

## IgA 肾病补体异常的研究进展

陈慧萍 综述 许勇芝, 梁东 审校

广东医科大学附属第一医院肾脏疾病研究所, 广东 湛江 524001

**【摘要】** IgA 肾病是指肾小球系膜区以 IgA 或 IgA 沉积为主的一种原发性肾小球疾病。系膜区沉积的 IgA 主要为多聚体 IgA1, 多聚体 IgA1 与抗聚糖抗体形成免疫复合物进而激活补体系统。补体系统在 IgA 肾病发病机制中主要涉及替代途径和凝集素途径, 发挥重要作用。替代途径产物 H 因子、因子 B 及凝集素途径产物甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)、纤维胶凝蛋白 Ficolin、甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶等参与形成系膜区免疫沉积物, 它们在疾病作用尚未阐明。通过抑制补体激活以治疗 IgA 肾病具有一定潜力, 目前已经开展了一系列相关的临床试验。本文就近年来有关补体活化在 IgA 肾病的进展进行综述。

**【关键词】** IgA 肾病; 补体异常; 补体抑制剂; 临床试验; 反义

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)06—0780—04

**Research progress of complement abnormalities in IgA nephropathy.** CHEN Hui-ping, XU Yong-zhi, LIANG Dong. Institute of Nephrology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** IgA nephropathy is a primary glomerular disease characterized by IgA or IgA deposition in the glomerular Mesangial region. IgA deposited in the mesangial area is mainly composed of the polymer IgA1, polymeric IgA1 and antiglycan antibody form an immune complex to activate the complement system. Complement system mainly involves alternative pathway and lectin pathway in the pathogenesis of IgA nephropathy and plays an important role. The alternative pathway products of factor H, factor B and lectin pathway products of mannose-binding lectin (mannose-binding lectin, MBL), fibrinogen ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease are involved in the formation of mesangial immune deposits, but their role in the disease has not been elucidated. It has potential to treat IgA nephropathy by inhibiting complement activation, and a series of clinical trials have been carried out. This article reviews the progress of complement activation in IgA nephropathy in recent years.

**【Key words】** IgA nephropathy; Complement abnormality; Complement inhibitor; Clinical trial; Antisense

基金项目: 广东省湛江市财政资金科技专项竞争性分配项目(编号: 2016A307)

通讯作者: 许勇芝, 主任医师, E-mail: lxyzhi@126.com

\*\*\*\*\*

- [21] SEEMA K, JOBAYER H, THOMAS I, et al. Roux en-Y gastric bypass surgery in youth with severe obesity: 1-year longitudinal changes in Spexin [J]. Surg Obes Relat Dis, 2018, 14(10): 1537-1543.
- [22] BITARAFAN V, ESTEGHAMATI A, AZAM K, et al. Comparing serum concentration of Spexin among patients with metabolic syndrome, healthy overweight/obese, and normal-weight individuals [J]. Med J Islam Repub Iran, 2019, 33: 93.
- [23] HODGES SK, TEAGUE AM, DASARI PS, et al. Effect of obesity and type 2 diabetes, and glucose ingestion on circulating Spexin concentration in adolescents [J]. Pediatric Diabetes, 2018, 19(2): 212-216.
- [24] LI S, LIU Q, XIAO L, et al. Molecular cloning and functional characterization of Spexin in orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*) [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2016, 196-197: 85-91.
- [25] WU H, LIN F, CHEN H, et al. Ya-fish (*Schizothorax prenanti*) Spexin: identification, tissue distribution and mRNA expression responses to periprandial and fasting [J]. Fish Physiol Biochem, 2016, 42(1): 39-49.
- [26] WANG S, WANG B, CHEN S. Spexin in the half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*): molecular cloning, expression profiles, and physiological effects [J]. Fish Physiol Biochem, 2018, 44(3): 829-839.
- [27] DENG SP, CHEN HP, ZHAI Y, et al. Molecular cloning, characterization and expression analysis of Spexin in spotted scat (*Scatophagus argus*) [J]. Gen Comp Endocrinol, 2018, 266: 60-66.
- [28] ZHENG B, LI S, LIU Y, et al. Spexin suppress food intake in Zebrafish: Evidence from gene knockout study [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 14643.
- [29] GE J, WALEWSKI J, ANGLADE D, et al. Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional Leptin signaling: roles of NFκB and SREBP-1C and the effects of Spexin [J]. Semin Liver Dis, 2016, 36(4): 360-372.
- [30] CHAVEZ-TALAVERA O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2017, 152: 1679 e3-1694 e3.
- [31] LIN CY, ZHAO L, HUANG T, et al. Spexin acts as novel regulator for bile acid synthesis [J]. Front Physiol, 2018, 9: 378.
- [32] KOLODZIEJSKI PA, PRUSZYNSKA-OSZMALEK E, MICKER M, et al. Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(10): 1228-1236.
- [33] 包利文, 武革. 利拉鲁肽治疗肥胖研究进展[J]. 海南医学, 2016, 27(9): 1474-1477.

