

综述

补体C5a在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的作用研究进展[▲]

苏勤雁¹ 李 燕²

(1 广西医科大学基础医学院,广西南宁市 530021;2 广西医科大学第一附属医院儿科,广西南宁市 530021)

【摘要】 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎(AAV)是一种累及小血管的自身免疫性疾病,其病理特征为小血管的纤维素样坏死性血管炎。补体系统是人体免疫系统的重要组成部分,补体C5a及其受体在AAV的发病机制中起着关键作用,但其具体作用机制尚未完全阐明。本文对补体C5a在AAV发病机制中的作用,以及补体抑制疗法在AAV治疗中的应用进行综述,以期为该领域的深入研究及临床实践提供参考。

【关键词】 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎;补体C5a;补体抑制;作用机制;综述

【中图分类号】 R 725.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)02-0279-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.02.18

抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)相关血管炎(ANCA associated vasculitis, AAV)是一组以ANCA阳性为特征,累及小血管的自身免疫性疾病,包括肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)^[1-3]。ANCA免疫荧光下可分为胞浆型ANCA、核周型ANCA和非典型ANCA,其主要靶向抗原为蛋白酶3(proteinase 3, PR3)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),其他蛋白质靶点还包括乳铁蛋白、人白细胞弹性蛋白酶、溶酶体相关膜蛋白2和杀菌通透性增高蛋白等。ELISA检测可将ANCA分为MPO-ANCA和PR3-ANCA。AAV主要呈现多系统损害,临床表现为肺出血、肾小球肾炎以及不同程度的皮肤病变、鼻窦病变等。

迄今为止,AAV的发病机制尚未完全阐明,但越来越多的证据表明,补体系统在AAV发病中的关键作用^[4-5]。ANCA与靶向抗原结合可诱发中性粒细胞的活化,导致中性粒细胞迁移到血管壁上并脱颗粒,从而引起血管壁炎症和损伤^[6]。激活的补体不仅能促使中性粒细胞表面PR3和MPO抗原表达增加,增强ANCA的结合能力,还可促使中性粒细胞呼吸爆发、脱颗粒及招募免疫细胞,放大炎症反应^[5]。因此,补体系统的激活,尤其是旁路途径的激活导致的免疫反应对于AAV的发展至关重要。本文就补体5a(complement 5a, C5a)在AAV发病机制中的作用以及补体抑制疗法在AAV治疗中的应用进行综述,以期为该领域的深入研究及临床实践提供参考。

1 AAV的发病机制

AAV的发病机制较为复杂,涉及遗传、炎症、环境等诸多因素。一般而言,AAV不属于遗传性疾病,其家族性病例较为罕见。然而,全基因组关联研究表明,PR3-AAV与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DPA1和HLA-DPBI有关,而MPO-AAV则更常与HLA-DQ相关,GPA的严重程度则与 α -1抗胰蛋白酶(α -1 antitrypsin, α -1-AT)基因表达(ZZ、SS或SZ基因型)相关^[7],蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4基因型也与AAV的易感性有关^[7]。有研究表明,信号素6A与GPA风险增加相关,但该结论仍需进一步验证^[8]。Cao等^[9]的研究结果显示,患有PR3-AAV的非裔美国人的HLA-DRB1*15等位基因频率增加,但此类人群在AAV患者中所占比例较小。Berti^[10]的研究明确了不同的AAV遗传学亚组,提示PR3-AAV和MPO-AAV为不同的自身免疫综合征。AAV的流行病学情况存在地区差异,MPO-AAV在日本及东南亚国家更为常见,而PR3-AAV在欧洲和美国更为普遍^[11]。

炎症反应在AAV的发生与发展中起着重要作用。研究表明,AAV患者中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 是由活化的单核细胞和常驻肾细胞原位产生的,肿瘤坏死因子 α 和IL-1 β 是血管炎和肾小球肾炎进展过程中重要的局部作用介质^[12]。此外,Martinez Valenzuela等^[13]观察到,AAV患者中显著升高的IL-18和IL-1 β 与AAV所致肾脏病变

▲基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-A20220534);湖北陈孝平科技发展基金会2022年度免疫性疾病研究槐杞黄专项基金(CXPJJH122003-15)

