

C3肾小球病的研究进展

宋婧, 王墨*

重庆医科大学附属儿童医院肾内科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

摘要

C3肾小球病是一组由补体旁路失衡所致的罕见肾小球疾病, 确诊依赖肾活检, 其共同病理特征为肾小球内以C3为主的沉积。该病在临床表现与组织病理学方面均呈现明显异质性, 先天性遗传变异及获得性自身抗体被认为是参与C3G发生的关键致病因素。随着对致病机制理解地不断深入, 新型靶向治疗策略不断涌现, 部分补体抑制剂已应用于临床, 有望为C3肾小球病的治疗带来新的突破。

关键词

C3肾小球病, 致密物沉积病, C3肾小球肾炎, 补体系统, 补体旁路途径

Progress of C3 Glomerulopathy

Jing Song, Mo Wang*

Department of Nephrology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

Abstract

C3 glomerulopathy is a rare glomerular disease driven by dysregulation of the alternative complement pathway. Renal biopsy remains the diagnostic gold standard, and the shared pathological hallmark is dominant C3 deposition within the glomeruli. C3G exhibits marked heterogeneity in both clinical manifestations and histopathological features. Inherited genetic variants and acquired autoantibodies are considered key pathogenic factors involved in the development of C3G. As understanding of its underlying mechanisms continues to advance, novel targeted therapeutic strategies have emerged, and several complement inhibitors have already entered clinical practice, offering

*通讯作者。

new prospects for the treatment of C3G.

Keywords

C3 Glomerulopathy, Dense Deposit Disease, C3 Glomerulonephritis, Complement System, Alternative Complement Pathway

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

补体系统是免疫反应发生的关键环节,而肾脏是补体介导损伤最常累及的靶器官之一。C3 肾小球病(C3 glomerulopathy, C3G)的概念于 2010 年由 Fakhouri 提出[1],2013 年国际肾脏病协会和肾脏病理协会专家共识进一步将其定义为一组以免疫荧光显示肾小球 C3 优势沉积、伴少量或无免疫球蛋白沉积为主要特征的肾小球疾病[2]。既往研究已证实,补体旁路调控失衡是 C3G 发生与进展的核心环节。本文旨在对 C3G 的临床表现、病理特征、发病机制、诊疗进展及预后等方面进行综述。

2. 流行病学

C3 肾小球病是罕见的补体介导性肾小球疾病,发病率约为 1/100 万[3]-[5],且儿童发病率高于成人。C3G 可发生于任何年龄,在儿童和成人的平均诊断年龄分别为 9 岁和 39 岁[6],无明显性别差异。

依据电镜下电子致密物的分布和形态特征,C3 肾小球病可分为致密物沉积病(dense deposit disease, DDD)和 C3 肾小球肾炎(C3 glomerulonephritis, C3GN) [2]。C3GN 的发病频率约为 DDD 的 2~3 倍[5]。DDD 多见于儿童和青少年,而 C3GN 更常见于成年患者,同时亚型构成可能存在地域差异,DDD 在亚洲人群中所占比例更高[7] [8]。

3. 临床表现

3.1. 肾脏表型

C3 肾小球病的肾脏表型高度异质,可出现不同程度的蛋白尿,伴或不伴血尿、水肿、高血压及肾功能减退。其起病方式多样,包括肾病综合征、肾炎综合征、单纯肉眼血尿、镜下血尿合并非肾病性蛋白尿或单纯蛋白尿,少数患者还可表现为快速进展性肾小球肾炎或无菌性脓尿。约 20%~50%的患者以肾病综合征起病[8]-[10],与 DDD 相比,C3GN 患者出现肾病综合征的比例更高[11]。约有 80%~90%的患者会出现镜下血尿[10] [12] [13],不同队列蛋白尿的中位水平约为 2.5~4 g/d [8] [13] [14],50%~80%的患者伴有高血压[9]。49.4%~75%的患者可见血清补体 C3 降低,而补体 C4 一般正常,其中 DDD 患者低补体 C3 血症更常见[11]。

儿童与成人 C3G 在临床表型上存在差异。儿童患者更常见低补体 C3 血症、肾病综合征及高血压[11],而成人诊断时更易出现明显 eGFR 下降[15]。

不同地区儿童队列之间的临床表现亦存在差异。日本多中心研究显示,儿童患者以 C3GN 最常见(80.0%),整体表型相对较轻,新月体、全球硬化和间质纤维化均不常见,诊断时仅 20%存在 eGFR 下降 [16];而在印度单中心回顾性研究中,多数以急性肾炎(58.6%)和快速进展性肾小球肾炎(20%)起病,超过

60.1%的患儿初诊时 eGFR 已降至 60 ml/min/1.73 m² 以下, 21.7%的患儿需行肾脏替代治疗, 且所有病例均未接受补体检测或遗传学评估[17], 提示在医疗资源欠发达的地区因检测条件受限可能影响患儿的及时识别、早期诊断与精准治疗。

3.2. 肾外表现

C3 肾小球病的肾外表现相对少见, 主要表现为眼部病变和获得性部分脂肪营养不良(acquired partial lipodystrophy, APL) [2] [18]。眼部受累以 Bruch 膜下或视网膜下玻璃膜疣样沉积(drusen-like deposits)最具代表性, 早期可无明显症状, 随病变进展可并发视网膜色素上皮脱离、黄斑萎缩、出血及脉络膜新生血管, 从而导致进行性视力受损[19], 且眼部病变通常不与肾脏受累程度相平行, 应长期进行眼科随访[3] [15]。获得性部分脂肪营养不良则以上半身为主的对称性皮下脂肪减少为特征, 主要累及面部、上肢及上躯干, 常与低 C3 血症及 C3 肾炎因子(C3 nephritic factor, C3Nef)阳性相关, 被认为与 C3Nef 介导的补体依赖性脂肪细胞损伤有关。上述肾外表现均多见于 DDD 患者[20], 提示补体失调不仅可导致肾小球损伤, 也可能参与肾外富脂沉积和脂肪组织损伤[21]。

4. 肾脏病理特征

C3G 的肾脏病理表现具有明显异质性, 光镜下表现多样, 其诊断与分型需结合光镜、免疫荧光及电镜综合判断, 其中电镜对确认有无电子致密物沉积、DDD 与 C3GN 的分型、判断轻微病变、硬化较重或超微结构不典型的病例具有关键作用。

DDD 的典型超微结构特征为: 电镜下肾小球基底膜致密层内可见连续分布、呈带状且电子密度显著增强的强嗜钨性沉积物, 常表现为“绸带样”或“飘带样”, 部分病例的系膜区还可见球形或团块状致密物[22]。光镜下最常见的形态为膜增生性肾小球肾炎, 也可见系膜增生性、弥漫性毛细血管内增生性及弥漫性硬化性病变, 部分患者伴有新月体形成。具有提示意义的光镜改变包括: 肾小球基底膜在 HE 染色下嗜伊红性增强, 在 PAS 染色中阳性反应增加, 并在 Masson 染色下呈复红染色增强。免疫荧光多显示 C3 占优势沉积, 其中 C3 沿肾小球基底膜可呈短线样、带状或绸带样分布, 在系膜区则多表现为粗颗粒状和(或)散在沉积; 类似的致密物沉积还可累及鲍曼囊壁及肾小管基底膜[4] [23]。

与 DDD 不同, C3GN 的电子致密物主要位于系膜区和内皮下, 部分病例可见上皮侧沉积, 仅少数累及基底膜内, 但通常不形成 DDD 那样连续且均一的带状结构, 而多表现为较为疏松、电子密度较低、分布离散且轮廓不规则或云雾样的沉积。C3GN 在光镜下的组织学表现更为多变, 膜增生性肾小球肾炎最常见, 也可呈系膜增生性、轻微病变型、弥漫增生性、渗出性或新月体性肾小球肾炎, 甚至发展为肾小球硬化。免疫荧光同样以 C3 沉积为主, 主要分布于系膜区, 部分毛细血管壁亦可见颗粒状或团块状沉积 [2] [22]。

