

# C3a/C3aR系统在多种疾病中的病理生理作用及靶向干预研究进展

范慧凯<sup>1</sup>, 熊 斌<sup>2</sup>, 欧锐华<sup>1</sup>, 张建群<sup>1</sup>, 刘锦雨<sup>1</sup>, 段若涵<sup>3</sup>, 武 菲<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院乳腺外科, 山东 济宁

<sup>3</sup>济宁医学院护理学院, 山东 济宁

收稿日期: 2026年8月15日; 录用日期: 2026年9月8日; 发布日期: 2026年9月17日

## 摘 要

补体系统作为先天免疫的核心组分, 在宿主防御与组织稳态维持中发挥不可替代的作用。C3a是补体级联反应的关键裂解产物, 通过与其G蛋白偶联受体C3aR结合, 介导多种生物学效应。近年来, C3a/C3aR系统的功能已超越传统的促炎与趋化作用, 逐步被认定为连接免疫调节、代谢稳态、组织重塑及肿瘤微环境调控的多功能网络节点。本文从C3a/C3aR系统的分子基础与信号转导机制入手, 系统梳理其在神经退行性疾病、肾脏疾病、代谢性疾病、心血管疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤中的病理生理作用, 并探讨靶向C3aR的干预策略与临床转化前景。

## 关键词

C3a, C3aR, 补体系统, 神经炎症, 肾脏疾病, 代谢综合征, 肿瘤微环境

# Research Advances on the Pathophysiological Functions and Targeted Therapeutic Interventions of the C3a/C3aR System in Diverse Diseases

Huikai Fan<sup>1</sup>, Bin Xiong<sup>2</sup>, Ruihua Ou<sup>1</sup>, Jianqun Zhang<sup>1</sup>, Jinyu Liu<sup>1</sup>, Ruohan Duan<sup>3</sup>, Fei Wu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>3</sup>School of Nursing, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: August 15, 2026; accepted: September 8, 2026; published: September 17, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 范慧凯, 熊斌, 欧锐华, 张建群, 刘锦雨, 段若涵, 武菲. C3a/C3aR 系统在多种疾病中的病理生理作用及靶向干预研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1844-1857. DOI: 10.12677/acm.2026.1693227

## Abstract

The complement system constitutes a critical arm of innate immunity, playing an indispensable role in host defense and tissue homeostasis. C3a, a key cleavage product of complement cascade activation, mediates diverse biological effects primarily through engagement with the G protein-coupled receptor C3aR. In recent years, the functional repertoire of the C3a/C3aR signaling axis has expanded considerably beyond classical pro-inflammatory and chemotactic activities, emerging as a multifunctional regulatory hub interconnecting immune modulation, metabolic homeostasis, tissue remodeling, and tumor microenvironment regulation. This review systematically examines the molecular basis and signal transduction mechanisms of the C3a/C3aR system, followed by a comprehensive overview of its pathophysiological roles in neurodegenerative diseases, kidney diseases, metabolic disorders, cardiovascular diseases, infectious diseases, autoimmune diseases, and cancer, and further discusses therapeutic strategies targeting C3aR and their prospects for clinical translation.

## Keywords

C3a, C3aR, Complement System, Neuroinflammation, Kidney Disease, Metabolic Syndrome, Tumor Microenvironment

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

补体系统三条核心激活途径包括经典途径、凝集素途径和替代途径，三者汇聚于核心分子 C3。C3 在 C3 转化酶作用下裂解为 C3a 和 C3b 两个片段[1]-[3]，前者通过与其特异性受体 C3aR (Receptor)结合，从而发挥多层面的免疫调节作用，后者参与形成 C5 转化酶，调理免疫黏附、吞噬和膜攻击复合物形成[1][4]。传统观念认为 C3a 为补体激活后的经典促炎效应分子，参与免疫细胞趋化、肥大细胞脱颗粒和平滑肌收缩等过程。近年来的证据表明，C3a/C3aR 系统不仅参与急慢性炎症反应，还参与中枢神经系统的突触修剪与神经炎症、肾脏足细胞稳态与纤维化、能量代谢平衡、胰岛素敏感性，以及肿瘤微环境中的免疫重塑等病理生理过程[4]-[6]。本文将围绕 C3a/C3aR 信号系统的细胞生物学研究进展、在多种疾病中的病理生理作用以及治疗转化进展进行综述，以期后续研究与临床应用提供一定的参考。

## 2. C3a/C3aR 系统的组成与信号转导

### 2.1. C3a 的结构与分布

人源成熟 C3a 由 77 个氨基酸组成，为单链多肽。C3 及 C3a 广泛存在于循环、组织以及细胞内部，胞内外 C3 剪切形成 C3a，C3a 还可从胞外内吞入胞内。C3a 作为典型过敏毒素，其全部生物学功能建立在精密的一级结构与三维空间结构之上。其结构中含有 6 个半胱氨酸残基，分别形成三对分子内二硫键 Cys22-Cys49、Cys23-Cys56、Cys36-Cys57，构成独特的二硫结(disulfide knot)，稳定其核心结构区域。两段连续相邻半胱氨酸(Cys22-Cys23、Cys56-Cys57)是 C3a 区别于 C5a 的标志性序列[7]-[9]。完整的螺旋结构使 C3a 具备抗菌肽活性，能够直接破坏细菌的细胞膜，该固有抗菌功能属于非受体依赖的效应。另外，其 C 末端携带关键 Arg77 残基，羧肽酶剪切精氨酸残基后，生成无活性 C3a 去精氨酸(C3a-desArg) [10]

[11]该片段无法再结合 C3aR，从而实现活性的快速调节。C3a 螺旋核心负责分子识别，C 端充当信号触发元件，二者协同完成与 C3aR 的特异性结合。

2.2. C3aR 的结构与分布

C3aR 属于 G 蛋白偶联受体(GPCR, G protein-coupled receptor)中的视紫红质样受体家族 A 类，人源 C3aR 由 482 个氨基酸组成，分子量约 55 kDa。其结构包含较短的胞外 N 端、七次跨膜结构域及相对较长的胞内 C 端，后者与 G 蛋白偶联，触发受体磷酸化及下游信号转导[1] [12]。定点突变实验证实，C3aR 上 D417、R161、R340 三个氨基酸残基是 C3a 结合与受体激活的关键位点[13]。

C3aR 在体内分布广泛，除中性粒细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞等免疫细胞外，肾小管上皮细胞、足细胞、肝星状细胞、肠上皮细胞、白色脂肪细胞、血管内皮细胞，以及中枢神经系统中的小胶质细胞、星形胶质细胞和部分神经元中亦可检测到其表达[7] [14]。C3aR 在细胞膜及溶酶体、线粒体等胞内细胞器膜上均有表达。C3a/C3aR 信号系统的广泛组织分布为其参与多系统疾病病理生理过程提供了结构基础(表 1)。

Table 1. Expression of C3aR in major tissues/cell types and its pathophysiological significance

表 1. C3aR 在主要组织/细胞类型中的表达及其生理病理意义

| 组织/细胞类型          | 表达水平          | 主要病理生理功能                 |
|------------------|---------------|--------------------------|
| 中性粒细胞/单核细胞/巨噬细胞  | 高             | 促进炎症细胞招募；调控细胞因子释放        |
| 树突状细胞            | 中 - 高         | 参与抗原呈递；调节适应性免疫激活         |
| 小胶质细胞/星形胶质细胞     | 高(病理状态下显著上调)  | 神经炎症放大；A $\beta$ 清除；突触损伤 |
| 肾小管上皮细胞/足细胞      | 中(糖尿病肾病中显著升高) | 肾脏炎症；足细胞线粒体功能障碍；纤维化      |
| 白色脂肪细胞/前脂肪细胞     | 高(高脂饮食后进一步升高) | 甘油三酯合成；胰岛素抵抗；肥胖相关炎症      |
| 肝星状细胞/Kupffer 细胞 | 中             | 肝脏炎症；肝纤维化进展              |
| 血管内皮细胞/平滑肌细胞     | 低 - 中         | 血管炎症；VCAM-1 上调；动脉粥样硬化    |
| 肿瘤细胞(乳腺癌、肺癌等)    | 肿瘤类型依赖        | 促进肿瘤增殖、迁移；免疫逃逸           |

