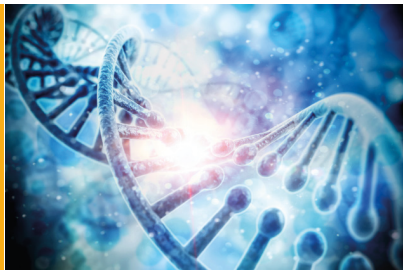
生命科学与新药探索
LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY



# 依库珠单抗靶向治疗难治性肾小球硬化合并血管炎：从机制验证到临床转化的单中心案例

吴兴华[1]，黄文洁[2*]

（1. 江苏省无锡市新吴区新瑞医院药学部，江苏 无锡 214000；2. 江苏省无锡市新吴区新瑞医院肾脏科，江苏 无锡 214000）

**[ 摘要 ]** 本病例报道依库珠单抗治疗难治性局灶性节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）合并嗜酸性肉芽肿性血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）的疗效。某中年男性患者确诊肾病综合征，数年后进展为 FSGS，经传统免疫抑制方案（激素、钙调磷酸酶抑制剂、利妥昔单抗等）治疗仍持续大量蛋白尿（24 小时尿蛋白＞10.00 g）。基于患者补体终末通路强效活化证据[末端补体复合物（terminal complement complex，C5b-9）为 317.56 ng·mL$^{-1}$，超上限 30%]及肾小球内皮损伤特征，采用依库珠单抗靶向阻断 C5 裂解（阻断经典、凝集素、旁路 3 条途径的共同终末步骤）：诱导期每周 900 mg，持续 4 周；维持期每 2 周 900 mg，持续 2 周（基于患者情况，实际给药间隔略有波动，但总剂量累计 8 100 mg），联合小剂量泼尼松（20 mg·d$^{-1}$）控制辅助性 T 细胞 2（T helper cell 2，Th2）炎症。患者治疗 4 周后 24 小时尿蛋白下降 83.65%（16.27 g 降至 2.66 g），血肌酐恢复正常（166 μmol·L$^{-1}$ 降至 80 μmol·L$^{-1}$），估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）提升 139.66%[41.1 mL·min$^{-1}$·（1.73 m$^2$）$^{-1}$ 升至 98.5 mL·min$^{-1}$·（1.73 m$^2$）$^{-1}$]，补体活化标志物及炎症因子显著下降。结果表明，采用依库珠单抗靶向阻断补体 C5，可有效逆转 FSGS 相关肾损伤，为传统治疗无效者提供新的治疗方向。抗凝、感染预防及肾脏保护药物贯穿治疗全程实现多重风险管理，为复杂肾病多维度管理提供参考。

**[ 关键词 ]** 局灶节段性肾小球硬化；嗜酸性肉芽肿性血管炎；依库珠单抗；补体终末通路

**[ 中图分类号 ]** R969.4；R692；R543　　**[ 文献标志码 ]** A　　**[ 文章编号 ]** 1001-5094（2026）01-0008-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202503110101

# Eculizumab-Targeted Therapy for Refractory Glomerulosclerosis Complicated with Vasculitis: A Single-Center Case from Mechanism Validation to Clinical Translation

WU Xinghua[1], HUANG Wenjie[2]

*( 1. Department of Pharmacy, Xinrui Hospital, Xinwu District, Wuxi City, Jiangsu Province, Wuxi 214000, China; 2. Department of Nephrology, Xinrui Hospital, Xinwu District, Wuxi City, Jiangsu Province, Wuxi 214000, China )*

