

• 论 著 •

慢性肾脏疾病患者人附睾蛋白 4 和 CYFRA21-1 水平的变化及临床诊断价值

安黎云, 汤 菲[△], 贾克然, 王缚鲲, 李 芳, 刘艳丽, 张立娜

(白求恩国际和平医院检验科, 河北石家庄 050082)

摘要:目的 探讨人附睾蛋白 4(HE4)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)在慢性肾脏疾病(CKD)女性患者血清中的表达水平及临床诊断价值。方法 选取 140 例慢性肾脏疾病(CKD)女性患者为研究组, 34 例健康者作为对照组, 分别使用电化学发光法、苦味酸法、颗粒增强免疫投射比浊法和胶乳免疫比浊法检测血清 HE4、CYFRA21-1、肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cystatin C)和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)在不同 CKD 分期中水平变化; 对 CKD 各期患者的 HE4、CYFRA21-1 与估算的肾小球滤过率(eGFR)进行相关性分析; 应用 ROC 曲线对其临床诊断价值进行评价。结果 CKD 各期患者 HE4 和 CYFRA 21-1 水平均明显高于对照组($P < 0.01$); 血清 HE4 水平与 eGFR 呈负相关($r = -0.851, P < 0.05$), 血清 CYFRA21-1 水平与 eGFR 无明显相关性($r = -0.387, P > 0.05$); 应用 ROC 曲线分析各指标, HE4、CYFRA21-1、Cr、Cystatin C 和 β_2 -MG 曲线下的面积分别为: 0.931、0.862、0.930、0.974 和 0.949, 诊断敏感度由高至低依次为: Cystatin C、 β_2 -MG、HE4、Cr、CYFRA21-1。结论 CKD 女性患者 HE4 和 CYFRA21-1 水平明显升高, 且具有诊断意义。

关键词: 人附睾蛋白 4; 细胞角蛋白 19 片段; ROC 曲线; 慢性肾脏疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.016 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)14-1946-04

Diagnosis value of human epididymis protein 4 and CYFRA21-1 in the patients with chronic kidney disease

AN Liyun, Tang fei[△], JIA Keran, WANG Fukun, LI Fang, LIU Yangli, ZHANG Lina

(Department of Clinical Laboratory, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050082, China)

Abstract: **Objective** To study the diagnosis value of the human epididymis protein 4(HE4) and CYFRA21-1 in female patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 140 patients with CKD were selected as case group and 34 healthy people were selected as control group. By the method of electrochemiluminescence, Jaffe-compensated assay, particle-enhanced turbidimetric immunoassay and latex enhanced immune turbidimetry, serum level of HE4, CYFRA21-1, creatinine (Cr), cystatin C and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in CKD patients were detected, and the correlation of HE4, CYFRA21-1 and estimated glomerular filtrate rate (eGFR) were also analyzed. Receivers operating characteristic (ROC) curve analysis were performed to determine the clinical diagnostic value. **Results** The serum level of HE4 and CYFRA21-1 in different stages of CKD patients was significantly higher than that of healthy control group ($P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed the negative correlation between HE4 and eGFR ($r = -0.851, P < 0.05$), while CYFRA 21-1 were not correlated with eGFR ($r = -0.387, P > 0.05$). The ROC analysis showed that the area under the curve was 0.931, 0.862, 0.930, 0.974 and 0.949, respectively. Their sensitivities were diagnosed as following, Cystatin C $>$ β_2 -MG $>$ HE4 $>$ SCR $>$ CYFRA21-1. **Conclusion** Compared with healthy people, the levels of HE4 and CYFRA21-1 in female patients with CKD increase obviously, which could have important diagnostic values.

