

· 特约综述 ·

补体旁路途径失调非典型溶血尿毒综合征的诊断和治疗*

林 珉 余自华*

福建医科大学附属福建省儿童医院肾脏风湿免疫科(福建福州 350014)

【摘要】 补体旁路途径失调非典型溶血尿毒综合征(aHUS)是指因补体基因致病变异或抗补体因子H(CFH)抗体所致的溶血尿毒综合征。其诊断包括临床诊断和基因诊断，全基因组测序(WGS)结合转录组测序(RNAseq)相较于靶基因测序Panel或全外显子组测序(WES)可提高致病变异检出率。人抗C5单克隆抗体依库珠单抗(eculizumab)已被用作治疗补体旁路途径失调aHUS的一线疗法，由依库珠单抗设计的长效补体C5抑制剂雷夫利珠单抗(Ravulizumab)应用于aHUS儿童和成人，均能快速改善血液学和肾脏参数，安全性好。本文对补体旁路途径失调aHUS的临床表型、发病机制、诊断和治疗进行了综述，以期为该病提供更全面的诊断和治疗方案。

【关键词】 非典型溶血尿毒综合征；补体旁路途径失调；依库珠单抗(eculizumab)；雷夫利珠单抗(Ravulizumab)

【中图分类号】 R725.7

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金(81270766、82170718)；福建省科技创新联合资金重大项目(2020Y9158)；福建省自然科学基金(2021J01411)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.05.001

Diagnosis and Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Complement Dysregulation*

LIN Jin, YU Zi-hua*.

Department of Nephrology, Rheumatology and Immunology, Fujian Children's Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

Abstract: Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) caused by complement dysregulation, complement-mediated aHUS, is defined as a hemolytic uremic syndrome caused by pathogenic variants in the complement genes, such as CFH, MCP, CFI, CFHR5, THBD, CFB and C3, or by anti-complement factor H (CFH) antibodies. Its diagnosis includes clinical diagnosis and genetic diagnosis. Compared with targeted gene sequencing panel or whole exome sequencing (WES), whole genome sequencing (WGS) combined with transcriptome sequencing (RNAseq) can increase the detection rate of pathogenic variants in the complement genes. Eculizumab has been recommended as first-line treatment for complement -mediated aHUS. Ravulizumab, a long-acting C5 inhibitor engineered from eculizumab, can rapidly improve hematological and kidney parameters with good safety in children and adults with complement-mediated aHUS. This article reviews the clinical phenotypes, pathogenesis, diagnosis and treatment of complement-mediated aHUS in order to provide a comprehensive diagnosis and treatment plan for the disease.

Keywords: Atypical Hemolytic Uremic Syndrome; Complement-Mediated aHUS; Eculizumab; Ravulizumab

溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)是一种以非免疫性血管内溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能不全三联征为主要临床特点的血栓性微血管病(thrombotic microangiopathies, TMA)^[1-2]。根据有无腹泻前驱症状，HUS分为典型HUS和非典型HUS(atypical HUS, aHUS)。60%~70%的aHUS患者携带补体基因致病变异或抗补体因子H(complement factor H, CFH)抗体阳性，导致内皮细胞和血小板失去对补体攻击的保护，并最终导致TMA病变，即补体旁路途径失调aHUS^[1]。本文对补体旁路途径失调aHUS的临床表型、发病机制、诊断和治疗进行了综述，以期为该病提供更全面的诊断和治疗方案。

1 补体旁路途径失调aHUS的临床表型和遗传方式

1.1 补体旁路途径失调aHUS的临床表型 补体旁路途径失调aHUS包括CFH-aHUS、膜辅助蛋白(membrane cofactor protein, MCP)所致aHUS、补体因子I(complement factor I, CFI)所致aHUS、和CFH相关蛋白5(complement-

factor-H-related 5, CFHR5)所致aHUS、血栓素调节蛋白(thrombomodulin, THBD)所致aHUS、补体因子B(complement factor B, CFB)所致aHUS和C3-aHUS，分别由CFH、MCP、CFI、CFHR5、THBD、CFB和C3基因致病变异所致^[2]。补体旁路途径失调aHUS的临床表型主要有非免疫性血管内溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能不全三联征。其发病年龄从新生儿期到成年期，病情从轻度(肾功能完全恢复)到重度[导致终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)或死亡]，疾病的进程和预后结果受发生致病变异的基因的影响。

