

补体抑制剂在神经系统自身免疫性疾病临床应用中的研究进展

刘超群¹, 王玉忠^{2,3*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经内科, 山东 济宁

³济宁医学院附属医院医学研究中心, 山东 济宁

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月24日

摘要

神经系统自身免疫性疾病是一类由机体免疫系统异常激活, 错误攻击自身神经系统组织所导致的疾病。补体系统的异常激活被认为是导致神经元损伤和炎症反应的关键因素, 通过特异性抑制补体级联反应可以有效阻断补体激活引起的组织损伤和炎症反应。随着对补体系统的深入研究, 补体抑制剂作为一种新兴的治疗策略, 逐渐成为研究热点。本文分析补体在神经系统自身免疫性疾病中的作用机制, 总结近年来补体抑制剂治疗神经系统自身免疫性疾病的研究进展, 旨在为补体抑制剂临床研究及应用提供参考。

关键词

补体系统, 补体抑制剂, 神经免疫疾病

Research Progress on the Clinical Application of Complement Inhibitors in Autoimmune Diseases of the Nervous System

Chaoqun Liu¹, Yuzhong Wang^{2,3*}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital) of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

³Department of Medical Research Centre, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 24, 2026

*通讯作者。

文章引用: 刘超群, 王玉忠. 补体抑制剂在神经系统自身免疫性疾病临床应用中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 3042-3052. DOI: 10.12677/acm.2026.162717

Abstract

Autoimmune diseases of the nervous system are a class of disorders caused by the abnormal activation of the body's immune system, which mistakenly attacks its own nervous system tissues. The abnormal activation of the complement system is considered a key factor leading to neuronal damage and inflammatory responses. Specific inhibition of the complement cascade can effectively block tissue damage and inflammatory responses caused by complement activation. With the in-depth study of the complement system, complement inhibitors have gradually become a research hotspot as an emerging therapeutic strategy. This article analyzes the mechanisms by which complement contributes to autoimmune diseases of the nervous system and summarizes recent research progress on the therapeutic effects of complement inhibitors in these diseases, aiming to provide reference for clinical research and application of complement inhibitors.

Keywords

Complement System, Complement Inhibitors, Autoimmune Diseases of the Nervous System

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经系统自身免疫性疾病是一类由免疫系统异常激活导致神经系统结构和功能损伤的疾病, 这类疾病临床表现多样, 可累及中枢神经系统、周围神经系统和神经-肌肉接头。神经免疫疾病的发病机制涉及细胞免疫和体液免疫的相互作用, 细胞免疫通过 T 细胞和巨噬细胞等免疫细胞介导的炎症反应参与疾病进展, 而体液免疫则主要通过抗体和补体系统介导神经炎症和损伤。越来越多的研究表明, 自身免疫性抗体激活补体为代表的体液免疫在神经免疫疾病中发挥了更多的作用。近年来, 多种补体抑制剂应用于神经免疫性疾病的基础和临床治疗性研究。本文综述了补体在神经免疫性疾病中的作用机制、常见补体抑制剂的种类及其在神经免疫性疾病的治疗研究进展, 旨在为该类疾病的临床治疗提供参考。

2. 补体系统及常见的补体抑制剂

补体系统是人体免疫系统的重要组成部分, 包括可溶性蛋白、膜结合性蛋白和补体受体, 补体系统主要通过经典途径、旁路途径和凝集素途径激活, 它们通过形成 C3 转化酶, 进而形成 C5 转化酶激活 C5 裂解为 C5b, 并与 C6、C7、C8、C9 反应最终形成膜攻击复合物(Membrane Attack Complex, MAC) [1]。在生理状态下, 补体系统负责调节组织稳态、参与免疫、炎症反应以及清除病原体和受损细胞。当补体激活与抑制的平衡被破坏, 补体的过度激活成为诱发和加剧炎症及自身免疫性疾病的关键驱动因素。

补体抑制剂通过阻断补体激活从而减少炎症级联反应和组织损伤。补体 C1、C5 是目前神经免疫疾病中常见的作用靶点(补体激活及补体抑制剂作用靶点见图 1)。补体 C1 抑制剂通过抑制经典途径的活化发挥作用, 目前正在研究中的药物包括 Cinryze、Riliprubart、TX301、ANX005 等。Cinryze 是一种 C1 酯酶抑制剂(C1 esterase inhibitor, C1-INH), 是丝氨酸蛋白酶抑制剂(Serine Protease Inhibitors, Serpins), 通过抑制 C1r 和 C1s 的丝氨酸蛋白酶活性, 阻止 C4 和 C2 的裂解, 进而阻止 C3 转化酶的形成, 从而减少了下游补体成分激活[2]-[4]。ANX005 可选择性抑制 C1q 活性, 阻止经典补体通路的启动。Riliprubart 和

