

• 论 著 •

## 人附睾蛋白 4 对慢性肾脏病的诊断价值\*

袁腾飞, 李艳<sup>△</sup>, 彭锐

(武汉大学人民医院检验医学中心, 武汉 430060)

**摘要:**目的 评价人附睾蛋白 4(HE4)对慢性肾脏病(CKD)的诊断价值。方法 收集 CKD 患者 116 例(CKD 组),按照肾小球滤过率分为 CKD1~2 期 31 例,CKD3 期 36 例,CKD4 期 16 例,CKD5 期 33 例;选择同期健康体检人群 132 例为对照组。检测 CKD 组各期和对照组血清 HE4、肌酐和尿素水平,并通过受试者工作特征(ROC)曲线比较 3 个指标的诊断价值。结果 CKD 组患者血清 HE4、肌酐、尿素水平显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且随着病情的加重,3 个指标均明显升高;血清 HE4 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.981,大于肌酐(AUC 为 0.918)和尿素(AUC 为 0.880),对 CKD 的诊断价值最大。结论 血清 HE4 对 CKD 有很好的辅助诊断价值,而且可以用来评估 CKD 病情的严重程度。

**关键词:**慢性肾脏病; 人附睾蛋白 4; 肌酐; 尿素

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.001 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)05-0599-03

## Study on diagnostic value of human epididymis protein 4 for chronic kidney disease\*

YUAN Tengfei, LI Yan<sup>△</sup>, PENG Rui

(Laboratory Medicine Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the diagnostic value of human epididymis protein 4(HE4) for chronic kidney disease(CKD). **Methods** A total of 116 CKD patients were collected and divided into the stage 1-2 group( $n=31$ ), stage 3 group( $n=36$ ), stage 4 group( $n=16$ ) and stage 5 group( $n=33$ ) by glomerular filtration rate(GFR); contemporaneous 132 individuals undergoing the physical examination were selected as the control group. The levels of HE4, creatinine and urea were detected in various stages of CKD group and control group. The diagnostic values of three indicators were compared via the receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results** The levels of serum HE4, creatinine and urea in the CKD group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). Moreover, with the deterioration of CKD, the levels of three indicators were increased significantly; the area under the curve(AUC) of HE4 was 0.981, which was greater than 0.918 of creatinine and 0.880 of urea, the HE4 had maximal diagnostic value for CKD. **Conclusion** Serum HE4 shows an excellent auxiliary diagnostic value for CKD and can be used to assess the severity of CKD.

**Key words:** chronic kidney disease; human epididymis protein 4; creatinine; urea

慢性肾脏病(CKD)是由原发或继发的肾小球肾炎、肾血管病或肾小管损伤等各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍(肾脏损害病史大于 3 个月),伴或不伴肾小球滤过率(GFR)下降的病理损伤、血液或尿液成分异常,以及影像学检查异常,或不明原因 GFR 下降( $< 60 \text{ mL/min}$ )超过 3 个月。CKD 发病率高,患病人数呈逐年增加,而且发病人群有年轻化的趋势,如未能及时有效救治,将导致病情恶化进展,进而发展成为慢性肾功能不全、肾衰竭,甚至最终形成尿毒症危及生命。因此,早期诊断对 CKD 的治疗及预后至关重要。血肌酐是临床常用的了解 GFR 的指标,也是反映肾功能的重要指标,肌酐升高意味着肾功能的损伤。然而肌酐水平易受饮食、性别、年龄、体质等因素的影响,并不能准确反映肾功能,特别是对早期肾功能损伤不太敏感。人附睾蛋白 4(HE4)最早是由 Kirchoff 等<sup>[1]</sup>从附睾远端上皮细胞中发现的一种与精子成熟密切相关的蛋白酶抑制剂。生理情况下 HE4 可在生殖系统、上呼吸系统、乳腺上皮、肾脏远曲小管等组织中表达<sup>[2]</sup>,在卵巢癌<sup>[3-4]</sup>、乳腺癌<sup>[5-6]</sup>、肺癌<sup>[7-8]</sup>、子宫内膜癌<sup>[9]</sup>、移行细胞癌等恶性肿瘤中均明显升高<sup>[10]</sup>。HE4 特别是对卵巢癌的诊断有较高的敏感度和特异度,已经成为卵巢癌新的肿瘤标志物。最近临床