第一作者简介:苏勤雁,本科,研究方向为免疫病理学和分子免疫学。

通信作者简介:李燕,博士,副主任医师,研究方向为儿童呼吸免疫系统疾病。

的严重程度和临床预后密切相关,IL-18和IL-1 β 通过促进炎症细胞的招募和活化,加剧血管炎症和组织损伤。亦有研究发现干扰素 γ 途径潜在参与AAV的发病机制^[14]。Suzuki等^[15]在MPO-AAV患者中检测到针对细胞骨架蛋白moesin的自身抗体,其可导致中性粒细胞和单核细胞分泌干扰素 γ 等细胞因子。

临床上有少数药物可诱导AAV,如丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑、胍屈嗪和左旋咪唑等^[16-19],但其具体作用机制尚未完全明确。此外,AAV的发生还可能与某些恶性肿瘤存在关联,如胃癌、乳腺癌等^[20-21]。另有研究发现,AAV患者存在调节性T细胞功能缺陷^[22-23]。综上,遗传、免疫、环境等因素均参与了AAV的发病过程。

2 补体系统

补体系统是一种古老的免疫感知和防御系统,是先天性免疫系统的一部分,是由可溶性蛋白和膜结合蛋白组成的系统网络。补体系统是人体抵御微生物入侵和调控免疫响应的关键因素之一,并且在促进机体免疫相关病理反应中起到显著作用,是人体内主要的生物效应机制和响应增强系统而补体的异常激活则可能驱动自身免疫反应^[24]。

补体激活可通过3个不同的途径实现,即经典途径、旁路途径和凝集素途径。经典途径始于补体1q(complement 1q, C1q)的激活, C1q与免疫复合物结合,逐步形成具有酶活性的C3转化酶C4b2a^[24],在C4b2a作用下, C3裂解产物C3b并与其他产物组成C5转化酶C4b2a3b, C5转化酶裂解C5形成C5a。C5a为过敏毒素,是强大的促炎介质和免疫调节剂,通过结合和激活特异性过敏毒素受体,即C5a受体(complement component 5a receptor, C5aR)1和C5aR2^[25],增强免疫细胞功能,同时促进炎症反应和血管损伤。旁路途径则是水解后的C3在B因子、D因子参与下形成C3bBb,备解素(又称P因子)与C3bBb结合形成稳定的C3转化酶,使C3裂解为C3a和C3b, C3b与C3bBb结合形成C5转化酶,进而促进C5a生成,放大炎症效应。凝集素途径由血浆凝集素直接识别多种微生物表面大范围重复的糖结构而启动,激活甘露聚糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)和MBL相关丝氨酸蛋白酶(MBL-associated serine protease, MASP), MASP切割并激活C4和C2形成C4b2a,进一步形成与经典途径相同的C4b2a3b,激活补体级联酶促反应。激活上述3个途径中的任意一个途径均可导致C3的激活,再经过一系列反应形成C5a和膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)。C5a将包括中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞等

在内的各种免疫细胞招募至激活位点,促进炎症反应发生与进展。MAC通过在细胞膜上形成孔洞,导致细胞内外离子和水分失衡,最终导致细胞溶解。

C5a作为配体与C5aR结合可激活多种信号传导途径,引发一系列生物学效应。C5aR有两个亚型,分别是C5aR1(又称CD88)和C5aR2(又称C5L2或GPR77),主要表达于肥大细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、单核-巨噬细胞和内皮细胞。C5a与CD88结合后可介导G蛋白偶联信号、核因子 κ B信号通路、促丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activation protein kinase, MAPK)信号通路而引发和加剧炎症反应。与CD88不同, C5L2缺乏典型的G蛋白偶联结构,因此其信号传导机制较为复杂。Xiao等^[26]研究发现, CD88参与增强炎症,而C5L2参与抑制炎症。Gerard等^[27]观察到在C5L2^{-/-}小鼠模型中, C5a/C5a(desArg)的生物活性在其体内和体外均增强,提示C5L2可能在抑制C5a引发的炎症反应方面发挥作用。C5L2的激活可抑制CD88介导的核因子 κ B和MAPK信号通路,进而减少炎症因子的产生^[28-29]。C5a具有过敏毒性和趋化性,在介导炎症反应时,可招募免疫细胞移至炎症部位,并诱导中性粒细胞释放P因子, P因子能够稳定旁路途径中的C3bBb,导致血管通透性升高,形成正反馈加剧炎症反应^[30]。此外, C5a还可能通过调节细胞外信号激酶1、2及p38MAPK信号通路,抑制中性粒细胞的程序性死亡,从而增强炎症反应,而C5b则促进MAC的组装进而参与炎症反应^[31]。