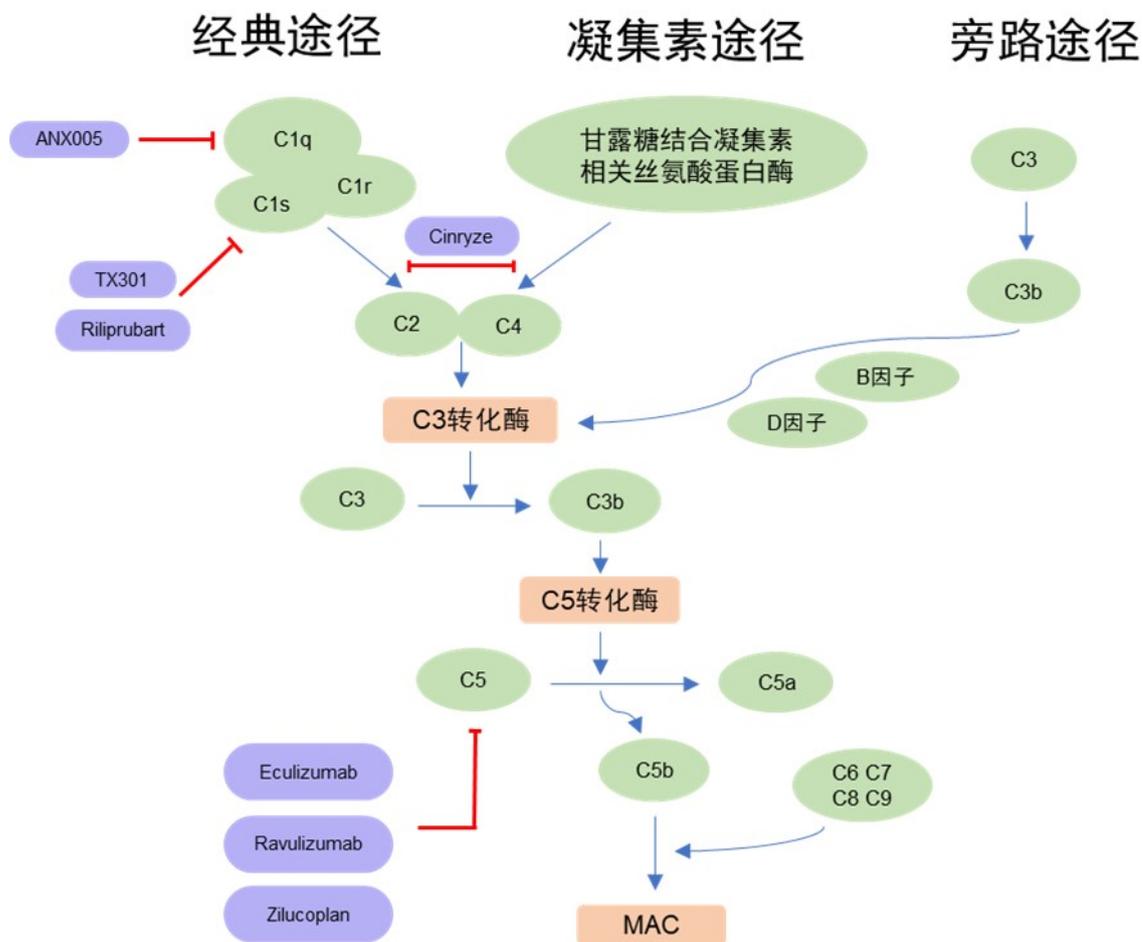


Figure 1. Schematic diagram of the three pathways of the complement system and the targets of complement inhibitors
图 1. 补体系统的三条途径及补体抑制剂作用靶点示意图

Table 1. Summary of clinical trials on complement inhibitors for autoimmune diseases of the nervous system
表 1. 补体抑制剂治疗神经免疫疾病临床试验总结

药物名称	作用靶点	适应症	试验阶段	主要疗效指标	样本量	主要安全信号
Cinryze	C1	NMOSD	Ib 期	EDSS 评分改善	10 例	未发生严重不良事件
Riliprubart	C1s	CIDP	II 期 (III 期进行中)	临床应答率、 功能量表改善	78 例	总体耐受性良好
TX301	C1s	CIDP	III 期进行中	-	-	-
ANX005	C1q	GBS	Ib 期	MRC 肌力、GBS-DS、 ONLS 评分改善	50 例	长期安全性需 III 期验证
Eculizumab	C5	NMOSD MG GBS	III 期 III 期 III 期	复发风险降低 MG 加重率降低 未显示功能改善	143 例 125 例 57 例	常见不良事件： 上呼吸道感染、头痛
Ravulizumab	C5	NMOSD MG	III 期 III 期	显著降低复发风险 MG-ADL 迅速改善， 长期维持获益	58 例 161 例	总体耐受性良好
Zilucoplan	C5	MG	III 期	MG-ADL 评分迅速改善	174 例(RAISE) 200 例(RAISE-XT)	常见不良事件：注射部 位淤青、头痛、腹泻

TX301 则是一种靶向补体 C1s 的人源化单克隆抗体。补体 C5 是补体系统的关键成分, 作为补体抑制治疗领域的重要靶点, 目前已有多种药物应用于临床实践, 如依库珠单抗(Eculizumab)、雷夫利珠单抗(Ravulizumab)以及泽勒普肽(Zilucoplan)等, 通过阻断 C5 裂解为 C5a 和 C5b, 进而阻断 MAC 的形成, 从而减少炎症和细胞损伤。补体抑制剂在神经免疫疾病的临床应用中显示出显著的临床疗效(补体抑制剂治疗神经免疫疾病临床试验总结见表 1)。

3. 补体在神经免疫性疾病中的致病机制及补体抑制剂治疗进展

补体激活在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)、重症肌无力(Myasthenia Gravis, MG)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)及慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, CIDP)等多种神经免疫性疾病的发生中扮演了重要角色。

3.1. MS

MS 是免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病, 具有空间和时间多发性的特点。补体在 MS 发病机制中作用受到广泛关注, 其参与 MS 白质和灰质病变的证据来自 MS 组织病理学、脑脊液生物标志物研究以及实验性自身免疫性脑脊髓炎(Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的动物模型。对 MS 患者死后大脑的免疫组织化学研究显示补体沉积是 MS 脱髓鞘病变的决定性特征[5]。在 MS 患者活性与非活性白质病变及丘脑灰质病变中均检测到补体激活产物[6]-[8]。最近的一项研究对 MS 患者 CSF 和血浆中的补体成分和补体激活产物进行检测, 发现临床孤立综合征和 MS 患者 CSF 中的 C3a 和 C4a 与扩展致残状况量表(expanded disability status scale, EDSS)评分升高有关。这提示补体激活与 MS 的疾病严重程度有关[9]。作为用于研究 MS 常用的动物模型, 通过在小鼠 EAE 中使用补体抑制剂探索补体在 MS 中的作用。研究发现, 全身递送 C3 受体阻滞剂 sCR1 可抑制急性 EAE 患者脱髓鞘[10], 局部接种 C3 抑制剂 Crry 能够减少 EAE 的突触丧失[11]。MS 的发病机制涉及免疫攻击、炎症反应、神经退行性变等多个环节, 补体的过度活化促进了 MAC 的形成和髓鞘的损伤, 不同的补体成分和激活途径在不同阶段、不同病理类型中可能不同, 单一的补体抑制剂无法精准作用于关键的病理损伤部位。尽管大量的证据表明补体在 MS 的发病机制中起到重要作用, 并且补体抑制剂在动物模型中的应用显示出一定效果, 但补体抑制剂在 MS 患者中的疗效和安全性仍有待进一步临床验证。