发现,HE4 水平与肾功能有一定的关系,但相关文献报道较少,因此,本研究通过检测血清 HE4、肌酐和尿素水平,探讨 HE4 对 CKD 的诊断价值。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2016 年 1-8 月从本院纳入各种原因导致的 CKD 患者 116 例(CKD 组),年龄( $63.91 \pm 14.14$ )岁,其中 CKD1~2 期患者 31 例,3 期患者 36 例,4 期患者 16 例,5 期患者 33 例。对照组为同期健康体检人群 132 例,年龄( $60.69 \pm 13.76$ )岁。两组研究对象的选择均排除各种恶性肿瘤。两组的年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** 罗氏公司 Cobas E601 免疫分析仪及配套试剂,西门子公司 Advia2400 生化分析仪及其配套试剂。

**1.3 方法** 采用罗氏公司 Cobas E601 化学发光法检测 HE4,西门子 Advia2400 检测患者的肌酐和尿素,对 3 个指标进行回顾性分析。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计量资料正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。CKD 组各期与对照组各指标的比较采用 Mann-Whitney

\* 基金项目:国家高技术研究发展“863”计划资助项目(2014AA022304)。

作者简介:袁腾飞,男,在读硕士,主要从事分子诊断研究。△ 通信作者,E-mail:yanlitf1120@163.com。

U 非参数检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)比较 3 个指标对 CKD 的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CKD 组与对照组各指标检测结果比较** CKD 组患者 HE4、肌酐、尿素的血清水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 CKD 组各期与对照组各指标检测结果比较** 3 个指标在 CKD 组各期之间及与对照组之间进行两两比较发现,(1)对照组与 CKD 各期比较,3 个指标差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );(2)CKD 组 1~2 期与 3、4、5 期比较,差异均有统计学

意义( $P < 0.05$ );(3)CKD 组 3 期与 4、5 期比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );(4)CKD 组 4 期和 5 期比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而且各个指标随着 CKD 病情的加重,血清中的水平都逐渐增加。见表 2。

表 1 CKD 组与对照组各指标检测结果比较  $M(P_{25}, P_{75})$

组别	n	HE4(pmol/L)	肌酐( $\mu$ mol/L)	尿素(mmol/L)
对照组	132	55.7(47.8,67.5)	54.0(47.0,59.0)	5.0(3.8,6.1)
CKD 组	116	467.1(185.3,943.4) <sup>a</sup>	218.0(103.3,492.8) <sup>a</sup>	14.1(7.4,21.9) <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 CKD 组各分期与对照组各指标检测结果比较  $M(P_{25}, P_{75})$

组别	n	HE4(pmol/L)	肌酐( $\mu$ mol/L)	尿素(mmol/L)
对照组	132	55.7(47.8,67.5)	54.0(47.0,59.0)	5.0(3.8,6.1)
CKD 组 1~2 期	31	171.4(114.7,293.5) <sup>a</sup>	91.0(54.0,114.0) <sup>a</sup>	7.1(4.4,8.8) <sup>a</sup>
CKD 组 3 期	36	334.1(173.7,488.6) <sup>ab</sup>	178.5(103.3,281.3) <sup>ab</sup>	10.2(6.9,16.9) <sup>ab</sup>
CKD 组 4 期	16	783.4(613.8,917.0) <sup>abc</sup>	454.0(192.3,561.8) <sup>abc</sup>	19.1(14.9,27.4) <sup>abc</sup>
CKD 组 5 期	33	1 224.0(876.1,1 500.0) <sup>abcd</sup>	633.0(459.5,826.0) <sup>abcd</sup>	22.6(17.5,28.0) <sup>abcd</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 CKD 组 1~2 期比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 CKD 组 3 期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 CKD 组 4 期比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 血清 HE4、肌酐、尿素对 CKD 的诊断价值** 本研究中,HE4 诊断 CKD 的 AUC 为 0.981,95%CI 为 0.960~1.000;肌酐的 AUC 为 0.918,95%CI 为 0.876~0.961;尿素的 AUC 为 0.880,95%CI 为 0.834~0.926。血清 HE4 的 AUC 大于肌酐和尿素,对 CKD 的诊断价值最大。见图 1。