2.3. C3a/C3aR 的信号转导

现有研究提示，C3aR 主要与 G $\alpha$ i 亚型偶联，部分细胞类型中亦有 G $\alpha$ q 参与信号转导[1]。静息状态下，C3aR 与结合 GDP 的异源三聚体 G 蛋白结合；当 C3a 与 C3aR 结合后，G 蛋白解离为 G $\alpha$ i 与 G $\beta$  $\gamma$  亚基，启动下游级联信号，经典过程包括抑制腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)活性、降低胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平，并通过激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)促进三磷酸肌醇(inositol 1,4e,5-trisphosphate, IP3)介导的 Ca<sup>2+</sup>释放，胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度升高[1] [14]，并进一步激活下游信号通路如糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )、Wnt、ERK、JAK/STAT 及缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )等，启动炎症反应、脂质代谢、葡萄糖代谢相关基因转录，抑制氧化磷酸化等。信号终止阶段，G 蛋白偶联受体激酶 2/3 (G protein-coupled receptor kinase 2/3, GRK2/3)磷酸化 C3aR 胞内区域，促进  $\beta$ -arrestin 识别并结合受体，触发受体复合物内吞，转运至胞内进行分选，一部分循环运回细胞膜，另一部分转运至溶酶体降解[15] [16]。

近年来，将完整定位于细胞内、可独立完成补体活化从而激活下游信号的胞内补体系统命名为补体小体(complosome)，传统观念认为补体系统主要由肝脏合成并分泌至胞外发挥免疫功能。然而，近年研究揭示了一个颠覆性的发现：多种细胞类型(包括 T 细胞、树突状细胞、上皮细胞及造血干/祖细胞)可在细

胞内自主表达补体成分,形成所谓的“补体小体”(complosome)。补体小体的核心组分包括胞内 C3/C5、胞内蛋白酶、定位于溶酶体/线粒体膜的 C3aR/C5aR 以及补体调控蛋白 CD46 等。在这些细胞内, C3 可被胞内转化酶活性(涉及组织蛋白酶 L 等溶酶体蛋白酶)切割,生成活性片段 C3a 和 C3b。胞内 C3a 与定位于溶酶体或线粒体膜上的 C3aR 结合,启动下游信号级联。值得注意的是,这些胞内补体过程独立于经典的胞外补体级联反应运行。在 T 细胞中,溶酶体切割 C3 生成的 C3a 可激活 mTOR 信号通路以支持细胞存活。在成纤维细胞中, C3a-C3aR 轴调控炎症基因表达、能量代谢和炎症相关记忆。在胰腺  $\beta$  细胞中,胞内 C3 与自噬调节因子 ATG16L1 相互作用,增强应激抵抗。补体小体通过 C3a-C3aR 和 C5a-C5aR1 信号轴调控线粒体功能、NLRP3 炎症小体激活及代谢重编程。造血干/祖细胞自身表达的 C3aR (而非微环境来源)是影响细胞动员的关键因素。在心肌梗死小鼠模型中,心肌梗死后心脏 C3 表达增加约 15 倍, C3aR 表达上升约 3 倍, NLRP3 炎症小体同步上调,提示细胞内补体可能通过代谢调控参与心脏保护[17]。这使 C3a/C3aR 信号系统从传统的介导胞外信号扩展为兼具细胞内代谢调控和组织特异性功能的复杂网络[18]。胞外 C3a 结合细胞膜上 C3aR 可实现信号跨膜转导,胞内 C3a 结合胞内受体也可启动多种下游信号途径,参与细胞内代谢调控。

## 2.4. C3aR 信号偏向性转导

C3aR 作为 G 蛋白偶联受体,其信号转导并非简单的“激活/抑制”二元模式,而是呈现出复杂的信号偏向性调控特征。信号偏向性是指同一受体在不同配体作用下,可差异化激活下游特定信号通路(如 G 蛋白通路与  $\beta$ -arrestin 通路),从而产生截然不同的生物学效应[19]。经典 GPCR 信号模型中,配体与受体结合后同时激活 G 蛋白依赖通路和  $\beta$ -arrestin 依赖通路。然而,信号偏向性理论认为,不同配体可稳定受体不同的构象状态,从而偏向性激活某一特定下游通路。就 C3aR 而言,内源性配体 C3a、神经肽 TLQP-21 以及合成配体 SB290157 和 JR14a 等均表现出差异化的信号偏向性。基于 BRET 的功能剖析研究揭示, TLQP-21 优先通过 Gi/o 介导  $\text{Ca}^{2+}$  内流,而  $\beta$ -arrestin 招募极少; C3a 则强烈促进 cAMP 抑制并伴随  $\beta$ -arrestin 介导的内化; SB290157 则作为激动剂表现出显著的  $\beta$ -arrestin 招募,间接抑制 G 蛋白介导的钙信号。值得注意的是,传统上被归类为 C3aR 拮抗剂的 SB290157 和 JR14a,在全面功能剖析中实际上被证实为受体的强效激动剂,只是其信号偏向性不同。近期冷冻电镜结构解析进一步揭示, JR14a 与 C3aR 结合后,在跨膜结构域 3(TM3)、TM6 和 TM7 中诱导了显著的构象变化,促进 G 蛋白偶联并驱动受体向完全激活状态转变。不同激动剂通过 C3aR 上一套高度保守的“五点开关”(Five-Point Switch,跨越 TM2、TM3、ECL2、TM6 和 TM7)来协调受体的识别与激活,但各配体在结合模式和构象变化细节上存在差异[20]。

## 2.5. C3a/C3aR 与 C5a/C5aR 通路比较

C3a 和 C5a 是补体级联反应中两个最重要的过敏毒素,分别通过其特异性受体 C3aR、C5aR1 (CD88) 和 C5aR2 发挥生物学效应。两者同属视紫红质样 GPCR 家族 A 类,在序列和结构上具有相似性,但在配体特异性、受体分布、信号转导和病理生理功能上存在显著差异。C3aR 仅识别 C3a,对 C3a-desArg 无亲和力和力;而 C5aR1 可同时结合 C5a 及其代谢物 C5a-desArg。C5a 还通过 C5aR2 (又称 GPR77) 发挥信号,该受体不与 G 蛋白偶联,主要通过  $\beta$ -arrestin 介导信号转导,功能存在争议,有研究认为其作为非信号传导的清道夫受体发挥作用[21]。C5aR1 (CD88) 广泛表达于髓系细胞(中性粒细胞、单核/巨噬细胞等),而 C3aR 更多见于上皮细胞及多种非免疫细胞。这一分布差异决定了 C5a 在经典炎症反应中的主导地位,而 C3a 则参与更广泛的代谢和组织稳态调控。两者均主要与  $\text{G}\alpha\text{i}$  偶联,部分细胞类型中亦有  $\text{G}\alpha\text{q}$  参与。但 C3aR 在信号偏向性方面表现出更丰富的多样性——不同配体(C3a、TLQP-21、SB290157 等)在 C3aR 上表现出

截然不同的 G 蛋白与  $\beta$ -arrestin 信号偏向性[19]。比较药理学分析表明, C3a 诱导的 C3aR 信号存在显著的物种特异性差异, 而 C5aR1 介导的反应则相对保守。两者均参与炎症细胞趋化、免疫调节和组织重塑。但在特定疾病中功能迥异: 在脑膜炎球菌感染模型中, C3aR 缺失加重疾病, 而 C5aR1 和 C5aR2 缺失则增强宿主抵抗力。在肿瘤微环境中, C3aR 和 C5aR1 均参与免疫抑制, 但作用的免疫细胞亚群和信号通路有所区别[22]。