CFH-aHUS：发病年龄较小，发病年龄范围为5d~16岁，平均发病年龄为6个月^[2]。

MCP-aHUS：通常在儿童期急性发病，病情较轻。80%的患者可完全缓解。复发频繁，但对长期结果影响不大；即使在多次复发后，仍有60%~70%的患者无需透析治疗。然而，一部分个体在生命的第一期或后期失去肾功能，这与aHUS和疾病严重程度增加有关^[1]。

【第一作者】林 珉，女，住院医师，主要研究方向：遗传性肾脏疾病。E-mail: Linjin930222@163.com

【通讯作者】余自华，男，主任医师，主要研究方向：遗传性肾脏疾病。E-mail: zihua_yu@126.com

CFI-aHUS：50%的患者在儿童时期发病。58%的患者进展至ESRD。

THBD-aHUS：约90%的患者在儿童期发病^[1]。超过50%的患者最终会发展为ESRD。

CFB-aHUS：与CFB基因致病变异相关的aHUS表现出不同的发病率，在儿童期和成年期都出现，具有家族内变异性^[1]。70%的患者最终进展至ESRD。

C3-aHUS：与C3基因致病变异相关的aHUS表现出不同的发病率，在儿童期和成年期都出现^[1]。超过60%的患者将进展至ESRD。

CFH、CFI和C3基因致病变异可能具有累加效应。这些致病变异可导致MCP-aHUS患者出现更严重的aHUS表型，包括ESRD的发生率增加和移植植物丢失^[1]。

1.2 补体旁路途径失调aHUS的遗传方式 CFH-aHUS和MCP-aHUS的遗传方式是常染色体显性/隐性遗传。CFI-aHUS、CFHR5-aHUS、THBD-aHUS、CFB-aHUS和C3-aHUS的遗传方式是常染色体显性遗传^[2]。

2 补体旁路途径失调aHUS的发病机制

2.1 补体旁路途径失调aHUS的致病基因 补体旁路途径失调aHUS的致病基因包括CFH、MCP、CFI、CFHR5、THBD、CFB和C3^[2]。CFH、MCP、CFI和CFHR5，THBD基因编码THBD，CFB和C3基因分别编码C3转化酶形成蛋白CFB和补体C3^[1-2]。近年来，Bu等^[3]发现编码一种末端补体途径抑制剂玻璃连蛋白(vitronectin, VN)的VTN基因可能是aHUS相关基因。

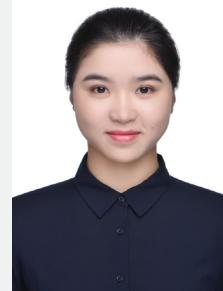
2.2 补体旁路途径失调aHUS的发病机制 CFH、MCP、CFI、CFHR5、THBD、CFB和C3基因发生致病变异，致使补体旁路途径的过度激活，促进膜攻击复合物(C5b-9)形成，损伤微血管内皮细胞，引起血小板聚集、血栓形成，形成TMA病变，导致HUS发病^[2]。

抗CFH抗体本身抑制血栓形成，而其他血浆因子包括补体因子过度激活血小板导致血小板聚集，增强了受抗CFH抗体影响的补体激活状态在aHUS中血小板聚集中很重要的概念^[4]。

3 补体旁路途径失调aHUS的诊断

3.1 临床诊断 具备非免疫性血管内溶血性贫血、血小板减少和急性肾功能不全三联征以及无腹泻前驱症状病史者，临幊上可诊断aHUS。具备以下标准之一的aHUS个体应拟诊补体旁路途径失调aHUS：(1)同一家庭的一名或多名成员至少相隔6个月被诊断出患有aHUS，并且已经排除了与常见的引发传染源的接触；(2)即使在从出现的aHUS发作中完全康复后，仍可能会复发aHUS；(3)可以识别不导致志贺样外毒素的潜在环境因素，例如药物、全身性疾病、病毒病或细菌。

3.2 补体旁路途径失调aHUS的基因诊断 靶基因测序Panel(targeted gene sequencing panel)或全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)：筛查全部已知致病基因CFH、MCP、CFI、CFHR5、THBD、CFB和C3基因，确定致