**[Abstract]** This case report details the efficacy of eculizumab in treating refractory focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) complicated by eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). A middle-aged male presented with nephrotic syndrome, which progressed to FSGS several years later. Despite conventional immunosuppressive regimens (including corticosteroids, calcineurin inhibitors, and rituximab), persistent massive proteinuria (24-hour urine protein > 10.00 g) remained. Based on robust evidence of terminal complement pathway activation (C5b-9 level: 317.56 ng·mL$^{-1}$, exceeding the upper limit by 30%) and features of glomerular endothelial injury, the patient received targeted therapy with eculizumab to block C5 cleavage (inhibiting the common terminal step of the classical, lectin, and alternative pathways). The dosing regimen comprised: an induction phase (900 mg weekly for 4 weeks) followed by a maintenance phase (900 mg every 2 weeks for 2 weeks; with slight variations in intervals based on clinical status; cumulative dose: 8 100 mg), combined with low-dose prednisone (20 mg·d$^{-1}$) to control T helper cell 2 (Th2)-driven inflammation. After 4 weeks of treatment, the patient achieved an 83.65% reduction in 24-hour urine protein (from 16.27 g to 2.66 g), normalization of serum creatinine (decreased from 166 μmol·L$^{-1}$ to 80 μmol·L$^{-1}$), and a 139.66% increase in estimated glomerular filtration rate [eGFR, from 41.1 mL·min$^{-1}$·(1.73 m$^2$)$^{-1}$ to 98.5 mL·min$^{-1}$·(1.73 m$^2$)$^{-1}$]. Complement activation markers and inflammatory cytokines were significantly reduced. The results indicate that targeted blockade of complement C5 with eculizumab can effectively reverse FSGS-associated renal injury, offering a new therapeutic direction for patients who are refractory to conventional treatment. Comprehensive risk management, including anticoagulation, infection prophylaxis, and renal protective medications, was implemented throughout the treatment course,

**接受日期：** 2025-06-30

**基金项目：** 无锡市新吴区新瑞医院2024年度院级科研一般项目（No. 2024YJYB005）

***通信作者：** 黄文洁，住院医师　　**研究方向：** 免疫在肾脏病中的作用机制研究　　**E-mail：** huangwenjiea@163.com

providing valuable insights for multidimensional management of complex nephropathy.

**[Key words]** focal segmental glomerulosclerosis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; eculizumab; terminal complement pathway

局灶性节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）以肾小球局灶硬化及肾病综合征为特征，涉及遗传、免疫等多因素致病机制。嗜酸性肉芽肿性血管炎（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis，EGPA）作为抗中性粒细胞胞浆抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody，ANCA）相关性小血管炎，其典型表现为嗜酸细胞增多、哮喘及肾肺损害，传统免疫抑制治疗常遇耐药挑战[1]。近年研究发现，补体旁路途径异常激活是二者进展的核心机制：攻膜复合物（membrane-attack complex，MAC）通过损伤肾小球内皮细胞加速硬化进程[2]。这一发现为靶向补体治疗提供理论依据。本案例首次报道依库珠单抗（补体C5抑制剂）在难治性FSGS合并EGPA患者中的应用。经传统治疗无效后，改用该生物制剂实现显著临床缓解，体现其对补体通路的精准阻断效果。该案例揭示了补体抑制剂在复杂性肾小球疾病中的治疗潜力，为传统治疗方法无效的患者提供了新治疗思路，提示基于发病机制选择生物制剂的重要性，对临床决策具有重要启示价值。

## 1 病例简介

### 1.1 基本情况

主诉：男，52岁，因“双下肢水肿6年余，加重1年”入院。

既往史：患2型糖尿病4年，糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）7.2%、促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）8.4 mIU·L$^{-1}$、乙肝恢复期[乙型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen，HBsAg）阴性、乙型肝炎病毒核心抗体（HBV core antibody，HBcAb）阳性]。