3.2. NMOSD

NMOSD 是一种主要累及视神经和脊髓的中枢神经系统自身免疫性疾病, 以反复发作的急性视神经炎和脊髓炎为特征。约 65%~88% 的 NMOSD 患者体内能检测到抗水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)的 IgG 抗体[12]。AQP4 广泛存在于星形胶质细胞足突中, 主要参与调节脑内水平衡、神经胶质瘢痕形成和星形胶质细胞迁移。星形胶质细胞表面的 AQP4 通过 C1q 结合到 AQP4-IgG 的 Fc 区域, 激活补体级联反应, 分解 C5 为 C5a、C5b, 最终形成 MAC, 引发补体介导的细胞毒性作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)导致星形胶质细胞损伤[13][14], 是 NMOSD 主要的致病因素。补体系统不仅通过 CDC 介导星形胶质细胞损伤, 还通过释放 C3a 和 C5a 等过敏毒素, 招募炎症细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞)浸润, 进一步加剧细胞损伤和脱髓鞘[15]。此外, 补体激活产生的炎症反应会引起血脑屏障的破坏, 并最终损伤少突胶质细胞和神经元[16]。

目前治疗 NMOSD 的临床研究中, C5 抑制剂和 C1-INH 已经取得了阶段性的成果, 主要包括 Eculizumab、Ravulizumab 以及 Cinryze。补体 C5 是治疗 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 的有效靶点, 相应的 C5 补体抑制剂 Eculizumab 和 Ravulizumab 均在临床中显示出良好的效果。一项针对 Eculizumab 的 II 期试验

入组了 14 例具有高复发风险的患者, 其中有 12 例患者在 Eculizumab 治疗 12 个月内无复发[17]。在以上结果的基础上, 进行了 Eculizumab 的 III 期临床试验。结果显示, 接受 Eculizumab 治疗的患者有 97.9% 无复发, 而接受安慰剂治疗的患者仅有 63.2% 无复发[12]。基于临床结果所显示出的 Eculizumab 在治疗 NMOSD 患者中良好的治疗潜力, FDA 批准了 Eculizumab 用于预防 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者的复发[18]。目前, 我国已批准 Eculizumab 用于治疗 AQP4-IgG 阳性 NMOSD, 并逐渐成为首选药物[19]。

作为长效 C5 补体抑制剂, 2025 年, Ravulizumab 在我国正式获批用于治疗 AQP4 抗体阳性的成人 NMOSD 患者, 这基于 III 期 CHAMPION-NMOSD 临床试验的积极结果, 研究显示接受 Ravulizumab 治疗的 58 例患者在中位治疗 73 周期间实现 100% 无复发, 相比安慰剂组降低 98.6%, 在 48 周时所有患者维持无复发[20]。其长效作用机制为 NMOSD 患者提供了更优的治疗选择。

Cinryze 作为一种 C1-INH, 目前已在 NMOSD 急性发作期的治疗中进行了初步研究。一项单中心、开放标签的 Ib 期试验纳入了 10 名 AQP4-IgG 血清阳性的 NMOSD 患者, 接受激素联合 Cinryze 治疗。研究结果显示所有患者均未发生严重不良事件, 此外, 患者的 EDSS 评分从入院时的中位数 4.5 降至出院时的 4.0, 并在 30 天随访时进一步降至 2.5 [21]。这表明 Cinryze 可能对减少神经损伤和改善预后具有潜在益处。而另一项体外和大鼠模型实验结果则提示 C1-INH 在血清中的补体抑制作用过低, 难以在 NMOSD 患者中产生显著的治疗效果[22]。C1-INH 的临床应用仍处于早期阶段, 确切疗效仍需要进行进一步的临床试验来确定。尽管 C1-INH 在理论上具有治疗神经免疫性疾病的潜力, 但目前的研究主要集中于其在遗传性血管性水肿中的应用[23], 其在治疗 NMOSD 患者中的作用仍需进一步临床研究和验证。

3.3. MG

MG 是以肌无力和骨骼肌疲劳为特征的自身免疫性疾病, 由神经-肌肉接头(Neuromuscular Junction, NMJ)处传递功能障碍所引起。在大多数 MG 患者的血清中可以检测到针对 AChR 的自身抗体, 阳性率约 85% [24], AChR 抗体可以通过阻断 ACh 与 AChR 结合、与 AChR 交联内化和激活补体损伤突触后膜结构以影响 NMJ 的结构和功能。其中, 补体激活是三种途径中主要的病理机制, 在 AChR 抗体阳性的 MG 患者中起到关键作用。AChR 抗体主要属于 IgG1 和 IgG3 亚类, 这两个亚类有较长且富含二硫键的铰链区, 使其具有更高的结构灵活性, 有助于形成抗体-抗原复合物, 促进 C1q 的结合, 并启动补体激活的经典途径[25], 最终形成 MAC 直接破坏 NMJ 的突触后膜, 从而减少了 AChR 通道和电压门控钠通道的表面积和数量[26], 导致胆碱能传递障碍。在 MG 患者的 NMJ 中也观察到 IgG、C3 和 C9 的沉积[27], C9 作为 MAC 的一部分, 进一步说明了补体激活的在 MG 中的作用。另外, AChR 抗体阳性 MG 患者血清中补体级联上游成分 C3、C4 水平降低[28] [29], 提示了补体系统被过度激活和消耗。补体在 NMJ 中的作用的证据也来自主动或被动免疫的动物模型, 有研究发现通过眼镜蛇毒因子消耗实验大鼠的补体, 可以抑制实验性自身免疫重症肌无力(experimental autoimmune MG, EAMG)的发生[30]。在补体 C3、C4、C5 或 C6 缺乏的动物中, EAMG 的发生率明显降低, 且 NMJ 处的 IgG 沉积不会导致 MAC 形成[31] [32]。实验和临床证据均表明补体激活在 AChR 抗体阳性 MG 的发病机制中起关键作用。