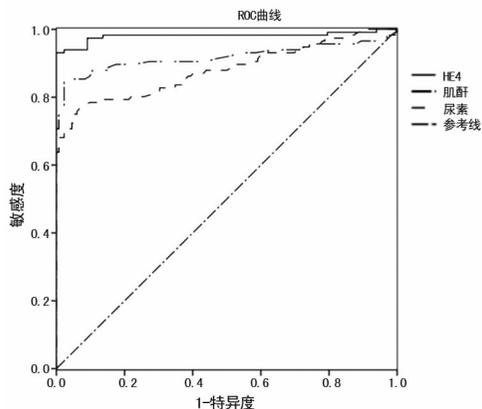


图 1 各指标诊断 CKD 的 ROC 曲线

## 3 讨论

CKD 已然成为全球范围内日益严重的健康卫生负担,其发病率、病死率均较高,但是全社会对 CKD 的知晓率低,防治率低。成年人的 CKD 病因主要为原发性肾小球疾病<sup>[11]</sup>,而儿童的首要病因主要是先天性肾脏和尿路畸形<sup>[12]</sup>。随着我国人群饮食结构和生活习惯的改变,其他的继发性慢性肾病也正不断增加,再加上现有医疗水平有限,导致我国 CKD 的防治形势面临严峻挑战。近年来,美国肾脏病基金会 K/DOQI 专家组对 CKD 的分期方法提出了新的建议,该分期方法将 GFR > 90 mL/min 且伴有肾病的患者视为 1 期 CKD,其目的是为了加强对早期 CKD 的认知和早期防治。

HE4 通常是作为卵巢癌的肿瘤标志物。正常生理情况下,HE4 在人体中也有非常低水平的表达,但在卵巢癌患者的

组织和血清中均高度表达,因此可用于卵巢癌的早期诊断、鉴别、治疗监测及预后评估。文献[13]报道,HE4 联合糖类抗原(CA)125 诊断卵巢癌的阳性率可高达 92.39%,诊断价值明显高于单独检测 CA125。除了与恶性肿瘤有关,近几年有研究发现,HE4 也在肾脏远曲小管组织表达,与肾纤维化<sup>[14]</sup>、肾功能损伤也有密切关系,因此,在分析 HE4 结果时要考虑肾功能受损的可能<sup>[15]</sup>。本研究也证实 CKD 患者的 HE4 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而且随着 CKD 病情的加重,血清 HE4 水平也随之增加,各分期之间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。因此,HE4 可用来评估 CKD 的严重程度,以及作为 CKD 病情进展的血清学标志物。另外,本研究通过 ROC 曲线分析可知,HE4 对 CKD 的诊断价值大于肌酐和尿素,具有很好的辅助诊断价值。

当然,本研究也有局限性,仅为单中心研究,包含的病例相对较少,地域也比较局限,可能对探讨 HE4 与 CKD 的关系有一定的影响。因此,本研究结果仍需要大样本研究调查来证实。综上所述,HE4 与 CKD 的发展有密切的关系,而且对 CKD 的分期有重要的参考价值,能为 CKD 的诊断提供指导作用,促进早期诊断和早期治疗,可以逐步减少终末期肾衰竭替代治疗带来的社会经济负担。

## 参考文献

- [1] Kirchoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357.
- [2] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
- [3] Fritz-Rdzanek A, Grzybowski W, Beta J, et al. HE4 protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection[J]. Oncol Lett, 2012, 4(下转第 603 页)

CEA、CA125、CA199、CA153 及 CA724 是目前临床中常用联合检测的肿瘤指标,可提高卵巢癌的检出率,但 RDW 与这些肿瘤指标之间所存在的关系,却少有报道。CA125 作为妇科肿瘤诊断的重要肿瘤标志物,其诊断价值已经得到了临床一致认可。CA125 本身是一种糖类蛋白,主要是由卵巢上皮细胞及胎儿或成人的支气管上皮细胞所分泌。正常情况下血清中 CA125 的水平在 35 U/mL 以下<sup>[11]</sup>。在卵巢非黏液性上皮癌的诊断中 CA125 有重要诊断价值,其灵敏度可高达 80.00% 以上<sup>[12]</sup>。CA125 在卵巢癌患者高 RDW 组 and 低 RDW 组比较中差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),CEA、CA199、CA153 及 CA724 在卵巢癌患者高 RDW 组 and 低 RDW 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。说明高 RDW 在卵巢癌的诊断中与 CA125 有高度的一致性,可作为卵巢癌的一个有效诊断指标。CEA、CA199、CA153 及 CA724 等同样也是联合检测卵巢癌的有效指标,但本研究未能很好地显示高 RDW 在卵巢癌患者中与这些指标所存在的关系,这可能与所取的患者数量较少有很大关系。