### 3. C3a/C3aR 系统在多种疾病中的病理生理作用

#### 3.1. 神经系统疾病

##### 3.1.1. 阿尔茨海默病

除了一些众所周知的英文缩写, 如 IP、CPU、FDA, 所有的英文缩写在文中第一次出现时都应该给出其全称。文章标题中尽量避免使用生僻的英文缩写。C3a/C3aR 是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)研究最为深入的补体信号系统之一[23]。人体组织免疫组化分析显示, AD 受累脑区中 C3 和 C3aR 表达显著上调; 转录组数据同样显示, C3 和 C3aR 高表达与痴呆诊断密切相关。机制上, C3a 可通过 C3aR 诱导线粒体依赖性的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体活化, 进而介导突触损伤。此外, 内皮细胞中 C3aR 介导血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)上调, 破坏血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial-cadherin, VE-cadherin)连接, 增加血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性, 促进外周淋巴细胞浸润并加剧小胶质细胞激活[13]。星形胶质细胞来源的 C3a 可激活神经元和小胶质细胞上的 C3aR, 进而改变细胞因子表达水平并促进 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等炎症介质释放; 这些细胞因子又可反向刺激星形胶质细胞产生更多 C3, 形成持续放大的炎症回路[7]。急性激活时, C3a/C3aR 系统可增强小胶质细胞对 A $\beta$  的清除; 但在持续慢性激活状态下, 这一清除能力反而下降, 并伴随突触丢失和认知功能恶化。

然而, C3aR 在 tau 蛋白病理中的作用仍存在争议。有研究显示, 在 tauopathy 小鼠模型中敲除 C3aR 并不能显著改善 tau 蛋白病理性聚集、小胶质细胞活化以及实验动物行为异常, 提示补体经典途径在某些神经退行性疾病中的作用可能并不完全依赖 C3aR [24]。这一结果提示, 靶向 C3aR 在神经系统疾病中的治疗价值可能具有明显的病种和病程依赖性。

##### 3.1.2. 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中后, 补体系统在缺血及再灌注期迅速激活, C3a 通过其受体 C3aR 参与血脑屏障破坏、炎症细胞募集及继发性神经损伤。血栓栓塞性脑卒中造模后 6 小时, 大鼠血浆 C3a 水平升高, 同时脑血管组织 C3aR 表达上调, 并持续 4 周。在人类缺血脑组织样本中同样观察到 C3aR 表达升高[25]。现有研究表明, C3a/C3aR 系统在脑卒中发病中具有显著的时相依赖性: 在急性期(缺血后几分钟到数小时), C3aR 激活促进免疫细胞招募、释放趋化因子和细胞因子, 破坏血脑屏障通透性, 诱发脑水肿; 在亚急性期(缺血后数小时至数天), C3aR 持续激活免疫细胞, 加重继发性脑损伤; 在慢性期(缺血后数天至数周), 长期升高的 C3aR 活性会延长神经组织炎症反应并影响功能恢复。同时也有证据表明, 一定程度的 C3aR 激活也有助于促进细胞存活, 清除细胞残骸, 促进神经功能恢复, C3a/C3aR 系统并非单纯的致损成分[26], 而更可能是一个需要根据病程阶段实施精准调控的治疗靶点。

动物脑卒中模型应用 C3aR 拮抗剂 SB290157 可减轻急性缺血损伤, 降低死亡率。光化学血栓脑卒中模型于造模后 1 小时给予 SB290157, 能显著改善 48 小时神经功能缺损、缩小梗死体积。栓塞型大脑中动脉阻塞模型造模后 2 小时给予 SB290157 可改善组织学损伤与神经功能结局。栓塞造模 4.5 小时后单纯实施静脉溶栓疗效不佳, 推测与出血转化、脑水肿加重有关; 但在静脉溶栓前预先给予 SB290157, 能够

减轻继发脑出血与水肿,改善预后[25]。总之,C3a/C3aR系统在缺血性脑卒中发病中连接了急性炎症损伤与后期组织修复两个阶段,提示未来干预策略应重视病程和给药时机。

## 3.2. 肾脏疾病

### 3.2.1. 糖尿病肾病

炎症反应是慢性肾病的常见致病机制,肾脏是C3a/C3aR系统研究的重点器官之一。在多种肾脏疾病中,C3aR表达增加,血浆和尿液中的C3a水平升高,并与疾病严重程度呈正相关。正常肾组织中,C3aR主要表达于肾小管上皮细胞,而足细胞中的基础表达相对较低。

补体系统激活,尤其是C3a/C3aR系统异常活化,参与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发生发展[27][28]。在DN模型中,肾脏C3和C3aR水平明显升高,伴随足细胞损伤、蛋白尿和肾小球病变。C3aR拮抗剂SB290157可减轻足细胞损伤、降低白蛋白尿并改善肾小球病理损伤;超微结构和功能分析显示,C3aR阻断能够恢复足细胞线粒体完整性[27]。体外实验表明,高糖条件下人足细胞线粒体自噬受到抑制并出现线粒体功能障碍,外源性C3a进一步加重这一损伤;相反,SB290157可增强线粒体自噬并维持线粒体膜电位,该保护效应主要由SB290157阻断C3aR并进一步激活PI3K/AKT/叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FoxO1)通路介导;FoxO1被抑制时该通路受阻,SB290157的保护作用亦被逆转。C3aR阻断可减轻足细胞线粒体功能障碍和氧化应激,并改善啮齿动物模型中的肾损伤,提示该信号系统在恢复足细胞线粒体稳态中发挥关键作用[29]。此外,C3aR拮抗剂通过抑制I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化、细胞因子释放、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad3(mothers against decapentaplegic homolog 3)信号传导以及细胞外基质沉积,改善DN病理进程[9]。

### 3.2.2. IgA 肾病

IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)的病理特征是系膜内IgA沉积,肾活检结果从轻度系膜增生到弥漫性新月体不等。IgAN发病机制与黏膜免疫失衡、半乳糖缺陷型IgA1(galactose-deficient immunoglobulin A1, Gd-IgA1)生成增加、免疫复合物沉积及补体异常激活密切相关。补体激活不仅参与IgAN早期免疫损伤,也与疾病进展和终末期肾病风险相关[30]。针对晚期IgAN患者肾组织的研究发现,C3a/C3aR和C5a/C5aR沉积增强,并与更严重的肾小管间质损伤、炎症浸润和肾功能损伤相关,提示过敏毒素受体系统可能参与IgAN后期进展。肾脏C3a、C5a沉积及C3aR、C5aR表达水平、尿液中C3a和C5a随病理分级升高而升高,与蛋白尿、血肌酐呈正相关。然而,目前研究多集中于疾病晚期C3a/C3aR的表达与预后相关性,其在早期发病中的分子机制及作用仍有待进一步研究。

### 3.2.3. 其他肾脏疾病

在原发性膜性肾病中,C3a/C3aR激活同样与足细胞损伤相关,巨噬细胞来源的C3还可通过C3aR促进肾小管间质纤维化,阻断C3或C3aR可抑制炎症细胞募集及Th17应答。在泌尿系统感染等特定背景下,C3a/C3aR可能发挥保护作用,提示其肾脏效应具有显著的疾病情境依赖性[31]。

## 3.3. 代谢性疾病

### 3.3.1. 肥胖

C3aR在白色脂肪组织中高表达,且高脂饮食后进一步上调[32]。星形胶质细胞也是肥胖状态下下丘脑C3的重要来源[18]。C3a表现出与酰化刺激蛋白(acylation-stimulating protein, ASP)相同的生物活性,可提高二酰甘油酰转移酶活性,增强葡萄糖转运,从而影响脂肪细胞代谢。下丘脑中的C3a/C3aR信号系统是连接炎症与能量代谢失衡的重要节点,高脂饮食导致下丘脑内C3a和C3b表达增加,伴随胰岛素敏感性下降和中枢瘦素抵抗。C3a还可激活G蛋白偶联受体C5L2,刺激成熟脂肪细胞和前脂肪细胞甘油三酯合