补体抑制剂的临床应用也进一步验证了补体在 MG 中的作用机制, 目前 C5 抑制剂在 MG 的治疗中取得阶段性进展。一项 Eculizumab 的 III 期随机、双盲、安慰剂对照试验纳入了 125 例难治性 AChR 抗体阳性的 MG 患者, 分别接受 Eculizumab 与安慰剂治疗, 结果显示与安慰剂组相比, 接受 Eculizumab 治疗的 MG 加重率降低了 65%, 再次入院率及抢救率均降低了 66%。这一结果使得 Eculizumab 成为首个被批准用于治疗难治性 AChR 抗体阳性 MG 的药物[33]。在后续 REGAIN 扩展研究中, 117 例接受 Eculizumab 治疗的难治性 MG 患者的加重率降低了 75%, 研究期间未报告脑膜炎球菌感染事件, 这进一步证实了

Eculizumab 的长期安全性和持续有效性[34]。基于以上结果, 2023 年 Eculizumab 在我国获批用于治疗抗 AChR 抗体阳性的难治性全身型 MG 成人患者。2024 年, 被纳入我国国家医保目录。

Ravulizumab 在 2025 年 4 月被我国批准用于治疗抗 AChR 抗体阳性的成人全身型重症肌无力(generalized MG, gMG)。一项 III 期 CHAMPION-MG 临床试验显示, 1 周内患者的 MG 日常生活质量(MG-activities of daily living profile, MG-ADL)量表和 MG 定量评分体系(quantitative MG scoring system, QMG)评分迅速改善; 164 周随访显示 141 例 MG-ADL 改善 ≥ 2 分, 达最小症状表达(MSE)者占比 41.8%, 大部分患者维持临床获益, 安全性良好[35] [36]。该研究进一步评估了 Ravulizumab 在治疗 AChR 抗体阳性 gMG 患者的长期疗效和安全性。Ravulizumab 与 Eculizumab 功能相似, 但由于其具有更长的半衰期并且减少了给药频率, 为患者带来极大便利性。

Zilucoplan 在 2023 年被多个国家批准用于治疗抗 AChR 抗体阳性的 gMG 成年患者, 目前国内正申报上市中。Zilucoplan 的获批来自 III 期临床研究结果的支持, 与安慰剂组相比, 经过 12 周的治疗后 Zilucoplan 组患者的 MG-ADL、QMG、MGC 和 MG-QoL15r 评分均有显著改善[37]。该研究证实 Zilucoplan 对 AChR 抗体阳性的 gMG 患者效果良好。一项 RAISE-XT 多中心开放标签的扩展研究进一步评估了 Zilucoplan 的长期疗效和安全性。RAISE-XT 研究的 96 周中期分析结果显示[38], 接受 Zilucoplan 患者的 MG-ADL 评分在第 1 周迅速改善且持续改善至第 24 周, 并维持相似水平至第 96 周。在安全性结果方面, 200 例接受 Zilucoplan 治疗的患者, 期间未发生与治疗相关的患者死亡事件, 最常见的治疗期间不良事件(TEAEs)为 COVID-19、MG 恶化和头痛等。后续 RAISE-XT 研究的 120 周事后分析结果显示, 对于 MG-ADL 和 QMG, 第 1 周患者应答率及达到应答的时间直至第 120 周均维持在较高水平, 而在第 1 周无应答的患者后续治疗中也观察到应答[39]。这些数据表明 Zilucoplan 治疗具有快速和持续的疗效和良好的安全性。由于 Zilucoplan 使用方式的便捷与灵活性, 为了进一步探索其临床应用价值, 一项研究纳入静脉注射补体 C5 抑制剂治疗下病情稳定, 并愿意转换为 Zilucoplan 的患者, 结果显示转换治疗后出现的不良事件(Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs)大多数为轻度, 安全性良好, 经过 12 周的治疗, 患者症状显著改善, 且有 76.9% 的患者更倾向于皮下注射方式[40]。未来研究应进一步探索 Zilucoplan 在更广泛群体中的长期安全性和有效性, 为 MG 患者提供更加有效和个性化的治疗方案。