### 1.2 诊断与治疗历程

6余年前，患者无明显诱因出现双下肢凹陷性水肿，休息后无缓解，伴颜面及眼睑轻度水肿。2018年11月10日至安徽省芜湖市某医院就诊，检查结果显示肌酐66 μmol·L$^{-1}$、尿蛋白3+、24小时尿蛋白5.80 g、血浆白蛋白17 g·L$^{-1}$，肾穿刺病理活检提示肾小球轻微病变，倾向微小病变性肾小球病（minimal change disease，MCD），不排除“代谢综合征相关肾病”，予利尿、降脂、降尿蛋白等对症支持治疗后出院。2018年11月至2024年8月，患者水肿情况反复，多次就诊于安徽省芜湖市某医院及江苏省南京市某医院，先后进行过多种治疗方案：激素、激素+环孢素、激素+环磷酰胺、激素+他克莫司、3次利妥昔单抗，效果均不明显，尿蛋白一直未达到临床转阴。具体治疗方案及效果如下，2018年11月至2019年5月使用泼尼松片[津药药业股份有限公司，国药准字H20203398，规格为10 mg，初始剂量为1 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$，清晨60 mg（依据体重）顿服，8周后病情稳定，逐渐减量至30 mg（依据体重），晨起顿服维持]，24小时尿蛋白未缓解（5.21 g增至6.82 g）。2019年6月至2020年2月联合环孢素软胶囊（杭州中美华东制药有限公司，国药准字H10960122，规格为25 mg，具体用量视患者病情而定，血药谷浓度需维持150~200 ng·mL$^{-1}$），24小时尿蛋白短暂下降至3.52 g后反弹。2020年3月至2021年8月切换为他克莫司胶囊（杭州中美华东制药有限公司，国药准字H20094027，规格为0.5 mg，具体用量视患者病情而定，血药浓度维持5~8 ng·mL$^{-1}$），联合注射用甲泼尼龙琥珀酸钠（瀚晖制药有限公司，国药准字H20237172，规格为40 mg，用法用量为30 mg·kg$^{-1}$静脉输注，冲击治疗为500 mg·d$^{-1}$，连续使用3 d），24小时尿蛋白仍大于8 g。2021年9月至2024年8月，先后接受利妥昔单抗（上海罗氏制药有限公司，国药准字SJ20160030，规格为100 mg，每次剂量按体表面积×375 mg·m$^{-2}$给药，共给药3次，累积剂量1 800 mg）、环磷酰胺（Baxter Oncology GmbH，国药准字HJ20160467，规格为200 mg，冲击治疗20~40 mg·kg$^{-1}$，累积剂量6 800 mg），24小时尿蛋白持续大于10 g。

2024年9月9日至江苏省无锡市新吴区新瑞医院就诊，查尿常规，蛋白质阳性（4+）、葡萄糖阳性（3+）、潜血阳性（2+）、红细胞（镜检）16~20个/HP、白细胞（镜检）3~5个/HP、白细胞计数36.7 /μL、酵母样菌阳性（+）、细菌216 /μL，24小时尿蛋白定量16.27 g；肾功能检测，尿素10.2 mmol·L$^{-1}$、肌酐166 μmol·L$^{-1}$、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）41.1 mL·min$^{-1}$·（1.73 m$^2$）$^{-1}$；评估无肾活检禁忌证，于2024年9月9日行重复肾活检，病理结果回报：局灶节段性肾小球硬化（非特指型），合并肾小管间质性肾炎。因入院查嗜酸性粒细胞1.78×10$^9$/L、免疫球蛋白E（immunoglobulin E，IgE）7 290 IU·mL$^{-1}$及糖类抗原125（cancer antigen 125，CA125）均异常升高，查粪便寄生虫阴性。正电子发射计算机体层显像仪（positron emission tomography and computed tomography，PET/CT）显示，①左侧腮腺区