林 焰，女，福建医科大学附属福建省儿童医院，住院医师，主要研究遗传性肾脏疾病。



余自华，教授、博士研究生导师。现任福建省儿童医院肾脏风湿免疫科主任医师。福建省医学会儿科学分会第八届委员会肾脏与风湿免疫学组组长，福建省医学会儿科学分会第八届委员会副主任委员，中国妇幼保健协会妇儿健康临床标准与规范化委员会常务委员、中华医学会儿科学分会第十五、十六、十七届肾脏学组委员，国家卫生健康委员会出生缺陷防治培训遗传病组委员。《中华儿科杂志》等杂志编委、Pediatric Nephrology杂志高级策划编辑。以通讯作者身份发表论文40余篇，刊登于Journal of the American Society of Nephrology、Pediatric Nephrology、European Journal of Pediatrics等肾脏病学和儿科学权威国际学术刊物。获中国人民解放军医疗成果奖二等奖、北京市科学技术奖二等奖和福建省科学技术奖二等奖各1项。

病变异。

全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)和转录组测序(transcriptome sequencing, RNAseq)：与靶基因测序Panel或WES比较，WGS结合RNAseq可提高致病变异检出率^[5-6]。WGS结合RNAseq不仅能够识别WES检测到的致病变异，而且能够检测和证实超出WES范围的致病变异。这些变异包括内含子单核苷酸变异(single nucleotide variant, SNV)、非编码RNA SNV、小拷贝数变异、线粒体DNA致病变异，以及因WES覆盖和富集方法所遗漏的外显子SNV^[5-6]。

4 补体旁路途径失调aHUS的治疗

4.1 补体C5抑制剂依库珠单抗(Eculizumab) 依库珠单抗是一种人抗补体因子C5单克隆抗体，现在被广泛用作治疗aHUS的一线疗法^[7]。关于接受依库珠单抗治疗aHUS患者的长期结果的前瞻性、观察性和多中心研究证实了依库珠单抗治疗aHUS的有效性和安全性，特别是在长期肾功能和TMA事件方面^[8]。移植前使用依库珠单抗可以防止移植后aHUS复发^[9]。依库珠单抗的主要不良反应是增加脑膜炎球菌感染的风险^[7]。疫苗和抗生素预防都不能保证完全保护依库珠单抗使用者不发生脑膜炎球菌感染，因此告知aHUS患者/亲属识别脑膜炎球菌感染症状和体征十分重要^[1]。

依库珠单抗可获得性的地域差异是当今的一个主要问题^[1]。此外，最新研究发现根据是否携带补体基因变异决定完全缓解的aHUS患者停用依库珠单抗是合理和安全的^[10]。但是，即使在没有明显复发的情况下，所有可能与aHUS相关的晚期影

响(中风、心肌梗塞等风险)是否常见以及是否可以通过依库珠单抗来预防中风、心肌梗塞等尚不清楚^[11]。

4.2 长效补体C5抑制剂雷夫利珠单抗 雷夫利珠单抗(Ravulizumab)是一种由依库珠单抗设计的长效补体C5抑制剂，根据体重允许儿童、成人将维持剂量从每2~3周延长至每4~8周^[12]。III期单臂临床研究发现，未使用补体抑制剂的aHUS儿童与成人应用雷夫利珠单抗治疗，能快速改善血液学(血小板计数和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和肾脏参数(血清肌酐、预估的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)，未出现不良并发症^[12-13]。在先前接受依库珠单抗治疗的aHUS儿童中使用雷夫利珠单抗治疗可获得肾脏和血液学参数稳定，每4~8周给药一次亦未出现不良并发症^[14-15]。

4.2.1 雷夫利珠单抗治疗补体旁路途径失调aHUS的适应证(1)体重 $\geq 5\text{kg}$ ，未接受过补体抑制剂治疗，且必须有活动性TMA(特征为：血小板减少(血小板计数 $<150 \times 10^9/\text{L}$)、溶血(血清LDH $\geq 1.5 \times$ 正常上限(upper limit of normal, ULN)和肾功能障碍(血清肌酐 $\geq \text{ULN}$ 或需要透析)；(2)年龄 ≤ 18 岁(体重 $\geq 5\text{kg}$)，之前接受过依库珠单抗治疗，且有证据证明依库珠单抗治疗aHUS存在临床好转反应，如稳定的TMA参数(即血小板计数 $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$ ，血清LDH $<1.5 \times \text{ULN}$ 和eGFR $>30\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$)^[12-14]。