成[33]-[35]。临床研究显示, 男性 C3 全身高浓度与 2 型糖尿病发病率独立相关[36]。

C3a 还可通过引起脂肪代谢中枢下丘脑炎症, 诱发脂肪代谢障碍与肥胖[18] [37]。高脂饮食模型中, C3aR (-/-)小鼠在 8 周内对饮食诱导的肥胖具有短暂抵抗性, 同时受到胰岛素抵抗和肝脂肪变性的保护。脂肪组织分析显示巨噬细胞浸润显著减少, 组织和血浆促炎细胞因子产生相应减少[32]。可透过血脑屏障的新型小分子 C3aR 拮抗剂 JR14a 不仅可预防饮食诱导性肥胖, 还能改善胰岛素和瘦素敏感性, 并在心力衰竭模型中改善舒张功能、降低左心室壁厚度。上述结果表明, C3a/C3aR 系统可能是中枢能量代谢调控和心脏代谢重构的重要治疗靶点[37]。

### 3.3.2. 非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球最常见的慢性肝病之一, 其疾病谱涵盖单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌。胰岛素抵抗、脂代谢紊乱及肝脏慢性低度炎症是 NAFLD 进展的重要因素。近年来, 补体系统尤其是 C3a/C3aR 信号系统在 NAFLD 中的作用日益受到关注。临床研究显示, NAFLD 患者血浆补体 C3、C4 及 C3a 水平显著升高, 且与肝脂肪变性程度、肝酶异常及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈正相关[12]。NAFLD/NASH 患者肝组织活检结果显示 C3aR 表达上调, 且主要定位于肝细胞、肝星状细胞及浸润的巨噬细胞/Kupffer 细胞[30]。

机制上, 高脂饮食或游离脂肪酸刺激可诱导肝细胞发生内质网应激和线粒体功能障碍, 进而激活细胞内补体系统(即“补体小体”), 导致局部 C3a 生成增加[14]。C3a 通过自分泌或旁分泌方式作用于肝细胞 C3aR, 可激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、NF- $\kappa$ B 及 NLRP3 炎症小体通路, 促进促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等释放, 加剧肝细胞脂质沉积与凋亡[38]。此外, C3a/C3aR 系统还深度参与肝脏微环境中的细胞间通讯。肝星状细胞中, C3a 刺激可促进其活化并向肌成纤维细胞转分化, 上调  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和 I 型胶原表达, 从而推动肝纤维化进程[39]。巨噬细胞中, C3aR 信号可促使 Kupffer 细胞向促炎 M1 表型极化, 进一步放大肝脏炎症反应。然而, 近期一项利用髓系特异性 C3aR 敲除小鼠的研究却得出了不同结论: 在高脂饮食诱导的 NASH 模型中, 巨噬细胞及 Kupffer 细胞的 C3aR 并非疾病进展所必需[7]。上述结果提示 C3a/C3aR 系统在 NAFLD 中的作用可能具有高度的细胞特异性和阶段依赖性, 一方面 C3a 可增强肝细胞脂肪酸摄取和甘油三酯合成, 加重脂肪变性, 另一方面, 适度的补体活化有助于清除凋亡肝细胞和细胞碎片, 维持肝脏组织稳态。因此, 靶向 C3aR 治疗 NAFLD/NASH 的策略需谨慎权衡其抗炎保护效应与潜在干扰脂代谢稳态的风险。目前, 新型小分子 C3aR 拮抗剂已在 NASH 动物模型中显示出改善肝脏炎症和纤维化的初步效果, 但其临床转化仍需进一步验证[38]。

## 3.4. 心血管疾病

### 3.4.1. 心肌梗死与缺血再灌注损伤

临床研究证实, C3 和 C4 与心血管风险因素(包括血压、BMI 和血脂)有显著相关性, C3 水平较高的男性心血管疾病发病率显著增加[40]。在急性心肌梗死后, 补体系统迅速被激活, 心肌组织中 C3 表达明显上调, 并伴随 C3aR 表达增加[41]。C3a 通过 C3aR 促进中性粒细胞和单核细胞向损伤区域募集, 加强局部炎症反应[34]。此外, C3a 还可诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成及 NLRP3 等炎症小体活化, 进一步加重心肌细胞凋亡和坏死。在缺血再灌注损伤中, C3a/C3aR 系统可通过 p38 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 等通路促进炎症因子释放, 并参与内皮功能障碍及微血管损伤[41]。研究还发现血小板上的 C3a/C3aR 信号系统调控血栓形成的多个关键步骤, 包括血小板黏附、铺展以及  $\text{Ca}^{2+}$  内流。C3aR (-/-)小鼠在实验性脑卒中和心肌梗死模型中发病风险更低, 但 C3aR (-/-)小鼠补充 C3a, 发现 C3a 可调控

小鼠损伤后的出血时间及血栓形成过程。对 C3aR (-/-)小鼠回输野生型血小板及血小板清除实验,均证实 C3a/C3aR 系统在血小板功能调控中发挥直接作用[31] [42]。心肌梗死与缺血再灌注损伤模型中, C3a/C3aR 系统同样表现为双相性作用。有研究提示,损伤早期适度的 C3a 信号可能有助于血管生成和组织修复。

### 3.4.2. 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种典型的慢性炎症性疾病,其发病机制已从被动胆固醇储存演变为由内皮功能障碍和免疫细胞浸润失调驱动的复杂炎症过程[43],其治疗策略也从传统的降脂转向血管炎症相关的分子靶点和通路[44]。C3a/C3aR 在血管内皮细胞、巨噬细胞及血管平滑肌细胞中均有表达。在内皮细胞中, C3a 通过 C3aR 上调血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达,增强单核细胞黏附与迁移,促进炎症细胞进入血管壁。在巨噬细胞中, C3a/C3aR 信号驱动其向促炎 M1 表型极化,并增强泡沫细胞形成,进而加剧脂质沉积和斑块进展。此外, C3a 还能调控血管平滑肌细胞的增殖与迁移,参与血管重构过程,并通过诱导氧化应激降低一氧化氮生物利用度,从而损害血管舒张功能[41]。C3aR 还可通过调控 RAS 相关蛋白 1b (RAS-related protein 1b, Rap1b)活化,进而调节损伤后的止血过程及体内血栓形成。

## 3.5. 自身免疫性疾病

### 3.5.1. 类风湿关节炎

补体系统在自身免疫性疾病中的作用已得到广泛关注,其异常激活不仅参与炎症级联放大反应,还可通过调控抗原呈递、T 细胞分化及 B 细胞应答深度介入适应性免疫。作为补体活化的重要效应分子, C3a 通过与 C3aR 结合在不同免疫细胞之间建立跨系统信号联动,从而在免疫耐受破坏和组织损伤中发挥关键作用[22]。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以滑膜慢性炎症和关节结构破坏为特征的自身免疫性疾病。C3a/C3aR 系统在 RA 中不仅参与炎症扩增,还直接影响滑膜微环境重塑及免疫细胞功能。临床研究显示, RA 患者血清及滑液中 C3a 水平显著升高,并与疾病活动评分呈正相关。在滑膜组织中, C3aR 在巨噬细胞、成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)及中性粒细胞中均呈高表达。机制上, C3a 可通过 C3aR 激活滑膜巨噬细胞中的 NF- $\kappa$ B 通路,诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子释放,形成持续的炎症正反馈。同时, C3a/C3aR 系统可增强 FLS 侵袭表型,促进基质金属蛋白酶表达,加速软骨破坏。在适应性免疫层面, C3aR 信号还可促进辅助性 T 细胞扩增并抑制调节性 T 细胞功能,从而打破免疫耐受。动物实验表明, C3aR 拮抗剂 SB290157 可显著减轻关节肿胀、炎症细胞浸润及骨侵蚀[22]。

