发病机制和防治。
基金项目：国家自然基金面上项目(82270761)；国家重点研发计划(2023YFC2411803)；上海市重中之重研究中心建设项目[2022ZZ01002(3)]；上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划[ZY(2021-2023)-0205-04]；上海市杨浦区卫健系统“好医师”建设工程(240117)；杨浦区卫生健康委员会中医专项科研课题计划(YPZYQ202308)

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是一组以大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿和高脂血症（hyperlipidemia）为临床特征的肾小球疾病综合征，其病理、生理基础是肾小球滤过屏障的完整性遭到破坏[1-2]。补体系统在防御病原体感染和清除免疫复合物中发挥关键作用，其通过经典途径、凝集素途径［甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶（mannose-binding lectin-associated serine protease，MASP）途径］和替代途径激活，这3条激活通路最终汇聚至补体成分（complement，C）3转化酶形成阶段，激活共同的下游末端通路，生成膜攻击复合物和强效过敏毒素（C5a、C3a）。

近年来，补体系统被证实在多种肾小球疾病的发病机制中发挥至关重要的作用。C5a、MASP-2及替代通路抑制剂是靶向作用于特定补体成分的抑制剂，已成为肾脏疾病治疗的研发热点。现聚焦于C5a-C5a受体（complement C5a receptor，C5aR）轴、MASP-2及替代通路在驱动NS进展中的核心作用，综述相关通路抑制剂进展，旨在为临床研究提供参考。

1 C5a在NS中的作用及其抑制剂研究进展

1.1 病理机制

作为补体系统激活的关键效应分子，C5a通过与C5aR特异性结合，启动下游信号转导级联反应，促进足细胞损伤与肾小球结构破坏，其病理机制涉及多靶点、多环节的调控网络[3]。

在狼疮性肾炎（lupus nephritis）动物模型中，C5a-C5aR1信号轴被证实可通过磷酸化动力相关蛋白1介导线粒体分裂异常，导致足细胞能量代谢障碍及细胞骨架重排，最终引发足突融合与蛋白尿产生[4]。复发NS患者血清C5a水平较缓解期显著升高；动物模型中的C5a可通过激活核因子-κB通路，上调肾内皮细胞（renal endothelial cells，KECs）中血管内皮生长因子的表达，增加内皮屏障通透性，并通过线粒体凋亡途径诱导KECs程序性死亡，加剧蛋白尿形成[5]。研究[6]显示，在微小病变肾病、局灶性节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis）患者及阿霉素肾病（adriamycin nephropathy）小鼠模型中，C5a水平与血肌酐、肾小球硬化程度及预后不良相关，表明补体系统通过足细胞和KECs上的C5a-C5aR1轴发挥致病作用。

1.2 临床应用

C5aR拮抗剂作为一种新型靶向药物，主要通过竞争性结合C5aR1胞外配体结合域，阻断C5a介导的炎症信号传导，在多种肾病模型中展现出肾脏保护效应。在阿霉素肾病小鼠模型中，C5aR拮抗剂可显著减少蛋白尿，降低尿素氮水平，改善肾小球硬化[6]；在免疫球蛋白A肾病（immunoglobulin A nephropathy，IgAN）小鼠模型中，C3aR和C5aR1缺乏可改善组织学并减少蛋白尿[7]；IgAN患者肾脏中C3aR和C5aR1的表达被证实与疾病活动度和肾损伤严重程度相关[8]。

阿伐可泮（avacopan）是一种C5aR1拮抗剂，可显著减少IgAN患者蛋白尿，帮助临床改善[9]。针对抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎（antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis，AAV）患者，阿伐可泮可通过阻断C5a介导的中性粒细胞活化，减轻肾损伤，疗效卓越，并且治疗缓解率优于泼尼松（prednisone）[10-12]。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）已批准阿伐可泮作为AAV的辅助治疗药物。依库珠单抗（eculizumab）是一种抗C5单克隆抗体药物，其对IgAN和接受肾脏移植后复发的IgAN患者的效果并不一致[12-14]。此外，雷夫利珠单抗（ravulizumab）、小干扰RNA靶向C5目前正被评估针对IgAN患者的疗效与安全性。

