

C4D在肾脏疾病中的研究进展

宗子寒¹, 臧瑞先¹, 孙楠楠¹, 孙 鹏¹, 季文涛¹, 孙书珍^{2*}

¹山东第一医科大学(山东省科学院)临床医学院, 山东 济南

²山东第一医科大学附属省立医院小儿肾脏风湿免疫科, 山东 济南

收稿日期: 2025年5月13日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月17日

摘 要

补体级联是一种蛋白质系统, 其主要作用是启动和调节免疫反应。在补体激活过程中, 循环蛋白被切割, 新生切割片段参与广泛的下游先天和适应性免疫功能。尽管这些功能中的大多数是稳态的或保护性的, 但是大量的实验和临床证据也强调了补体系统在许多类型的肾小球疾病的发病机理中的中心作用。本综述旨在总结现有的关于不同肾小球疾病的肾活检肾小球C4D沉积的数据, 这些数据可能有助于进一步研究补体激活在肾小球疾病中的作用。

关键词

C4D, 原发性肾小球疾病, 肾组织病理, 补体系统

C4D and Primary Glomerular Diseases

Zihan Zong¹, Ruixian Zang¹, Nannan Sun¹, Peng Sun¹, Wentao Ji¹, Shuzhen Sun^{2*}

¹Clinical Medical College, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Sciences), Clinical Medical College, Jinan Shandong

²Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Affiliated Provincial Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: May 13th, 2025; accepted: Jun. 6th, 2025; published: Jun. 17th, 2025

Abstract

The complement cascade is a protein system whose main role is to initiate and regulate the immune response. During the process of complement activation, circulating proteins are cleaved, and the newly generated cleavage fragments are involved in a wide range of downstream innate and adaptive immune functions. Although most of these functions are homeostatic or protective, a large amount of experimental and clinical evidence also highlights the central role of the complement system in the

*通讯作者。

文章引用: 宗子寒, 臧瑞先, 孙楠楠, 孙鹏, 季文涛, 孙书珍. C4D 在肾脏疾病中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 628-634. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43389

pathogenesis of many types of glomerular diseases. This review aims to summarize the existing data on glomerular C4D deposition in native renal biopsies of different glomerular diseases, and these data may contribute to further research on the role of complement activation in glomerular diseases.

Keywords

C4D, Primary Glomerular Diseases, Renal Histopathology, Complement System

Copyright © 2025 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. 介绍

补体系统可以通过 3 种途径激活——经典途径(CP)、凝集素途径(LP)和替代途径(AP)。所有 3 种途径汇聚形成 C3 转化酶, 该酶激活 C3, 产生活性形式 C3a 和 C3b, 后者与 C3 转化酶结合, 形成 C5 转化酶, 将 C5 裂解成活性形式 C5a 和 C5b, C5b 可以进一步与 C6、C7、C8 和 C9 结合形成 C5b-9, 即膜攻击复合物(MAC)。MAC 导致无核细胞溶解, 但导致对有核细胞的亚致死性损伤, 包括细胞活化和组织损伤, 最终导致 C1s 的激活, C1s 将 C2 和 C4 裂解成活性形式。通过甘露糖结合凝集素(MBL)与细菌生物体内碳水化合物部分的结合来激活 LP, 这导致 MBL 相关丝氨酸蛋白酶的激活从而切割 C4 和 C2 的酶。CP 和 LP 都导致 C4b2b 的形成, C4b2b 作为 CP/LP 的 C3 转换酶。在 AP 中, 通过硫酯键的水解, C3 自发活化, 结果, 因子 B 和因子 D 被募集。因子 D 切割因子 B 形成活性丝氨酸酯酶(Bb), 然后将 C3 转化为 C3a 和 C3b。C3b 与 Bb 结合形成 AP, C3 转化酶 C3bBb [1]。肾脏总是处于补体攻击的威胁之下。肾小球具有一种功能和结构, 可以很容易地捕获大分子, 包括免疫复合物, 从而激活补体系统。有研究表明在肾小球肾炎中, 眼镜蛇毒因子补体耗竭可改善免疫介导的肾小球损伤[2] [3]。蛋白尿患者的小管直接暴露于各种补体成分。由于近端小管的刷状边界可以激活组织和细胞中补体的替代途径, 因此小管腔中补体成分的存在可能导致补体攻击小管细胞, 这些事件都可能导致严重的肾损伤[4]。C 级联的激活产生几个可溶的和组织结合的蛋白质片段, 这些片段可以用作组织炎症的生物标志物, C4 的水平是补体激活标志物, 而 C4D 仅由补体激活产生。C4D 是补体级联的降解产物, 是补体激活的标志物。肾活检常规免疫染色沉积 C4 片段, C4 失活后, C4D 片段仍然附着在表面, 这加强了其作为生物标志物的适用性。此外, 与其他补体活化产物如 C3a 或 C5a 相比, C4D 具有较好的半衰期。肾小球疾病与补体异常的关联正逐渐成为对其潜在发病机制提出新观点的重要工具。研究表明[5], C4D 免疫染色被用作辅助诊断抗体介导的排斥移植活检。C4D 是 C4 激活的副产物, 由于其硫酯键作为补体激活的标志, 因此具有与细胞表面结合的倾向。通过免疫荧光(IF)或免疫组织化学(IHC)技术检测 C4D 沉积可用于显示原发性肾脏疾病中明显/隐藏的抗原-抗体复合物沉积[6]。