儿童与成人 C3G 在病理特征上亦存在差异。儿童患者的系膜增生、新月体形成及肾小管间质纤维化通常相对较轻[11], 而成人确诊时更容易伴有较明显的慢性病理损害[15]。

近年来的蛋白质组学研究进一步提示, DDD 与 C3GN 在沉积物组成上存在差异。激光显微切割联合质谱分析显示, 两者肾小球内均可见 C3、CFH 及 CFHR 蛋白富集, 但 DDD 中终末补体通路蛋白 C5、C6、C7、C8 和 C9 的负荷更高, 且载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)显著富集。ApoE 免疫组化及共聚焦染色可在 DDD 中沿肾小球基底膜和鲍曼囊壁显示与致密沉积一致的带状分布, 而在 C3GN 中多为阴性或仅轻度颗粒状染色; 验证研究显示, 基于 ApoE 染色区分 DDD 与 C3GN 的正确率约为 80%, 提示其可作为电镜之外的辅助诊断标志物, 尤其在电镜条件受限时具有潜在应用价值[24]。

除传统分型外, 近年来提出的 C3G 组织学指数(C3G histologic index, C3G-HI)可对活动性与慢性化病

变进行分级[8], 已有多中心研究对其进行了外部验证, 分析表明当总慢性化评分 ≥ 4 时, 患者肾脏存活显著下降, 为肾衰竭的独立预测因素[14], 揭示 C3G-HI 可能成为组织学评估的有用工具。同时在儿童 C3G 的病理评估中, 除关注增殖性及新月体等活动性病变外, 还应重视肾小管萎缩和间质纤维化等慢性化损伤对长期结局的提示意义。

5. 发病机制

C3G 的核心病理基础在于补体旁路过度激活或调控失衡, 导致补体活化成分及其降解产物在肾脏沉积, 并进一步触发 C3a/C5a 介导的炎症放大、C3b 调理作用增强以及 C5b-9 介导的细胞损伤, 最终引起系膜增生、内皮损伤和基底膜重塑等一系列肾组织改变[22] [25] [26], 其发生通常与先天遗传因素和后天获得性因素相关。

5.1. 先天遗传因素

C3 肾小球病是一种复杂的补体介导的多基因疾病, 具有外显率不全、表达度可变、明显的遗传和表型异质性, 因此其基因检测结果的解读必须结合家系共分离、变异频率、功能学证据及临床表型综合判断。

在部分患者中, 先天遗传因素是疾病发生的易感基础, 补体旁路途径相关基因变异主要涉及补体固有成分及补体调节蛋白。国际队列的研究显示, 约 10%~25% 的 C3G 患者可检测到补体相关基因突变[8] [9] [12] [27], 相关基因主要包括 C3、CD46、补体因子 H (complement factor H, CFH)、补体因子 I (complement factor I, CFI)、补体因子 B (complement factor B, CFB) 和补体因子 H 相关蛋白 (complement factor H-related protein, CFHR) 家族[9] [15], 其中以 CFH/CFI 功能缺失性变异[28], 以及 C3/CFB 的功能获得性变异最具代表性[29]。

家族性 C3 肾小球病以 C3GN 表型更为常见, 其遗传异常多为 CFHR 基因簇重排、重复或杂合变异, 从而形成异常 CFHR 融合蛋白或突变 FHR 蛋白, 其中以 CFHR5 相关异常最具代表性。这些异常蛋白可增强 FHR 蛋白寡聚化及其与 C3b 和肾小球表面的结合, 并竞争性拮抗 CFH 编码的 Factor H 介导的局部补体调控, 导致补体替代途径持续活化, 从而促进 C3G 发生[30] [31]。

5.2. 后天获得因素

后天获得性因素主要是指患者体内有可拮抗补体旁路途径调节蛋白活化或直接激活补体旁路途径的自身抗体, 从而导致该通路持续异常活化。约 35%~60% 的 C3G 患者存在针对补体蛋白的自身抗体[12], 肾炎因子 (nephritic factors, NeFs) 被认为是导致 C3G 患者补体旁路途径失调最常见的一类获得性自身抗体, 主要通过结合并稳定活化的补体转化酶、延长其半衰期及干扰调节蛋白介导的衰减来发挥作用[32]。其中 C3 肾炎因子最常见, 存在于 25%~80% 的 C3G 患者中[33] [34], 在 DDD 患者中可达约 70%, 而在 C3GN 患者中约为 30% [35]。除 C3Nef 外, 尚可检测到 C5 肾炎因子 (C5 nephritic factor, C5Nef) (10%~30%) [36]、C4 肾炎因子 (C4 nephritic factor, C4Nef)、抗 CFH 抗体 (5%~20%) [37]、抗 C3b 抗体 (<10%) 和抗 CFB 抗体 (<10%) [38]。

目前对 C3G 发病机制的研究尚不充分, 大约 10%~20% 的病例可能归因于基因突变, 而大约 40%~80% 的病例应归因于获得性自身免疫原因[6] [8] [9] [36], 一项法国多中心研究显示, 在 24 例携带补体基因异常的患者中有 13 例同时存在 C3NeF 阳性[9], 提示先天遗传性和后天获得性因素可在患者中同时存在并共同参与发病。同时, 不同临床及病理表型的致病机制可能并不相同, 这种差异或与 C3 沉积部位、是否激活终末补体通路以及是否形成 C5a 和膜攻击复合物等因素有关[33]。

除补体替代途径异常外, 少数 C3G 患者还可合并经典途径转化酶过度稳定化。一项纳入 52 例 C3 肾

小球病和免疫复合物介导的膜增生性肾小球肾炎(Immune complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis, IC-MPGN)患者的研究显示, 4例存在延长的经典途径转化酶活性, 其中3例为免疫球蛋白介导, 提示存在 C4Nef, 另1例则表现为非免疫球蛋白介导的经典途径转化酶稳定化。上述患者均同时伴有 C3Nef 活性, 并表现出 C3、C5 降低及 C3d、C3bc、C3bBbP 和可溶性的 C5b-9 (soluble C5b-9, sC5b-9) 升高等明显补体激活特征, 提示 C4Nef 等经典途径获得性异常在少数病例中可作为补体失调的协同因素[39]。

补体生物标志物和组织学研究提示, 终末通路激活同样参与 C3G 的疾病发展。临床上相当比例的 C3G 患者可表现为低补体 C3 (约 40%~80%) 和(或) sC5b-9 (约 40%~60%, 终末途径激活的标志物) 升高[12] [36] [40]。在 29 例荷兰儿童 C3G 长期随访队列中, 部分患儿 C3NeF 持续阳性, 且常与持续低补体 C3 共存, 而 C3GN 患儿较 DDD 的 sC5b-9 水平更高, 提示其终末补体通路活化更为明显, 不同亚型的补体失调模式可能并不一致[41]。同时, 通过肾小球显微切割后的质谱和免疫组化技术也证实多数 C3G 肾活检标本存在终末补体通路激活[24] [26]。但即使在完成较全面的遗传学、补体生物标志物及自身抗体评估后, 仍有约 40% 的 C3G 患者无法明确找到致病因素[6] [8] [40], 这提示除已知机制外, 尚可能存在局限于肾小球微环境的局部补体失调或未发现的致病因素。未来或可从以下方面开展研究: 第一, 建立多中心前瞻性队列和标准化生物样本库, 动态评估 C3、C3d/C3c、Bb、Ba、C3bBbP、C5a、sC5b-9 及尿补体片段与患者临床结局的关系, 对比补体抑制剂治疗前后患者指标的变化情况; 第二, 将肾活检组织的激光显微切割蛋白质组学、空间转录组学、单细胞/单核 RNA 测序和多重免疫荧光结合, 用于定位补体蛋白、调节因子、炎症细胞及内皮/足细胞损伤信号在肾小球内的空间分布; 第三, 采用全基因组测序、CNV/结构变异分析和 CFH-CFHR 重排检测, 弥补传统靶向测序对复杂基因簇和非编码区域识别不足; 第四, 利用类器官模型验证局部补体调控缺陷和非补体触发因素的关系[26] [42]-[45]。