不同国家或地区对雷夫利珠单抗的应用有不同的适应证。在欧盟适用于治疗体重 $\geq 10\text{kg}$ 且未接受补体抑制剂治疗或已接受依库珠单抗治疗 ≥ 3 个月且有证据表明对依库珠单抗有反应的aHUS患者^[16]。雷夫利珠单抗在美国(用于抑制成人和 ≥ 1 个月的儿童患者的补体介导的TMA)^[17]和日本(用于体重 $\geq 5\text{kg}$ 的患者)也适用于治疗aHUS^[18]。

4.2.2 雷夫利珠单抗应用的禁忌证 对雷夫利珠单抗过敏者；患有脑膜炎球菌感染者(如脑膜炎或败血症)；未接种脑膜炎疫苗者(除非延迟治疗的风险超过患脑膜炎的风险，则不应接受雷夫利珠单抗治疗)；孕妇慎用，目前尚不清楚雷夫利珠单抗是否会伤害胎儿；未批准用于年龄小于1个月的aHUS患儿^[16-18]。

4.2.3 雷夫利珠单抗治疗aHUS的给药方案 在第1天给予负荷剂量，随后每4周接受一次维持剂量(对于体重 $<20\text{kg}$)或每8周一次(对于体重 $\geq 20\text{kg}$ 的患者)(表1)，以26周为初始评估期^[12-14]。超过6个月治疗的可获得额外临床益处^[15,19]。用于解决TMA的雷夫利珠单抗治疗应持续至少6个月，且应遵循个体化治疗。停用雷夫利珠单抗后，应监测患者的TMA并发症，如果出现并发症，应考虑重新开始雷夫利珠单抗治疗^[16-18]。

4.2.4 雷夫利珠单抗治疗aHUS的疗效 (1)成人：在311研究^[13]中，54%的患者在初始评估期间实现了完全的TMA反应；完成TMA反应的中位时间为86.0d。第8天血小板计数显著改善，第29天LDH和eGFR显著改善。除了完整的TMA反应成分外，大多数患者在第183天表现出血红蛋白反应($\geq 20\text{g/L}$)，且该数据在第57天即观察到显著改善。第183天血小板计数、LDH、eGFR 和血红蛋白水平相对于基线值的显著变化进一步支持了TMA反应和血红蛋白反应^[13]。肾脏结局为雷夫利珠

表1 Ravulizumab基于体重的给药方案

体重(kg)	负荷剂量(mg) ^a	维持剂量(mg) ^b
$\geq 5\text{至}<10^{\text{c}}$	600	300
$\geq 10\text{至}<20$	600	600
$\geq 20\text{至}<30$	900	2100
$\geq 30\text{至}<40$	1200	2700
$\geq 40\text{至}<60$	2400	3000
$\geq 60\text{至}<100$	2700	3300
≥ 100	3000	3600

注：临床试验中使用的方案^[12-14]和产品信息中推荐的方案。a：对于从依库珠单抗转换的患者，在最后一次依库珠单抗输注后2周给药。b：从第15天开始，此后每8周对体重 $\geq 20\text{kg}$ 的患者或此后每4周对体重 $<20\text{kg}$ 的患者。c：Ravulizumab在欧盟未被批准用于体重 $<10\text{kg}$ 的患者。

单抗的治疗效果提供了额外的支持^[13]。在基线需要透析的29名患者中，58.6%在中位治疗30d后能够停止透析；在基线时的27名非透析患者中，77.8%在最后一次的随访(≥ 183 天)时不需要透析。此外，在基线和第183天之间，68.1%的患者的eGFR严重程度至少降低了一级^[13]。通过慢性疾病治疗的功能评估-疲劳评分进行评估，证实雷夫利珠单抗的治疗与改善健康相关生活质量相关^[13]。在第183天，在84.1%(n=48可评估)的患者中观察到该评分得到改善(基线增加3分以上)^[13]。(2)儿童：在312研究中，78%的初治患者在26周的初始评估期间实现了完全的TMA反应^[12]。基线时需要透析的所有6名患者都能够停止透析(到第43天有5名患者这样做)，并且没有患者开始研究期间透析。此外，17名患者中有15名(88.2%)患者的eGFR严重程度至少降低了一类。在扩展研究中，到第50周，另外3名患者达到了完全的TMA反应，因此，94.4%的患者达到了这种反应。在第26周和第50周，所有9名可评估患者均观察到儿科慢性疾病治疗的功能评估-疲劳评分较基线有临床意义的改善^[12]。