2. C4D 与肾脏疾病

2.1. IgA 肾病

免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)被认为是最常见的原发性肾小球肾炎, 占有肾小球肾炎患者的 30%以上, 其病理生理被认为是一个多重模式, 包括过量的 IgA1 的产生, 随后形成免疫复合物, 它们在系膜区域沉积, 最后肾小球炎症和瘢痕过程导致进行性慢性肾病阶段。在 IgAN 患者中, 有多补体产物共同沉积在

系膜区, 并与严重程度有一定的相关性[5] [7]。现有研究表明, IgA 可以直接激活 AP, 替代途径被认为是驱动 IgA 固定肾小球损伤的最突出的补体途径[8]。在一项对 IgA 肾病成人患者的回顾性研究中显示, 与 C4D 阴性组相比, 阳性组初始蛋白尿发生率更高。系膜细胞增多在 C4D 阳性组更为常见, 而肉眼血尿在 C4D 阴性组更为常见。C4D 阳性组受累肾小球的比例明显更高, 呈弥漫性分布, 而 C4D 阴性组则为局灶性沉积。这项研究表明 C4D 阳性组肾脏受累更严重, 尤其是肾病性蛋白尿[9]。在一项 380 例患者中, 72 例(18.9%)有 C4D(+)的系膜沉积。关于 C4D 沉积, 两组之间在年龄、男女比例或高血压状况方面没有差异。然而, C4D(+)的患者 eGFR 水平明显低于对照组的患者, UPCR 水平明显高于对照的患者。此外, 在随访期间, 系膜沉积 C4D(+)的患者更有可能出现更高的 M 或 T 评分, 并接受更多的 RAS 阻滞剂和免疫抑制药物。与对照组相比, 患有 C4D(+)系膜沉积的患者表现出不利的特征, 如基线 MAP、eGFR 和 UPCR。然而, C4D 沉积与主要结局风险之间的关联不大。在最近一项对 96 例 IgA 肾病患者的研究中, 系膜 C4D 沉积(IHC)在儿童患者中被认为是 eGFR 下降的独立预测因子; 肾表面 C4D 阳性患者的生存期为 8.6 年, 而 C4D 阴性患者的生存期为 15.1 年。凝集素途径激活产生的 C4D 似乎与更差的肾脏预后有关[10]。在一项儿童 IgAN 研究中, 29 例 C4D 阳性患儿, C4D 主要沿肾小球毛细血管袢沉积, 少量分布于系膜区。既往报道包括儿童 C4D 染色显示 C4D 沉积主要发生在系膜和毛细血管袢。然而, 成人 C4D 染色的报道显示, C4D 主要沉积在系膜区, 只有少数报道显示 C4D 沿肾小球毛细血管袢沉积。成人和儿童之间 C4D 沉积部位差异的原因尚不清楚。而且 C4D 阳性组和 C4D 阴性组儿童之间蛋白尿的差异似乎高于成人[11]。总之, IgA 肾病中肾小球 C4D 沉积被认为反映了 LP 的活化, 一些研究发现这与更差的组织病理学特征、蛋白尿以及肾脏预后有关。聚合 IgA 能够与 MBL 结合并激活[12]并可能通过补体激活造成更大的免疫损伤, 但需要对其机制进行进一步研究。