Key words: human epididymis protein 4; CYFRA21-1; ROC curve; chronic kidney disease

目前临床上首次就诊被确定为慢性肾脏疾病(CKD)的患者约占 10%~30%, 该病是危害人类健康和生命的常见病^[1]。随着免疫学和分子生物学的快速发展, 肿瘤标志物的检测在临床中得到了广泛的应用。人附睾蛋白 4(HE4)和糖类抗原 125 的联合检测对卵巢癌的诊断、疗效观察和预后有着重要意义, 细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)被广泛地应用于肺癌的临床诊断。本课题组在研究中发现, CKD 患者的 HE4 和 CYFRA21-1 水平有不同程度的升高, 但二者对于 CKD 的诊断无意义目前尚无报道。肾小球滤过率(GFR)是反映肾脏滤过功能的最重要标, 也是诊断 CKD 及分期的主要指标之一。为此, 本课题组对 CKD 患者血清中 HE-4 和 CYFRA21-1 的变化进行探讨与研究, 并对血清中 HE-4 和 CYFRA21-1 水平变化与估算的 GFR(eGFR)的相关性进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 11 月至 2015 年 6 月白求恩国际和平医院收治的 140 例 CKD 患者, 入选患者均符合美国肾病基金会 K/DOQI 指南提出的 CKD 诊断和分期标准^[2], 均为女性, 年龄 22~69 岁, 平均年龄 43 岁, 入选患者排除以下情况: (1)卵巢癌; (2)服用药物影响血肌酐测定者; (3)肌肉萎缩和肢体残缺者。依据 GFR 将 CKD 患者分为 5 期: CKD1 期(GFR ≥ 90 mL/min)24 例, CKD2 期(GFR 为 60~ <90 mL/min)30 例, CKD3 期(GFR 为 30~ <60 mL/min)29 例, CKD4 期(GFR 为 15~ <30 mL/min)23 例, CKD5 期(GFR <15 mL/min)34 例。另选择同期在本院门诊确诊为急性肾盂肾炎患者 30 例, 以及 34 例体检健康者, 年龄 20~66 岁, 平均年龄 45 岁, 各组年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 采用罗氏 Cobas e601 电化学发光免疫分析仪进行血清 HE4 和 CYFRA21-1 测定,利用 OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪进行血清尿肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cystatin C)和 β 2-微球蛋白(β 2-MG)的测定,所用试剂均为原装进口试剂。

1.3 方法 采集三组对象的早晨空腹静脉血 3~5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清。利用电化学发光免疫分析法对血清 HE4 和 CYFRA21-1 的水平进行检测,采用苦味酸法测定血清中 Cr 水平,乳胶增强免疫比浊法测定 Cystatin C 和 β 2-MG 的水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用方差分析;组间阳性率的比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 分析相关性分析其相关性;应用 ROC 曲线分析检测指标的诊断价值,并计算出曲线下面积(AUC)、最佳临界点及其特异性和敏感性等指标。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CKD 各期患者 HE4、CYFRA21-1、Cr、Cystatin C 和 β 2-MG 水平与对照组比较 CKD 1 期患者 HE4、CYFRA21-1、Cr、Cystatin C 和 β 2-MG 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);CKD 2 期患者 HE4、CYFRA21-1 和 Cystatin C 水平与对照组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$), β 2-MG 和 Cr 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);CKD 3 期患者 HE4、Cystatin C、 β 2-MG、CYFRA21-1 和 Cr 与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);CKD 4 和 CKD 5 期患者 HE4、Cystatin C、Cr 和 β 2-MG、CYFRA21-1 与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 HE4 水平随 CKD 分期

的升高而逐渐升高,CKD1 期的 HE4 水平和 CKD2 期比较差异无统计学意义($P > 0.05$);CKD1 期的 HE4 水平和 3、4、5 期水平比较差异均有统计学意义;CKD2 期和 4、5 期,3 和 4、5 期,4 和 5 期比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而 CYFRA21-1 水平在 CKD 各期变化不明显,在 1 期与 2、5 期比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 1。