312研究^[14]招募了10名接受过依库珠单抗治疗的患者。这些患者的中位年龄为12.5岁(中位体重47.8kg)，接受依库珠单抗治疗98~1701d。一名患者因aHUS而接受过肾移植。所有患者均完成了为期26周的初始评估期并进入延长期。在这些患者中，肾功能(eGFR，慢性肾病分期)、血液学参数(血小板计数、LDH、血红蛋白)和慢性疾病治疗功能评估-疲劳量表评分在整个初始评估期和长达1年的延长期都保持稳定^[14]。

4.2.5 雷夫利珠单抗治疗在治疗aHUS中的地位 在补体阻断治疗之前，血浆输注或血浆置换和支持治疗是aHUS的标准治疗。然而，血浆疗法不能治疗潜在的病理改变，并且与有限的临床益处、高ESRD发生率、手术并发症和其他不良事件(adverse event, AE)有关^[1,20-21]。此外，对于aHUS肾移植后复发的血浆疗法在预防移植植物丢失方面无效，尽管如果在移植前开始(即预防性使用)它似乎可以提高移植存活率^[1]。

依库珠单抗作为补体阻断疗法的出现极大地改善了aHUS患者的临床结果，导致aHUS治疗的方式转变^[1,20-21]。依库珠单抗极大地改善了aHUS患者的长期肾脏和TMA结果^[8]，并且预防性使用依库珠单抗与减少肾移植后aHUS复发和延长移植

物存活率有关^[9]。依库珠单抗的疗效在临床和现实环境中得到了充分确立，是aHUS的新金标准一线治疗^[1,20]。aHUS患儿应在发病或入院后24~48h内接受依库珠单抗治疗；如果无法使用依库珠单抗，则应开始血浆置换^[1]。在开始依库珠单抗之前不需要补充基因检测结果。在急性期开始血浆治疗作为一线治疗的儿童，包括对这种治疗无反应的儿童，应尽可能改用依库珠单抗。鉴于依库珠单抗和雷夫利珠单抗的药理学相似性，研究发现依库珠单抗和雷夫利珠单抗治疗改善临床结果(包括肾功能、血液学标志物和透析患病率)以及疲劳和生活质量测量，治疗组之间的差异没有统计学意义^[22]，依库珠单抗的临床实践建议也可能适用于雷夫利珠单抗。

4.2.6 雷夫利珠单抗治疗的AE 在312研究中，所有未接受过治疗的儿科患者(n=21)都经历过治疗中出现的AE，最常见的是(发生率≥20%)发热(47.6%)、鼻咽炎(33.3%)、腹泻(33.3%)、头痛(33.3%)、呕吐(25%)、腹痛(28.6%)、高血压(28.6%)和咳嗽(23.8%)^[12]。47.6%的患者出现治疗相关的AE，其中最常见的是发烧、感冒、腹泻、呕吐和头痛。66.7%的患者发生严重AE；除了病毒性肠胃炎和腹痛各发生在两名患者中外，所有其他严重AE均发生在一名患者身上^[12]。在10名接受过依库珠单抗治疗的患者中，有2名患者在雷夫利珠单抗输注期间分别经历了与治疗相关的AE(消化不良和肌肉骨骼疼痛，均在未改变研究治疗的情况下得到缓解)和治疗中出现的AE^[14]。

在311研究^[13]中，雷夫利珠单抗治疗的所有成年患者(n=58)经历了≥1次任何级别的AE，分别有93.1%、79.3%、53.4% 和24.1%的患者报告严重程度为1、2、3 和4级的AE。最常见(发生率≥20%)治疗中出现的AE是头痛(36.2%)、腹泻(31.0%)、呕吐(25.9%)、高血压(22.4%)和恶心(22.4%)。51.7% 的患者出现治疗中出现的严重AE，最常见(发生率≥3%)为高血压(5.2%)、肺炎(5.2%)、恶性高血压(3.4%)、尿路感染(3.4%)、脓毒症休克(3.4%)和aHUS(3.4%)。34.5%的患者出现与治疗相关的AE，最常见的是头痛、腹泻和呕吐。三名患者(5.2%)因不良事件(自身免疫性溶血性贫血、颅内出血和免疫性血小板减少性紫癜)而停止治疗。4名患者在研究期间死亡，没有人死于研究药物^[13]。大多数不良事件发生在初始评估期间的早期，并在延长期间大幅减少^[19]。