2.2. 狼疮性肾炎

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)为一病因未明的以多系统损害伴多种自身抗体形成特征的自身免疫性疾病。狼疮性肾炎(LN)是一种增殖性肾小球肾炎, 这种增殖性疾病的发病机制主要是免疫介导的。补体分裂产物 C4D 在 SLE 中升高, 狼疮性肾炎患者的 C4D 也较高。C4D 是 SLE 疾病的生物标志物且代表活动性指标[13], 肾炎患者的 C4D 高于无肾脏受累的患者[14]。值得注意的是, C4D 的比值比高于 C3 和 C4, 但低于 dsDNA。抗 dsDNA 联合 C4D 与肾炎有显著相关性。此外, 少数受试者的数据还表明, C4D 可能能够预测已经发生肾炎的患者的狼疮肾炎发作。同一组还分析了不同患者群体的 C4D/C4 比值, 发现 SLE 患者(尤其是狼疮性肾炎)的 C4D 和 C4D/C4 比值均高于健康对照组[15]。狼疮性肾炎 C4D/C4 比值的 ROC 曲线 AUC 为 0.76, 高于单独使用 C4D 和 C4 的 AUC。比值比分析显示, C4D 高、C4 低、C3 低与肾炎有显著相关性, 且 C4D/C4 比值相对比值最高。C4D 水平与尿白蛋白与肌酐比值和肾活动指数显著相关。免疫组化染色显示肾活检中肾小球 C4D 沉积, 与血浆 C4D 水平显著相关。狼疮性肾炎的临床和组织病理学反应表明, 血浆中 C4D 的测定至少可以部分取代侵入性活检来评估活动性肾炎。对于疾病治疗反应, 与 C4D 阴性患者相比, 伴有肾 C4D 沉积的 LN 患者持续缓解的可能性更小, 复发的风险更高。肾 C4D 沉积在伴有小管间质纤维化病变的 V 级膜性 LN 中尤为强烈[16]。然而, 由于 LN 患者各亚组的病例太少, 无法进行分析证实这一结论。此外, 这也可能是由于随访时间不够长, 不足以使 LN 患者出现肾功能恶化。先前的研究已经证明 C4D 与 LN 复发的决定性作用[17]。研究者推测, 延长随访时间可能会发现肾脏 C4D 沉积与 LN 进展之间的关系。在儿童 LN 研究中表明, ptc-C4D 阳性患者蛋白尿和血尿较 C4D 阴性组加重, ptc-C4 阳性 LN 患者的肾脏病理 AI 和 SLEDAI 评分较高, 活检的肾脏 CI 较低, 补体成分 C3 和 C4 水平较低, 这之前一些研究数据一致[18]。此外, 研究还显示, ptc-C4D 阳性患者的 IV 级 LN 比例高于 ptc-C4D 阴性患者, 这在以往的成人发病 SLE 人群研究中未见报

道。这些观察结果表明, 儿科发病的 LN 患者比成人患者具有更大的疾病活动性或严重程度, 这意味着 PTC-C4D 染色是儿科发病 LN 的更敏感的生物标志物[19]。