(收稿日期: 2019-09-24)

IgA 肾病(immunoglobulin A nephropathy)在 1968 年首次报道,是全世界最常见的原发性肾小球肾炎类型,占原发性肾小球肾炎的 45.3%<sup>[1]</sup>。IgA 肾病作为一种良性疾病是过去的普遍认识,但越来越多长期随访研究表明 IgA 肾病预后差,大约 40% 的 IgA 肾病患者在发病 20 年后进入终末期肾病<sup>[2]</sup>(end-stage renal disease, ESRD)。目前 IgA 肾病最广泛接受的发病机制是多重打击学说,该学说提示补体激活贯穿于 IgA 肾病发生发展的全过程。且近年来全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)发现 IgA 肾病的易感基因位于补体活化的调控区域<sup>[3]</sup>。补体系统在 IgAN 的作用逐渐引起了人们的重视,是目前研究的热点。

### 1 补体在 IgAN 致病机制中的作用

补体由广泛存在于血清、组织液和细胞膜表面的蛋白质组成,参与破坏或清除病原微生物,但过度激活也会作用于机体自身导致疾病发生,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。已知的补体激活途径包括补体经典途径、补体替代途径和补体凝集素途径。

目前尚无证据表明 IgA 肾病存在补体经典途径的活化,且已经有体外研究表明 IgA 肾病不能激活经典补体途径<sup>[4]</sup>。C1q 沉积作为经典途径激活的证据, RIT-SUKO 等<sup>[5]</sup>发现 IgA 肾病 C1q 沉积率为 2%~17%, C1q 沉积可能仅作为一种非特异性染色,而不是 IgA 肾病经典途径激活始动标记物。目前国际 IgA 肾病网络协助组和肾脏病理学会组成工作组认为, IgA 肾病患者肾组织出现明显 C1q 时,需考虑狼疮肾炎<sup>[6]</sup>。综上所述,本文主要针对替代途径和凝集素途径进行探索。

1.1 替代途径 替代途径是 IgA 肾病中最常见的补体活化途径。ONDA 等<sup>[7]</sup>研究发现超过 90% 的 IgA 肾病患者肾组织中存在 C3 沉积, 30%~90% 存在补体因子 H (complement factor H, CFH)、IgA、C3 共同沉积,且 IgAN 患者循环中也存在显著升高的 B 因子、P 因子。CFH 是存在于血浆中的一种蛋白质,是补体 C3 活化重要的负性调节因子。MIYAZAKI 等<sup>[8]</sup>最早证实了 IgA 肾病患者肾小球中存在 CFH 沉积。补体 H 因子相关蛋白(complement factor H proteins, CFHRs, 包括 CFHR-1、CFHR-2、CFHR-3、CFHR-4 和 CFHR-5)与 CFH 在序列上高度同源<sup>[9]</sup>。目前认为 CFHR 可能与 CFH 竞争 C3b 相同结合位点,且 CFHR1、CFHR2 和 CFHR5 是 CFH 的竞争性拮抗剂<sup>[10]</sup>。有研究发现 1 号染色体 1q32 的 CFH 基因位点与 IgA 肾病易感性显著相关,并针对 20 612 个个体进行荟萃分析证实 CFHR1 和 CFHR3 缺失变异具有遗传保护性,单个等位基因遗传缺失将疾病风险降低了 26% (优势比=0.74),而两个等位基因遗传缺失将疾病风险降低了 45% (优势比=0.55)<sup>[11]</sup>。MEDJERAL-THOMAS 等<sup>[12]</sup>最早报道了 IgA 肾病中循环 CFHR-5 水平升高。ZHU 等<sup>[13]</sup>对 1 126 例