6. 诊断与鉴别诊断

C3 肾小球病的诊断依赖肾活检。目前普遍认可的诊断要点是: 1) 免疫荧光显示补体 C3 阳性, 且强度较 IgA、IgG、IgM 等其他免疫球蛋白 $\geq 2+$; 2) 补体 C4 及 C1q 阴性; 3) 电镜在内皮下和(或)系膜区可见电子致密物沉积; 4) 通过随访排除单纯 C3 沉积的感染后肾小球肾炎, 其确诊需同时结合光镜、电镜、免疫荧光和临床表现[18] [23]。

除临床及肾脏病理表现, 还应检测补体成分、自身抗体及相关基因, 主要包括: 1) 补体途径活性测定、补体成分、调节蛋白和补体活性标记物的检测[42]: 如总补体溶血活性(CH50)、补体旁途径活性(AP50)、CFH 功能以及 C3、C4、C5、CD46、CFI、CFH、CFB、备解素、C3d、C3c、Bb、sC5b-9、C3bBbP、C5a, 这些指标有助于判断补体激活的部位及程度; 2) 自身抗体的检测[34] [35] [42]: 如 C3Nef、C4Nef、C5Nef、抗 CFH 抗体、抗 CFB 抗体、抗 C3b 抗体; 3) 基因检测[30] [46]: 如 C3、CD46、CFI、CFH、CFB、CFHR1-5、DGKE 等。

其中, 自身抗体筛查和补体相关靶向基因检测应视为所有 C3G 患者的重要评估内容[7] [47]。低 C3 而 C4 正常是循环中旁途径激活的经典生物学特征, 但这一改变仅见于约半数患者, 因此即便循环补体成分正常, 也不能据此除外 C3 肾小球病的诊断[25]。此外, 补体系统自身抗体的致病性尚未完全阐明, 部分患者可同时存在多种自身抗体阳性。

此外, C3 肾小球病还需与其他肾小球肾炎相鉴别, 主要包括感染后肾小球肾炎、免疫复合物介导的膜增生性肾小球肾炎以及与单克隆免疫球蛋白相关的肾脏疾病[22]。

C3GN 的临床表现和病理特征与急性链球菌感染后肾小球肾炎有一定重叠[2], 后者多具有自限性, 且补体 C3 通常在 8~12 周内恢复, 整体预后较好。若患者病程迁延、肾功能持续下降, 低补体 C3 血症、

血尿和(或)肾病范围蛋白尿持续超过 12 周, 甚至进展至终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD), 则应高度怀疑 C3 肾小球病, 并在动态随访基础上重新审视诊断, 必要时可行重复肾活检[25] [48]。

对于 50 岁以上新发 C3G 患者, 还应警惕单克隆免疫球蛋白相关 C3G, 其肾脏病理多表现为膜增生样病变[37]。有研究报道, 50 岁及以上的 C3G 患者中单克隆免疫球蛋白异常的频率可达 60%~80%, 远高于普通人群[8] [49]。C3G-MIg 患者免疫固定电泳中, 重链 IgG 型最常见, 其次是 IgM 型及 IgA 型, 轻链 κ 型较 λ 型常见[5] [50], 故对于 50 岁以上成人患者, 应常规进行单克隆免疫球蛋白筛查, 包括血清/尿蛋白电泳、免疫固定电泳及游离轻链检测, 以排除单克隆免疫球蛋白相关 C3G。

鉴于免疫球蛋白沉积有被遮蔽的可能, 易导致其他肾病误诊为 C3 肾小球肾炎, 例如伴单克隆免疫球蛋白沉积的增生性肾小球肾炎。因此对经病理疑诊 C3 肾小球肾炎的患者必要时可采用链霉蛋白酶消化后的石蜡切片进行 IgG 和轻链染色[3] [18] [48], 以减少误诊。

7. 治疗

目前 C3G 尚无统一公认的最佳治疗方案。治疗目标主要包括减少蛋白尿、控制肾脏炎症活动、延缓肾功能下降, 现有治疗建议包括以下几个方面[18]。

7.1. 对症支持治疗

对于 eGFR 稳定、24 h 尿蛋白 < 1 g/d (成人)或 24 h 尿蛋白 < 0.5 g/d (儿童)且无上升趋势的患者, 首先应给予支持治疗, 包括限盐、控制血压和血脂。肾素-血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻断剂(ARB)是控制血压、减少蛋白尿和减轻肾小球高灌注损伤的一线用药[16]。

7.2. 激素及免疫抑制剂

对于经保守治疗后 24 h 尿蛋白仍 > 500 mg, 或近期血肌酐升高提示疾病进展风险, 或肾活检显示中重度炎症者, 建议以糖皮质激素联合吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)作为初始免疫抑制方案[6] [51]。

既往回顾性研究报道的吗替麦考酚酯治疗缓解率差异较大, 约为 12%~86%。这种差异可能与缓解终点的定义不一致、基线蛋白尿水平、以及补体异常谱和遗传基因的异质性有关, 其中自身抗体介导的患者更易获得完全缓解, 而补体基因异常的患者对 MMF 的反应可能较差[6] [51]。但一项土耳其儿童多中心研究显示, 补体基因突变组与非突变组在 MMF 治疗反应和肾脏生存方面并无显著差异, 提示目前尚不能依据是否检出补体基因异常来预测 MMF 疗效[52]。

同时有研究发现, 经 MMF 治疗达到临床缓解后, 患者停药后通常会存在高复发率, 疾病复发风险高达 33%~50% [6] [25] [51] [53] [54]。有研究表明, 部分无新月体性病变、肾炎/肾病综合征表型的 DDD 患儿在接受长期 MMF 联合大剂量隔日糖皮质激素后可获得较好短中期疗效, 所有患儿均达到完全缓解, 但其中 2 例在减量过程中复发, 1 例停药 1 年后复发[55], 提示长期维持治疗及缓慢减量可能对维持缓解具有重要意义。

对于 24 h 尿蛋白 > 2 g、肾活检提示重度炎症或肾功能进行性恶化的重症患者, 在泼尼松联合 MMF 基础上, 还应考虑加用甲泼尼龙琥珀酸钠或间断环磷酰胺冲击治疗, 并建议行补体靶向治疗[18] [42]。

当存在单克隆免疫球蛋白病时, 若无明确血液学活动证据, 可暂不积极干预; 而对于存在浆细胞异常增殖或属于有肾脏意义的单克隆免疫球蛋白病者, 则需通过化疗和(或)免疫抑制治疗获得血液学缓解, 以改善肾脏存活[22] [50]。

7.3. 血浆疗法

目前尚缺乏高质量证据支持在 C3G 中常规采用血浆置换或血浆输注。现有少量病例报道提示, 对于

存在补体调节蛋白基因异常(如 CFH 突变)或 C3Nef 阳性的患者, 血浆疗法或可带来短期获益[56]。

7.4. 补体靶向疗法

近年来, C3G 的治疗已由传统免疫抑制逐步转向补体靶向精准治疗[22] [42] [57] [58]。就治疗格局而言, C3G 已进入近端补体抑制主导的新阶段[43]。与仅抑制终末通路的 eculizumab 相比, 作用于补体旁路途径扩增环的因子 B 和 C3 的抑制剂更符合 C3G 的核心病理生理机制, iptacopan 和 pegcetacoplan 已成为当前最具前景的补体靶向药物[59]-[61]。目前已批准用于临床或尚在临床试验阶段的 C3G 补体靶向药物见表 1。

Table 1. Clinical application and research progress of complement-targeted therapies for C3G