2.3. 膜性肾病

膜性肾病(MN), 也称为膜性肾小球病, 是成人肾病综合征的主要原因之一, 其定义为肾小球基底膜(GBM)中存在上皮下免疫复合物沉积, 并伴有一系列变化。IgG4 是 MN 亚上皮沉积物中的主要抗体亚型, 其固定补体的能力较差, 这强调了在激活膜攻击复合体(MAC)时补体激活的另一种途径。由于 C4D 是经典途径和凝集素途径的副产物, 免疫复合物介导的肾小球肾炎涉及经典途径和凝集素途径时, 可观察到 C4D 的沉积[20]。C4D IHC 可作为免疫荧光的有用辅助手段, 尤其是在早期 MN 病例中[21]。此前报道了一例 MBL 缺乏症患者的 MN, 其中补体激活被认为是通过 AP 激活发生的; 他们进一步评估了 77 例特发性 MN 患者, 在 4 例 C4D 弱染色的患者中发现了类似的 MBL 缺陷。然而, 所有剩余的 MBL 没有缺陷的患者中发现沿肾小球毛细血管壁有强烈的 C4D 染色(通过 IF), 表明 MN 的补体激活是通过 LP 激活。在 31 例特发性 MN 的%活检中, C4D 沉积(通过 IHC)呈颗粒状基底膜分布[22]。在一项比较 21 名膜性患者和 19 名微小病变患者(MCD)的研究中, 毛细血管 C4D 沉积(通过 IHC)出现在 100%的膜性患者中, 而没有出现在 MCD 患者中[23]。此外, 在一项研究中表明, C4D 阳性的 MCD 和 FSGS 均表现为肾病范围蛋白尿, 3 例阴性病例均未出现肾病范围蛋白尿。Heybeli 等人的研究发现, 原发性 FSGS 患者中, C4D 的系膜染色模式与较差的生存率相关[19]。早期研究表明, 肾小球疾病中 C4D 沉积与预后较差并发展为终末期肾脏疾病相关, 特别是在 FSGS [24]。在一项研究 31 例(100%)特发性 MN 患者中发现在基底膜中发现有特征性的肾小球、颗粒状 C4D 沉积物。用福尔马林固定和石蜡包埋的组织 C4D 染色可以检测 MN 中补体因子的膜状颗粒沉积。这种方法被证明是非常可靠的, 当肾小球冷冻玻片或超微玻片无法用于电子显微镜时, 它可能会避免进一步活检的需要[25]。C4D 的免疫组化染色彻底改变了肾脏病理学领域。虽然这是一种简单的诊断测试, 但它的效用可能是至关重要的, 特别是在资源贫乏的环境中, 可能无法获得免疫荧光。对早期 MGN 的诊断以及 MCD 和 FSGS 的发病机制有一定的帮助。

2.4. 膜增生性肾小球肾炎

膜增生性肾小球肾炎(MPGN)(与血管毛细血管肾小球肾炎同义)约占所有活检确诊肾小球肾炎病例的 7%~10%。据报道, 其年发病率为 0.14~0.93/10 万。在过去的 10 年里, 对 MPGN 病理生理学的理解有了很大的进步。最近, 一种新的分类被引入两种形式, 免疫复合物介导的 MPGN (Ig-MPGN)和补体介导的 MPGN (C-MPGN)或 C3 肾小球病(C3G) [25] [26]。在一项研究了 18 例免疫复合物肾炎活检标本、30 例 C3 肾炎活检标本和 13 例感染后肾炎活检标本的肾小球 C4D 染色的研究中。除了 2 例 IgA 肾病和 1 例硬化性膜增生性肾小球肾炎标本外, 所有免疫复合物介导的肾小球肾炎标本均显示明亮的(2~3+) C4D 染色。C4D 的分布反映了免疫球蛋白和 C3 的分布。相反, 在 30 例 C3 肾小球病标本中, 24 例(80%) C4D 染色完全阴性, 在 6 例(20%)标本中仅检测到微量/1+ C4D 染色。关于感染后的 GN, 13 例标本中有 6 例(46%) C4D 染色阴性, 7 例(54%)标本 C4D 染色阳性。总之, C4D 是免疫复合物介导的肾小球肾炎的阳性标志物, 但在 C3 肾小球疾病中不存在或很少检测到, 作者提出 C4D 是区分 IC、GN 和 C3G 的一个有价值的标记[22]。此外, 最近一项研究对 2000 年至 2012 年间诊断的 15 例 MPGN I、II、III 型和 13 例 MCD 患者进行了回顾性研究。根据 2013 年 C3G 共识分类, 15 例 MPGN I、II 和 III 型活检重新分类为 MPGN(8)和 C3G。经 C4D 染色, 诊断为 MPGN 的 8 例活检中, 4 例有经典通路受累[C1q(+), C3(+), C4D(+)]；2 例有凝集素通路参与[C1q(-), C3(+), C4D(+)]；两个被重新分类为 C3G, 因为 C4D 和 C1q 的缺失表明存在替代途径[C1q(-), C3(+), C4D(-)]。7 例 C3G 活检中有 3 例显示经典通路受累, 并被重新分类为 MPGN。另