IgA 肾病患者及 153 名健康人进行比较,发现较高循环 CFHR-5 水平与较低估计肾小球滤过率、高血压以及严重 Oxford-T 和 Oxford-C 评分相关,并证明循环 CFHR-5 水平是 IgAN 进展独立危险因素。B 因子是替代途径激活和扩增基本蛋白酶。B 因子异常可能使替代途径“扩大化”引起自体攻击,造成自身组织损伤而导致自身免疫性疾病。翟亚玲等<sup>[14]</sup>发现补体 B 因子基因 rs117314762 位点与 IgA 肾病发病的遗传易感性相关,但并没有证实 B 因子可作为预后的危险因素。

1.2 凝集素途径 甘露糖结合凝集素(MBL)是凝集素途径的启动因子,是一种存在于人体血清中的糖蛋白。ROOS 等<sup>[15]</sup>最早证明了 IgA 能够通过结合 MBL 活化凝集素途径,25% 的 IgA 肾病中存在 MBL 沉积,且 MBL 肾小球沉积与系膜增生、毛细血管外增殖、肾小球硬化等更严重的组织学损伤相关<sup>[16]</sup>。随着遗传学和分子生物学逐步深入研究, GORGI 等<sup>[17]</sup>认为 MBL 多态性能调节 IgA 肾病患者中的 IgA 聚集。早期研究证明循环 MBL 水平主要受 MBL2 基因第 1 外显子、启动子区域和 5'-非翻译区变异的影响<sup>[18]</sup>;最近 SHI 等<sup>[19]</sup>进一步证实启动子区域的单核苷酸多态性(SNP)能有效地影响进展型 IgA 肾病患者 MBL 的含量。OUYANG 等<sup>[20]</sup>研究发现 MBL-2 中的 rs1800450 与 ESRD 以及血清 MBL 水平的增加相关,并证实了 MBL 缺乏的 IgA 肾病患者疾病进展风险增加,并报道了包含 rs1800450-AA 的单倍型显著增加 IgA 肾病患者 ESRD 风险。但 IgA 肾病与 MBL 变异之间的关联并没有在非中国人队列中得到证实。PIRULLI 等<sup>[21]</sup>对 160 例 IgA 肾病患者研究发现 MBL 多态性似乎与意大利患者 IgA 肾病的易感性和严重程度无关。这是否与 IgAN 的种族差异有关值得进一步探索。

与 MBL 相似, Ficolin 也可引起补体活化。早有报道 Ficolin-2 (L-ficolin)可能参与 IgA 介导的肾病并激活补体,且肾脏 Ficolin-2 沉积阳性 IgAN 患者有更严重的组织学损害<sup>[17]</sup>。据报道 L-ficolin 功能活性受基因 FCN2 的影响<sup>[22]</sup>,但在对 FCN2 中 rs7851696 位点研究中没有发现该位点变异与临床病理指标之间有任何显著关联<sup>[23]</sup>。

