肾病综合征免疫抑制剂用药进展专题（二）

·综 述·

新型小分子抑制剂在肾病综合征中的应用进展

朱冰冰[1,2]，范 瑛[1]，汪年松[1*]

（1. 上海交通大学附属上海市第六人民医院肾脏内科，上海 200233；2. 上海中医药大学附属普陀医院肾脏内科，上海 200062）

摘要：肾病综合征是一组以大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症为典型特征的临床综合征，其临床治疗目前仍存在缓解率有限、复发率高、长期用药不良反应显著等问题。近年来，布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂、脾酪氨酸激酶抑制剂及 Janus 激酶抑制剂等靶向 B 细胞与炎症信号通路的新型小分子抑制剂，凭借靶点特异性高、给药便捷等优势，成为肾病治疗领域的重点研究方向。现围绕上述 3 类抑制剂，系统综述其作用机制、临床前研究与临床研究进展，探讨其在肾病综合征治疗中的应用价值与现存挑战，为临床提供参考。

关键词：肾病综合征；布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂；脾酪氨酸激酶抑制剂；Janus 激酶抑制剂；免疫炎症

中图分类号：R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2026）07-0709-005

引用：朱冰冰, 范瑛, 汪年松. 新型小分子抑制剂在肾病综合征中的应用进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47（7）: 709-713. DOI：10.13683/j.wph.2026.07.001

Advances in the application of novel small-molecule inhibitors in nephrotic syndrome

ZHU Bingbing[1,2], FAN Ying[1], WANG Niansong[1*]

（*1. Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; 2. Department of Nephrology, Putuo Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China*）

Abstract: Nephrotic syndrome（NS） is a group of clinical syndromes characterized by massive proteinuria, hypoproteinemia, edema and hyperlipidemia. At present, its clinical treatment still faces prominent challenges including limited remission rate, high recurrence rate and adverse reaction of long-term medication. In recent years, novel small-molecule inhibitors targeting B cells and inflammatory signaling pathways, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, spleen tyrosine kinase inhibitors and Janus kinase inhibitors, have become a key research direction in the field of kidney disease treatment, dues to their advantages of high target specificity and convenient administration. This paper systematically reviewed the mechanisms of action, preclinical and clinical research progress of the above three categories of inhibitors, discussed their application value and existing challenges in NS treatment, so as to provide references for clinical practice.

Key words: nephrotic syndrome; Bruton's tyrosine kinase inhibitor; spleen tyrosine kinase inhibitor; Janus kinase inhibitor; immune inflammation

收稿日期：2025-12-28；**修回日期：**2026-04-12

作者简介：朱冰冰，主任医师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、慢性肾小管间质纤维化发病机制及中西医结合防治。

通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、急性肾损伤发病机制和防治。

基金项目：国家自然基金面上项目（81770741、81870504、82270761）；上海市领军人才（058）资助项目；上海市卫生健康委员会中医药科研项目（2024QN080）；上海市普陀区卫生健康系统科技创新项目（ptkwws202311）

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是一类以肾小球滤过屏障损伤为病理基础的临床综合征，核心诊断特征为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿与高脂血症，常见病理类型有膜性肾病（membranous nephropathy，MN）、微小病变性肾病（minimal change disease，MCD）及局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）[1]。免疫球蛋白A肾病（immunoglobulin A nephropathy，IgAN）临床表型异质性突出，以血尿伴或不伴蛋白尿为主要表现，部分病例亦呈典型NS特征[2]。

目前，NS的一线治疗方案包含糖皮质激素、免疫抑制剂及抗CD20单抗类药物，但现有方案普遍存在复发率高、长期用药不良反应明显等局限[3-4]。近年来，靶向B细胞与炎症信号通路的布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）抑制剂、脾酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase，SYK）抑制剂、Janus激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂，凭借作用特异性高、口服给药便捷的优势，成为NS治疗领域的热点药物[5-6]。