外 4 例被认为是 C3G 的活检中有 1 例存在替代途径。2 例 C3G 活检累及凝集素通路, 1 例致密沉积病累及凝集素通路。更加证实 4d 是区分 IC GN 和 C3G 的一个有价值的标记[28]。与此同时, C4D 是补体系统激活的经典和凝集素途径中 C4 激活的分裂产物, 在移植学中被认为是抗体介导的排斥反应中组织损伤的足迹[29]。

2.5. 链球菌感染后肾小球肾炎

急性链球菌感染后肾小球肾炎(APS-GN)是由 A 组 β -溶血性链球菌引起的免疫复合物介导的肾小球疾病(GAS)或化脓性链球菌感染。APSGN 是儿童获得性肾脏损伤的主要原因[30]。基本的病理生理机制包括 GAS 的肾原性抗原对补体系统的激活。补体系统的激活主要涉及选择性途径, 但也涉及凝集素途径。这一过程对于通过沉积的免疫复合物(ICs)产生炎症是至关重要的。补体的经典途径成分如 C1q 通常缺乏, 支持该疾病中补体旁路的激活。另一方面, 可以观察到 C4D, 特别是在那些对 IgG 具有强免疫荧光的情况下[31]。在 14 例 APSGN 患儿的系列血清标本的研究实验中, 有 8 个发现该比率值升高, 表明 C4 激活, 并且在一些患者中, 该比率保持升高数周; 相比之下, 只有 1 个标本的血清 C4 水平较低(C4D/C4 比率最高的标本) [32]。在 Sethi 等人的研究中, 被列为感染后 GN 的 13 名患者中约有 7 名出现 C4D 沉积, 2 例纤维性 GN 患者均出现 C4D 沉积, 且活检标本中存在 IgG 和 C3。如 Sethi 等人所示, C4D 在免疫沉积物方面具有诊断效用[33]。

3. 结论

肾小球肾炎有许多不同的形式, 我们已经认识关于补体系统激活和调节的临床重要性和机制。在一些但不是所有的研究中, 不同肾小球疾病中的 C4D 沉积似乎与较差的肾脏预后相关。C4D 染色与补体沉积的其他成分一起使用将帮助描述肾小球疾病中不同的补体激活途径, 帮助理解疾病的病理发生。此外, 在一些疾病中, C4D 染色可能有助于识别肾脏预后较差的患者, 这可能有助于指导治疗决策。幸运的是, 这已经改善了诊断, 并且在某些情况下已经改善了治疗。循环中有害的自身抗体可以通过血浆置换去除, 严重的终端途径激活的后果可以通过治疗性补体抑制抗体来限制。C4D 染色是一种简单的染色方法, 可以在大多数实验室中进行, 并且在组织不能用于 IF 时很有价值。需要在动物模型中进行进一步的研究, 以了解发病机制和在人类中的前瞻性研究, 特别是研究不同补体途径的沉积和活化及其在不同肾小球疾病中的作用。患者的成功治疗需要在该领域进行进一步的研究, 并需要临床医生和对补体系统有兴趣和特殊专业知识的研究人员之间的密切合作。

参考文献

- [1] Mathern, D.R. and Heeger, P.S. (2015) Molecules Great and Small: The Complement System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 1636-1650. <https://doi.org/10.2215/cjn.06230614>
- [2] Thurman, J.M. and Nester, C.M. (2016) All Things Complement. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1856-1866. <https://doi.org/10.2215/cjn.01710216>
- [3] Chandra, P. (2019) C4D in Native Glomerular Diseases. *American Journal of Nephrology*, **49**, 81-92. <https://doi.org/10.1159/000496059>
- [4] Ichida, S., Yuzawa, Y., Okada, H., Yoshioka, K. and Matsuo, S. (1994) Localization of the Complement Regulatory Proteins in the Normal Human Kidney. *Kidney International*, **46**, 89-96. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.247>
- [5] Sethi, S., Nasr, S.H., De Vriese, A.S. and Fervenza, F.C. (2015) C4D as a Diagnostic Tool in Proliferative GN. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2852-2859. <https://doi.org/10.1681/asn.2014040406>
- [6] Custódio, F.B., Silva, C.A.D., Helmo, F.R., Machado, J.R. and Reis, M.A.D. (2017) Complement System and C4D Expression in Cases of Membranous Nephropathy. *Brazilian Journal of Nephrology (BJN)*, **39**, 370-375. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170068>
- [7] Paunas, T.I.F., Finne, K., Leh, S., Marti, H.P., Mollnes, T.E., Berven, F. and Vikse, B.E. (2017) Glomerular Abundance