### 2 IgAN 相关补体抑制剂

补体系统异常活化及其产物是介导肾脏免疫炎症的关键因素,补体异常活化及其产生的过敏毒素是研究的热点,是疾病防治的新方向。付金容等<sup>[24]</sup>发现在心肌的缺血再灌注中,补体 1 抑制剂可抑制补体关键蛋白 C3 的合成,调节缺血心肌炎性反应,从而保护缺血心肌。而对于 IgA 肾病,目前也建立了多种在补体活化的各个位点进行抑制性阻断的临床试验。

2.1 抗 C5 单克隆抗体 Eculizumab Eculizumab 是一种选择性地抑制 C5 的重组单克隆抗体,能防止

C5a 释放和膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)形成。目前 Eculizumab 已被批准用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿和非典型溶血性尿毒症综合征。有 3 例 IgA 肾病患者在接受其他免疫抑制治疗效果欠佳后采取了 Eculizumab。ROSENBLAD 等<sup>[25]</sup>及 RING 等<sup>[26]</sup>均发现使用 Eculizumab 后肾功能有短暂改善。但由于 Eculizumab 前均使用了其他免疫抑制剂治疗,肾功能改善是否归因于 Eculizumab 尚不明确,不能排除使用 Eculizumab 时之前大量治疗恰好正起作用。HERZOG 等<sup>[27]</sup>中使用 Eculizumab 治疗同种异体移植是失败的。虽然目前对 Eculizumab 适应证、剂量、监测和最佳时间方面均没定论,但可认为使用 Eculizumab 与暂时性肾功能和蛋白尿稳定以及停药后疾病进展有关。

**2.2 C5 受体抑制剂 Avacopan** Avacopan 是一种选择性 C5a 受体抑制剂,通过与 C5a 受体结合以对抗补体依赖性炎症的小分子。相对 Eculizumab, Avacopan 不影响 C5b 和 MAC 形成,而 C5b-9 对脑膜炎奈瑟菌等病原菌有防御作用<sup>[28]</sup>。目前已经有两项 Avacopan 治疗活动性 ANCA 相关血管炎(AAV)的 2 期临床试验,发现 Avacopan 与大剂量皮质激素具有类似的疗效,且没有检测到特定的不良反应。对此 JAYNE 等<sup>[29]</sup>认为 Avacopan 可能是糖皮质激素的有效替代品。ZHANG 等<sup>[30]</sup>认为抑制 C3 和 C5 受体可能是治疗 IgA 肾病有潜力的干预措施,研究发现 IgA 肾病小鼠实验模型与正常小鼠相比,缺乏 C3 和 C5 受体的小鼠有较少蛋白尿、系膜 IgA 沉积、系膜基质扩张和细胞增生。目前一项 II 期临床研究正在进行,旨在对接受最大剂量 RAAS 阻断剂的 IgA 肾病患者给予 Avacopan,探讨减少蛋白尿的安全性、耐受性和有效性(NCT02384317)。

**2.3 C3 抑制剂 Compstatin** Compstatin 作为一种环肽于 1996 年首次发现,通过结合 C3 和干扰转化酶形成和裂解 C3 来抑制补体激活<sup>[31]</sup>,已经有体外和体内实验证明 Compstatin 类似物是安全有效的<sup>[32-33]</sup>。APL-2 是 Compstatin 的聚乙二醇衍生物。目前有一项 2 期临床研究研究 APL-2 治疗 IgA 肾病、狼疮性肾炎、原发性膜性肾病或 C3 肾小球疾病患者的效果(NCT03453619)。

**2.4 抗 MASP-2 的单克隆抗体 OMS721** 甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2 (MASP-2)是凝集素途径关键成分,靶向 MASP-2 可以减少肾小球凝集素途径的激活。OMS721 是一种抗 MASP-2 的单克隆抗体。目前有一项 III 期安慰剂对照双盲随机研究正在招募中,旨在评估 OMS721 在超过 1 g/d 蛋白尿的 IgA 肾病患者中的安全性和有效性(NCT03608033)。