### 3.5.2. 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是以免疫复合物沉积和多器官损伤为特征的自身免疫性疾病。与 RA 不同, C3a/C3aR 系统在 SLE 中的作用呈现更为复杂的“双相性”。在疾病活动期, C3a/C3aR 信号多表现为炎症促进效应: C3a 可增强树突状细胞成熟和抗原呈递能力,促进自身抗原暴露及 T 细胞活化;同时通过 C3aR 促进 B 细胞活化和抗体生成,加重免疫复合物形成。在狼疮性肾炎中, C3aR 在肾小球内皮细胞、足细胞和浸润免疫细胞中表达上调, C3a 通过诱导 CCL2 等趋化因子表达促进单核细胞和中性粒细胞募集,加剧局部炎症和组织损伤。值得注意的是, C3 介导免疫复合物和凋亡细胞清除,若该过程受损,反而可能诱发或加重自身免疫反应。因此, C3a/C3aR 系统可能在疾病早期参与免疫稳态维持,而在慢性进展阶段则转变为炎症驱动因素[22]。这种“保护-致病”的动态转换提示,靶向 C3a/C3aR 的干预策略必须充分考虑疾病阶段和个体差异。

## 3.6. 感染

### 3.6.1. 病毒感染

补体活化是宿主抗病毒反应的重要组成部分,但补体过度活化,尤其是 C3a 和 C5a 的大量生成,可成为病毒相关免疫病理的重要驱动因素。在流感、SARS 及 MERS 感染中,过敏毒素信号失衡可导致细胞因子风暴、血管损伤和组织破坏[43]。SAR 感染可诱导肺上皮细胞中 JAK1/2 介导的 C3、C5 及其受体异常上调,形成自我放大的炎症回路;在 C3 缺陷小鼠中,感染相关肺水肿、细胞因子产生及免疫细胞募集明显减轻,提示组织损伤很大程度上来自补体介导的炎症放大[44]。然而, C3 缺陷小鼠在感染 H1N1 和 H5N1 后因早期病毒清除受损,因此死亡率升高,说明基础水平的补体激活对有效病毒防御是必不可少的[45]。总体而言, C3a/C3aR 系统在病毒感染中具有典型的双相特征:适度激活有利于早期防御,而持续或过度激活则可能诱发严重免疫病理。

### 3.6.2. 细菌感染

C3a 和 C5a 等过敏毒素在抗菌宿主防御中具有重要作用,通过其受体 C3aR、C5aR1 和 C5aR2, C3a 和 C5a 可诱导中性粒细胞募集、细胞因子释放和病原体清除[46]。C3a 还可直接结合革兰阳性/阴性细菌,造成细胞膜损伤、膜渗漏,发挥非裂解性抗菌作用,不依赖经典补体裂解通路[47]。然而,过度或异常的补体信号同样可能使保护性反应转化为致病过程,表现为炎症失控、组织损伤及细菌免疫逃逸。在中枢神经系统感染中,补体激活一方面限制细菌扩散,另一方面也可能通过放大炎症和破坏血脑屏障加重病变。在细菌性肺炎中, C3a 水平升高与病情严重程度及不良预后相关。脓毒症模型中, C3aR 过度活化驱动炎症瀑布,介导脓毒症心肌损伤,抑制 C3aR 可减轻心肌炎症与心功能损害,改善预后。在小鼠脑膜炎球菌感染模型中, C5aR1 敲除会显著削弱中性粒细胞募集、降低细菌清除能力,造成菌血症加重、动物死亡率上升; C5aR2 敲除则可改善宿主存活,提示该受体会抑制有效的抗细菌免疫应答;单独敲除 C3aR 并未明显改变感染预后。上述结果提示 C3a 和 C5a 在感染性疾病中的作用同样具有明显的病种和病程依赖性,呈现“双相性”[46]。

## 3.7. 肿瘤

C3a/C3aR 系统在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的作用近年来受到广泛关注,其功能呈现显著的双相性:既可促进肿瘤进展,亦可参与抗肿瘤免疫应答[4]。在促肿瘤方面, C3aR 在多种肿瘤细胞系中表达,其激活可促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭。在乳腺癌、肺癌、结直肠癌等实体瘤中, C3a/C3aR 信号通过激活 PI3K/AKT、ERK/MEK 等通路增强肿瘤细胞存活能力[48]。此外, C3a/C3aR 系统还可促进肿瘤血管生成,为肿瘤生长提供营养支持。在肿瘤相关巨噬细胞中, C3aR 信号驱动其向促肿瘤的 M2 表型极化,抑制抗肿瘤免疫应答。在抗肿瘤方面,补体系统可通过补体依赖的细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞。C3a 招募免疫效应细胞至肿瘤部位,增强局部免疫应答。C3aR 拮抗剂可增强 CAR-T 细胞对实体瘤的浸润能力,提高免疫治疗效果[6]。C3a/C3aR 信号还可调控肿瘤微环境中的免疫检查点分子表达,影响免疫检查点抑制剂的疗效。这种复杂性提示需要基于肿瘤类型和患者个体特征进行精准干预。

### 3.7.1. 结直肠癌中的 C3a/C3aR 机制

在结直肠癌中, C3aR 缺失反而通过诱导促肿瘤炎症反应促进肿瘤发展,提示 C3a 在结直肠癌中也具有抗肿瘤效应。肿瘤细胞产生的 C3a 通过促进 C3aR 与淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1)在 NK 细胞中的相互作用,减少 NK 细胞向实体瘤的浸润[49]。此外,肿瘤相关成纤维细胞(CAF)来源的 C3 可招募 C3aR<sup>+</sup> 循环单核细胞进入肿瘤微环境。在胶质母细胞瘤中, C3a/C3aR 轴通过两条途径增强肿瘤侵袭性和治疗抵

抗：直接作用于肿瘤细胞激活生存和增殖通路(如 Akt/STAT3)，以及驱动肿瘤相关巨噬细胞向 M2 样免疫抑制表型极化。

3.7.2. 胰腺癌中的 C3a/C3aR 机制

在促肿瘤方面，C3aR 在多种肿瘤细胞系中表达，其激活可促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭。以胰腺癌为例，C3a/C3aR 信号通路的激活可促进胰腺癌细胞的增殖、迁移及对吉西他滨的耐药性；C3aR 拮抗剂 SB290157 则通过增加肿瘤微环境中 NK 细胞浸润来延缓肿瘤生长[50]。在结直肠癌中，肿瘤细胞产生的 C3a 通过促进 C3aR 与 LFA-1 在 NK 细胞中的相互作用，减少 NK 细胞向实体瘤的浸润[51]。C3aR 信号还可通过直接与 LFA-1 相互作用促使 LFA-1 形成高亲和力构象，从而抑制 NK 细胞的肿瘤浸润。在胶质母细胞瘤中，C3a/C3aR 轴通过激活肿瘤细胞 Akt/STAT3 等生存增殖通路，同时驱动肿瘤相关巨噬细胞向 M2 样免疫抑制表型极化，增强肿瘤侵袭性。此外，C3a/C3aR 系统还可促进肿瘤血管生成，为肿瘤生长提供营养支持。在抗肿瘤方面，补体系统可通过补体依赖的细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞。C3aR 拮抗剂可增强 CAR-T 细胞对实体瘤的浸润能力。C3aR 拮抗剂与 C5aR 抑制剂联合应用可在黑色素瘤模型中抑制肿瘤生长，并与抗 PD-1 阻断具有协同效应。基于上述，将疾病主要机制与通路总结如下(见表 2)。