3.4. GBS

GBS 是免疫介导的多发性神经根神经病, 包括经典型和变异型两大类, 经典型 GBS 基于病理机制又分为脱髓鞘型和轴索型两类。GBS 的免疫应答与补体激活有关, 针对感染因子产生的抗体与周围神经轴索与髓鞘中的抗原交叉反应, 参与补体激活[41] [42]。高达 92% 的 GBS 患者在疾病的急性活跃期检测到针对神经节苷脂复合物的 IgM 和 IgG 抗体[42]-[45]。在 GBS 患者血清及脑脊液中检测到补体激活产物的沉积[46] [47], 早在 1996 年, Hafer-Macko 等[48]在一项尸检研究中证实, 在急性炎症脱髓鞘性多发性神经病(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)早期的施万细胞表面存在补体激活产物 C3d 和 MAC 沉积, 这提示补体参与了 AIDP 的病理过程, 由此推测抗原抗体结合激活补体系统, 招募巨噬细胞吞噬髓鞘碎片。在轴索型 GBS 中, 病理结果显示 IgG 和补体沉积在朗飞结轴膜上[49], 这提示自身抗体驱动补体激活导致轴突损伤。GD1a、GM1 神经节苷脂抗体与补体结合, 诱导 MAC 的形成, 驱动巨噬细胞活化并损伤轴突[50], 最终影响神经冲动的传导。Miller-Fisher 综合征(Miller-Fisher syndrome, MFS)是 GBS 的一种变异型。大多数 MFS 患者都有抗 GQ1b 抗体, 抗 GQ1b 抗体引起 MFS 神经损伤的作用机制是补体介导的[51] [52], 补体抑制剂 rEV576 已在动物模型中成功证明了这一点[53]。补体激活被认为是 MFS 的主要致病机制。

在 GBS 的补体抑制剂治疗中, C1、C5 仍然是热门的靶点。一项 I 期临床试验提示 ANX005 在治疗

GBS 中具有良好潜力。结果显示接受 ANX005 治疗的患者神经损伤的生物标志物水平显著降低, 与安慰剂相比, ANX005 在四肢肌力评分(Medical research council, MRC)、GBS-残疾评分(Guillain-Barré Syndrome Disability Score, GBS-DS)和整体神经功能限制量表(Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS)评分指标均有更大的改善。ANX005 抑制 C1q 的沉积, 阻止了下游补体成分的进一步沉积, 从而全面切断了经典补体通路的级联反应。其在 GBS 患者中的长期疗效和安全性需在 III 期临床试验中进一步探索[54]。

然而 Eculizumab 未能显现出较好的效果。一项 III 期临床试验评估了 Eculizumab 作为静脉注射免疫球蛋白辅助治疗在重度 GBS 患者中的疗效。研究纳入 57 名日本 GBS 患者, 尽管结果显示患者耐受性良好并显著降低血清 C5 浓度, 但在功能结果方面未显示改善[55]。这考虑到 GBS 作为一种急性、快速发展的疾病, 其神经损伤可能在发病早期即达到高峰, Eculizumab 通过抑制 C5 阻止终末级联反应, 虽然能够有效抑制补体激活, 阻止了后续的神损伤, 但无法逆转已经发生的轴索变性或脱髓鞘。由于现有研究的样本量较小, 未来需要更大规模的多中心临床试验来进一步验证 Eculizumab 在 GBS 治疗中的疗效。

3.5. CIDP

CIDP 是一种免疫介导性周围神经病, 其发病机制复杂, 补体参与 CIDP 的作用机制在病理学、血清学和体外模型中得到验证。病理学证实, 在 CIDP 患者的腓肠神经活检中存在补体沉积[56]。在 1 例 CIDP 和抗 LM1 抗体患者的报告中也观察到补体在髓鞘处沉积[57]。研究发现, 补体激活成分 MAC 与 C5a 水平随疾病严重程度增加而增加[58]。一种体外 CIDP 模型显示患者血清中含有抗 GM1 的 IgG 和 IGM 的自身抗体结合在施万细胞和运动神经元膜上, 激活了模型的补体级联, 从而检测到 C3b 和 MAC [59]。另外有部分与 CIDP 相关的抗体属于 IgG4 亚型不能激活补体, 如抗接触蛋白-1 (CNTN1) 抗体、抗接触蛋白相关蛋白-1 (Caspr1) 抗体和抗神经束蛋白 155 (NF155) 抗体等[60], 因此抑制补体活化可能对这些抗体阳性的 CIDP 患者无效。

近期的病例报告中描述了 Eculizumab 在 1 例难治性 CIDP 中的成功应用。在患者神经活检明确显示存在补体沉积的基础上, 予以 Eculizumab 治疗, 患者临床症状和神经电生理指标均有显著改善。但目前尚无针对 CIDP 的正式临床试验。未来可能需要进一步研究[61]。

Riliprubart 和 TX301 均是一种靶向补体 C1s 的人源化单克隆抗体。在针对治疗耐药和初治 CIDP 患者 II 期临床试验中, 患者总体耐受性良好, 88% 的标准治疗(糖皮质激素/免疫球蛋白)患者在换用 riliprubart 后病情改善或稳定, 44% 的患者病情改善。50% 的标准治疗效果欠佳的患者对 riliprubart 有良好应答[62]。研究结果提示 riliprubart 可能为 CIDP 患者提供一种新的治疗选择。目前两项 III 期临床试验正在进行中, 分别评价 Riliprubart 对标准治疗无效及 IVIg 治疗有效但仍有残疾的 CIDP 患者的有效性和安全性。目前针对 CIDP 患者的全球性 III 期 TX301 临床试验正在进行中, 其采用皮下注射的便利给药方式有望为患者提供更有效便利的治疗方案。

4. 总结

补体抑制剂在神经免疫疾病的治疗中展现出良好的临床应用前景, 为患者提供了新的治疗选择的同时也面临着一系列挑战, 补体系统是识别和清除病原体的关键免疫屏障, 补体抑制剂通过抑制补体功能虽然能够达到治疗目的, 但也人为制造了关键补体缺陷的病理状态, 使得机体对感染的防御能力降低。脑膜炎奈瑟菌感染是最典型且被高度重视的风险, MAC 末端通路是裂解该菌的关键所在, 抑制补体激活终末阶段, 如目前应用较广的 C5 抑制剂, 会使患者脑膜炎球菌感染的风险显著增加。因此, 为了应对感染风险, 疫苗接种成为使用补体抑制剂前的强制性的预防措施, 甚至需要考虑预防性使用抗生素直至疫苗生效。而对于需要紧急干预的急重症患者、对疫苗应答可能减弱的免疫抑制患者及对疫苗成分过敏的