3 C5a与AAV

AAV的特征是全身小血管炎症,常累及肾脏和肺脏。既往研究结果显示,肾小球毛细血管壁中几乎没有免疫球蛋白和补体沉积,故认为补体系统未参与AAV的发病。然而,近年来的研究发现, C5a的激活是导致AAV患者发生血管炎和血管损伤的重要因素^[32]。AAV患者肾脏的主要病理组织学特征是寡免疫复合物坏死性新月体肾小球肾炎(necrotic crescentic glomerulonephritis, NCGN)。在正常小鼠中注射MPO-ANCA可诱导NCGN,但在抗MPO小鼠模型中, C5aR缺陷小鼠几乎不会发生抗MPO诱导的疾病^[33]。研究显示, AAV患者血清和尿液中C5a水平显著升高,且与疾病的活动度呈正相关^[34]。此外, AAV患者的肾脏标本可检测到补体活化产物,在少数进行肾活检的AAV患者中可发现存在IgG和C3的沉积,均提示补体系统参与AAV的发生与发展^[35],并且C3的沉积可能与肾脏功能恶化有关^[36-37]。C4d作为补体活化的标志物,可见于ANCA阴性的“寡免疫”肾血管炎患者,表明补体激活经典途径参与其中^[37]。在AAV患者中,补体成分的

系统性改变及局部沉积主要涉及经典途径和旁路途径的激活,具体表现为旁路途径特异性Bb片段和补体活化终末产物C5a的异常表达^[38]。Moiseev等^[39]比较了AAV患者和健康对照组的常见通路成分C3a、C5a和MAC,以及旁路途径成分B因子和P因子,并对补体激活在AAV发病机制中的作用进行荟萃分析,结果显示,与缓解期AAV患者和健康对照组相比,活动性AAV患者的血浆MAC、C5a和B因子水平增加,提示AAV患者主要通过旁路途径激活补体系统。ANCA激活的中性粒细胞可进一步活化补体旁路途径,导致C5a的产生,C5a可引发中性粒细胞呼吸爆发和脱颗粒,进而增强炎症反应^[40]。经C5a和ANCA刺激的中性粒细胞也可以激活凝血系统,产生凝血酶,随后引起血小板活化,进一步增强补体旁路途径的激活^[41]。补体旁路途径的激活对AAV引发的NCGN发展至关重要。研究发现,使用眼镜蛇毒因子预处理导致补体耗竭能阻止肾小球肾炎的进展,C5a基因敲除小鼠的肾脏因末端途径激活受阻而得到保护,同时B因子缺陷小鼠的肾脏亦因阻断补体旁路途径的关键环节而得到保护^[42]。

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是由中性粒细胞释放的一种覆盖有颗粒和细胞质蛋白的染色质丝构成的网状结构,在炎症反应中扮演重要角色。ANCA诱导的NETs可引起内皮细胞的损伤并激活血清中的旁路补体级联反应^[43]。ANCA刺激中性粒细胞释放的NETs与经镁盐乙二醇四乙酸处理的人血清(阻断经典/凝集素途径)共孵育后,上清液中C3a、C5a和C5a-9的水平下降,提示NETs通过补体旁路途径参与AAV发生,但NETs亦能够通过刺激补体经典途径和凝集素途径激活参与AAV发生^[44]。高亲和力的ANCA可诱导NETs在体内形成,此类患者表现出更高的伯明翰血管炎活动评分^[45]。