1 BTK抑制剂在NS中的应用

1.1 BTK的生物学功能与抑制剂作用机制

BTK属于Tec家族，主要在B淋巴细胞、髓样细胞中表达，是B细胞受体（B cell receptor，BCR）信号通路的关键分子，参与B细胞发育、分化和抗体生成[7]。在NS尤其是原发性MN（idiopathic membranous nephropathy，IMN）中，自身抗体是介导肾小球损伤的重要因素。约70%～80%的IMN发病与抗磷脂酶A2受体（anti-phospholipase A2 receptor，PLA2R）抗体相关，这类抗体与足细胞表面的靶抗原结合形成免疫复合物，激活补体系统后引发足细胞损伤与大量蛋白尿。BTK抑制剂可通过阻断BCR信号通路，抑制B细胞向浆细胞分化以减少自身抗体生成，同时调节巨噬细胞功能，减轻肾小球局部炎症反应[8-9]。

1.2 临床前研究

根据BTK抑制剂与靶点的结合特性，BTK抑制剂可划分为两代：第1代为不可逆共价抑制剂，包括伊布替尼（ibrutinib）、阿卡替尼（acalabrutinib）、泽布替尼（zanubrutinib）及奥布替尼（orelabrutinib）等临床常用药物，通过与BTK的Cys481位点不可逆结合，实现对BTK活性的持久阻断；第2代为可逆共价抑制剂，代表药物为EVER001、匹妥布替尼（pirtobrutinib），以可逆模式结合同一靶点，停药后BTK活性可快速恢复，能有效降低长期免疫抑制相关感染风险[10]。BTK抑制剂的代次划分以作用可逆性、靶点选择性与脱靶效应差异为核心依据。最新动物研究[11]进一步阐明泽布替尼的肾脏保护分子机制，其可通过抑制磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/Akt激酶及核因子（nuclear factor，NF）-κB通路，减少M1型巨噬细胞浸润与肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-6的释放，最终减轻肾纤维化程度。

1.3 临床研究进展

伊布替尼是全球首个上市的BTK抑制剂，但近年来其潜在肾毒性风险受到学术界重点关注。伊布替尼可诱发急性肾损伤（acute kidney injury，AKI），表现为急性间质性肾炎（acute interstitial nephritis）或急性肾小管坏死（acute tubular necrosis）[12]。此外，亦有研究[13]显示其可能诱发肿瘤溶解综合征（tumor lysis syndrome），进一步引发AKI。阿卡替尼属于高选择性不可逆BTK抑制剂，1例合并慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）的抗PLA2R阳性MN患者经阿卡替尼治疗后，MN与CLL均达到部分缓解，提示BTK抑制剂可通过靶向B细胞相关通路同时治疗两类疾病[14]。泽布替尼为我国自主研发的高选择性不可逆BTK抑制剂，目前正在评估其在免疫介导的IMN中的疗效与安全性。

2 SYK抑制剂在NS中的应用

2.1 SYK的生物学功能与抑制剂作用机制

SYK是一种关键的胞质非受体型蛋白酪氨酸

激酶，在如 B 细胞、巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞等多种免疫细胞的信号转导过程中起着枢纽作用。SYK 作为 Fc 受体与 B 细胞受体信号通路的核心接头分子，通过双 SH2 结构域特异性识别并结合免疫受体酪氨酸激活基序的磷酸化形式，进而被激活。激活后的 SYK 磷酸化下游多种底物，最终驱动 PI3K-Akt、丝裂原激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和 NF-κB 等关键信号通路的活化 [15]。

除免疫细胞外，SYK 在肾脏固有细胞中亦存在表达并可发挥直接调控作用。研究 [16] 证实，足细胞与系膜细胞均可表达功能性 SYK，该分子直接参与免疫复合物介导的细胞骨架重排过程，同时介导相关炎症反应的发生。在糖尿病肾病（diabetic nephropathy）模型中，SYK 抑制剂可显著减少蛋白尿，减轻肾小球系膜细胞增生、基质积聚及足细胞损伤，提示 SYK 抑制剂可抑制免疫细胞活化，直接保护肾脏固有细胞 [17]。在 NS 的发病过程中，SYK 介导的信号通路直接参与免疫炎症反应的激活与肾小球损伤的发生、发展。SYK 抑制剂通过特异性抑制 SYK 的生物活性，阻断免疫受体下游异常信号传导，实现抑制免疫细胞活化、减少炎症介质释放的作用。