小结节，代谢增高；双侧颌下、颈部多发淋巴结代谢增高；右侧腹股沟一淋巴结代谢增高较明显；必要时活检明确性质。②双侧胸腔中存在大量积液，双肺局部膨胀不全，双肺斑片条索灶伴双肺下叶内局部代谢稍高，首先考虑炎性可能。ANCA 阴性，未检出致病菌，白细胞介素-5（interleukin 5，IL-5）59.9 pg·mL$^{-1}$，IL-6 为 55.3 pg·mL$^{-1}$，IL-8 为 36.9 pg·mL$^{-1}$，外送 C5b-9 为 317.559 ng·mL$^{-1}$，高出正常参考范围，建议进一步进行人基因型全外显子测序检查（患者及家属不同意此项检查）。患者临床诊断如下，①肾病综合征伴 FSGS（非特指型）；②嗜酸性肉芽肿性血管炎；③慢性肾脏病，2 期；④2 型糖尿病；⑤甲状腺功能减退症；⑥乙肝恢复期。考虑患者有细胞免疫及补体激活，科室讨论决定采取抗 C5 单抗药品依库珠单抗进行治疗，2024 年 9 月 19 日首次给予静脉输注 900 mg 依库珠单抗（Alexion Pharma International Operations Limited Alexion Athlone Manufacturing Facility，国药准字 SJ20180023，规格为 300 mg），同步开始口服泼尼松片（20 mg·d$^{-1}$）抗炎治疗，并补充人血白蛋白（广东双林生物制药有限公司，国药准字 S10970069，规格为 50 mL∶10 g/瓶，连续 3 d 静脉滴注 10 g），以及使用依诺肝素钠注射液（杭州九源基因工程有限公司，国药准字 H20064066，规格为 0.4 mL∶4 000 AxaIU，每日皮下注射 0.4 mL，持续至出院后 1 周）预防性抗凝，同时予以控制血糖、抗感染及补充甲状腺素等对症治疗。2024 年 9 月 20 日至本院肾脏科住院，完善细胞因子全套检查，IL-6 15.78 pg·mL$^{-1}$，余正常；24 小时尿蛋白 26.09 g、白蛋白 11 g·L$^{-1}$、血肌酐 180 μmol·L$^{-1}$，排除禁忌于 2024 年 9 月 26 日行依库珠单抗 900 mg（累计 1 800 mg）。2024 年 10 月 13 日本院肾脏科住院治疗，24 小时尿蛋白 5.47～8.56 g、白蛋白 14 g·L$^{-1}$、肌酐 83 μmol·L$^{-1}$。考虑依库珠单抗治疗有效，排除禁忌后于 2024 年 10 月 15 日、2024 年 10 月 22 日、2024 年 10 月 29 日、2024 年 11 月 12 日、2024 年 11 月 27 日、2024 年 12 月 17 日、2025 年 1 月 17 日依库珠单抗 900 mg（累积量 8 100 mg），截至末次随访（2025 年 1 月 17 日），患者口服泼尼松片（津药药业股份有限公司，国药准字 H20203398，规格为 10 mg，用法用量为清晨顿服 20 mg·d$^{-1}$）抗炎，辅以护胃、预防骨质疏松等药物治疗，使用依诺肝素钠注射液抗凝，口服非奈利酮片（Bayer AG，国药准字 HJ20220057，规格为 10 mg，用法用量为 10 mg·d$^{-1}$），与依库珠单抗协同减少尿蛋白，延缓慢性肾脏病进展。因尿路感染予停用之前所用的恩格列净片（Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG，国药准字 HJ20170351，规格为 10 mg），使用复方磺胺甲噁唑片（天津力生制药股份有限公司，国药准字 H12020938，规格为 480 mg，用法用量为每 2 d 口服 960 mg）预防感染，使用恩替卡韦分散片（正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字 H20100019，规格为 0.5 mg，用法用量为每 2 d 口服 0.5 mg）抗乙肝病毒。

## 2 病情及用药分析

### 2.1 病情诊断依据

根据 2022 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟（American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology，ACR/EULAR）标准[3]，患者符合 EGPA 分类诊断（总分 7 分）：①核心特征，外周血嗜酸粒细胞＞1×10$^9$ /L（5 分）及肾组织嗜酸浸润（2 分）；②支持特征，IgE＞2 500 IU·mL$^{-1}$ 及 CA125 升高（已排除消化肿瘤）。PET/CT 排除感染/肿瘤/大血管炎症等疾病，需考虑非哮喘型 EGPA 的可能（约 10% 无哮喘史）。本病例符合非哮喘 EGPA 诊断，需鉴别诊断排除以下情况，①高嗜酸粒细胞综合征（hypereosinophilic syndrome，HES），本例患者 IL-5 显著升高（59.9 pg·mL$^{-1}$）不符合 HES 特征；②肿瘤/淋巴增殖性疾病，患者 PET/CT 显示淋巴结代谢增高，但缺乏病理依据；③寄生虫感染，本例患者粪检测阴性且无疫区接触史。综合评估为“非哮喘型 EGPA 高度疑似”。

患者初期治疗先后给予激素、激素+环孢素、激素+环磷酰胺、激素+他克莫司、利妥昔单抗等多次治疗无效后，符合改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，KDIGO）提出的难治性 FSGS 定义（对多种免疫抑制剂无应答且 GFR 下降大于 40%）[4]。患者最终接受依库珠单抗治疗（用药前接种脑膜炎球菌疫苗），具体过程见图 1。

### 2.2 依库珠单抗的作用机制及用药治疗分析

依库珠单抗通过靶向抑制补体成分 C5 裂解（阻断 C5a/C5b 生成），阻遏 MAC 沉积，从而减轻补体旁路活化介导的足细胞损伤及肾小球硬化。该病例基于患者补体活化特征 C3 降低、C5b-9 显著升高至 317.56 ng·mL$^{-1}$ 及肾内皮损伤表型（24 小时蛋白尿＞10.00 g），借鉴非典型溶血尿毒综合征（atypical hemolytic uremic syndrome，aHUS）治疗指南制定强化方案：诱导期剂量为每周 900 mg，持续 4 周；维持期每 2 周给药 900 mg（基于患者情况，实际累计至 8 100 mg）。治疗达标标志为 C5b-9 小于 72 ng·mL$^{-1}$，实现完全补体抑制[2,5]。治疗前已签署超说明书用药知情同意书，并获本院伦理委员