Table 2. Role and representative findings of the C3a/C3aR system across major disease settings  
表 2. C3a/C3aR 系统在主要疾病领域中的作用及代表性发现

| 疾病领域        | 主要作用           | 关键信号通路                     | 代表性干预/模型          | 功能特征      |
|-------------|----------------|----------------------------|-------------------|-----------|
| 阿尔茨海默病      | 神经炎症放大；突触损伤    | NLRP3 炎症小体；VCAM-1          | C3aR KO 小鼠；AD 脑组织 | 时相双相性     |
| 缺血性脑卒中      | BBB 破坏；炎症细胞招募  | p38/NF-κB                  | SB290157；MCAO 模型  | 急性/亚急性双相  |
| 糖尿病肾病       | 足细胞线粒体损伤；蛋白尿   | PI3K/AKT/FoxO1；TGF-β/Smad3 | SB290157；STZ 模型   | 促炎/损伤     |
| IgA 肾病      | 肾小管间质损伤；补体沉积   | 过敏毒素受体轴                    | IgAN 患者活检组织       | 与预后相关     |
| 肥胖/代谢综合征    | 脂肪炎症；中枢瘦素抵抗    | C5L2 通路；下丘脑 C3aR 轴         | JR14a；C3aR KO 小鼠  | 促肥胖/代谢调控  |
| NAFLD/NASH  | 肝炎症；肝纤维化       | JNK/NF-κB/NLRP3；TGF-β      | 新型口服 C3aR 拮抗剂     | 细胞特异性     |
| 心肌梗死/动脉粥样硬化 | 心肌炎症；血栓形成      | p38 MAPK；NF-κB；Rap1b       | C3aR KO；SB290157  | 时相双相性     |
| 类风湿关节炎      | 滑膜炎；软骨损伤       | NF-κB；MMP 通路               | SB290157；动物关节炎模型  | 促炎为主      |
| 系统性红斑狼疮     | 免疫复合物形成；狼疮性肾炎  | CCL2/趋化因子轴                 | 狼疮动物模型            | 保护/促炎双相   |
| 感染/脓毒症      | 病原清除 vs 细胞因子风暴 | JAK/STAT；补体炎症放大            | 脑膜炎球菌模型           | 保护/致病双相   |
| 肿瘤          | TAM 极化；肿瘤增殖/转移 | PI3K/AKT；ERK/MEK           | CAR-T 联合治疗；LB-02  | 促肿瘤/抗肿瘤双相 |

4. 靶向 C3aR 的药物类型及研究进展

目前针对 C3aR 的干预策略主要包括小分子拮抗剂、肽类调节剂、抗体药物以及联合补体调控方案等(表 3)。小分子拮抗剂是研究最为深入的一类。其中，SB290157 作为经典 C3aR 拮抗剂，已在脑出血、

缺血性脑卒中及糖尿病肾病等多种模型中显示出保护作用[25][29]。其作用机制主要包括抑制炎症细胞募集、减轻炎症小体活化及改善组织损伤。然而，SB290157 目前多作为工具化合物用于机制研究，其药代动力学特性和选择性限制了其直接临床应用。近年来，新一代小分子 C3aR 拮抗剂不断开发，代表性化合物 JR14a 具有良好的脑组织可及性，在组织穿透性和成药性方面更具优势。肽类调节剂是另一重要发展方向。基于肽类 TLQP-21 开发的 C3aR 调节剂可通过结构优化实现信号偏向性调控(biased signaling)，不仅能够阻断致病信号通路，还可保留部分生理保护作用[8] [19]。此外，靶向 C3aR 的单克隆抗体亦在探索中，例如 LB-02 已被用于急性髓系白血病及实体瘤相关研究。相比小分子，抗体药物具有更高特异性和更长半衰期，但其组织穿透性及给药方式仍需进一步优化。除单靶点策略之外，联合治疗也是重要应用方向。在肿瘤免疫治疗中，C3aR 拮抗剂联合 CAR-T 效果显著[6]。此外，C3aR 抑制剂与 C5aR 抑制剂联合应用，有望实现对补体炎症通路的分层调控，从而提高疗效并降低耐药风险。

**Table 3.** Representative compounds and major intervention strategies targeting C3aR  
**表 3.** 靶向 C3aR 的主要干预策略与代表性化合物

| 药物类型        | 代表性化合物                | 靶向作用                       | 主要研究模型/效应                | 发展阶段      |
|-------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|-----------|
| 小分子拮抗剂(第一代) | SB290157              | 竞争性拮抗 C3aR                 | 神经炎症、肾病、卒中动物模型保护效果       | 工具化合物/临床前 |
| 小分子拮抗剂(新一代) | JR14a                 | 高 BBB 穿透性; 选择性 C3aR 拮抗     | HFpEF、肥胖、代谢综合征模型改善代谢/心功能 | 临床前研究     |
| 肽类调节剂       | TLQP-21 衍生物           | 信号偏向性调控 (biased signaling) | 保留保护通路, 阻断促炎信号           | 临床前/先导化合物 |
| 单克隆抗体       | LB-02                 | 靶向 C3aR 胞外域; 高特异性          | 急性髓系白血病、实体瘤相关研究          | 早期临床研究    |
| 联合治疗        | C3aR 拮抗剂 + CAR-T/ICIs | 重塑肿瘤免疫微环境                  | CAR-T 浸润增强、免疫检查点联合       | 临床前联合策略   |
| 联合治疗        | C3aR 拮抗剂 + C5aR 抑制剂   | 分层补体信号调控                   | 补体炎症通路精准干预               | 探索阶段      |

5. 结语与展望

随着对 C3a/C3aR 系统认识的不断深入,C3aR 已逐渐成为补体系统中具有重要转化潜力的治疗靶点。C3aR 属于 GPCR 家族, 已具备一定的研究基础, 较易通过小分子、肽类或抗体等方式进行药理调控。尽管靶向 C3aR 展现出良好的应用前景, 但其临床转化仍面临多方面挑战。首先, C3a/C3aR 并非单纯的致病因素, 其功能具有双相性, 因此靶向干预不应局限于完全抑制, 需结合疾病类型、病程阶段与组织微环境实现精准调控。其次, 药物递送效率也是影响临床应用的重要因素。特别是在中枢神经系统疾病中, 候选药物是否具备有效的血脑屏障穿透能力, 将直接影响其治疗效果。在肿瘤及肾脏疾病中, 提高靶组织富集并减少系统性免疫抑制风险同样至关重要。再次, 目前多数研究结果来源于体外实验和动物模型, 临床数据相对有限。

因此, 下一步需要开展更多前瞻性临床研究, 验证 C3a/C3aR 作为治疗靶点和生物标志物的临床价值; 开发具有更高选择性、组织靶向性及信号偏向性的 C3aR 调节剂, 以实现精准干预。总之, C3a/C3aR 系统正处于由基础机制研究迈向临床转化的关键阶段, 未来其研究重点将从“是否作为靶点”转向“如何实现精准调控”, 随着对其信号网络及生物学功能认识的不断深化, C3a/C3aR 有望成为补体系统精准治疗中的重要突破口。

## 致 谢

首先感谢的是我的导师熊斌、武菲老师。从选题到框架搭建,始终以渊博的学识和严谨的治学态度为我引路。每当我陷入迷茫,您总是耐心倾听、悉心指点,不仅教会我如何做学问,更教会我如何做人。这份师恩,学生铭感于心,永志不忘。

同时,我要感谢同门与身边的挚友。那些彼此加油打气的瞬间,都是我求学生涯中最温暖的记忆。承蒙诸位挚友相助,无论是学术上的启发还是生活中的关怀,都让我在困顿时有了坚持的勇气。