2.2 阳性检出率的比较 依据《全国临床检验操作规程》和试剂说明书的参考范围,HE4 > 140 pmol/L、CYFRA21-1 > 3.3 U/mL、Cr > 90 μ mol/L、Cystatin C > 1.35 mg/L、 β 2-MG > 2.97 mg/L 判定为 CKD 阳性。本研究观察的这五种指标除 CYFRA21-1 外,其他四种均随病程的进展,水平逐渐增高。在 CKD1 期中,Cr 的水平全部在正常范围内,HE4 阳性率为 33.3%,CYFRA21-1 阳性率为 20.8%,Cystatin C 阳性率为 45.8%, β 2-MG 阳性率为 37.5%,四种检测指标的阳性率均无差异。CKD2 期 HE4 阳性率与 CYFRA21-1 和 Cr 的阳性率差异有统计学意义($P < 0.01$),与 Cystatin C 和 β 2-MG 的阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);CYFRA21-1 的阳性率与 β 2-MG 比较差异有统计学意义($P < 0.01$),与 Cr 和 Cystatin C 相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。CKD3 期和 CKD4 期 HE4 阳性率与 CYFRA21-1 比较差异有统计学意义($P < 0.01$),与 Cr、Cystatin C 和 β 2-MG 的阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);CYFRA21-1 的阳性率在 CKD3 期时与 Cr 相比差异无统计学意义($P > 0.01$),CYFRA21-1 在 CKD4 期与 Cr、Cystatin C 和 β 2-MG 的阳性率比较,其差异均有统计学意义($P < 0.01$)。CKD5 期患者所测各项指标的阳性率比较差异均无统计学意义($P > 0.01$)。

表 1 CKD 各期患者与对照组血清 HE4、CYFRA21-1、Cr、Cystatin C 和 β 2-MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4(pmol/L)	CYFRA21-1(U/mL)	Cr(μ mol/L)	Cystatin C(mg/L)	β 2-MG(mg/L)
对照组	34	81.25 $\pm$ 27.87	1.98 $\pm$ 0.66	49.47 $\pm$ 12.09	0.77 $\pm$ 0.23	1.92 $\pm$ 0.63
CKD1	24	113.78 $\pm$ 50.89	2.90 $\pm$ 1.05	55.50 $\pm$ 14.93	1.35 $\pm$ 0.37	3.05 $\pm$ 1.34
CKD2	30	210.15 $\pm$ 94.03 ^a	5.05 $\pm$ 3.79 ^{ab}	94.13 $\pm$ 35.77	1.48 $\pm$ 0.46 ^a	3.80 $\pm$ 1.44
CKD3	29	326.34 $\pm$ 171.98 ^{ab}	4.91 $\pm$ 6.13 ^a	135.79 $\pm$ 53.89 ^{ab}	2.29 $\pm$ 1.12 ^{abc}	7.43 $\pm$ 3.72 ^{abc}
CKD4	23	483.75 $\pm$ 333.31 ^{abcd}	5.02 $\pm$ 4.85 ^a	221.73 $\pm$ 38.94 ^{abcd}	3.71 $\pm$ 2.31 ^{abcd}	8.89 $\pm$ 3.14 ^{abc}
CKD5	34	899.06 $\pm$ 437.49 ^{abcde}	6.07 $\pm$ 2.98 ^{ab}	490.20 $\pm$ 210.84 ^{abcde}	4.58 $\pm$ 1.43 ^{abcde}	18.62 $\pm$ 9.35 ^{abcde}

注:· 与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 CKD1 期比较,^b $P < 0.05$;与 CKD2 期比较,^c $P < 0.05$;与 CKD3 期比较,^d $P < 0.05$;与 CKD4 期比较,^e $P < 0.05$ 。

表 2 CKD 各期患者 HE4、CYFRA21-1、Cr、Cystatin C 和 β 2-MG 检出情况比较[n(%)]

组别	n	HE4	CYFRA21-1	Cr	Cystatin C	β 2-MG
CKD1	24	8(33.3)	5(20.8)	0(0)	11(45.8)	9(37.5)
CKD2	30	23(76.7)	11(36.6)	5(16.6)	18(60.0)	23(76.6)
CKD3	29	25(86.2)	14(48.3)	22(75.8)	26(89.6)	27(93.1)
CKD4	23	23(100.0)	16(69.5)	23(100.0)	23(100.0)	22(95.3)
CKD5	34	34(100.0)	29(85.3)	34(100.0)	34(100.0)	34(100.0)