患者则可能被排除在补体抑制剂治疗之外。接种疫苗可以降低但不能消除脑膜炎球菌感染的风险, 在治疗过程中应监测患者感染的早期症状和体征、定期监测疫苗效力, 这进一步增加了治疗的复杂性, 也为临床应用带来了限制。

参考文献

- [1] Conigliaro, P., Triggianese, P., Ballanti, E., Perricone, C., Perricone, R. and Chimenti, M.S. (2019) Complement, Infection, and Autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology*, **31**, 532-541. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000633>
- [2] Dalakas, M.C., Alexopoulos, H. and Spaeth, P.J. (2020) Complement in Neurological Disorders and Emerging Complement-Targeted Therapeutics. *Nature Reviews Neurology*, **16**, 601-617. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0400-0>
- [3] Karnaukhova, E. (2022) C1-Inhibitor: Structure, Functional Diversity and Therapeutic Development. *Current Medicinal Chemistry*, **29**, 467-488. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210804085636>
- [4] Loveless, S., Neal, J.W., Howell, O.W., Harding, K.E., Sarkies, P., Evans, R., *et al.* (2017) Tissue Microarray Methodology Identifies Complement Pathway Activation and Dysregulation in Progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*, **28**, 507-520. <https://doi.org/10.1111/bpa.12546>
- [5] Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M. and Lassmann, H. (2000) Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination. *Annals of Neurology*, **47**, 707-717. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q)
- [6] Ingram, G., Loveless, S., Howell, O.W., Hakobyan, S., Dancey, B., Harris, C.L., *et al.* (2014) Complement Activation in Multiple Sclerosis Plaques: An Immunohistochemical Analysis. *Acta Neuropathologica Communications*, **2**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-53>
- [7] Rus, H., Cudrici, C. and Niculescu, F. (2005) C5b-9 Complement Complex in Autoimmune Demyelination and Multiple sclerosis: Dual Role in Neuroinflammation and Neuroprotection. *Annals of Medicine*, **37**, 97-104. <https://doi.org/10.1080/07853890510007278>
- [8] Cooze, B.J., Dickerson, M., Loganathan, R., Watkins, L.M., Grounds, E., Pearson, B.R., *et al.* (2022) The Association between Neurodegeneration and Local Complement Activation in the Thalamus to Progressive Multiple Sclerosis Outcome. *Brain Pathology*, **32**, e13054. <https://doi.org/10.1111/bpa.13054>
- [9] Oechtering, J., Schaedelin, S.A., Stein, K., Maleska Maceski, A., Melie-Garcia, L., Benkert, P., *et al.* (2025) Aberrant Complement Activation Is Associated with Structural Brain Damage in Multiple Sclerosis. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **12**, e200361. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000200361>
- [10] Piddlesden, S.J., Storch, M.K., Hibbs, M., Freeman, A.M., Lassmann, H. and Morgan, B.P. (1994) Soluble Recombinant Complement Receptor 1 Inhibits Inflammation and Demyelination in Antibody-Mediated Demyelinating Experimental Allergic Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, **152**, 5477-5484. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.152.11.5477>
- [11] Werneburg, S., Jung, J., Kunjamma, R.B., Ha, S., Luciano, N.J., Willis, C.M., *et al.* (2020) Targeted Complement Inhibition at Synapses Prevents Microglial Synaptic Engulfment and Synapse Loss in Demyelinating Disease. *Immunity*, **52**, 167-182.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.004>
- [12] Pittock, S.J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H.J., Levy, M., Palace, J., *et al.* (2019) Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine*, **381**, 614-625. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900866>
- [13] Soltys, J., Liu, Y., Ritchie, A., Wemlinger, S., Schaller, K., Schumann, H., *et al.* (2019) Membrane Assembly of Aquaporin-4 Autoantibodies Regulates Classical Complement Activation in Neuromyelitis Optica. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2000-2013. <https://doi.org/10.1172/jci122942>
- [14] Carnero Contentti, E. and Correale, J. (2021) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02249-1>
- [15] Mastellos, D.C., Hajishengallis, G. and Lambris, J.D. (2023) A Guide to Complement Biology, Pathology and Therapeutic Opportunity. *Nature Reviews Immunology*, **24**, 118-141. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00926-1>
- [16] Huang, T., Wang, J., Chang, P., Hsu, Y., Lin, C., Lin, K., *et al.* (2022) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: From Basic Research to Clinical Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 7908. <https://doi.org/10.3390/ijms23147908>
- [17] Pittock, S.J., Lennon, V.A., McKeon, A., Mandrekar, J., Weinshenker, B.G., Lucchinetti, C.F., *et al.* (2013) Eculizumab in AQP4-IGG-Positive Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: An Open-Label Pilot Study. *The Lancet Neurology*, **12**, 554-562. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70076-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70076-0)