最后,感谢父母无言的支持与包容,你们永远是我坚实的后盾。这篇拙作虽不完美,却凝聚了太多人的善意与付出。唯愿不负韶华,以勤勉回报所有厚爱。

## 基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(202104080815)、厅局级;  
山东省大学生创新训练计划项目(S202410443009)、省级。

## 参考文献

- [1] Gedam, M. and Zheng, H. (2024) Complement C3aR Signaling: Immune and Metabolic Modulation and Its Impact on Alzheimer's Disease. *European Journal of Immunology*, **54**, e2350815. <https://doi.org/10.1002/eji.202350815>
- [2] Nonaka, M. and Kimura, A. (2006) Genomic View of the Evolution of the Complement System. *Immunogenetics*, **58**, 701-713. <https://doi.org/10.1007/s00251-006-0142-1>
- [3] Herrmann, J.B., Muenstermann, M., Strobel, L., Schubert-Unkmeir, A., Woodruff, T.M., Gray-Owen, S.D., et al. (2018) Complement C5a Receptor 1 Exacerbates the Pathophysiology of *N. meningitidis* Sepsis and Is a Potential Target for Disease Treatment. *mBio*, **9**, e01755-17. <https://doi.org/10.1128/mbio.01755-17>
- [4] Cui, J., Shen, F., Zhang, C., Fu, C., Zhu, J. and Zhuang, T. (2026) The Multifaceted Roles of G Protein-Coupled Receptor C3aR1 in Disease: From Immunomodulation to Cancer Progression. *Pathology—Research and Practice*, **280**, Article ID: 156386. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2026.156386>
- [5] de Freitas Oliveira-Tore, C., de Moraes, A.G., Plácido, H.M.B.S., Signorini, N.M.D.L., Fontana, P.D., da Piedade Batista Godoy, T., et al. (2025) Non-Canonical Extracellular Complement Pathways and the Complosome Paradigm in Cancer: A Scoping Review. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1519465. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1519465>
- [6] Krieg, C. and Guglietta, S. (2025) The Complement System in Intestinal Inflammation and Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e188348. <https://doi.org/10.1172/jci188348>
- [7] Guttikonda, S.R., Sikkema, L., Tchieu, J., Saurat, N., Walsh, R.M., Harschnitz, O., et al. (2021) Fully Defined Human Pluripotent Stem Cell-Derived Microglia and Tri-Culture System Model C3 Production in Alzheimer's Disease. *Nature Neuroscience*, **24**, 343-354. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00796-z>
- [8] Rodriguez, P., Pallais, J.P., He, R., Razzoli, M., McKee, J.L., Bock, H.A., et al. (2025) A Novel Class of Complement 3a Receptor Agonists and Antagonists Derived from the TLQP-21 Peptide. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 19107-19121. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c01177>
- [9] Li, L., Yin, Q., Tang, X., Bai, L., Zhang, J., Gou, S., et al. (2014) C3a Receptor Antagonist Ameliorates Inflammatory and Fibrotic Signals in Type 2 Diabetic Nephropathy by Suppressing the Activation of TGF- $\beta$ /smad3 and IKB $\alpha$  Pathway. *PLOS ONE*, **9**, e113639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113639>
- [10] Matthews, K.W., Mueller-Ortiz, S.L. and Wetsel, R.A. (2004) Carboxypeptidase N: A Pleiotropic Regulator of Inflammation. *Molecular Immunology*, **40**, 785-793. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2003.10.002>
- [11] Bajic, G., Yatime, L., Klos, A. and Andersen, G.R. (2012) Human C3a and C3a DesArg Anaphylatoxins Have Conserved Structures, in Contrast to C5a and C5a DesArg. *Protein Science*, **22**, 204-212. <https://doi.org/10.1002/pro.2200>
- [12] Homan, E.A., Gilani, A., Rubio-Navarro, A., Johnson, M.A., Schaepkens, O.M., Cortada, E., et al. (2025) Complement 3a Receptor 1 on Macrophages and Kupffer Cells Is Not Required for the Pathogenesis of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *eLife*, **13**, RP100708. <https://doi.org/10.7554/elife.100708>
- [13] Pekna, M., Siqin, S., de Pablo, Y., Stokowska, A., Torinsson Naluai, Å. and Pekny, M. (2022) Astrocyte Responses to Complement Peptide C3a Are Highly Context-Dependent. *Neurochemical Research*, **48**, 1233-1241. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03743-5>
- [14] Li, Y., Sha, Y., Wang, H., He, L., Li, L., Wen, S., Sheng, L., Hu, W. and Zhou, H. (2021) Intracellular C3 Prevents Hepatic Steatosis by Promoting Autophagy and Very-Low-Density Lipoprotein Secretion. *FASEB Journal*, **35**, e22037.

- <https://doi.org/10.1096/fj.202100856R>
- [15] Muenstermann, M., Strobel, L., Klos, A., Wetsel, R.A., Woodruff, T.M., Köhl, J., *et al.* (2019) Distinct Roles of the Anaphylatoxin Receptors C3aR, C5aR1 and C5aR2 in Experimental Meningococcal Infections. *Virulence*, **10**, 677-694. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1640035>
- [16] Nakazawa, D., Shida, H., Kusunoki, Y., Miyoshi, A., Nishio, S., Tomaru, U., *et al.* (2016) The Responses of Macrophages in Interaction with Neutrophils That Undergo NETosis. *Journal of Autoimmunity*, **67**, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.018>
- [17] Li, Y., Zeng, H. and Zhong, X. (2025) Complement C3 in Panvascular Disease: A Central Integrator of Immune Signaling and Vascular Remodeling. *Clinical Science*, **139**, 1373-1403. <https://doi.org/10.1042/cs20257865>
- [18] Gragoll, C., Rawish, E., Schneider, M., *et al.* (2026) C3aR Blockade Attenuates Inflammation, Fibrosis, and Cardiac Dysfunction in Obesity-Associated HFpEF. *Clinical Research in Cardiology*.
- [19] Rodriguez, P., Laskowski, L.J., Pallais, J.P., Bock, H.A., Cavalco, N.G., Anderson, E.I., *et al.* (2024) Functional Profiling of the G Protein-Coupled Receptor C3aR1 Reveals Ligand-Mediated Biased Agonism. *Journal of Biological Chemistry*, **300**, Article ID: 105549. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105549>
- [20] Yadav, M.K., Maharana, J., Yadav, R., Saha, S., Sarma, P., Soni, C., *et al.* (2023) Molecular Basis of Anaphylatoxin Binding, Activation, and Signaling Bias at Complement Receptors. *Cell*, **186**, 4956-4973.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.020>
- [21] Qin, J., Cai, C., Shan, M., Zhou, S., Shen, Q., Zhu, T., *et al.* (2026) Atypical Signaling, Ligand Recognition and Selective Agonist Discovery of Complement Receptor C5aR2. *Cell Research*, **36**, 718-733. <https://doi.org/10.1038/s41422-026-01273-1>
- [22] Shadid, A., Hok, K.D., Domozhirov, A.Y., Weng-Mills, T., Doursout, M., Banda, N.K., *et al.* (2025) Enigmatic Roles of Complement Anaphylatoxin Signaling in Health and Disease. *Immune Network*, **25**, e32. <https://doi.org/10.4110/in.2025.25.e32>
- [23] Litvinchuk, A., Wan, Y., Swartzlander, D.B., Chen, F., Cole, A., Propson, N.E., *et al.* (2018) Complement C3aR Inactivation Attenuates Tau Pathology and Reverses an Immune Network Deregulated in Tauopathy Models and Alzheimer's Disease. *Neuron*, **100**, 1337-1353.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.031>
- [24] Wang, Y., Pandey, S., Weber, M., *et al.* (2025) Complement C3aR Deletion Does Not Attenuate Neurodegeneration in a Tauopathy Model or Alter Acute Inflammation-Induced Gene Expression Changes in the Brain. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.06.16.660026>
- [25] Ahmad, S., Pandya, C., Kindelin, A., Bhatia, K., Chaudhary, R., Dwivedi, A.K., *et al.* (2020) C3a Receptor Antagonist Therapy Is Protective with or without Thrombolysis in Murine Thromboembolic Stroke. *British Journal of Pharmacology*, **177**, 2466-2477. <https://doi.org/10.1111/bph.14989>
- [26] Pedersen, E.D., Løberg, E.M., Vege, E., Daha, M.R., Mæhlen, J. and Mollnes, T.E. (2009) *In Situ* Deposition of Complement in Human Acute Brain Ischaemia. *Scandinavian Journal of Immunology*, **69**, 555-562. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02253.x>
- [27] Østergaard, J., Hansen, T.K., Thiel, S. and Flyvbjerg, A. (2005) Complement Activation and Diabetic Vascular Complications. *Clinica Chimica Acta*, **361**, 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.04.028>
- [28] Liu, J., Wang, D., Chen, Y., Sun, H., He, S., Wang, C., *et al.* (2013) <sup>1</sup>H NMR-Based Metabonomic Analysis of Serum and Urine in a Nonhuman Primate Model of Diabetic Nephropathy. *Molecular BioSystems*, **9**, 2645-2652. <https://doi.org/10.1039/c3mb70212j>
- [29] Weng, M., Wu, X., Rao, S., Nie, K., You, D., Zheng, T., *et al.* (2025) C3a/C3aR Axis Is Involved in Diabetic Kidney Injury by Regulating Podocyte Mitophagy in Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Medicine*, **56**, 1-15. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5664>
- [30] Wang, Z., Xie, X., Li, J., Zhang, X., He, J., Wang, M., *et al.* (2021) Complement Activation Is Associated with Crescents in IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 676919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676919>
- [31] Buelli, S., Imberti, B. and Morigi, M. (2024) The Complement C3a and C5a Signaling in Renal Diseases: A Bridge between Acute and Chronic Inflammation. *Nephron*, **148**, 712-723. <https://doi.org/10.1159/000538241>
- [32] Mamane, Y., Chung Chan, C., Lavalley, G., Morin, N., Xu, L., Huang, J., *et al.* (2009) The C3a Anaphylatoxin Receptor Is a Key Mediator of Insulin Resistance and Functions by Modulating Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Activation. *Diabetes*, **58**, 2006-2017. <https://doi.org/10.2337/db09-0323>
- [33] Pagliarunga, S., Schrauwen, P., Roy, C., Moonen-Kornips, E., Lu, H., Hesselink, M.K.C., *et al.* (2007) Reduced Adipose Tissue Triglyceride Synthesis and Increased Muscle Fatty Acid Oxidation in C5L2 Knockout Mice. *Journal of Endocrinology*, **194**, 293-304. <https://doi.org/10.1677/joe-07-0205>
- [34] Xia, Z., Stanhope, K.L., Digitale, E., Simion, O., Chen, L., Havel, P., *et al.* (2004) Acylation-Stimulating Protein