会批准（伦理批号 25030705）。全过程符合《中国超说明书用药管理指南（2021）》推荐意见及要点解读[6]要求，包括风险评估、疫苗预处理及多学科会诊支持。




MCD：倾向微小病变性肾小球病；FSGS-NOS：局灶节段性肾小球硬化-非特指型；IL-5：白细胞介素-5；EGPA：嗜酸性肉芽肿性血管炎；eGFR：估算肾小球滤过率

**图1 患者全程病情发展与治疗流程**

### 2.3 联合用药治疗分析

2.3.1 与免疫抑制剂的靶向协同 ①糖皮质激素（泼尼松）互补机制：患者口服泼尼松（20 mg·d$^{-1}$），通过抑制核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路控制辅助性 T 细胞 2（T helper cell 2，Th2）炎症，与依库珠单抗形成“炎症－补体双阻断”（依库珠单抗抑制 MAC 减轻足细胞损伤）。小剂量泼尼松（≤20 mg·d$^{-1}$）给药方案可规避过度免疫抑制，其补体抑制作用可降低激素抵抗风险[2,7]。在本病例中，患者口服泼尼松 20 mg·d$^{-1}$，控制 EGPA 相关炎症，逐步减量以减少代谢相关不良作用。②与 B 细胞靶向药物（利妥昔单抗）的序贯协同：虽然该病例患者采用利妥昔单抗单药治疗失败，但其清除 CD20$^{+}$ B 细胞的作用可减少自身抗体产生，与依库珠单抗抑制补体激活形成“抗体－补体双通路阻断”，可能适用于存在抗磷脂酶 A2 受体抗体相关膜性肾病合并补体活化病例[8]。

2.3.2 与抗凝药物的病理协同 给予患者依诺肝素（60 mg·d$^{-1}$）对抗肾病综合征高凝状态（抗凝血酶Ⅲ丢失），依库珠单抗抑制补体活化减少促凝内皮表型，双通路降低血栓风险。后期调整为氯吡格雷[赛诺菲（杭州）制药有限公司，国药准字 H20056410，规格为 75 mg，用法用量为 75 mg·d$^{-1}$ 口服]替代维持治疗，出血风险可控[2]。

### 2.4 与感染预防药物的风险管控协同

2.4.1 脑膜炎球菌疫苗的免疫预处理 依库珠单抗显著增加脑膜炎球菌感染风险（补体介导的免疫清除功能受损）。KDIGO 临床实践指南[9]要求治疗前至少 2 周接种四价脑膜炎球菌结合疫苗，必要时联合 B 型脑膜炎疫苗，形成“药物－疫苗双重防护”。依库珠单抗治疗期间接种活疫苗（如带状疱疹疫苗）可能引发严重感染，需遵循疫苗接种时间窗（停药 3~6 个月后补种）。

2.4.2 预防机会性感染及免疫抑制再激活 依据美国感染病学会（Infectious Diseases Society of America，IDSA）指南：所有接受补体抑制剂治疗者，无论 CD4$^{+}$ T 细胞计数水平如何，均需肺孢子菌肺炎（pneumocystis pneumonia，PCP）预防。复方磺胺甲噁唑覆盖肺孢子菌感染，恩替卡韦预防乙肝病毒再激活。患者口服复方磺胺甲噁唑（天津力生制药股份有限公司，国药准字 H12020938，规格为 480 mg，用法用量为每 2 d 口服 960 mg）为低剂量预防方案，可平衡疗效与磺胺过敏风险（发生率约 5%）。依库珠单抗治疗可能削弱此功能，使乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸（hepatitis B virus deoxyribonucleic acid，HBV-DNA）载量升高风险增加[10]。患者乙肝恢复期，口服恩替卡韦（每 2 d 口服 0.5 mg），预防免疫抑制治疗下的机会性感染及乙肝病毒再激活，需持续用药至免疫抑制结束后 6 个月[依据欧洲肝脏研究学会（European Association for the Study of the Liver，EASL）指南][11]。