4.2.7 雷夫利珠单抗致感染并发症的预防 由于其作用机制(即阻断末端补体激活)，雷夫利珠单抗可能会增加脑膜炎球菌(脑膜炎奈瑟菌)感染或败血症的风险^[16-18]。为了减轻这种风险，所有患者必须在开始雷夫利珠单抗前≥2周接种脑膜炎奈瑟菌疫苗。如果在疫苗接种后2周内开始使用雷夫利珠单抗，则应给予适当的预防性抗生素直至疫苗接种后2周。接种疫苗并不能完全消除雷夫利珠单抗治疗者感染脑膜炎奈瑟菌的风险，因此，应监测患者脑膜炎球菌感染或败血症的早期迹象，并在需要时使用适当的抗生素进行治疗。在欧盟、美国和日本以及目前未接种过脑膜炎奈瑟菌疫苗的患者中，除非他们接受预防性治疗，否则雷夫利珠单抗被禁用于治疗开始即存在脑膜炎奈瑟菌感染的患者^[16-18]。在疫苗接种后2周内使用抗生

素^[16]或延迟雷夫利珠单抗治疗的风险超过发生脑膜炎球菌感染的风险^[17]。雷夫利珠单抗还可能增加由脑膜炎奈瑟菌以外的奈瑟菌(例如播散性淋球菌感染)和莫氏细茵引起的感染风险^[16]。活动性全身感染患者应谨慎使用雷夫利珠单抗。建议按照当地疫苗接种指南进行免疫接种(年龄<18岁的患者还必须接种流感嗜血杆菌和肺炎球菌感染疫苗)，然后再开始雷夫利珠单抗治疗^[16]。此外，使用雷夫利珠单抗时不进行母乳喂养，最后一次给药后至少8个月内不进行母乳喂养；随访至停药后12个月。

4.3 血浆置换或血浆输注 尽管对治疗的反应存在差异，但血浆治疗是唯一一种近乎完全可用的治疗方法。一旦怀疑aHUS就应开始血浆治疗，并持续到TMA消退。在有反应的个体中，可以逐渐停止血浆置换，尽管很大一部分需要持续的血浆置换以维持缓解^[23]。当血浆置换或依库珠单抗治疗不可用时，血浆输注是一线治疗^[24]。血浆输注应用于治疗或预防aHUS复发。

4.4 凝集素抑制^[25] 甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶(mannose-binding lectin associated serine protease, MASP2)是凝集素的效应酶。补体凝集素在aHUS的TMA中被激活。体外实验显示MASP2抑制减少了TMA血浆介导的微血管内皮细胞损伤，提示凝集素抑制可能对aHUS患者有效。

4.5 移植 补体旁路途径失调aHUS患者的肾移植效果在很大程度上取决于潜在的遗传异常。对于进展至ESRD的补体旁路途径失调aHUS患者可选择肾移植；但移植肾的aHUS复发率高^[1]。依库珠单抗不仅可用于治疗因C3、CFH或CFI基因突变所致aHUS患者肾移植后的aHUS复发^[26]，而且其预防性应用还可预防补体旁路途径失调aHUS患者肾移植后的aHUS复发和延长移植肾的存活率^[9,27]。对于有肾移植史的aHUS患者，依库珠单抗治疗还可降低因aHUS复发引起的移植植物丢失的风险，并能够持续提高移植肾功能^[28]。

对于患有严重aHUS和肝脏合成补体因子(CFH、CFB 和C3)基因突变的患者，肝移植或肝肾联合移植是治愈aHUS的唯一选择^[1]。对于eGFR保留的aHUS患者，尽管有严重/复发的病程，且携带CFH、CFB或C3基因突变、有并发症或从血浆置换/血浆输注中没有获得益处以及无法获得依库珠单抗，优先进行肝移植可能是一种选择^[1]。

5 结论与展望

补体旁路途径失调aHUS是指因补体基因致病变异或抗CFH抗体所致的HUS，其诊断手段包括临床诊断和基因诊断，WGS结合RNAseq相较于靶基因测序Panel或WES可提高致病变异检出率。人抗C5单克隆抗体依库珠单抗是治疗补体旁路途径失调aHUS的一线药物，由依库珠单抗设计的长效补体C5抑制剂雷夫利珠单抗应用于未使用补体抑制剂的aHUS儿童与成人，能快速改善血液学和肾脏参数，安全性好。