2.3 血清 HE4、CYFRA21-1 与 eGFR 的相关性分析 Pearson 分析显示血清 HE4 水平与 eGFR 呈负相关($r = -0.851$, $P < 0.05$),血清 CYFRA21-1 水平与 eGFR 无明显相关性($r =$

-0.387 , $P > 0.05$)。见图 1、2。

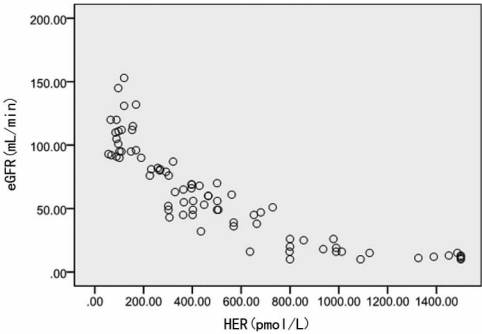


图 1 血清 HE4 水平与 eGFR 的相关性

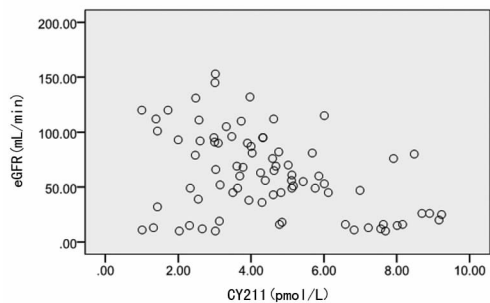


图 2 血清 CYFRA21-1 水平与 eGFR 的相关性

2.4 最佳诊断指标的评价 以急性肾盂肾炎为对照,血清 HE4、CYFRA21-1、Cr、Cystatin C 和 β -MG 在诊断 CKD 下的 AUC 分别为 93.1%、83.8%、93%、97.4% 和 94.9%,其中 HE4 和 CYFRA21-1 的 95% 置信区间为:0.895~0.967 和 0.826~0.930。见图 3。

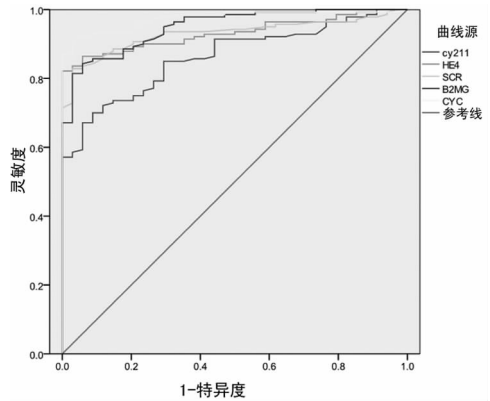


图 3 血清 HE4、CYFRA21-1、Cr、Cystatin C 和 β -MG 的 ROC 曲线

3 讨论

CYFRA21-1 是目前诊断非小细胞肺癌的主要指标^[3],对于非小细胞肺癌的诊断、病情监测、疗效观察和临床预后都有重要意义。它是一种结构蛋白,存在于上皮细胞,在其他肿瘤如乳腺癌、膀胱癌、食道癌患者的血清中也有所升高。有研究表明 CYFRA21-1 对恶性肿瘤诊断的特异性和敏感性分别为 98.5% 和 60.1%^[4]。本文结果表明,CKD 患者血清中 CYFRA21-1 浓度明显高于健康人,但 CYFRA21-1 与 eGFR 无明显相关性,CYFRA21-1 水平升高可能与肾小球滤过功能减退有关,CKD 患者体内多种物质的代谢异常也可能是 CYFRA21-1 浓度升高的原因之一。也有研究认为 CYFRA21-1 升高的另一主要因素是肾纤维化^[5]。