参考文献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.  
 [2] Chou JL, Su HY, Chen LY, et al. Promoter hypermethylation of FBXO32, a novel TGF-beta/SMAD4 target gene and tumor suppressor, is associated with poor prognosis in human ovarian cancer[J]. Lab Invest, 90(3): 414-425.  
 [3] Decker I, Ghosh S, Comhair SA, et al. High levels of zinc-protoporphyrin identify iron metabolic abnormalities in pulmonary arterial hypertension [J]. Clin Transl Sci, 2011, 4(4): 253-258.  
 [4] Olivares Jara M, Santas Olmeda E, Minana Escrivà G, et al. Red cell distribution width and mortality risk in acute heart failure patients[J]. Med Clin(Barc), 2013, 140(10):

433-438.

[5] Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2011, 22(3): 138-144.  
 [6] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, 52(2): 86-105.  
 [7] Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8): 1241-1245.  
 [8] Yilmaz M, Cimilli G, Saritemur M, Saritemur M, et al. Diagnostic Accuracy of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Red Cell Distribution Width and Platelet Distribution Width in Ovarian Torsion[J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(2): 218-222.  
 [9] Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, et al. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome[J]. Int J Stroke, 2012, 7(1): 2-6.  
 [10] Hunziker S, Celi LA, Lee J, et al. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients[J]. Crit Care, 2012, 16(3): R89.  
 [11] 周旭军, 关秀军, 邓斌, 等. 联合检测血清 CRP, CA125, CA19-9 和 CA72-4 对大肠癌的临床诊断价值[J]. 医学综述, 2015, 21(12): 2286-2288.  
 [12] Hensley ML. A step forward for two-step screening for ovarian cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2128-2130.

(收稿日期: 2016-10-03 修回日期: 2016-12-07)

(上接第 600 页)

(3): 385-389.  
 [4] Jia LT, Zhang YC, Li J, et al. The role of human epididymis protein 4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(3): 233-239.  
 [5] 周岩, 宋伟杰, 张飞, 等. 人附睾蛋白 4 在乳腺癌发生发展中的机制研究[J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(6): 466-468.  
 [6] Kamei M, Yamashita S, Tokuiishi K, et al. HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer [J]. Anticancer Res, 2010, 30(11): 4779-4783.  
 [7] Lwahori K, Suzuki H, Kishi Y, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer [J]. Tumor Biol, 2012, 33(4): 1141-1149.  
 [8] Zeng Q, Liu M, Zhou N, et al. Serum human epididymis protein 4(HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 2016, 455(1): 102-106.  
 [9] Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, et al. HE4 is an Independent prognostic marker in endometrial cancer patients

[J]. Gynecol Oncol, 2012, 126(2): 186-191.

[10] 时春雷, 朱强, 韩莎莎, 等. 人附睾蛋白 4(HE4)在泌尿系统移行细胞癌中的表达[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(12): 2236-2238.  
 [11] 莎仁娜, 孙岩, 王梅红, 等. 1 514 例成年慢性肾脏病住院患者病因与相关因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(9): 811-813.  
 [12] 缪千帆, 沈茜, 徐虹, 等. 慢性肾脏病 2~5 期患儿 264 例病因构成分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(9): 665-669.  
 [13] 霍怡杉, 黄艳春, 王飞. 人附睾蛋白 4 与 CA125 联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 68-69.  
 [14] 李丽, 刘芳. HE4 与肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(7): 656-658.  
 [15] Nagy B, Krasznai ZT, Balla H, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease [J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt4): 377-380.

(收稿日期: 2016-08-23 修回日期: 2016-11-15)