考虑到补体阻断治疗的高成本，成本是治疗选择的重要决定因素，每8周一次的雷夫利珠单抗治疗可以减轻患者及家属的负担，且其在美国已经获批使用于成人与儿童aHUS。虽

然雷夫利珠单抗可能具有与依库珠单抗相似的疗效和安全性能特征，但没有针对aHUS患者的头对头比较研究，仍需谨慎对比两种药物的相关性。

参考文献

- [1] Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(1): 15-39.
- [2] 易翠莉, 余自华. 补体旁路途径失调非典型溶血尿毒综合征的发病机制及诊疗进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 554-557.
- [3] Bu F, Zhang Y, Wang K, et al. Genetic analysis of 400 patients refines understanding and implicates a new gene in atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(12): 2809-2819.
- [4] Fujisawa M, Yasumoto A, Kato H, et al. The role of anti-complement factor H antibodies in the development of atypical haemolytic uremic syndrome: A possible contribution to abnormality of platelet function[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(1): 182-186.
- [5] Lionel A C, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test[J]. *Genet Med*, 2018, 20(4): 435-443.
- [6] Lee H, Huang A Y, Wang L K, et al. Diagnostic utility of transcriptome sequencing for rare Mendelian diseases[J]. *Genet Med*, 2020, 22(3): 490-499.
- [7] 谢婷婷, 余自华. 依库珠单抗在儿童非典型溶血尿毒综合征中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1351-1353.
- [8] Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 125.
- [9] Zuber J, Frimat M, Caillard S, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(12): 2449-2463.
- [10] Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: A prospective multicenter study[J]. *Blood*, 2021, 137(18): 2438-2449.
- [11] Brodsky R A. Eculizumab and aHUS: To stop or not[J]. *Blood*, 2021, 137(18): 2419-2420.
- [12] Ariceta G, Dixon B P, Kim S H, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 225-237.
- [13] Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(6): 1287-1296.
- [14] Tanaka K, Adams B, Aris A M, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(4): 889-898.
- [15] Ehren R, Habbig S. Real-world data of six patients with atypical hemolytic uremic syndrome switched to ravulizumab[J]. *Pediatr ephrol*, 2021, 36(10): 3281-3282.
- [16] European Medicines Agency. Ultomiris 300 mg concentrate for solution for infusion: Summary of product characteristics [DB/OL]. (2020.11.9) [2021.10.1]. <https://www.ema.europa.eu/>.
- [17] Alexion. Ultomiris®(ravulizumab-cwvz) injection, for intravenous use: US prescribing information [DB/OL]. (2020.11.9) [2021.10.1]. <https://www.ultomiris.com/>.
- [18] Alexion. Ultomiris® for drip infusion 300 mg: Japanese prescribing information [DB/OL]. (2021.4.15) [2021.10.1]. www.pmda.go.jp/.
- [19] Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-term efficacy and safety of the long-acting complement C5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in adults[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(6): 1603-1613.
- [20] Fakhouri F, Zuber J, Fremaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome[J]. *Lancet*, 2017, 390(10009): 681-696.
- [21] Raina R, Grewal M K, Radhakrishnan Y, et al. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: Challenges and solutions[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2019, 12: 183-204.
- [22] Tomazos I, Hatstwell A J, Cataland S, et al. Comparative efficacy of ravulizumab and eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: An indirect comparison using clinical trial data[J]. *Clin Nephrol*, 2021, Dec 21.
- [23] Nester C M, Barbour T, de Cordoba S R, et al. Atypical aHUS: State of the art[J]. *Mol Immunol*, 2015, 67(1): 31-42.
- [24] Taylor C M, Machin S, Wigmore S J, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic-uraemic syndrome in the United Kingdom[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(1): 37-47.
- [25] Elhadad S, Chapin J, Copertino D, et al. MASP2 levels are elevated in thrombotic microangiopathies: Association with microvascular endothelial cell injury and suppression by anti-MASP2 antibody narsoplimab[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(1): 96-104.
- [26] Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(12): 3337-3354.
- [27] Goodship T H, Cook H T, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a "Kidney disease: Improving global outcomes" (KDIGO) controversies conference[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 539-551.
- [28] Legendre C M, Campistol J M, Feldkamp T, et al. Outcomes of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome with native and transplanted kidneys treated with eculizumab: A pooled post hoc analysis[J]. *Transpl Int*, 2017, 30(12): 1275-1283.

(收稿日期: 2021-11-02)