1.3 局限性

抗C5单克隆抗体在抑制C5转化酶的同时，可能通过反馈机制导致局部C5a蓄积，故针对C5a-C5aR轴的直接靶向策略可能较上游补体抑制的治

疗窗口更精准[15]。同时，C5aR 拮抗剂的现有临床数据多集中于短期疗效评估，缺乏对感染风险、免疫监视影响的系统分析，其在长期安全性及特殊人群中的应用效果仍需进一步验证。此外，个体间遗传差异可能影响 C5aR1 表达水平及用药反馈，未来可进一步结合生物标志物，以帮助实现精准用药。

2 MASP-2 在肾病中的作用及抑制剂进展

2.1 病理机制

MASP-2 作为凝集素补体通路的核心效应酶，通过裂解 C4 和 C2 启动补体级联反应，在足细胞损伤微环境中可与膜攻击复合物协同，促进炎症因子释放，加剧基底膜电荷屏障破坏。近年研究[16-17]提示，MASP-2 可能通过非酶促相互作用，间接调控替代通路的活化阈值。抗 MASP-2 单克隆抗体的作用机制独立于经典补体通路，不会干扰 C3 依赖的免疫清除功能，理论层面的靶向治疗优势更为突出。

在 IgAN 患者中，凝集素通路过度活化与疾病进展相关，MASP-2 可能通过调节凝集素通路，间接影响替代通路[18-19]。这一发现重新定义了 MASP 家族在补体激活网络中的角色分工，提示选择性抑制 MASP-2 可能不足以完全阻断凝集素补体通路对替代通路的上游驱动作用。在膜性肾病（membranous nephropathy，MN）和糖尿病肾病（diabetic nephropathy）中，MASP-2 被证实参与足细胞损伤与基底膜增厚过程。动物模型试验[20]显示，MASP-2 缺失可显著减少蛋白尿和肾小球免疫复合物沉积。抗 MASP-2 单克隆抗体纳索普利单抗（narsoplimab）在临床Ⅱ期试验[21]中展现出良好疗效，尤其可稳定难治性 IgAN 患者的肾小球滤过率，减少蛋白尿，但长期应用的效果与安全性尚不明确。

2.2 药物研发

抗 MASP-2 单克隆抗体通过特异性识别 MASP-2 催化结构域，阻断其与甘露糖结合凝集素的相互作用，在多种肾病模型中显示出剂量依赖性的补体抑制效应。新型小分子 MASP-2 抑制剂基于结构生物学设计，通过靶向酶活性中心或蛋白质 - 蛋白质相互作用界面，实现对凝集素通路的选择性调控。

MASP-2 可通过经典和替代途径，阻碍 IgAN 患者肾小球凝集素途径的激活。目前，一项纳索普利单抗（OMS721）治疗 IgAN 患者的Ⅱ期研究[22]以及 MASP-2 抑制剂治疗蛋白尿超过一日 1 g 的 IgAN 患者的Ⅲ期研究正在进行中。在镰状细胞肾病（sickle cell nephropathy）小鼠模型中，抗 MASP-2 单克隆抗体干预可显著减少血浆 C5a 和 C4d 沉积，减轻肾髓质充血及肾小管损伤[23]。基于组织因子途径的抑制物 2 变体可高效抑制人和大鼠 MASP-2，降低凝集素通路活性[24]。2- 氨基咪唑类化合物通过结合 MASP-2/MASP-3 的丝氨酸蛋白酶结构域，实现对两种酶的双重抑制，且对经典通路关键酶 MASP-1 抑制活性较低，展现出良好靶点选择性[25]。

2.3 局限性

研究[26]显示，并非所有病毒蛋白都能激活补体凝集素途径中的关键蛋白酶 MASP-2，部分病毒蛋白并不会触发该靶点的激活效应。提示 MASP-2 调控网络存在明显异质性与复杂性，不同病毒、不同蛋白亚型对 MASP-2 的作用模式可能存在显著差异，未来仍需更多研究分析具体作用机制。