- [18] Duchow, A., Paul, F. and Bellmann-Strobl, J. (2020) Current and Emerging Biologics for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **20**, 1061-1072. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1749259>
- [19] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2025 版) [J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(7): 687-703.
- [20] Pittock, S.J., Barnett, M., Bennett, J.L., Berthele, A., de Sèze, J., Levy, M., *et al.* (2023) Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Annals of Neurology*, **93**, 1053-1068. <https://doi.org/10.1002/ana.26626>
- [21] Levy, M. and Mealy, M.A. (2014) Purified Human C1-Esterase Inhibitor Is Safe in Acute Relapses of Neuromyelitis Optica. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **1**, e5. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000005>
- [22] Tradtrantip, L., Asavapanumas, N., Phuan, P. and Verkman, A.S. (2014) Potential Therapeutic Benefit of C1-Esterase Inhibitor in Neuromyelitis Optica Evaluated *in Vitro* and in an Experimental Rat Model. *PLOS ONE*, **9**, e106824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106824>
- [23] Sinnathamby, E.S., Issa, P.P., Roberts, L., Norwood, H., Malone, K., Vemulapalli, H., *et al.* (2023) Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Advances in Therapy*, **40**, 814-827. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
- [24] Huda, S., Woodhall, M.R., Vincent, A. and Heckmann, J.M. (2016) Characteristics of Acetylcholine-Receptor-Antibody-Negative Myasthenia Gravis in a South African Cohort. *Muscle & Nerve*, **54**, 1023-1029. <https://doi.org/10.1002/mus.25154>
- [25] Frischauf, N., Strasser, J., Borg, E.G.F., Labrijn, A.F., Beurskens, F.J. and Preiner, J. (2024) Complement Activation by Igg Subclasses Is Governed by Their Ability to Oligomerize Upon Antigen Binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2406192121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2406192121>
- [26] Cetin, H. and Vincent, A. (2018) Pathogenic Mechanisms and Clinical Correlations in Autoimmune Myasthenic Syndromes. *Seminars in Neurology*, **38**, 344-354. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660500>
- [27] Engel, A.G., Sahashi, K. and Fumagalli, G. (1981) The Immunopathology of Acquired My Asthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **377**, 158-174. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1981.tb33730.x>
- [28] Romi, F., Kristoffersen, E.K., Aarli, J.A. and Gilhus, N.E. (2005) The Role of Complement in Myasthenia Gravis: Serological Evidence of Complement Consumption *In Vivo*. *Journal of Neuroimmunology*, **158**, 191-194. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.08.002>
- [29] Liu, A., Lin, H., Liu, Y., Cao, X., Wang, X. and Li, Z. (2009) Correlation of C3 Level with Severity of Generalized Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve*, **40**, 801-808. <https://doi.org/10.1002/mus.21398>
- [30] Lennon, V.A., Seybold, M.E., Lindstrom, J.M., Cochrane, C. and Ulevitch, R. (1978) Role of Complement in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. *The Journal of Experimental Medicine*, **147**, 973-983. <https://doi.org/10.1084/jem.147.4.973>
- [31] Morgan, B.P., Chamberlain-Banoub, J., Neal, J.W., Song, W., Mizuno, M. and Harris, C.L. (2006) The Membrane Attack Pathway of Complement Drives Pathology in Passively Induced Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis in Mice. *Clinical and Experimental Immunology*, **146**, 294-302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03205.x>
- [32] Chamberlain-Banoub, J., Neal, J.W., Mizuno, M., Harris, C.L. and Morgan, B.P. (2006) Complement Membrane Attack Is Required for Endplate Damage and Clinical Disease in Passive Experimental Myasthenia Gravis in Lewis Rats. *Clinical and Experimental Immunology*, **146**, 278-286. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03198.x>
- [33] Howard, J.F., Utsugisawa, K., Benatar, M., Murai, H., Barohn, R.J., Illa, I., *et al.* (2017) Safety and Efficacy of Eculizumab in Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Refractory Generalised Myasthenia Gravis (REGAIN): A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *The Lancet Neurology*, **16**, 976-986. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30369-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30369-1)
- [34] Muppidi, S., Utsugisawa, K., Benatar, M., Murai, H., Barohn, R.J., Illa, I., *et al.* (2019) Long-term Safety and Efficacy of Eculizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *Muscle & Nerve*, **60**, 14-24. <https://doi.org/10.1002/mus.26447>
- [35] Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., *et al.* (2023) Summary of Research: Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology and Therapy*, **12**, 1435-1438. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00514-4>
- [36] Meisel, A., Annane, D., Vu, T., Mantegazza, R., Katsuno, M., Aguzzi, R., *et al.* (2023) Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. *Journal of Neurology*, **270**, 3862-3875. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11699-x>
- [37] Howard, J.F., Bresch, S., Genge, A., Hewamadduma, C., Hinton, J., Hussain, Y., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of