表 1. C3G 补体靶向药物的临床应用与研究进展

药物	靶点与机制	剂型/给药途径	关键疗效证据	主要副作用及监测重点	批准状态
依库珠单抗 (Eculizumab)	C5 单克隆抗体; 阻断 C5 裂解为 C5a/C5b, 抑制终末通路和膜攻击复合物形成	静脉输注	开放标签研究及病例系列提示, 对快速进展型、伴新月体或毛细血管内增生、sC5b-9 升高等终末通路活化明显的患者可能获益, 但总体疗效差异大, 慢性进展型获益有限[59] [62]	脑膜炎奈瑟菌及其他包膜菌严重感染风险、输注反应; 治疗前需疫苗接种并考虑使用抗生素预防	已获批用于 PNH、aHUS 等; C3G 尚未获批, 现主要为超说明书/个案或小样本研究应用
阿伐可泮 (Avacopan)	C5aR1 拮抗剂; 抑制 C5a 介导的中性粒细胞活化和炎症反应	口服	儿童个案显示蛋白尿下降并成功维持缓解[63]; 但 ACCOLADE II 期随机双盲研究未达到组织学活动评分改善的主要终点, 总体 UPCR 和 eGFR 改善不显著[64]	鼻咽炎、头痛、胃肠道反应、肝酶升高及感染; 需监测肝功能和感染风险	已获批用于 ANCA 相关性血管炎; C3G 尚未获批
伊普可泮 (Iptacopan)	因子 B 小分子抑制剂; 阻断旁路途径 C3 转化酶形成及 C3/C5 放大环, 属于近端补体抑制	口服	II 期研究显示 12 周蛋白尿下降约 45%、12 个月下降约 57%, 并升高 C3、降低血浆/尿 sC5b-9 [65] [66]; AP-PEAR-C3G III 期研究显示 6 个月蛋白尿较安慰剂显著下降, 安全性总体可接受[67]	鼻咽炎、病毒感染、脂质异常、腹痛等; 需警惕肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和其他包膜菌感染并按要求接种疫苗/预防使用抗生素	FDA、EMA、CFDA 已批准用于成人 C3G 降低蛋白尿
Pegcetacoplan	C3/C3b 抑制剂; 在三条补体通路汇合点阻断 C3 裂解、下游炎症反应和终末通路的激活	皮下注射	II 期研究 48 周蛋白尿平均下降约 50.9%, eGFR 稳定 [68]; VALIANT III 期研究纳入 12 岁及以上 C3G 患者, 26 周显著降低蛋白尿并减少肾小球 C3 沉积, 疗效覆盖青少年、成人和移植后复发亚组[69] [70]	注射部位反应、发热、鼻咽炎、流感、咳嗽、恶心; 存在包膜菌严重感染风险, 需进行疫苗接种和感染风险监测	FDA、EMA 已批准用于 12 岁及以上 C3G 患者降低蛋白尿
Danicopan	因子 D 小分子抑制剂; 阻止因子 B 裂解, 抑制旁路途径 C3 转化酶形成	口服	两项 II 期研究显示可短期降低旁路途径活性, 但因血药浓度波动和通路抑制不足, 蛋白尿和肾功能获益有限, 相关研究已终止[71]-[73]	头痛、胃肠道反应、肝酶升高及感染; 需监测肝功能和感染风险	已在部分地区获批作为 PNH 辅助治疗; C3G 尚未获批, 相关试验未达预期、已终止

注: 截至 2026 年 4 月。

7.4.1. 靶向 C5: 依库珠单抗

依库珠单抗(eculizumab)是靶向补体终末通路组分 C5 的人源化单克隆抗体,也是最早应用于 C3G 的补体靶向药物之一。其通过阻止 C5 裂解为 C5a 和 C5b,进而抑制膜攻击复合物形成,减少补体介导的细胞损伤,可用于 MMF 联合糖皮质激素治疗无效的中重度 C3G 患者。小样本研究提示,对于肾活检存在急性增殖性改变(如新月体形成、明显毛细血管内增生)、病情快速进展或终末补体通路高度激活的患者可能更易获益[25][41],但 sC5b-9 水平并不能单独作为判断依库珠单抗疗效的标准[25]。后续研究显示,其在慢性进展型 C3G 中的长期获益有限,疗效存在明显个体差异,且目前仍缺乏大样本、长期预后数据支持其在 C3G 中的广泛应用[43][59]。

需要特别强调的是接受依库珠单抗治疗的患者其感染脑膜炎奈瑟菌的风险显著高于普通人,故建议在启动治疗前严格完善脑膜炎奈瑟菌疫苗接种,并在治疗期间辅以抗生素预防[31][59][61]。

7.4.2. 靶向 C5a 受体: 阿伐可泮

阿伐可泮(avacopan)是一种口服 C5aR1 拮抗剂,目前在 C3G 中的证据有限且结果并不一致。一例 C3GN 患儿在接受阿伐可泮治疗后,尿蛋白、尿蛋白肌酐比值显著下降,成功停用 MMF 并达到维持缓解[63]。但在一项纳入 57 例患者的随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床研究中,并未达到疾病活动性组织学评分改善的主要终点,且在总体人群中,病理慢性化评分、尿蛋白/肌酐比值(urinary protein-to-creatinine ratio, UPCR)及 eGFR 等次要终点亦无显著差异;仅部分低蛋白尿水平和(或)基线 eGFR 较高者可能在减缓慢性化进展方面具有一定潜在获益[64]。因此,现阶段阿伐可泮在 C3G 中的应用价值仍需更多研究进一步验证[43]。

7.4.3. 靶向因子 B: 伊普可泮

伊普可泮(iptacopan)是一种靶向补体因子 B 的口服近端补体抑制剂,可通过抑制旁路途径相关 C3 转化酶活性并阻断后续 C5 转化酶形成,从而抑制补体旁路途径的异常激活。

伊普可泮治疗 C3G 患者的全球 II 期和 III 期临床研究均显示出良好的疗效与安全性[74]。在 II 期临床研究中,伊普可泮治疗 12 周后可使尿蛋白较基线下降 45%,治疗 12 个月可使尿蛋白较基线下降 57%,eGFR 相对于基线改善 6.83 ml/min/1.73 m²,且血清 C3 水平显著升高、血浆及尿 sC5b-9 显著下降[65]。而对于移植后复发的 C3G 患者,接受伊普可泮长期治疗可稳定 eGFR、减少肾小球 C3 沉积和延缓移植肾功能恶化[66]。一项纳入 74 例 C3G 成人患者的 III 期临床研究显示,6 个月时治疗组 24 小时 UPCR 较基线下降 30.2%,而安慰剂组 24 小时 UPCR 较基线上升 7.6%,且总体耐受性良好。

目前伊普可泮已于 2025 年获得 FDA、EMA、CFDA 批准用于成人 C3G 患者[67][75]。

7.4.4. 靶向 C3: Pegcetacoplan

Pegcetacoplan 是一种靶向 C3 的皮下给药近端补体抑制剂,主要作用于 C3 及其活化片段 C3b,以阻止 C3 裂解,阻断其下游代谢物形成,通过阻断三条补体通路在 C3 这一共同关键节点上的级联激活,从而减轻补体介导的肾损伤。

在 II 期临床研究中,pegcetacoplan 治疗 48 周后,可使 C3G 患者平均蛋白尿较基线下降 50.9%,升高血清补体 C3,且平均 eGFR 总体保持稳定[68]。一项纳入 124 例 12 岁及以上的 C3G 或 IC-MPGN 患者(其中 44%为青少年)的 III 期临床研究显示,pegcetacoplan 治疗 26 周后在减少蛋白尿、维持肾功能稳定、减轻补体 C3 沉积方面优于安慰剂组,且未增加不良事件风险[69][70],这可能成为青少年及成人 C3G 的重要靶向治疗策略。

近期有 3 例不同表型的儿童 C3G/IC-MPGN 病例接受 pegcetacoplan 治疗的观察性研究发表,该研究纳入了难治性肾病综合征伴终末补体通路激活、家族性遗传性 C3G 以及由 IC-MPGN 向 C3G 转化的病