3 替代通路抑制剂在肾病中的应用

3.1 病理机制

替代通路的异常活化是多种肾病的核心病理机制。在 C3 肾小球病（C3 glomerulopathy，C3G）、非典型溶血性尿毒综合征（atypical haemolytic uraemic syndrome，aHUS）及膜增生性肾小球肾炎（membranoproliferative glomerulonephritis）患者中，替代通路关键调控蛋白的基因突变或自身抗体导致通路过度激活，肾小球内 C3 沉积强度与疾病活动度正相关，电子致密物沉积于肾小球基底膜及系膜区[27-29]。在 MN 动物模型中，替代通路是亚上皮免疫复合物激活补体的必需通路，可直接介导蛋白

尿[30-31]。

3.2 药物类型与进展

靶向替代通路上游调控因子抑制剂通过特异性阻断因子 B 或因子 D 的酶活性，从源头抑制补体替代途径活化级联反应，目前已进入临床转化阶段。小分子因子 B/ 因子 D 双重抑制剂伊普可泮（iptacopan）通过结合因子的丝氨酸蛋白酶结构域和因子 D 的催化口袋，可降低 C3G 患者的尿蛋白水平，且可剂量依赖性地抑制血清 C3 裂解产物水平[28,32]。全人源抗 FD 单克隆抗体通过诱导因子 D 内吞降解，可降低 aHUS 小鼠模型的血小板聚集率，减少微血管血栓形成，Ⅲ期临床试验[33]正在评估其对补体介导血栓性微血管病（thrombotic microan-giopathy）的疗效。

靶向 C3 的治疗策略通过直接抑制 C3 转化酶活性或减少 C3 合成，实现对补体级联反应的中枢性调控。脂质纳米粒包裹的干扰小 RNA（small interfering RNA，siRNA）药物 SLN500，通过靶向肝脏 C3 基因信使 RNA（messenger RNA，mRNA）的 3'-UTR 区，可使 C3G 小鼠模型肝脏 C3 mRNA 表达降低 78%、血浆 C3 水平降低 65%，还可减轻肾小球 C3 沉积、抑制系膜细胞增殖[34]。靶向 C5a-C5aR 轴的抑制剂通过阻断终末炎症效应分子，在替代通路异常相关疾病中兼具肾脏保护与控炎效果，阿伐可泮可减少替代通路过度活化 C3G 小鼠模型的肾小球中性粒细胞浸润，保护足细胞裂孔膜完整性[34]。

4 联合靶向治疗的意义

多通路协同抑制策略基于补体网络的交叉调控特性，联合不同通路靶点实现“1 ＋ 1 ＞ 2”的治疗效应。C3G 患者肾组织中存在 MASP-2 与 CFB 的相互作用，提示替代通路与凝集素通路存在交叉活化；MASP-2 抑制剂联合因子 B 抑制剂可使 C3G 模型小鼠尿蛋白水平降低 73%，疗效明显优于单药治疗[27,29,35]。在替代通路主导的 aHUS 模型中，C5aR 拮抗剂联合 C5 单抗可使血清 sC5b-9 水平降低 82%，而单一 C5 抑制剂仅使 sC5b-9 水平降低 56%，说明下游阻断可改善 C5 转化酶反馈激活导致的治疗抵抗[15,19]，且替代通路特异性抑制剂相较于 C3/C5 广谱抑制剂，对血清杀菌活性影响更小，感染风险更低[35-36]。

5 挑战与展望

补体靶向治疗在 NS 领域虽已取得显著进展，但仍面临诸多挑战：①患者选择与个体化治疗。即使肾病类型相同，其补体激活的主要途径也可能存在差异。因此，开发针对血清补体成分、尿 C5a 水平及肾组织补体沉积特征等可靠的生物标志物的药物，以预测治疗反应和指导个体化治疗，是未来研究的重要方向。②长期安全性。补体系统在宿主防御中起着重要作用，长期抑制可能增加感染风险，尤其是脑膜炎球菌和肺炎球菌感染。不同补体抑制剂的免疫原性也可能影响药物长期使用，尤其是单抗类和 siRNA 药物。③治疗成本与可及性。目前，多数补体抑制剂价格昂贵，部分药物年治疗费用高达数十万美元，限制其广泛应用。随着长效制剂的出现，更多药物上市，有望通过降低给药频率以降低整体治疗成本。