- of Complement Proteins Characterized by Proteomic Analysis of Laser-Captured Microdissected Glomeruli Associates with Progressive Disease in IgA Nephropathy. *Clinical Proteomics*, **14**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12014-017-9165-x>
- [8] Hiemstra, P.S., Gorter, A., Stuurman, M.E., Van Es, L.A. and Daha, M.R. (1987) Activation of the Alternative Pathway of Complement by Human Serum Iga. *European Journal of Immunology*, **17**, 321-326. <https://doi.org/10.1002/eji.1830170304>
 - [9] Wu, D., Lei, L., Zhang, H., Yao, X., Chen, Z., Zhang, N., *et al.* (2022) Clinical Relevance of Glomerular C4D Deposition in Children with Early IgA Nephropathy or Henoch-Schönlein Purpura Nephropathy. *Pediatric Nephrology*, **38**, 431-438. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05585-3>
 - [10] Bogers, W.M.J.M., Stad, R., van Es, L.A. and Daha, M.R. (1991) Immunoglobulin A: Interaction with Complement, Phagocytic Cells and Endothelial Cells. *Complement and Inflammation*, **8**, 347-358. <https://doi.org/10.1159/000463206>
 - [11] Zhou, W., Wang, H., Sun, S., Shen, Y., Liu, X., Zhen, J., *et al.* (2022) Association between Glomerular C4D Deposition, Proteinuria, and Disease Severity in Children with IgA Nephropathy. *Pediatric Nephrology*, **38**, 1147-1157. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05725-9>
 - [12] Roos, A., Bouwman, L.H., van Gijlswijk-Janssen, D.J., Faber-Krol, M.C., Stahl, G.L. and Daha, M.R. (2001) Human IgA Activates the Complement System via the Mannan-Binding Lectin Pathway. *Journal of Immunology*, **167**, 2861-2868. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.5.2861>
 - [13] Qin, S., Wang, X., Wang, J. and Wu, H. (2024) Complement C4D as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Lupus*, **33**, 111-120. <https://doi.org/10.1177/09612033231226351>
 - [14] Trolborg, A., Thiel, S., Trendelenburg, M., Friebe-Kardash, J., Nehring, J., Steffensen, R., *et al.* (2018) The Lectin Pathway of Complement Activation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, **45**, 1136-1144. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171033>
 - [15] Martin, M., Trattner, R., Nilsson, S.C., Björk, A., Zickert, A., Blom, A.M. and Gunnarsson, I. (2020) Plasma C4D Correlates with C4D Deposition in Kidneys and with Treatment Response in Lupus Nephritis Patients. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 582737. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.582737>
 - [16] Yang, X., Yuan, Y., Shao, X., Pang, H., Che, X., Cao, L., *et al.* (2022) C4D as a Screening Tool and an Independent Predictor of Clinical Outcomes in Lupus Nephritis and Iga Nephropathy. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 832998. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.832998>
 - [17] Mejía-Vilet, J.M., Córdova-Sánchez, B.M., Arreola-Guerra, J.M., Morales-Buenrostro, L.E., Uribe-Uribe, N.O. and Correa-Rotter, R. (2015) Renal Flare Prediction and Prognosis in Lupus Nephritis Hispanic Patients. *Lupus*, **25**, 315-324. <https://doi.org/10.1177/0961203315606985>
 - [18] Li, S., Liu, Z., Zen, C., Wang, Q., Wang, Y. and Li, L. (2007) Peritubular Capillary C4D Deposition in Lupus Nephritis Different from Antibody-Mediated Renal Rejection. *Lupus*, **16**, 875-880. <https://doi.org/10.1177/0961203307083279>
 - [19] Wang, X., Fu, S., Yu, J., Tang, D., Wu, H. and Xu, Z. (2023) Renal C4D Is a Potential Biomarker of Disease Activity and Severity in Pediatric Lupus Nephritis Patients. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article 1193917. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1193917>
 - [20] Bally, S., Debiec, H., Ponard, D., Dijoud, F., Rendu, J., Fauré, J., *et al.* (2016) Phospholipase A2 Receptor-Related Membranous Nephropathy and Mannan-Binding Lectin Deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3539-3544. <https://doi.org/10.1681/asn.2015101155>
 - [21] Srinivas, B.H., Stephen, N. and Ps, P. (2023) Diagnostic Utility of C4D Immunohistochemistry in Membranous Nephropathy. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **16**, 94-98.
 - [22] Drachenberg, C.B., Papadimitriou, J.C., Chandra, P., Haririan, A., Mendley, S., Weir, M.R., *et al.* (2019) Epidemiology and Pathophysiology of Glomerular C4D Staining in Native Kidney Biopsies. *Kidney International Reports*, **4**, 1555-1567. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.015>
 - [23] Espinosa-Hernández, M., Ortega-Salas, R., López-Andreu, M., Gómez-Carrasco, J.M., Pérez-Sáez, M.J., Pérez-Seoane, C. and Aljama-García, P. (2012) C4D as a Diagnostic Tool in Membranous Nephropathy. *Nefrología*, **32**, 295-299.
 - [24] Pradeep, I. and Srinivas, B.H. (2023) Utility of C4D Immunohistochemistry as an Adjunct Stain in Diagnostic Renal Pathology of Glomerular Diseases. *International Journal of Surgical Pathology*, **32**, 21-26. <https://doi.org/10.1177/10668969231167505>
 - [25] Val-Bernal, J.F., Garijo, M.F., Val, D., Rodrigo, E. and Arias, M. (2011) C4D Immunohistochemical Staining Is a Sensitive Method to Confirm Immunoreactant Deposition in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue in Membranous Glomerulonephritis. *Histology and Histopathology*, **26**, 1391-1397.
 - [26] Fakhouri, F., Frémeaux-Bacchi, V., Noël, L.H., 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>
 - [27] Pickering, M.C., D'Agati, V.D. and Nester, C.M. (2013) C3 Glomerulopathy: Consensus Report. *Kidney International*,