例, 结果显示 pegcetacoplan 均可在治疗后迅速阻断 C3 消耗、升高血清补体 C3 水平、显著减少蛋白尿、并改善 eGFR [76]。而一项纳入 5 例长期接受激素及 MMF 治疗仍存在肾功能进行性损害 C3G 患儿的回顾性研究也进一步验证了 pegcetacoplan 的疗效[77]。另有 1 例 9 岁难治性 C3GN 男童在接受 pegcetacoplan 治疗后, 于 1 周内即出现血清 C3 快速升高和 UPCR 明显下降, 3 个月内停用全部免疫抑制剂, 6 个月复查肾活检提示毛细血管增生及补体 C3 沉积较前减轻[78], 提示这 3 项研究均未发生严重不良事件, 并提示 pegcetacoplan 在难治性或遗传性儿童 C3G 中具有较好的应用前景, 进一步支持在儿童 C3G 中直接阻断 C3 较抑制终末通路更具机制针对性。

目前 Pegcetacoplan 已被 FDA 批准用于治疗 12 岁及以上的 C3G 或 IC-MPGN 患者, 以降低蛋白尿 [43]。

7.4.5. 靶向因子 D: Danicopan

Danicopan 是一种口服 CFD 抑制剂, 通过结合因子 D, 阻止因子 B 裂解, 抑制 C3 转化酶的形成, 阻断补体旁路途径的激活[71]。但是, 一项针对 C3G 或 IC-MPGN 患者的 2 期临床研究(NCT03459443)表明 danicopan 虽能短时降低补体旁路途径活性, 但由于其血药浓度波动较大, 难以维持充分且持续的通路抑制, 临床疗效未达到预期, 目前相关研究已终止[72] [73]。

7.5. 肾移植

肾移植是 C3G 终末期患者的重要替代治疗方式, 但移植后复发率高, 可显著影响移植物长期存活。既往研究报道 C3G 患者移植后复发率约为 60%~86%, 中位复发时间多在移植后 12~28 个月[12] [79] [80], 且 DDD 预后更差[25], 蛋白尿是最早的复发表现, 而 eGFR 的下降往往滞后出现[80]。

与移植后复发相关的因素包括: 移植前持续低补体 C3 水平、C3Nef/C5Nef 或抗因子 H 抗体阳性、肾活检存在新月体形成、病程快速进展、存在单克隆免疫球蛋白血症, 活体供肾和抢先移植[23] [81]。因此, C3G 患者行肾移植时应谨慎评估, 术前需详细完善补体相关检查, 术后也应进行长期而严密的随访 [82] [83]。

部分病例甚至可在移植后数周至一月内出现极早期复发, 此时移植肾活检光镜改变多较轻微, 部分病例甚至仅表现为轻度系膜增生, 但免疫荧光和电镜已可明确提示 C3G 复发, 因此移植后早期出现蛋白尿、血尿或移植物功能异常均应高度警惕, 必要时尽早行移植肾活检, 并结合 IF 和 EM 评估复发[83] [84]。多数移植后复发病例的病理以炎症性系膜增生性肾小球肾炎为主, 因此移植后应考虑联合免疫抑制及补体靶向治疗[22]。

目前对于移植后复发的预防和治疗策略仍缺乏统一意见。现有证据表明 MMF 联合糖皮质激素在移植后复发病例中的疗效相对有限, 小样本病例报道提示 eculizumab 在部分存在持续补体失调、抗 H 因子抗体阳性的儿童患者中可改善蛋白尿和移植肾功能[79] [81], 但总体疗效并不稳定, 尚需进一步临床验证。而一项纳入 20 例 C3G/IC-MPGN 患儿的多中心儿童真实世界研究显示, 移植后 5 年内复发率可达 55%, 5 年移植物存活率显著低于对照组, 且无论预防性还是治疗性使用 eculizumab, 均未显示明确有效性[82], 这提示终末补体阻断策略在 C3G 肾移植患者中的获益十分有限, 期待其他补体靶向药物早日应用于 C3G 肾移植复发患者。

8. 预后

C3G 总体预后不良, 约 30%~50%的成人及超过 70%的儿童患者可在确诊后 10 年内进展为 ESRD [22]。研究显示 C3G 患者 ESRD 发生率最高可达 50%, 肾移植需求最高可达 32% [85]。一般认为 C3GN 的预后优于 DDD [13] [16] [86] [87], 但较大样本队列研究发现, 尽管 C3GN 患者肾脏病理活动性评分更

高, 而 DDD 患者的慢性化损伤更重, 两者进展为 ESRD 的风险并无统计学差异[8]。

现有研究表明, 不良预后因素主要包括: 发病年龄 > 16 岁、合并高血压、蛋白尿 > 3 g/24 h、低白蛋白血症、eGFR 下降、低补体 C3 血症、高血清 sC5b-9 水平、C3Nef 阳性、肾活检中细胞性/纤维细胞性新月体形成、肾小球硬化、较重的肾小管萎缩和间质纤维化[11] [13] [22] [23] [85] [86]。英国儿童全国队列提示, 在约 46% 的患儿存在获得性自身抗体、约 9% 的患儿存在补体基因罕见变异的背景下, 自身抗体、遗传异常及 C3/C4 水平均未显示与 ESRD 独立相关, 多因素分析中唯一独立的不良预后因素为初始肾活检中 > 50% 新月体形成[12]。而一项纳入 165 例 C3G 患者的法国全国性队列显示(其中 42% 为儿童), 成人起病、eGFR < 60 ml/min/1.73 m² 及补体基因罕见致病性变异与进展至 ESRD 风险增加相关, “正常 C3/高 sC5b-9” 和 “低 C3/正常 sC5b-9” 两种生物标志物组合亦独立提示较差肾脏预后, 但其预测作用在儿童中较成人弱。不同 C3/sC5b-9 组合可能对应不同的组织学炎症模式, 在成人患者中, 低 C3/高 sC5b-9 更常伴膜增生性病变和明显内皮细胞增生, 而低 C3/正常 sC5b-9 或正常 C3/高 sC5b-9 患者更常见新月体形成、肾间质炎症及较差肾脏结局[88]。近年来, 除 C3 和 sC5b-9 外, 因子 H 相关蛋白 5 (factor H-related protein 5, FHR-5) 亦被视为潜在的预后分层指标, 但 FHR-5 的病理生理作用仍未完全明确, 尚需进一步研究验证[89]。

近年来, 蛋白尿的动态变化被逐渐确立为 C3G 长期结局的重要替代终点[85]。一项纳入 371 例 C3G 或 IC-MPGN 患者的英国队列显示, 诊断后 0~12 个月 UPCr 下降与远期 ESRD 风险降低密切相关, 尤其 12 个月时 UPCr < 100 mg/mmol 者长期 ESRD 风险显著降低[90]。在此基础上, 2026 年 Delphi 专家共识进一步提出: 6 个月蛋白尿下降 ≥ 50% 可视为具有临床意义的治疗获益, 24 h 尿蛋白 < 1 g/d (或 < 0.5 g/d) 与更好的长期结局相关。同时, 蛋白尿应与 eGFR、重复肾活检结果、肾小球补体 C3 沉积变化一起综合解读[44] [45]。

9. 总结

C3 肾小球病在临床表现、病理特征及治疗反应方面均表现出明显异质性, 确诊依赖肾活检。对于高度怀疑 C3 肾小球病的患者, 临床医师除全面评估其临床表现和病理改变外, 还应结合补体成分与相关基因异常进行综合分析。C3G 的治疗已由传统免疫抑制逐步转向补体靶向精准治疗, iptacopan 和 pegcetacoplan 已成为当前最具前景的补体靶向药物。然而, 如何建立可靠的生物标志物体系以评价疗效和分层预后、如何个体化精准选择靶向治疗方案、如何预防或干预肾移植后复发仍是未来亟待努力的方向。