补体靶向治疗在 NS 领域有多个值得关注的发展方向：①因子 D、备解素、C3aR 等补体系统成分的抑制剂正在开发中，可能提供更多治疗选择。②通过肾活检组织、血液或尿液样本，识别预测治疗反应的生物标志物，实现精准医疗。③进一步探索联合策略优化方案，探索补体抑制剂与不同作用机制药物的联合使用，可能产生协同效应，进一步改善预后。④探索补体调节在肾脏修复和再生中的作用，从而实现真正的疾病修饰。对于如 aHUS 等单基因突变导致的补体相关肾病，基因治疗可能提供一次性治愈的可能性。

6 结语

C5a 抑制剂、MASP-2 抑制剂和替代通路抑制

剂是各有特点、可互为补充的 NS 治疗药物。随着临床数据与治疗经验的不断积累，补体抑制剂有望在未来改变 NS 治疗格局，帮助更多患者避免进展至终末期肾病，摆脱透析依赖。在临床应用中，仍需谨慎平衡疗效与安全性，个体化用药，持续优化治疗方案，最大程度使患者获益。

参考文献：

[1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1380.

[2] JENNETTE JC, FALK RJ, NACHMAN PH. Brenner&rector's the kidney[M]. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 1221.

[3] TSAI IJ, LIN WC, YANG YH, *et al*. High concentration of C5a-induced mitochondria-dependent apoptosis in murine kidney endothelial cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4465.

[4] YE B, CHEN B, GUO C, *et al*. C5a-C5aR1 axis controls mitochondrial fission to promote podocyte injury in lupus nephritis[J]. Mol Ther, 2024, 32(5): 1540-1560.

[5] GONG XJ, HUANG J, SHU Y, *et al*. Complement C5a and C5a receptor 1 mediates glomerular damage in focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin Immunol, 2025, 273: 110459.

[6] ZHANG Y, YAN X, ZHAO T, *et al*. Targeting C3a/C5a receptors inhibits human mesangial cell proliferation and alleviates immunoglobulin A nephropathy in mice[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 189(1): 60-70.

[7] LIU L, ZHANG Y, DUAN X, *et al*. C3a, C5a renal expression and their receptors are correlated to severity of IgA nephropathy[J]. J Clin Immunol, 2014, 34(2): 224-232.

[8] BRUCHFELD A, NACHMAN P. PARIKH S, *et al*. TO012C5A receptor inhibitor avacopan in IgA nephropathy study[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(5): 922-928.

[9] JAYNE DR, MERKEL PA, SCHALL TJ. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(21): e81.

[10] RING T, PEDERSEN BB, SALKUS G, *et al*. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum?[J]. Clin Kidney J, 2015, 8(5): 489-491.

[11] WILLIAMS CEC, LAMOND M, MARRO J, *et al*. A narrative review of potential drug treatments for nephritis in children with IgA vasculitis (HSP)[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(12): 3189-3200.

[12] JAYNE D. Complement inhibition in ANCA vasculitis[J]. Nephrol Ther, 2019, 15(6): 409-412.

[13] ROSENBLAD T, REBETZ J, JOHANSSON M, *et al*. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(11): 2225-2228.

[14] HERZOG A, WANNER C, AMANN K, *et al*. First treatment of relapsing rapidly progressive IgA nephropathy with eculizumab after living kidney donation: a case report[J]. Transplant Proc, 2017, 49(7): 1574-1577.

[15] RIEDEMANN NC, HABEL M, ZIEREISEN J, *et al*. Controlling the anaphylatoxin C5a in diseases requires a specifically targeted inhibition[J]. Clin Immunol, 2017, 180: 25-32.

[16] MEDJERAL-THOMAS NR, TROLDBORG A, CONSTANTINOU N, *et al*. Progressive IgA nephropathy is associated with low circulating mannan-binding lectin-associated serine protease-3 (MASP-3) and increased glomerular factor H–related protein-5 (FHR5) deposition[J]. Kidney Int Rep, 2017, 3(2): 426-438.

[17] POPPELAARS F, FARIA B, SCHWAEBLE W, *et al*. The contribution of complement to the pathogenesis of IgA nephropathy: are complement-targeted therapies moving from rare disorders to more common diseases?[J]. J Clin Med, 2021, 10(20): 4715.