- (ASP)/Complement C3adesArg Deficiency Results in Increased Energy Expenditure in Mice. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 4051-4057. <https://doi.org/10.1074/jbc.m311319200>
- [35] Savchenko, A.S., Borissoff, J.I., Martinod, K., De Meyer, S.F., Gallant, M., Erpenbeck, L., *et al.* (2014) VWF-Mediated Leukocyte Recruitment with Chromatin Decondensation by PAD4 Increases Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *Blood*, **123**, 141-148. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514992>
- [36] Engström, G., Hedblad, B., Eriksson, K., Janzon, L. and Lindgärde, F. (2005) Complement c3 Is a Risk Factor for the Development of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes*, **54**, 570-575. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.2.570>
- [37] Hertle, E., van Greevenbroek, M.M.J. and Stehouwer, C.D.A. (2012) Complement C3: An Emerging Risk Factor in Cardiometabolic Disease. *Diabetologia*, **55**, 881-884. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2462-z>
- [38] Jiang, K., Lu, S., Li, D., Liu, M., Jin, H., Lei, B., Wang, S., Long, K., He, S. and Zhong, F. (2023) Blockade of C5aR1 Alleviates Liver Inflammation and Fibrosis in a Mouse Model of NASH by Regulating TLR4 Signaling and Macrophage Polarization. *Journal of Gastroenterology*, **58**, 894-907. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02002-w>
- [39] Akhter, N., Lambay, A., Almotairi, R., Hamadi, A., Bhatia, K., Ahmad, S., *et al.* (2025) The Complex Role of the Complement C3a Receptor (C3aR) in Cerebral Injury and Recovery Following Ischemic Stroke. *Cells*, **14**, Article 1440. <https://doi.org/10.3390/cells14181440>
- [40] Engström, G., Hedblad, B., Janzon, L. and Lindgärde, F. (2007) Complement C3 and C4 in Plasma and Incidence of Myocardial Infarction and Stroke: A Population-Based Cohort Study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, **14**, 392-397. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000244582.30421.b2>
- [41] Bhatia, K., Ahmad, S., Kindelin, A. and Ducruet, A.F. (2021) Complement C3a Receptor-Mediated Vascular Dysfunction: A Complex Interplay between Aging and Neurodegeneration. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e144348. <https://doi.org/10.1172/jci144348>
- [42] Sauter, R.J., Sauter, M., Reis, E.S., Emschermann, F.N., Nording, H., Ebenhöch, S., *et al.* (2018) Functional Relevance of the Anaphylatoxin Receptor C3aR for Platelet Function and Arterial Thrombus Formation Marks an Intersection Point between Innate Immunity and Thrombosis. *Circulation*, **138**, 1720-1735. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034600>
- [43] Vazquez-Prada, K.X., Lam, J., Kamato, D., Xu, Z.P., Little, P.J. and Ta, H.T. (2021) Targeted Molecular Imaging of Cardiovascular Diseases by Iron Oxide Nanoparticles. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **41**, 601-613. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.315404>
- [44] Soehnlein, O. and Libby, P. (2021) Targeting Inflammation in Atherosclerosis—From Experimental Insights to the Clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 589-610. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1>
- [45] Ley, K. and Huo, Y. (2001) VCAM-1 Is Critical in Atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, **107**, 1209-1210. <https://doi.org/10.1172/jci13005>
- [46] Mueller-Ortiz, S.L., Calame, D.G., Shenoi, N., Li, Y. and Wetsel, R.A. (2017) The Complement Anaphylatoxins C5a and C3a Suppress IFN- $\beta$  Production in Response to *Listeria monocytogenes* by Inhibition of the Cyclic Dinucleotide-Activated Cytosolic Surveillance Pathway. *The Journal of Immunology*, **198**, 3237-3244. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601420>
- [47] Nordahl, E.A., Rydengård, V., Nyberg, P., Nitsche, D.P., Mörgelin, M., Malmsten, M., *et al.* (2004) Activation of the Complement System Generates Antibacterial Peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 16879-16884. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406678101>
- [48] Halstensen, T.S., Mollnes, T.E., Fausa, O. and Brandtzaeg, P. (1989) Deposits of Terminal Complement Complex (TCC) in Muscularis Mucosae and Submucosal Vessels in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease of the Colon. *Gut*, **30**, 361-366. <https://doi.org/10.1136/gut.30.3.361>
- [49] Krieg, C., Weber, L.M., Fosso, B., Marzano, M., Hardiman, G., Olcina, M.M., *et al.* (2022) Complement Downregulation Promotes an Inflammatory Signature That Renders Colorectal Cancer Susceptible to Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **10**, e004717. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004717>
- [50] Sodji, Q.H., Nambiar, D.K., Viswanathan, V., von Eyben, R., Colburg, D., Binkley, M.S., *et al.* (2022) The Combination of Radiotherapy and Complement C3a Inhibition Potentiates Natural Killer Cell Functions against Pancreatic Cancer. *Cancer Research Communications*, **2**, 725-738. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-22-0069>
- [51] Zhang, C., Hu, Y. and Shi, C. (2020) Targeting Natural Killer Cells for Tumor Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 60. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00060>