4 补体 C5a 信号轴为 AAV 治疗的新靶点

临床上,ANCA主要有PR3-ANCA和MPO-ANCA两种亚型,PR3-ANCA主要与GPA相关,而MPO-ANCA主要见于MPA和EGPA。Singh等^[46]的研究结论显示,肾脏受累在MPA患者中所占比例达到100%,而在GPA患者中为78%。目前,肾间质小管的慢性病变和严重损伤被认为是AAV肾损伤患者预后不良的主要因素之一。20世纪70年代,采用糖皮质激素联合环磷酰胺常规治疗AAV的研究逐渐增多,并且近年来的临床试验研究对该疗法进行了优化,使患者预后得到改善,但仍有超过24.5%的GPA和22%的MPA患者出现复发^[47]。

目前,AAV的基础治疗方案主要是糖皮质激素

联合免疫抑制剂(环磷酰胺)和/或B细胞耗竭疗法(利妥昔单抗)^[48]。尽管该疗法显示出良好的临床疗效,但在缓解治疗期间,与免疫抑制剂相关的感染和并发症的发生率较高。大部分AAV死亡病例发生在诊断后一年内,继发感染、肺部受累、初始肾功能差和年龄较大是我国AAV患者死亡的独立预测因子^[49]。

由于补体旁路途径在AAV扩增环中发挥着关键作用,因此通过抑制补体旁路系统以延缓疾病进展具有重要临床价值。有关补体C5a抑制剂在AAV治疗中的应用研究已取得重大进展。目前可用于治疗AAV的C5a抑制剂主要包括Vilobelimab、Eculizumab和Avacopan。Vilobelimab是一种靶向C5a的单克隆抗体,能够显著降低C5a浓度,阻断C5a与C5aR的结合,减少炎症介质的释放,进而减轻炎症反应,改善AAV患者的症状^[50]。Eculizumab是一种针对C5蛋白的单克隆抗体,通过阻止C5裂解为C5a和C5b来抑制补体系统的激活,从而影响MAC的形成。目前尚未有研究证明该药对AAV具有确切疗效,但已有案例报告表明,在难治性AAV的病例中,Eculizumab可能具有一定的疗效,而在某些患者中,其疗效有限,这可能与个体差异或疾病复杂性有关^[51]。因此,未来的研究可进一步探讨Eculizumab在不同亚型AAV患者中的具体作用机制及其长期疗效。Avacopan是一种口服的选择性C5aR拮抗剂,通过竞争性抑制C5a与CD88结合,减少中性粒细胞募集和激活,减轻血管炎严重程度^[52-53],Geetha等^[54]的研究结果显示,在用药后第26周和第52周,Avacopan治疗组分别有77.6%、71.0%的AAV患者病情达到或维持缓解,泼尼松减量组分别有75.7%、56.1%的患者病情达到或维持缓解,且Avacopan组在降低复发率、恢复肾功能、减少白蛋白尿和糖皮质激素毒性等方面表现更佳,而两组的严重不良事件发生率相似。Avacopan因其良好的疗效和安全性已被美国食品药品监督管理局批准用于辅助治疗AAV以减少糖皮质激素的剂量和副作用,这为AAV的临床治疗提供了新的方向^[55]。

5 小结与展望

随着治疗方法的进步,AAV已经从一种致命性疾病演变为一种可以常规控制的慢性疾病。虽然AAV的治疗已取得一定进展,但仍然需要持续研究疗效更好、安全性更高的治疗方法。阻断补体旁路途径可能满足当前对AAV新药物的两大需求,即减少对免疫抑制剂的依赖和提高治疗特异性。传统的免疫抑制剂作用广泛,不仅抑制病理性免疫反应,也抑制正常的免疫功能,而靶向抑制补体系统,特别是

旁途径,可以减少对传统免疫抑制剂的依赖,降低对正常免疫功能的影响,从而减轻患者的治疗副作用。

尽管通过阻断C5a来抑制中性粒细胞活化具有理论依据,但这种方法的临床经验仍然有限。未来的研究应着力于以下方向:(1)长期疗效与安全性的评估,需要更多的长期随访研究来评估Avacopan对AAV患者生存率、生存质量及潜在副作用的影响;(2)C5aR抑制剂具体机制仍需深入研究,特别是抑制C5L2所致促炎和抗炎的双向作用;(3)特定生物标志物的探索,不同AAV患者的疾病表现和对治疗的反应存在差异,因此需要通过特定生物标志物的识别来预测哪些患者更可能从C5aR抑制剂中获益;(4)联合治疗方案的探索,目前大多数研究都集中在单一使用C5aR抑制剂上,将其与其他治疗方法结合可能会产生更好的效果;(5)新药研发,除目前可用的Avacopan外,寻找其他已发现或未发现的C5a拮抗剂、C5aR拮抗剂或补体旁路系统其他成分的抑制剂可以用于治疗AAV。