**2.5 因子 B 抑制剂:LNP023** IgA 肾病患者的血

清因子 B 水平升高可能与 B 细胞激活和黏膜免疫有关。目前有一项 II a/II b 期临床试验正在分析,针对的是口服小分子可逆因子 B 抑制剂 LNP023 治疗 IgA 肾病 90 d 所引起蛋白尿减少(NCT03373461)。

**2.6 反义抑制剂** 反义技术主要是通过干扰基因的解旋、复制、转录,mRNA 的剪接加工、输出和翻译等各个环节以调节细胞的生长、分化。第一种反义药物 Vitravene 在 1998 年获批用于治疗巨细胞病毒视网膜炎的艾滋病患者。目前已经进行了许多反义药物相关的临床试验,包括用于治疗癌症、病毒感染、自身免疫性疾病和过敏性哮喘等<sup>[34-35]</sup>。有研究表明因子 B 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)能引起肝脏 mRNA 和血浆因子 B 显著降低<sup>[36]</sup>。有一项尚未开始招募的 II 期临床试验,旨在评价补体因子 B mRNA 反义抑制剂 Ionis-Fb-LRx 的有效性和安全性,并评价 Ionis-Fb-LRx 对 IgA 肾病患者血浆因子 B 水平影响(NCT04014335)。RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是指在进化过程中高度保守的、由双链 RNA 诱发的、同源 mRNA 高效特异性降解现象,具有特异性剔除或关闭特定基因表达的功能。Cemdisiram (ALN-CC5)作为一种合成 RNAi,可以抑制肝脏 C5 产生。目前一项 II 期双盲随机安慰剂对照试验正在招募中,主要是评估 Cemdisiram 对蛋白尿>1 g/d 的 IgA 肾病患者的安全性和有效性(NCT03841448)。

**2.7 中医药** 中医治疗对 IgA 肾病是有效的。我国拥有丰富中药资源,目前已知多种天然药物具有抗补体活性,其中包括多糖、黄酮、甾体和萜类物质等,低成本、可被直接吸收消化的优点使其具有良好前景。张洁等<sup>[37]</sup>已经测定了雷公藤中雷公藤内酯醇对补体成分 C1q、C3 的抑制作用。但中药活性成分复杂,分离纯化和药理作用机制研究还存在巨大挑战,目前尚有许多问题需要解决。

### 3 结语

目前补体异常在 IgA 肾病发病机制方面取得了进展,也证实了替代途径及凝集素途径的参与及补体成分发挥重要作用,因此补体水平靶向治疗成为了迫切需求,然而各补体抑制剂的有效性及其安全性在各临床试验中尚未得到证实,有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] CHEN TY, LI X, LI YX, et al. Prediction and risk stratification of kidney outcomes in IgA nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 2019, 74(3): 300-309.
- [2] ROSANNA C. Clinical and histology or progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients [J]. J Nephrol, 2017, 30(3): 339-346.
- [3] GHARAVI AG, KIRYLUK K, CHOI M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy [J]. Nature Genetics, 2011, 43(4): 321-327.