### 2.5 与肾脏保护药物（非奈利酮）的协同增效

非奈利酮通过阻断盐皮质激素受体，抑制肾小球系膜细胞增殖及胶原沉积，减缓纤维化进程，发挥抗纤维化协同作用。其联合依库珠单抗，具有双重抑制蛋白尿的效果，依库珠单抗减少补体介导的足细胞损伤，非奈利酮降低肾小球内压，二者协同可显著提升蛋白尿的降幅，延缓慢性肾脏病的进展。

## 3 治疗经过及结果

尽管患者拒绝全外显子测序，但获得性补体旁路激活机制可基于以下证据获得：①遗传性缺陷可能性低（无家族史且晚发型＞50 岁）；②继发诱因明确（代谢综合征及慢性炎症驱动旁路活化[12]）；③生物标志物动态关联（C5b-9 水平与疗效显著相关）。建议后续类似病例常规行全外显子测序，排除遗传亚型。

患者 2024 年 9 月启动依库珠单抗治疗过程，见

图 2。患者接受治疗 1 周后炎症因子显著改善，IL-6 降至 15.78 pg·mL$^{-1}$，IL-5 恢复正常水平，2 周后补体活化标志物 C5b-9 降至完全抑制阈值 48.00 ng·mL$^{-1}$（较基线 317.56 ng·mL$^{-1}$ 下降 84.87%）。治疗 3 个月患者肾功能指标：24 小时尿蛋白由 16.27 g 降至 2.66 g，降幅 83.65%，血肌酐由 166 μmol·L$^{-1}$ 降至 80 μmol·L$^{-1}$，下降 51.81%，且 eGFR 由 41.1 mL·min$^{-1}$·(1.73 m$^2$)$^{-1}$ 升至 98.5 mL·min$^{-1}$·(1.73 m$^2$)$^{-1}$，提升 139.66%，证实补体-炎症轴同步阻断可促成足细胞损伤修复及肾小球功能恢复。