参考文献

- [1] Fakhouri, F., Frémeaux-Bacchi, V., Noël, L., Cook, H.T. and Pickering, M.C. (2010) C3 Glomerulopathy: A New Classification. *Nature Reviews Nephrology*, **6**, 494-499. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.85>
- [2] Pickering, M.C., D'Agati, V.D., Nester, C.M., Smith, R.J., Haas, M., Appel, G.B., et al. (2013) C3 Glomerulopathy: Consensus Report. *Kidney International*, **84**, 1079-1089. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.377>
- [3] Ahmad, S.B. and Bomback, A.S. (2020) C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **27**, 104-110. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.12.003>
- [4] Drake, K.A., Ellington, N., Gattineni, J., Torrealba, J.R. and Hendricks, A.R. (2019) Clinicopathological Features of C3 Glomerulopathy in Children: A Single-Center Experience. *Pediatric Nephrology*, **35**, 153-162. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04388-3>
- [5] Cook, H.T. (2018) Evolving Complexity of Complement-Related Diseases: C3 Glomerulopathy and Atypical Haemolytic Uremic Syndrome. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **27**, 165-170. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000412>
- [6] Caravaca-Fontán, F., Díaz-Encarnación, M.M., Lucientes, L., Cavero, T., Cabello, V., Ariceta, G., et al. (2020)

- Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 1287-1298. <https://doi.org/10.2215/cjn.15241219>
- [7] Caravaca-Fontán, F., Lucientes, L., Cavero, T. and Praga, M. (2020) Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron*, **144**, 272-280. <https://doi.org/10.1159/000507254>
- [8] Bomback, A.S., Santoriello, D., Avasare, R.S., Regunathan-Shenk, R., Canetta, P.A., Ahn, W., *et al.* (2018) C3 Glomerulonephritis and Dense Deposit Disease Share a Similar Disease Course in a Large United States Cohort of Patients with C3 Glomerulopathy. *Kidney International*, **93**, 977-985. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.022>
- [9] Servais, A., Noël, L., Roumenina, L.T., Le Quintrec, M., Ngo, S., Dragon-Durey, M., *et al.* (2012) Acquired and Genetic Complement Abnormalities Play a Critical Role in Dense Deposit Disease and Other C3 Glomerulopathies. *Kidney International*, **82**, 454-464. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.63>
- [10] Iatropoulos, P., Daina, E., Curreri, M., Piras, R., Valoti, E., Mele, C., *et al.* (2018) Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Gn. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 283-294. <https://doi.org/10.1681/asn.2017030258>
- [11] Zahir, Z., Wani, A.S., Gupta, A. and Agrawal, V. (2021) Pediatric C3 Glomerulopathy: A 12-Year Single-Center Experience. *Pediatric Nephrology*, **36**, 601-610. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04768-0>
- [12] Wong, E.K.S., Marchbank, K.J., Lomax-Browne, H., Pappworth, I.Y., Denton, H., Cooke, K., *et al.* (2021) C3 Glomerulopathy and Related Disorders in Children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1639-1651. <https://doi.org/10.2215/cjn.00320121>
- [13] Medjeral-Thomas, N.R., O'Shaughnessy, M.M., O'Regan, J.A., Traynor, C., Flanagan, M., Wong, L., *et al.* (2014) C3 Glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 46-53. <https://doi.org/10.2215/cjn.04700513>
- [14] Caravaca-Fontán, F., Trujillo, H., Alonso, M., Díaz-Encarnación, M., Cabello, V., Ariceta, G., *et al.* (2021) Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*, **77**, 684-695.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.011>
- [15] Heiderscheit, A.K., Hauer, J.J. and Smith, R.J.H. (2022) C3 Glomerulopathy: Understanding an Ultra-Rare Complement-mediated Renal Disease. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, **190**, 344-357. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31986>
- [16] Ueda, C., Horinouchi, T., Inoki, Y., Ichikawa, Y., Tanaka, Y., Kitakado, H., *et al.* (2024) Clinical Characteristics and Outcomes of Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy in Japanese Children. *Pediatric Nephrology*, **39**, 2679-2689. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06377-7>
- [17] Reddy, S., Ghante, A., Vankalakunti, M. and Vasudevan, A. (2025) C3 Glomerulopathy in Children: Experience at a Resource-Limited Center. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **68**, 311-318. <https://doi.org/10.3345/cep.2024.01256>
- [18] Goodship, T.H.J., Cook, H.T., Fakhouri, F., Fervenza, F.C., Frémeaux-Bacchi, V., Kavanagh, D., *et al.* (2017) Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy: Conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **91**, 539-551. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>
- [19] McCarney, J., Curran, K., Peto, T., Silvestri, G. and Cushley, L.N. (2025) The Retinal Complications of C3 Dense Deposit Disease: A Scoping Review. *Vision*, **9**, Article 64. <https://doi.org/10.3390/vision9030064>
- [20] Ponticelli, C., Calatroni, M. and Moroni, G. (2023) C3 Glomerulopathies: Dense Deposit Disease and C3 Glomerulonephritis. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1289812. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1289812>
- [21] Meri, S. and Haapasalo, K. (2020) Function and Dysfunction of Complement Factor H during Formation of Lipid-Rich Deposits. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 611830. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611830>
- [22] Smith, R.J.H., Appel, G.B., Blom, A.M., Cook, H.T., D'Agati, V.D., Fakhouri, F., *et al.* (2019) C3 Glomerulopathy—Understanding a Rare Complement-Driven Renal Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 129-143. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0107-2>
- [23] 盛爱芹. C3 肾小球病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(7): 433-437.
- [24] Madden, B., Singh, R.D., Haas, M., Palma, L.M.P., Sharma, A., Vargas, M.J., *et al.* (2024) Apolipoprotein E Is Enriched in Dense Deposits and Is a Marker for Dense Deposit Disease in C3 Glomerulopathy. *Kidney International*, **105**, 1077-1087. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.02.013>
- [25] Fakhouri, F., Le Quintrec, M. and Frémeaux-Bacchi, V. (2020) Practical Management of C3 Glomerulopathy and Ig-Mediated MPGN: Facts and Uncertainties. *Kidney International*, **98**, 1135-1148. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.053>
- [26] Meuleman, M., Petitprez, F., Pickering, M.C., Le Quintrec, M., Artero, M.R., Duval, A., *et al.* (2024) Complement Terminal Pathway Activation and Intrarenal Immune Response in C3 Glomerulopathy. *Journal of the American Society*