- [4] MAILLARD N, WYATT RJ, JULIAN BA, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(7): 1503-1512.
- [5] RITSUKO K, HIROSHI N, KOSUKE M, et al. Comprehensive evaluation of the significance of immunofluorescent findings on clinicopathological features in IgA nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 23(2): 169-181.
- [6] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, ROBERTS IAN SD, COOK HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 546-556.
- [7] ONDA K, OHI H, TAMANO M, et al. Hypercomplementemia in adult patients with IgA nephropathy [J]. *J Clin Lab Anal*, 2007, 21(2): 77-84.
- [8] MIYAZAKI R, KURODA M, AKIYAMA T, et al. Glomerular deposition and serum levels of complement control proteins in patients with IgA nephropathy [J]. *Clin Nephrol*, 1984, 21(6): 335-340.
- [9] JÓZSI M, TORTAJADA A, UZONYI B, et al. Factor H-related proteins determine complement-activating surfaces [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(6): 374-384.
- [10] FRITSCHKE LG, PANDEY MK, KEILHAUER CN, et al. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(23): 4694-4704.
- [11] KIRYLUK K, LI YF, SCOLARI F, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(11): 1187-1196.
- [12] MEDJERAL-THOMAS NR, LOMAX-BROWNE HJ, BECKWITH H, et al. Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(4): 942-952.
- [13] ZHU L, GUO WY, SHI SF, et al. Circulating complement factor H-related protein 5 levels contribute to development and progression of IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1): 150.
- [14] 翟亚玲, 朱厉, 张宏, 等. 补体B因子基因遗传多态性与IgA肾病发病和预后的关联性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(7): 487-492.
- [15] ROOS A, BOUWMAN LH, FABER-KROL MC, et al. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway [J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2861-2868.
- [16] ROOS A. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(6): 1724-1734.
- [17] GORGI Y, HBIBI I, SFAR I, et al. Role of genetic polymorphisms in factor H and MBL genes in Tunisian patients with immunoglobulin A nephropathy [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2010, 3 (default): 27-32.
- [18] MADSEN HO, GARRED P, THIEL S, et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal level of mannan-binding protein [J]. *J Immunol*, 1995, 155(6): 3013-3020.
- [19] SHI B, WANG L, MOU S, et al. Identification of mannan-binding lectin as a mechanism in progressive immunoglobulin A nephropathy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1889-1899.
- [20] OUYANG Y, ZHU L, SHI MM, et al. A rare genetic defect of MBL2 increased the risk for progression of IgA nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 537.
- [21] PIRULLI D, BONIOTTO M, VATTA L, et al. Polymorphisms in the promoter region and at codon 54 of the MBL2 gene are not associated with IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(4): 759-764.
- [22] HANSEN BE, GARRED P, MADSEN HO, et al. The impact of FCN2 polymorphisms and haplotypes on the Ficolin-2 serum levels [J]. *Scand J Immunol*, 2007, 65(4): 383-392.
- [23] OUYANG Y, ZHU L, SHI M, et al. A rare genetic defect of MBL2 increased the risk for progression of IgA nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 537.
- [24] 付金容, 林国生, 黎明江, 等. 补体C1抑制剂对缺血心肌补体C3合成及炎性反应的影响[J]. *海南医学*, 2013, 24(21): 3125-3127.
- [25] 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.
- [26] RING T, PEDERSEN BB, SALKUS G, et al. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum? [J]. 2015, 8(5): 489-491.
- [27] HERZOG AL, 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.
- [28] FIGUEROA JE, DENSEN P. Infectious diseases associated with complement deficiencies [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1991, 4(3): 359-395.
- [29] JAYNE DAVID RW, BRUCHFELD ANNETTE N, HARPER L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2756-2767.
- [30] 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.
- [31] SAHU A, KAY BK, LAMBRIS JD. Inhibition of human complement by a C3-binding peptide isolated from a phage-displayed random peptide library [J]. *J Immunol*, 1996, 157(2): 884-891.
- [32] RICKLIN D, LAMBRIS JD. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 632: 273-292.
- [33] QU H, RICKLIN D, LAMBRIS JD. Recent developments in low molecular weight complement inhibitors [J]. *Mol Immunol*, 2009, 47(2-3): 185-195.
- [34] KURRECK J. Antisense technologies [J]. *Febs Journal*, 2003, 270(8): 1628-1644.
- [35] WAGNER RW, FLANAGAN WM. Antisense technology and prospects for therapy of viral infections and cancer [J]. *Mol Med Today*, 1997, 3(1): 31-38.
- [36] GROSSMAN TR, HETRICK LA, JOHNSON RB, et al. Inhibition of the alternative complement pathway by antisense oligonucleotides targeting complement factor B improves lupus nephritis in mice [J]. *Immunobiology*, 2016, 221(6): 701-708.
- [37] 张洁, 杨长青. 具有补体系统抑制作用的中药活性成分研究进展 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(13): 23-26.

(收稿日期: 2019-10-25)