2.2 临床前研究

在临床前研究中，SYK 抑制剂在多种 NS 动物模型中显示出疗效。研究 [18] 显示，蛇床子素可通过调节巨噬细胞诱导型 C 型凝集素 /SYK/NF-κB 信号通路，显著降低 NS 大鼠 24 h 尿蛋白、血清肌酐和血尿素氮水平，减轻肾损伤。芪藤消浊颗粒可通过调控微 RNA-194-5p/SYK/NF-κB 信号轴，治疗慢性肾小球肾炎（chronic glomerulonephritis）[19]。上述研究体现出天然药物与 SYK 通路的关联。

2.3 临床研究进展

福他替尼（fostamatinib）是首个获批的口服 SYK 抑制剂，其活性代谢产物 R-406 通过抑制 SYK 活性发挥作用。研究 [20] 显示，在基线尿蛋白 / 肌酐比值在 1 000 mg/g 以上的高风险 IgAN 患者中，福他替尼 100、150 mg 剂量组分别使患者蛋白尿中位值降低 27%、36%，呈剂量效应关系；所有组别用药后肾小球滤过率稳定，药物耐受性良好；在接受重复肾活检的患者中，100 mg 剂量组的 SYK 染色强度较首次活检时明显降低，从病理层面验证了该剂量下的靶点抑制效应。

目前，关于 SYK 抑制剂用于 NS 的临床研究仍较少，但在类风湿关节炎（rheumatoid arthritis）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）等其他自身免疫性疾病的临床研究中，SYK 抑制剂已展现出明确疗效与可接受的安全性。这些已发表的跨领域研究结果，为 SYK 抑制剂拓展至 NS 治疗领域提供重要的循证参考。

3 JAK 抑制剂在 NS 中的应用

3.1 JAK 的生物学功能与抑制剂作用机制

JAK 家族由 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2 组成，可与细胞因子受体胞内段结合，经 JAK/ 信号转导及转录活化因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路参与多种细胞因子与生长因子的信号传导，调控细胞增殖、分化、存活及免疫调节过程 [21-23]。在肾脏疾病中，JAK/STAT 通路的过度激活，被证实与炎症反应、细胞异常增殖、肾间质纤维化及足细胞损伤等病理过程密切相关 [24]。

3.2 临床前研究

JAK 抑制剂可通过选择性抑制 JAK 激酶活性，阻断 JAK/STAT 信号通路的传导，干扰多种促损伤细胞因子的信号转导过程，发挥减轻肾脏炎症、延缓肾纤维化的作用。其具体作用机制涵盖：抑制 IL-6、TNF-α、干扰素（interferon，IFN）-γ 等炎症因子的生成与信号传导；减少淋巴细胞异常活化与自身抗体过量产生；抑制肾小球系膜细胞过度增殖与细胞外基质异常沉积；减轻足细胞损伤，阻断上皮 - 间质转化病理进程 [25]。以上机制共同作用，最终实现延缓肾小管间质纤维化进展的效果。

在NS的病理过程中，IL-6、IL-17、IFN-γ等多种细胞因子可通过JAK/STAT通路发挥促炎作用，诱导肾脏免疫炎症反应与肾小球损伤，故靶向抑制JAK是肾脏保护的重要方向。研究[26]证实，异鼠李素可显著降低肾病小鼠的24 h尿蛋白水平，下调磷酸化JAK2、磷酸化STAT3表达，同时上调足细胞相关蛋白肾病蛋白、肾母细胞瘤蛋白1的表达，提示其可通过调控JAK/STAT/克鲁佩尔样因子4通路，改善足细胞损伤。此外，IL-6/JAK/STAT3/Fos相关抗原1信号轴异常激活是Joubert综合征（Joubert syndrome）相关肾异常的关键致病机制，JAK抑制剂鲁索替尼（ruxolitinib）可有效降低STAT3磷酸化水平，显著改善肾小管扩张[27]。