- of Nephrology*, **35**, 1034-1044. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000000000373>
- [27] Meuleman, M.S., Vieira-Martins, P., El Sissy, C., Audard, V., Baudouin, V., Bertrand, D., *et al.* (2023) Rare Variants in Complement Gene in C3 Glomerulopathy and Immunoglobulin-Mediated Membranoproliferative GN. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1435-1445. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000252>
- [28] Martín Merinero, H., Zhang, Y., Arjona, E., del Angel, G., Goodfellow, R., Gomez-Rubio, E., *et al.* (2021) Functional Characterization of 105 Factor H Variants Associated with Ahus: Lessons for Variant Classification. *Blood*, **138**, 2185-2201. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012037>
- [29] Chauvet, S., Roumenina, L.T., Bruneau, S., Marinozzi, M.C., Rybkine, T., Schramm, E.C., *et al.* (2016) A Familial C3GN Secondary to Defective C3 Regulation by Complement Receptor 1 and Complement Factor H. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1665-1677. <https://doi.org/10.1681/asn.2015040348>
- [30] Zipfel, P.F., Wiech, T., Stea, E.D. and Skerka, C. (2020) CFHR Gene Variations Provide Insights in the Pathogenesis of the Kidney Diseases Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 241-256. <https://doi.org/10.1681/asn.2019050515>
- [31] Antonucci, L., Thurman, J.M. and Vivarelli, M. (2024) Complement Inhibitors in Pediatric Kidney Diseases: New Therapeutic Opportunities. *Pediatric Nephrology*, **39**, 1387-1404. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06120-8>
- [32] Donadelli, R., Pulieri, P., Piras, R., Iatropoulos, P., Valoti, E., Benigni, A., *et al.* (2018) Unraveling the Molecular Mechanisms Underlying Complement Dysregulation by Nephritic Factors in C3G and IC-MPGN. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02329>
- [33] Andrighetto, S., Leventhal, J., Zaza, G. and Cravedi, P. (2019) Complement and Complement Targeting Therapies in Glomerular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 6336. <https://doi.org/10.3390/ijms20246336>
- [34] Noris, M., Donadelli, R. and Remuzzi, G. (2019) Autoimmune Abnormalities of the Alternative Complement Pathway in Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *Pediatric Nephrology*, **34**, 1311-1323. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3989-0>
- [35] Welsh, S.J., Zhang, Y. and Smith, R.J.H. (2025) Acquired Drivers of C3 Glomerulopathy. *Clinical Kidney Journal*, **18**, sfaf022. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaf022>
- [36] Marinozzi, M., Chauvet, S., Le Quintrec, M., Mignotet, M., Petitprez, F., Legendre, C., *et al.* (2017) C5 Nephritic Factors Drive the Biological Phenotype of C3 Glomerulopathies. *Kidney International*, **92**, 1232-1241. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.017>
- [37] Blanc, C., Togarsimalemath, S.K., Chauvet, S., Le Quintrec, M., Moulin, B., Buchler, M., *et al.* (2015) Anti-Factor H Autoantibodies in C3 Glomerulopathies and in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: One Target, Two Diseases. *The Journal of Immunology*, **194**, 5129-5138. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402770>
- [38] Marinozzi, M.C., Roumenina, L.T., Chauvet, S., Hertig, A., Bertrand, D., Olagne, J., *et al.* (2017) Anti-Factor B and Anti-C3B Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and IG-Associated Membranoproliferative Gn. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1603-1613. <https://doi.org/10.1681/asn.2016030343>
- [39] Michels, M.A.H.M., van de Kar, N.C.A.J., van Kraaij, S.A.W., Sarlea, S.A., Gracchi, V., Engels, F.A.P.T., *et al.* (2021) Different Aspects of Classical Pathway Overactivation in Patients with C3 Glomerulopathy and Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 715704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.715704>
- [40] Hauer, J.J., Zhang, Y., Goodfellow, R., Taylor, A., Meyer, N.C., Roberts, S., *et al.* (2024) Defining Nephritic Factors as Diverse Drivers of Systemic Complement Dysregulation in C3 Glomerulopathy. *Kidney International Reports*, **9**, 464-477. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.11.025>
- [41] Michels, M.A.H.M., Wijnsma, K.L., Kurvers, R.A.J., Westra, D., Schreuder, M.F., van Wijk, J.A.E., *et al.* (2022) Long-term Follow-Up Including Extensive Complement Analysis of a Pediatric C3 Glomerulopathy Cohort. *Pediatric Nephrology*, **37**, 601-612. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05221-6>
- [42] Vivarelli, M., van de Kar, N., Labbadia, R., Diomedi-Camassei, F. and Thurman, J.M. (2022) A Clinical Approach to Children with C3 Glomerulopathy. *Pediatric Nephrology*, **37**, 521-535. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05088-7>
- [43] Kavanagh, D., Ariceta, G., Vivarelli, M., Schaefer, F., Caravaca-Fontán, F., Frémeaux-Bacchi, V., *et al.* (2026) Current and Emerging Therapies for C3 Glomerulopathy and Primary (Idiopathic) Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney International Reports*, **11**, 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.10.020>
- [44] Nester, C., Decker, D.A., Meier, M., Aslam, S., Bomback, A.S., Caravaca-Fontán, F., *et al.* (2024) Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 1201-1208. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000505>
- [45] Caravaca-Fontán, F., Fakhouri, F., Licht, C., Pickering, M.C., Schaefer, F. and Wong, E. (2026) Delphi Consensus on Surrogate End Points in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis.

- Kidney International Reports*, **11**, Article ID: 103671. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.10.028>
- [46] Zhao, W., Ding, Y., Lu, J., Zhang, T., Chen, D., Zhang, H., *et al.* (2018) Genetic Analysis of the Complement Pathway in C3 Glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 1919-1927. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy033>
- [47] Bomback, A.S., Charu, V. and Fakhouri, F. (2025) Challenges in the Diagnosis and Management of Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and Complement 3 Glomerulopathy. *Kidney International Reports*, **10**, 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.09.017>
- [48] Wada, Y., Kamata, M., Miyasaka, R., Abe, T., Kawamura, S., Takeuchi, K., *et al.* (2023) Clinico-Pathogenic Similarities and Differences between Infection-Related Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 8432. <https://doi.org/10.3390/ijms24098432>
- [49] Caravaca-Fontán, F., Lucientes, L., Serra, N., Caverro, T., Rodado, R., Ramos, N., *et al.* (2022) C3 Glomerulopathy Associated with Monoclonal Gammopathy: Impact of Chronic Histologic Lesions and Beneficial Effects of Clone-Targeted Therapies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, 2128-2137. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab302>
- [50] 成易兰, 张璐, 王惠明. 单克隆免疫球蛋白相关 C3 肾小球肾炎研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(3): 229-232.
- [51] Avasare, R.S., Canetta, P.A., Bomback, A.S., Marasa, M., Caliskan, Y., Ozluk, Y., *et al.* (2018) Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 406-413. <https://doi.org/10.2215/cjn.09080817>
- [52] Günay, N., Dursun, İ., Gökçe, İ., Akbalık Kara, M., Tekcan, D., Çiçek, N., *et al.* (2024) Complement Gene Mutations in Children with C3 Glomerulopathy: Do They Affect the Response to Mycophenolate Mofetil? *Pediatric Nephrology*, **39**, 1435-1446. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06231-2>
- [53] Tarragon Estebanez, B. and Bomback, A.S. (2024) C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney International Reports*, **9**, 569-579. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.12.007>
- [54] Noris, M. and Remuzzi, G. (2024) C3G and Ig-MPGN—Treatment Standard. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **39**, 202-214. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad182>
- [55] Ali, U.S. and Sathe, K.P. (2025) Favorable Outcome in Children with Dense Deposit Disease with the Use of Long-Term Mycophenolate Mofetil and High-Dose Alternate-Day Steroids. *Pediatric Nephrology*, **40**, 987-993. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06621-0>
- [56] Häffner, K., Michelfelder, S. and Pohl, M. (2015) Successful Therapy of C3Nef-Positive C3 Glomerulopathy with Plasma Therapy and Immunosuppression. *Pediatric Nephrology*, **30**, 1951-1959. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3111-9>
- [57] Noris, M., Daina, E. and Remuzzi, G. (2023) Membranoproliferative Glomerulonephritis: No Longer the Same Disease and May Need Very Different Treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **38**, 283-290. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab281>
- [58] Apetrii, M., Costache, A.D., Costache Enache, I.I., Voroneanu, L., Covic, A.S., Kanbay, M., *et al.* (2025) Complement System Inhibitors in Nephrology: An Update—Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 5902. <https://doi.org/10.3390/ijms26125902>
- [59] Welte, T., Arnold, F., Westermann, L., Rottmann, F.A., Hug, M.J., Neumann-Haefelin, E., *et al.* (2023) Eculizumab as a Treatment for C3 Glomerulopathy: A Single-Center Retrospective Study. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03058-9>
- [60] Dixit, S., Chang, Y., Ahdoot, R.S., Ham, A. and Hanna, R.M. (2026) C3 Glomerulopathy: Advancements in Diagnostics and Therapeutics. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, **35**, 52-61. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000001133>
- [61] Conversano, E. and Vivarelli, M. (2025) Advances in Complement Inhibitory Strategies for the Treatment of Glomerular Disease: A Rapidly Evolving Field. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 4204. <https://doi.org/10.3390/jcm14124204>
- [62] Ruggenenti, P., Daina, E., Gennarini, A., Carrara, C., Gamba, S., Noris, M., *et al.* (2019) C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 224-238. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.046>
- [63] Zotta, F., Diomedì-Camassei, F., Gargiulo, A., Cappoli, A., Emma, F. and Vivarelli, M. (2023) Successful Treatment with Avacopan (CCX168) in a Pediatric Patient with C3 Glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology*, **38**, 4197-4201. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06035-4>
- [64] Bomback, A.S., Herlitz, L.C., Kedia, P.P., Petersen, J., Yue, H. and Lafayette, R.A. (2025) Safety and Efficacy of Avacopan in Patients with Complement 3 Glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **36**, 487-499. <https://doi.org/10.1681/asn.0000000526>
- [65] Wong, E., Nester, C., Caverro, T., Karras, A., Le Quintrec, M., Lightstone, L., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of

- Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy. *Kidney International Reports*, **8**, 2754-2764. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.09.017>
- [66] Nester, C.M., Eisenberger, U., Karras, A., le Quintrec, M., Lightstone, L., Praga, M., *et al.* (2025) Iptacopan Reduces Proteinuria and Stabilizes Kidney Function in C3 Glomerulopathy. *Kidney International Reports*, **10**, 432-446. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.10.023>
- [67] Kavanagh, D., Bomback, A.S., Vivarelli, M., Nester, C.M., Remuzzi, G., Zhao, M., *et al.* (2025) Oral Iptacopan Therapy in Patients with C3 Glomerulopathy: A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet*, **406**, 1587-1598. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01148-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01148-1)
- [68] Dixon, B.P., Greenbaum, L.A., Huang, L., Rajan, S., Ke, C., Zhang, Y., *et al.* (2023) Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney International Reports*, **8**, 2284-2293. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.033>
- [69] Nester, C.M., Bomback, A.S., Ariceta, G., Delmas, Y., Dixon, B.P., Gale, D.P., *et al.* (2025) VALIANT: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Pegcetacoplan for Patients with Native or Post-Transplant Recurrent C3G or Primary (Idiopathic) IC-MPGN. *Immunobiology*, **230**, Article ID: 153039. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2025.153039>
- [70] Fakhouri, F., Bomback, A.S., Ariceta, G., Delmas, Y., Dixon, B.P., Gale, D.P., *et al.* (2025) Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *New England Journal of Medicine*, **393**, 2210-2220. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2501510>
- [71] Podos, S.D., Trachtman, H., Appel, G.B., Bomback, A.S., Dixon, B.P., Wetzels, J.F.M., *et al.* (2022) Baseline Clinical Characteristics and Complement Biomarkers of Patients with C3 Glomerulopathy Enrolled in Two Phase 2 Studies Investigating the Factor D Inhibitor Danicopan. *American Journal of Nephrology*, **53**, 675-686. <https://doi.org/10.1159/000527166>
- [72] 余剑梅, 何伟春. 补体介导免疫性肾病的机制与靶向治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2026, 42(5): 899-908.
- [73] Nester, C., Appel, G.B., Bomback, A.S., Bouman, K.P., Cook, H.T., Daina, E., *et al.* (2022) Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *American Journal of Nephrology*, **53**, 687-700. <https://doi.org/10.1159/000527167>
- [74] Schubart, A., Anderson, K., Mainolfi, N., Sellner, H., Ehara, T., Adams, C.M., *et al.* (2019) Small-Molecule Factor B Inhibitor for the Treatment of Complement-Mediated Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 7926-7931. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820892116>
- [75] 邹军, 蒋更如. 靶向补体治疗在肾病领域的临床应用[J]. 上海医学, 2025, 48(9): 548-551.
- [76] Román Ortiz, E., Sáez Bello, M., Reparaz Suevos, A., Perez Ebri, M., Aguilar Bacallado, F., LLopis Salvia, P., *et al.* (2026) Pegcetacoplan in Idiopathic and Familial Pediatric C3 Glomerulopathy. *Pediatric Nephrology*, **41**, 1351-1360. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-07092-7>
- [77] Mancuso, M.C., Cugno, M., Griffini, S., Grovetti, E., Nittoli, T., Mastrangelo, A., *et al.* (2025) Efficacy of Complement Inhibition with Pegcetacoplan in Children with C3 Glomerulopathy. *Pediatric Nephrology*, **40**, 1959-1963. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06673-w>
- [78] Guzman, G.L. and Perry, K.W. (2025) Pegcetacoplan for the Treatment of Paediatric C3 Glomerulonephritis: A Case Report. *Nephrology*, **30**, e70001. <https://doi.org/10.1111/nep.70001>
- [79] Obata, S., Vaz de Castro, P.A.S., Riella, L.V. and Cravedi, P. (2024) Recurrent C3 Glomerulopathy after Kidney Transplantation. *Transplantation Reviews*, **38**, Article ID: 100839. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2024.100839>
- [80] Emma, F. and John, P. (2025) Anticomplement Therapies for C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis Recurrence—A Dawn of New Hope. *Kidney International Reports*, **10**, 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.11.018>
- [81] Borovitz, Y., Landau, D., Dagan, A., Alfandari, H., Haskin, O., Levi, S., *et al.* (2024) Childhood Onset C3 Glomerulopathy: Recurrence after Kidney Transplantation—A Case Series. *Frontiers in Pediatrics*, **12**, Article 1460525. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1460525>
- [82] Patry, C., Webb, N.J.A., Meier, M., Pape, L., Fichtner, A., Höcker, B., *et al.* (2025) Kidney Transplantation in Children and Adolescents with C3 Glomerulopathy or Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: An International Survey of Current Practice. *Pediatric Transplantation*, **29**, e70048. <https://doi.org/10.1111/ptr.70048>
- [83] Attieh, R.M., Bharati, J., Sharma, P., Nair, G., Ayehu, G. and Jhaveri, K.D. (2025) Kidney Transplant in Patients with C3 Glomerulopathy. *Clinical Kidney Journal*, **18**, sfaf134. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaf134>
- [84] Tarragón, B., Peleg, Y., Jagannathan, G., Sekulic, M., Chang, J., Cohen, D.J., *et al.* (2024) C3 Glomerulopathy Recurs Early after Kidney Transplantation in Serial Biopsies Performed within the First 2 Years after Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 1005-1015. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000474>

-
- [85] Caravaca-Fontán, F., Fakhouri, F., Pickering, M.C., Lionikaite, V., Baird, A., Horneff, R., *et al.* (2025) Clinical Presentation, Treatment Patterns, Burden of Disease, and the Association of Proteinuria with Clinical Outcomes in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Systematic Review. *Nephron*, **150**, 25-40. <https://doi.org/10.1159/000548245>
- [86] Khandelwal, P., Bhardwaj, S., Singh, G., Sinha, A., Hari, P. and Bagga, A. (2021) Therapy and Outcomes of C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology*, **36**, 591-600. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04736-8>
- [87] Cappoli, A., Kersnik-Levart, T., Silecchia, V., Ariceta, G., Gjerstad, A.C., Ghiggeri, G., *et al.* (2025) C3 Glomerulopathy in Children: A European Longitudinal Study Evaluating Outcome. *Pediatric Nephrology*, **40**, 979-986. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06587-z>
- [88] Chauvet, S., Hauer, J.J., Petitprez, F., Rabant, M., Martins, P.V., Baudouin, V., *et al.* (2022) Results from a Nationwide Retrospective Cohort Measure the Impact of C3 and Soluble C5b-9 Levels on Kidney Outcomes in C3 Glomerulopathy: Results from a National-Wide Retrospective Cohort. *Kidney International*, **102**, 904-916. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.027>
- [89] Garam, N., Cserhalmi, M., Prohászka, Z., Szilágyi, Á., Veszeli, N., Szabó, E., *et al.* (2021) FHR-5 Serum Levels and CFHR5 Genetic Variations in Patients with Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3-Glomerulopathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 720183. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720183>
- [90] Masoud, S., Wong, K., Pitcher, D., Downward, L., Proudfoot, C., Webb, N.J.A., *et al.* (2025) Quantifying Association of Early Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate Changes with Long-Term Kidney Failure in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis Using the United Kingdom Radar Registry. *Kidney International*, **108**, 455-469. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.003>