- 84**, 1079-1089.
- [28] Gupta, N., Wakefield, D.N., Clapp, W.L. and Garin, E.H. (2017) Use of C4D as a Diagnostic Tool to Classify Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Nefrología (English Edition)*, **37**, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.009>
- [29] Hresko, S., Madarova, M., Dobosova, M., Palusekova, N., Niznerova, P., Ziaran, S., *et al.* (2024) The Diagnostic Significance of C4D Deposits, as an Immunohistochemical Proof of Complement Activation, in Kidney Glomerular Pathologies and Kidney Transplantation. *Bratislava Medical Journal*, **125**, 275-280. https://doi.org/10.4149/bll_2024_41
- [30] Jankauskiene, A., Jakutovic, M., Cerniauskiene, V. and Malikenas, A. (2003) Echocardiographic Findings in Children Ill with Acute Postinfectious Glomerulonephritis. *European Journal of Pediatrics*, **162**, 500-505. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1241-8>
- [31] Brant Pinheiro, S.V., de Freitas, V.B., de Castro, G.V., Rufino Madeiro, B.C., de Araújo, S.A., Silva Ribeiro, T.F., *et al.* (2022) Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Children: A Comprehensive Review. *Current Medicinal Chemistry*, **29**, 5543-5559. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220613103316>
- [32] Wyatt, R.J., Forristal, J., West, C.D., Sugimoto, S. and Curd, J.G. (1988) Complement Profiles in Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology*, **2**, 219-223. <https://doi.org/10.1007/bf00862594>
- [33] Dhakal, A.K., Shrestha, D., KC, D. and Yadav, S.P. (2025) A Narrative Review of Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis in Nepali Children. *BMC Nephrology*, **26**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04073-8>