3.3 临床研究进展

目前，JAK抑制剂治疗NS的临床研究仍处于初步探索阶段，现有证据主要来源于病例报告和小型临床研究。1例对糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂及利妥昔单抗（rituximab）均反馈不佳的尖端型FSGS患者，在接受托法替布（tofacitinib）治疗12个月后获得完全临床缓解，肾功能保持稳定[28]。这提示JAK/STAT通路异常激活可能是部分难治性FSGS的致病因素，但单病例证据等级有限，需更大样本验证。研究[29]显示，在活动性狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）患者中，巴瑞替尼（baricitinib）治疗组46%达到肾脏完全缓解，蛋白尿显著减少。针对IgAN和MCD的治疗，目前有零星报道和小型研究[30]探索JAK抑制剂的应用，其潜在机制可能为抑制产生半乳糖缺陷型IgA1的浆细胞异常活化，或调节T细胞功能失衡以修复足细胞损伤。

4 3类抑制剂的优势与挑战

BTK抑制剂对B细胞功能具有高选择性阻断作用，可有效减少致病性自身抗体生成。新一代可逆性制剂进一步提升用药安全性与给药便捷性，目前其主要待突破方向为补充长期大样本安全性数据，明确获益患者分层标准。SYK抑制剂具备多靶点作用特性，可同时调控B细胞、巨噬细胞与中性粒细胞功能，更适配多免疫细胞共同参与发病的肾小球疾病，但其相对广泛的抑制效应亦可能增加高血压、肝酶升高等不良反应发生风险。JAK抑制剂的抗炎与免疫调节覆盖范围最广，但不良反应风险尤其是感染率高，故需谨慎用于肾脏疾病的治疗，针对晚期肾病患者的用药更需严格评估。

5 总结与展望

BTK、SYK和JAK抑制剂是当前NS治疗领域的新兴治疗药物。这类药物通过靶向免疫与炎症反应的关键信号通路，直接干预疾病核心发病机制，为接受传统治疗无效或复发的NS患者提供新的选择。未来将聚焦生物标志物指导下的个体化精准医疗探索、用药安全性与长期风险的规范化管理，进一步优化治疗策略。随着临床数据积累与应用经验的逐步丰富，这类新型小分子抑制剂有望为NS患者带来更高效、更安全的精准治疗方案，改善长期预后与生活质量。

参考文献：

[1] Zabala Ramirez M J, Stein E J, Jain K. Nephrotic syndrome for the internist[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(4): 727-737.

[2] Mohd R, Mohammad Kazmin N E, Abdul Cader R, *et al*. Long term outcome of immunoglobulin A (IgA) nephropathy: a single center experience[J]. PloS One, 2021, 16(4): e0249592.

[3] Rekeland I G, Sorland K, Neteland L L, *et al*. Six-year follow-up of participants in two clinical trials of rituximab or cyclophosphamide in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome[J]. PloS One, 2024, 19(7): e0307484.

[4] Rovin B H, Adler S G, Barratt J, *et al*. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4): 753-779.

[5] Cool A, Nong T, Montoya S, *et al*. BTK inhibitors: past, present, and future[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(8): 691-707.

[6] McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease[J]. Immunology, 2021, 164(4): 722-736.