参 考 文 献

- [1] Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for granulomatosis with polyangiitis [J]. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ), 2022, 74(3): 393-399.
- [2] Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for microscopic polyangiitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(3): 321-326.
- [3] Grayson PC, 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]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(3): 309-314.
- [4] Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(7): 955-963.
- [5] Wester Trejo MAC, Trouw LA, Bajema IM. The role of complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(1): 3-8.
- [6] Hong Y, Eleftheriou D, Hussain AAK, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies stimulate release of neutrophil microparticles [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(1): 49-62.
- [7] Wiczorek S, Holle JU, Epplen JT. Recent progress in the genetics of Wegener's granulomatosis and Churg - Strauss syndrome [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22(1): 8-14.
- [8] Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPBI*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(9): 2457-2468.
- [9] Cao YL, Schmitz JL, Yang JJ, et al. DRB1*15 allele is a risk factor for PR3-ANCA disease in African Americans [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6): 1161-1167.
- [10] Berti A. Distinct genetic subsets in ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(15): 1470; author reply 1471.
- [11] Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK -- are there differences in epidemiology and clinical phenotype? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(12): 3928-3931.
- [12] Noronha IL, Krüger C, Andrassy K, et al. In situ production of TNF- α , IL-1 β and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis [J]. *Kidney Int*, 1993, 43(3): 682-692.
- [13] Martinez Valenzuela L, Vidal - Alabró A, Rubio B, et al. Evaluating single - nucleotide polymorphisms in inflammasome proteins and serum levels of IL-18 and IL-1 β in kidney interstitial damage in anti - neutrophilic cytoplasmic Antibody - Associated vasculitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6479.
- [14] Lee KS, Kronbichler A, Pereira Vasconcelos DF, et al. Genetic variants in antineutrophil cytoplasmic antibody - associated vasculitis: a bayesian approach and systematic review [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 266.
- [15] Suzuki K, Nagao T, Itabashi M, et al. A novel autoantibody against moesin in the serum of patients with MPO-ANCA-associated vasculitis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(6): 1168-1177.
- [16] Oakman G, Ong C. Propylthiouracil-Induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with overlap IgA nephropathy: a case report [J]. *Case Rep Nephrol Dia*, 2024, 14(1): 36-41.
- [17] Arai N, Nemoto K, Oh-Ishi S, et al. Methimazole-induced ANCA-associated vasculitis with diffuse alveolar haemorrhage [J]. *Respirol Case Rep*, 2018, 6(5): e00315.
- [18] Echevarria V, Pierre E, Quiros J, et al. Hydralazine-induced anti - neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - associated vasculitis [J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e47656.
- [19] Urosevic-Maiwald M, Hardenberg JHB, Hafner J, et al. Cocaine/levamisole-induced, skin-limited ANCA-associated vasculitis with pyoderma gangrenosum-like presentation [J]. *Dermatopathology (Basel)*, 2022, 9(3): 207-211.
- [20] Hosoya Y, Minota S, Lefor A, et al. Resolution of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis after resection of gastric cancer [J]. *Mod Rheumatol*, 2010, 20(1): 102-105.
- [21] Esperança - Martins M, Evangelista V, Fernandes S, et al. Vasculitis and breast cancer: mind the hint [J]. *Case Rep Oncol*, 2021, 14(1): 550-560.
- [22] Manrique J, Chan E, Hartzell S, et al. Circulating B cells, plasma cells, and Treg associate with ANCA levels in ANCA-associated vasculitis [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(2): 496-500.
- [23] Wang YL, Zhang SL, Zhang N, et al. Reduced activated regulatory T cells and imbalance of Th17/activated Treg cells marks renal involvement in ANCA-associated vasculitis [J]. *Mol Immunol*, 2020, 118: 19-29.
- [24] Schanzenbacher J, Köhl J, Karsten CM. Anaphylatoxins spark the flame in early autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 958392.