[18] GARRED P, GENSTER N, PILELY K, *et al*. A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond[J]. Immunol Rev, 2016, 274(1): 74-97.

[19] KUSAKARI K, MACHIDA T, ISHIDA Y, *et al*. The complex formation of MASP-3 with pattern recognition molecules of the lectin complement pathway retains MASP-3 in the circulation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 907023.

[20] DUDLER T, YASEEN S, CUMMINGS WJ. Development and characterization of narsoplimab, a selective MASP-2 inhibitor, for the treatment of lectin-pathway-mediated disorders[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1297352.

[21] BARRATT J, LAFAYETTE RA, FLOEGE J. Therapy of IgA nephropathy: time for a paradigm change[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1461879.

[22] LAFAYETTE RA, ROVIN BH, REICH HN, *et al*. Safety, tolerability and efficacy of narsoplimab, a novel MASP-2

inhibitor for the treatment of IgA nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(11): 2032-2041.

[23] BELCHER JD, NGUYEN J, CHEN C, *et al*. MASP-2 and MASP-3 inhibitors block complement activation, inflammation, and microvascular stasis in a murine model of vaso-occlusion in sickle cell disease[J]. Transl Res, 2022, 249: 1-12.

[24] SZAKACS D, KOCSIS A, SZASZ R, *et al*. Novel MASP-2 inhibitors developed via directed evolution of human TFPI1 are potent lectin pathway inhibitors[J]. J Biol Chem, 2019, 294(20): 8227-8237.

[25] NAKHLA MC, COMITA J, SHAPIRO AB, *et al*. Small molecule inhibitors of mannan-binding lectin-associated serine proteases-2 and-3[J]. Eur J Med Chem, 2025, 289: 117238.

[26] KOCSIS A, BARTUS D, HIRSCH E, *et al*. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein is not responsible for over-activation of complement lectin pathway[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7343.

[27] ROQUIGNY J, MEULEMAN MS, EL SISSY C, *et al*. Acquired and genetic drivers of C3 and C5 convertase dysregulation in C3 glomerulopathy and immunoglobulin-associated MPGN[J]. Nephrol Dial Transplant, 2025, 40(6): 1081-1090.

[28] ZANCHI C, LOCATELLI M, CORNA D, *et al*. Liver factor B silencing to cure C3 glomerulopathy: evidence from a mouse model of complement dysregulation[J]. Mol Immunol, 2023, 161: 25-32.

[20] DONADELLI R, PULIERI P, PIRAS R, *et al*. Unraveling the molecular mechanisms underlying complement dysregulation by nephritic factors in C3G and IC-MPGN[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2329.

[30] LUO W, OLARU F, MINER JH, *et al*. Alternative pathway is essential for glomerular complement activation and proteinuria in a mouse model of membranous nephropathy[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1433.

[31] MORIGI M, LOCATELLI M, ROTA C, *et al*. A previously unrecognized role of C3a in proteinuric progressive nephropathy[J]. Sci Rep, 2016, 6: 28445.

[32] ZANCHI C, LOCATELLI M, CERULLO D, *et al*. Efficacy of GalNAc C3 siRNAs in factor H-deficient mice with C3 glomerulopathy[J]. Mol Immunol, 2024, 168: 10-16.

[33] GOLOMINGI M, KOHLER J, LAMERS C, *et al*. Complement inhibition can decrease the haemostatic response in a microvascular bleeding model at multiple levels[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1226832.

[34] WILLIAMS AL, GULLIPALLI D, UEDA Y, *et al*. C5 inhibition prevents renal failure in a mouse model of lethal C3 glomerulopathy[J]. Kidney Int, 2017, 91(6): 1386-1397.

[35] ISPASANIE E, MURI L, SCHMID M, *et al*. In vaccinated individuals serum bactericidal activity against B meningococci is abrogated by C5 inhibition but not by inhibition of the alternative complement pathway[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1180833.

[36] MURI L, SCHUBART A, THORBURN C, *et al*. Inhibition of the different complement pathways has varying impacts on the serum bactericidal activity and opsonophagocytosis against *Haemophilus influenzae* type b[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1020580.

（编辑：虞　瑛）