- Zilucoplan in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Neurology*, **22**, 395-406. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00080-7)
- [38] Howard, J.F., Bresch, S., Farmakidis, C., Freimer, M., Genge, A., Hewamadduma, C., *et al.* (2024) Long-Term Safety and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Interim Analysis of the RAISE-XT Open-Label Extension Study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **17**, 1-16. <https://doi.org/10.1177/17562864241243186>
- [39] Blanchard, O., Bresch, S., Freimer, M., Hewamadduma, C., Leite, M., Maniaol, A., *et al.* (2025) P.107 Early and Sustained Response over Time with Zilucoplan in Generalised Myasthenia Gravis: 120-Week Post Hoc Analysis of Raise-XT. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, **52**, S40-S40. <https://doi.org/10.1017/cjn.2025.10264>
- [40] Freimer, M., Desai, U., Govindarajan, R., Kang, M.K., Khan, S., Khatri, B., *et al.* (2025) Switching to Subcutaneous Zilucoplan from Intravenous Complement Component 5 Inhibitors in Generalised Myasthenia Gravis: A Phase IIIB, Open-Label Study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **18**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/17562864251347283>
- [41] Hagen, K.M. and Ousman, S.S. (2021) The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article ID: 613628. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.613628>
- [42] van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B.C. and van Doorn, P.A. (2014) Guillain-Barré Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Nature Reviews Neurology*, **10**, 469-482. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>
- [43] Halstead, S.K., Kalna, G., Islam, M.B., Jahan, I., Mohammad, Q.D., Jacobs, B.C., *et al.* (2016) Microarray Screening of Guillain-Barré Syndrome Sera for Antibodies to Glycolipid Complexes. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **3**, e284. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000284>
- [44] Rinaldi, S., Brennan, K.M., Kalna, G., Walgaard, C., van Doorn, P., Jacobs, B.C., *et al.* (2013) Antibodies to Heteromeric Glycolipid Complexes in Guillain-Barré Syndrome. *PLOS ONE*, **8**, e82337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082337>
- [45] Thomma, R.C.M., Halstead, S.K., de Koning, L.C., Wieggers, E.J.A., Gourlay, D.S., Tio-Gillen, A.P., *et al.* (2025) Large-scale Profiling of Antibody Reactivity to Glycolipids in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *Brain*, **148**, 4000-4015. <https://doi.org/10.1093/brain/awaf102>
- [46] Koski, C.L., Sanders, M.E., Swoveland, P.T., Lawley, T.J., Shin, M.L., Frank, M.M., *et al.* (1987) Activation of Terminal Components of Complement in Patients with Guillain-Barré Syndrome and Other Demyelinating Neuropathies. *Journal of Clinical Investigation*, **80**, 1492-1497. <https://doi.org/10.1172/jci113231>
- [47] Hartung, H., Schwenke, C., Bitter-Suermann, D. and Toyka, K.V. (1987) Guillain-Barré Syndrome: Activated Complement Components C3a and C5a in CSF. *Neurology*, **37**, 1006-1006. <https://doi.org/10.1212/wnl.37.6.1006>
- [48] Hafer-Macko, C.E., Sheikh, K.A., Li, C.Y., Ho, T.W., Cornblath, D.R., McKhann, G.M., *et al.* (1996) Immune Attack on the Schwann Cell Surface in Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Annals of Neurology*, **39**, 625-635. <https://doi.org/10.1002/ana.410390512>
- [49] Hafer-Macko, C., Hsieh, S., Ho, T.W., Sheikh, K., Cornblath, D.R., Li, C.Y., *et al.* (1996) Acute Motor Axonal Neuropathy: An Antibody-Mediated Attack on Axolemma. *Annals of Neurology*, **40**, 635-644. <https://doi.org/10.1002/ana.410400414>
- [50] Ang, C., Laman, J., Willison, H., Wagner, E., Endtz, H., De Klerk, M., *et al.* (2002) Structure of Campylobacter Jejuni Lipopolysaccharides Determines Antiganglioside Specificity and Clinical Features of Guillain-Barre, and Miller Fisher Patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **7**, 206-206. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8027.2002.02026.4.x>
- [51] O'Hanlon, G.M., Plomp, J.J., Chakrabarti, M., Morrison, I., Wagner, E.R., Goodyear, C.S. *et al.* (2001) Anti-GQ1b Ganglioside Antibodies Mediate Complement-Dependent Destruction of the Motor Nerve Terminal. *Brain*, **124**, 893-906. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.893>
- [52] Jacobs, B.C., O'Hanlon, G.M., Bullens, R.W., Veitch, J., Plomp, J.J. and Willison, H.J. (2003) Immunoglobulins Inhibit Pathophysiological Effects of Anti-Gq1b-Positive Sera at Motor Nerve Terminals through Inhibition of Antibody Binding. *Brain*, **126**, 2220-2234. <https://doi.org/10.1093/brain/awg235>
- [53] Halstead, S.K., Humphreys, P.D., Zitman, F.M.P., Hamer, J., Plomp, J.J. and Willison, H.J. (2008) C5 Inhibitor Rev576 Protects against Neural Injury in an *in Vitro* mouse Model of Miller Fisher Syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **13**, 228-235. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2008.00181.x>
- [54] Mohammad, Q.D., Islam, Z., Papri, N., Hayat, S., Jahan, I., Azad, K.A.K., *et al.* (2025) Results from a Phase 1 Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of anx005, a C1q Inhibitor, in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **30**, e70009. <https://doi.org/10.1111/jns.70009>

-
- [55] Kuwabara, S., Kusunoki, S., Kuwahara, M., Yamano, Y., Nishida, Y., Ishida, H., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Eculizumab in Guillain-Barré Syndrome: A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **29**, 339-349. <https://doi.org/10.1111/jns.12646>
- [56] Dalakas, M.C. and Engel, W.K. (1980) Immunoglobulin and Complement Deposits in Nerves of Patients with Chronic Relapsing Polyneuropathy. *Archives of Neurology*, **37**, 637-640. <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500590061010>
- [57] Koike, H., Ikeda, S., Fukami, Y., Nishi, R., Kawagashira, Y., Iijima, M., *et al.* (2020) Complement Deposition and Macrophage-Induced Demyelination in CIDP with Anti-LM1 Antibodies. *Journal of the Neurological Sciences*, **408**, Article 116509. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116509>
- [58] Quast, I., Keller, C.W., Hiepe, F., Tackenberg, B. and Lünemann, J.D. (2016) Terminal Complement Activation Is Increased and Associated with Disease Severity in CIDP. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **3**, 730-735. <https://doi.org/10.1002/acn3.331>
- [59] Rumsey, J.W., Lorange, C., Jackson, M., Sasserath, T., McAleer, C.W., Long, C.J., *et al.* (2022) Classical Complement Pathway Inhibition in a “Human-on-a-Chip” Model of Autoimmune Demyelinating Neuropathies. *Advanced Therapeutics*, **5**, Article 2200030. <https://doi.org/10.1002/adtp.202200030>
- [60] Uncini, A. and Vallat, J. (2017) Autoimmune Nodo-Paranodopathies of Peripheral Nerve: The Concept Is Gaining Ground. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **89**, 627-635. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317192>
- [61] Schilke, E.D., Cereda, D., Fusco, M.L., Stanzani, L., Marzorati, L., Ripolone, M., *et al.* (2025) Eculizumab as a Disease-modifying Therapy in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP): A Case Report. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **30**, e70010. <https://doi.org/10.1111/jns.70010>
- [62] Querol, L., Lewis, R.A., Hartung, H., van Doorn, P.A., Wallstroem, E., Auwarter, K., *et al.* (2025) Phase 2 Efficacy and Safety of Riliprubart, a C1s-Complement Inhibitor, in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (S16.009). *Neurology*, **104**, Article No. 2478. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000210365>