- [25] Laumonier Y, Korkmaz RÜ, Nowacka AA, et al. Complement-mediated immune mechanisms in allergy [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(10): e2249979.
- [26] Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(2): 225–231.
- [27] Gerard NP, Lu B, Liu P, et al. An anti-inflammatory function for the complement anaphylatoxin C5a-binding protein, C5L2 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(48): 39677–80.
- [28] Li XX, Clark RJ, Woodruff TM. C5aR2 activation broadly modulates the signaling and function of primary human macrophages [J]. *J Immunol*, 2020, 205(4): 1102–1112.
- [29] Wu MCL, Lee JD, Ruitenberg MJ, et al. Absence of the C5a receptor C5aR2 worsens ischemic tissue injury by increasing C5aR1-Mediated neutrophil infiltration [J]. *J Immunol*, 2020, 205(10): 2834–2839.
- [30] Kimoto Y, Horiuchi T. The complement system and ANCA associated vasculitis in the era of anti-complement drugs [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 926044.
- [31] Trivioli G, Vaglio A. The rise of complement in ANCA-associated vasculitis: from marginal player to target of modern therapy [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202(3): 403–406.
- [32] Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 359–367.
- [33] Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 289–298.
- [34] Rymarz A, Mosakowska M, Niemczyk S. The significance of metalloproteinase 3 (MMP-3), chemokine CXC ligand 13 (CXCL-13) and complement component C5a in different stages of ANCA associated vasculitis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5132.
- [35] Zhang P, Yang X, He X, et al. Relationship between renal damage and serum complement C3 in children with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Nephron*, 2021, 145(6): 633–641.
- [36] Lin W, Shen CJ, Zhong Y, et al. Glomerular immune deposition in MPO-ANCA associated glomerulonephritis is associated with poor renal survival [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 625672.
- [37] Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, et al. Glomerular C3d as a novel prognostic marker for renal vasculitis [J]. *Hum Pathol*, 2016, 56: 31–39.
- [38] Klapa S, Müller A, Koch A, et al. Low concentrations of C5a complement receptor antibodies are linked to disease activity and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(5): 760–767.
- [39] Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202(3): 394–402.
- [40] Sun XJ, Li ZY, Chen M. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Rheumatol Immunol Res*, 2023, 4(1): 11–21.
- [41] Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways [J]. *J Immunol*, 2006, 177: 4794–4802.
- [42] Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(1): 52–64.
- [43] Schreiber A, Rousselle A, Becker JU, et al. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(45): E9618–E9625.
- [44] Wang H, Wang C, Zhao MH, et al. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(3): 518–527.
- [45] Yoshida MSH, Yamada MNH, Sudo Y, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(7): 624–629.
- [46] Singh D, Sukumaran S. Childhood-onset ANCA-associated vasculitis: single center experience from central California [J]. *Pediatric Rheumatology*, 2023, 21(1): 66.
- [47] Vogt K, Fink CB, Schreiber TM, et al. Distinct pulmonary patterns in ANCA-associated vasculitides: insights from a retrospective single center cohort study [J]. *Rheumatol Int*, 2024, 44(11): 2435–2443.
- [48] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1771–1780.
- [49] Lai QY, Ma TT, Li ZY, et al. Predictors for mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a study of 398 Chinese patients [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(9): 1849–1855.
- [50] Tesar V, Hruskova Z. Complement inhibition in ANCA-associated vasculitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888816.
- [51] Manenti LC, Urban ML, Maritati F, et al. Complement blockade in ANCA-associated vasculitis: an index case, current concepts and future perspectives [J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(6): 727–731.
- [52] Nguyen ID, Sinnathamby ES, Mason J, et al. Avacopan, a novel competitive C5a receptor antagonist, for severe antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis [J]. *Clin Drug Investig*, 2023, 43(8): 595–603.
- [53] Jayne DRW, Bruchfeld AN, 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.
- [54] Geetha D, Dua A, Yue HB, et al. Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(2): 223–232.
- [55] Gabilan C, Pfirmann P, Ribes D, et al. Avacopan as First-Line treatment in antineutrophil cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis: a Steroid-Sparing option [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(5): 1115–1118.

(收稿日期:2024-11-07 修回日期:2025-01-14)