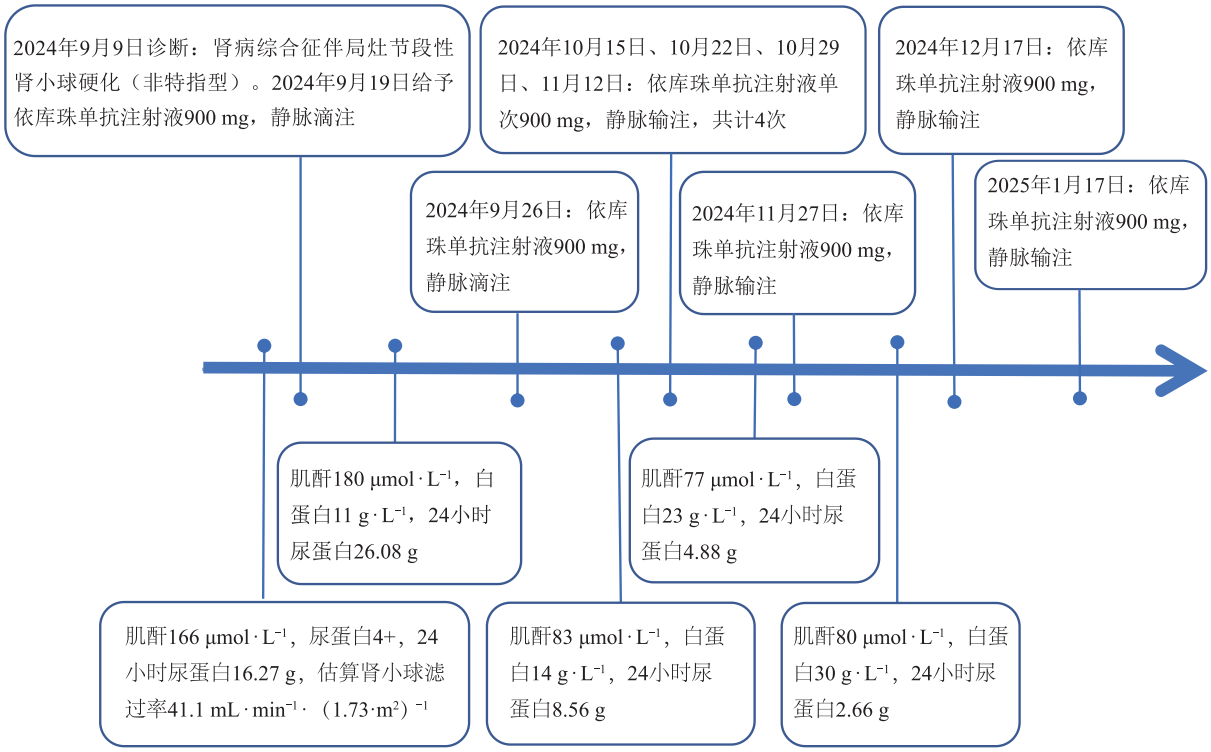



**图 2 患者依库珠单抗治疗过程**

## 4 讨论

本研究首次报道补体抑制剂依库珠单抗对难治性 FSGS 合并 EGPA 患者的显著疗效。与传统治疗（钙调磷酸酶抑制剂/利妥昔单抗部分缓解率 40%~50%、30%[4]）相比，患者 24 小时尿蛋白从 16.27 g 降至 2.66 g（降幅 83.65%），且血肌酐与 eGFR 同步改善，提示其病理核心可能源于补体旁路途径的异常激活。血清 C5b-9 升高及肾小球内皮损伤的病理特征，支持 MAC 介导的足细胞损伤机制。而 EGPA 相关的 Th2 炎症（IL-5/IL-6 升高）可能通过上调补体旁路调节因子形成级联放大效应，加剧肾损伤。

本病例未采用血浆置换的原因主要基于以下方面考虑：①血浆置换对补体调控蛋白缺乏型（如补体因子 H 突变/补体因子 I 突变）更有效，但本例无相关突变且 C5b-9 显著高表达，提示获得性旁路激活（可能由 Th2 炎症风暴驱动）；②C5 抑制剂通过阻断终末补体通路（MAC 形成）直接保护足细胞，疗效显著优于传统免疫抑制剂（如环孢素仅间接稳定足细胞骨架）。联合小剂量泼尼松可同步抑制 EGPA 的 Th2 炎症，实现多靶点协同干预治疗。

本案例为复杂性肾病治疗提供 3 点决策依据，①补体生物标志物（如 C5b-9）应纳入难治性 FSGS 的常规评估；②获得性补体活化亚型对 C5 抑制剂敏感，需通过基因检测排除遗传缺陷[13]；③抗凝与感染预防是综合管理的关键环节。但本研究也存在以下局限性：①未行淋巴结活检及全外显子测序，无法完全排除淋巴增殖性疾病或低外显率突变；②随访时间较短（6 个月），需长期监测复发风险；③需多中心研究验证补体激活阈值与疗效的关联性。

## [参考文献]

[1] Yamazaki K, Nomizo T, Hatanaka K, *et al*. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis after treatment with dupilumab[J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2022, 1(3): 180−182.

[2] Raina R, Sethi S K, Dragon-Durey M A, *et al*. Systematic review of atypical hemolytic uremic syndrome biomarkers[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(7): 1479−1493.

[3] Grayson P C, Ponte C, Suppiah R, *et al*. 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(3):

386−392.
[4] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1−S276.
[5] Vivarelli M, Barratt J, Beck L H, *et al*. The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2024, 106(3): 369−391.
[6] 左玮, 刘容吉, 孙雅佳, 等.《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》推荐意见及要点解读[J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (1): 86−93.
[7] Abe T, Kubo K, Izumoto S, *et al*. Complement activation in human sepsis is related to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Shock*, 2020, 54(2): 198−204.
[8] Bomback A S, Herlitz L C, Kedia P P, *et al*. Safety and efficacy of avacopan in patients with complement 3 glomerulopathy: randomized, double-blind clinical trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2025, 36(3): 487−499.
[9] Li X, Zhang X. Comments on the 2021 Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for anticoagulant therapy in patients with membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(1): 186−187.
[10] Campbell C, Andersson M I, Ansari M A, *et al*. Risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis (TB) and complications of hepatitis C virus (HCV) following tocilizumab therapy: a systematic review to inform risk assessment in the COVID-19 era[J]. *Front Med*, 2021, 8: 706482.
[11] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 433−460.
[12] Xu Z, Tao L, Su H. The complement system in metabolic-associated kidney diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 902063.
[13] Jung J, Lee J H, Seo G H, *et al*. Genetic diagnosis of kidney disease by whole exome sequencing and its clinical application [J]. *Clin Genet*, 2023, 104(3): 298−312.

（责任编辑：姚思卉）