[7] Hendriks R W, Yuvaraj S, Kil L P. Targeting Bruton's tyrosine

kinase in B cell malignancies[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(4): 219-232.
[8] Xia B, Qu F, Yuan T, *et al*. Targeting Bruton's tyrosine kinase signaling as an emerging therapeutic agent of B-cell malignancies[J]. Oncol Lett, 2015, 10(6): 3339-3344.
[9] Mato A R, Shah N N, Jurczak W, *et al*. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study[J]. Lancet, 2021, 397(10277): 892-901.
[10] Hu X, Xu J, Wang W, *et al*. Combined serologic and genetic risk score and prognostication of phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2024, 19(5): 573-582.
[11] 刘琦, 张燕楠, 孙启全. 泽布替尼抑制巨噬细胞的浸润改善肾缺血-再灌注损伤后肾纤维化[J]. 器官移植, 2025, 16(4): 545-555.
[12] Markoth C, File I, Szasz R, *et al*. Ibrutinib-induced acute kidney injury via interstitial nephritis[J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 335-339.
[13] Brener Z Z, Brener H, Losev A. Bruton's tyrosine kinase inhibitors and the kidney: focus on ibrutinib[J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(7): 1735-1737.
[14] Izzedine H, Brocheriou I, Mathian A, *et al*. Acalabrutinib in membranous nephropathy associated with chronic lymphocytic leukemia[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(11): 2539-2540.
[15] Song Y, Cao J, Zhang Q, *et al*. Phase Ⅰ study of the Syk inhibitor sovleplenib in relapsed or refractory mature B-cell tumors[J]. Haematologica, 2024, 109(7): 2165-2176.
[16] Ma K, Du W, Wang S, *et al*. B1-cell-produced anti-phosphatidylserine antibodies contribute to lupus nephritis development via TLR-mediated Syk activation[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(8): 881-894.
[17] Zhang R, Qin C, Zhang J, *et al*. DNA hypomethylation of Syk induces oxidative stress and apoptosis via the PKCβ/P66shc signaling pathway in diabetic kidney disease[J]. FASEB J, 2024, 38(6): e23564.
[18] 何晓梅, 丁洁, 王艳芳, 等. 蛇床子素调节Mincle/Syk/NF-κB信号通路对肾病综合征大鼠的治疗作用[J]. 河北医学, 2023, 29(3): 380-387.
[19] 魏良兵, 庄星星, 单莉, 等. 基于miR-194-5p/Syk/NF-κB信号轴探讨芪藤消浊颗粒治疗慢性肾小球肾炎的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(7): 1608-1611.
[20] Tam F W K, Tumlin J, Barratt J, *et al*. Randomized trial on the effect of an oral spleen tyrosine kinase inhibitor in the treatment of IgA nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(12): 2546-2556.
[21] Weinblatt M E, Kavanaugh A, Genovese M C, *et al*. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(14): 1303-1312.
[22] Werth V P, Fleischmann R, Robern M, *et al*. Filgotinib or lanraplenib in moderate to severe cutaneous lupus erythematosus: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Rheumatology (Oxford), 2022, 61(6): 2413-2423.
[23] Jensen L T, Attfield K E, Feldmann M, *et al*. Allosteric TYK2 inhibition: redefining autoimmune disease therapy beyond JAK1-3 inhibitors[J]. EBioMedicine, 2023, 97: 104840.
[24] Morand E, Merola J F, Tanaka Y, *et al*. TYK2: an emerging therapeutic target in rheumatic disease[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(4): 232-240.
[25] Xin P, Xu X, Deng C, *et al*. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210.
[26] 陶杰. 探讨苓术菟丝子丸通过调控JAK/STAT/Klf4信号通路治疗肾性蛋白尿的作用及其机制[D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
[27] Uuganbayar U, Ninomiya H, Shimada I S, *et al*. Aberrant activation of IL-6/JAK/STAT3/FOSL1 signaling induces renal abnormalities in a Xenopus model of Joubert syndrome-related disorders[J]. J Biol Chem, 2025, 301(8): 110413.
[28] Sedlacek M, Pettus J R. Complete remission of tip lesion variant focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) with the Janus Kinase (JAK) inhibitor tofacitinib[J]. Cen Case Rep, 2022, 11(2): 225-230.
[29] Lei Y, Sehnert B, Voll R E, *et al*. A multicenter blinded preclinical randomized controlled trial on Jak1/2 inhibition in MRL/MpJ-Faslpr mice with proliferative lupus nephritis predicts low effect size[J]. Kidney Int, 2021, 99(6): 1331-1341.
[30] Tao J, Mariani L, Eddy S, *et al*. JAK-STAT activity in peripheral blood cells and kidney tissue in IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(7): 973-982.

（编辑：虞 瑛）