HE4 作为一种新的肿瘤标志物,最早由 Kirchhoff^[6]发现,是一种分泌性糖蛋白,属于乳清酸性蛋白(WAP)家族,具有丝氨酸蛋白酶抑制剂的活性,有抗炎和抗微生物双重作用,是近年来新发现的卵巢癌的生物标志物,其灵敏度和特异度均优于糖链抗原 CA125。因 HE4 在卵巢癌中高表达,如果联合 CA125 检测,特异度可高达为 84.6%,灵敏度 95.2%^[7]。HE4 在泌尿系统移行细胞癌、子宫内膜癌、结肠癌、黑色素瘤、乳腺癌和肾癌、肺腺癌等肿瘤组织中均有较高表达。尽管如此,HE4 既没有器官的特异性也不是肿瘤物质所特有的^[8-9]。肾脏功能受到损伤后,肾小球的滤过功能和肾小管的重吸收都受到影响,小分子物质的水平会随着肾脏损害加重而升高。HE4

是一种含有乳清酸性 4 个二硫键核心域(WFDC)基因编码的分泌性糖蛋白,相对分子质量为 13×10^3 ,属于小分子蛋白^[10]。有文献报道在排除肺癌和卵巢癌的 CKD 患者中发现其 HE4 浓度有所增高^[9]。本研究发现 HE4 水平变化与 CKD 分期有一定关系,血清 HE4 水平随病情加重浓度逐渐升高,且相关性分析显示 HE4 与 eGFR 呈显著负相关。HE4 的在 CKD 患者中检出的阳性率明显优于 Cr 和 CYFRA21-1,与 Cystatin C 和 β -MG 相当。以上结果表明,患者血清 HE4 的升高可能与肾脏功能损伤有关。

有研究发现,在肾纤维化中起关键作用的是肌成纤维细胞(Myof),而 HE4 是肾纤维化时 Myof 中上调最多的基因,且认为肾纤维化时 Myof 形成的标志物是 HE4,Myof 在肾纤维化的过程中起关键作用,这些均表明 HE4 的升高与慢性肾病的发展有密切相关,并参与了肾纤维化的进程^[11-15]。

目前评价试验诊断价值最常用的方法是 ROC 曲线,临床上常用 ROC 曲线及 ROC 曲线下面积(AUC)来评价某方法诊断的准确性,通过 AUC 的值来确定诊断价值的高低,如果 AUC 大于 0.9 时诊断则认为价值较高,在 0.7~0.9 之间诊断价值中等,如 AUC 处于 0.5~0.7 之间时则认为诊断价值较低^[16-17],AUC 如果低于 0.5 则认为其不具备诊断价值。本研究应用 ROC 曲线对这五种指标应用于 CKD 的诊断价值进行了评价,其 AUC 结果从高到低依次为 Cystatin C、 β -MG、HE4、Cr、CYFRA21-1。HE4 的最佳临界点为 134.15 pmol/L,敏感度为 82.1%,特异度为 100%;CYFRA21-1 的最佳临界点为 2.31 U/mL,敏感度为 86.4%,特异度为 70.6%。

综上所述,HE4 和 CYFRA21-1 的水平变化与患者的肾功能状态有着密切联系。HE4 和 CYFRA21-1 对 CKD 患者的诊断均具有较高的诊断价值,HE4 远优于 CYFRA21-1,HE4 可用于临床对 CKD 的辅助诊断。临床在鉴别妇科良性疾病与恶性肿瘤时,应注意患者的肾功能情况以免误诊。

参考文献

[1] 陈林,李珊珊,马萍.慢性肾脏疾病的实验诊断进展[J].现代临床医学,2010,36(4):246-247.
[2] NKF-DOQI 工作组.慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M].王海燕,王梅,左力,等,译.北京:人民卫生出版社,2003:7-8.
[3] 黄长荣,金成禹,狄宝山,等.血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、CT 联检对肺癌诊断的意义[J].现代肿瘤医学,2012,20(2):316-318.
[4] 李仙丽,冯显红,李海芬,等.卵巢癌的生物标志物的分析与探讨[J].实用临床医学,2011,12(3):3-5.
[5] 程弓,陈泽君,全大勇,等.慢性肾脏病患者 CYFRA21-1 的表达分析[J].华西医学,2010,25(9):1607-1608.
[6] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins[J]. Rev Reprod,1998,3(2):86-95.
[7] 闫先侠,孙晓,张华,等.血清人附睾蛋白 4 联合 CA125 检测在卵巢癌诊断中的应用[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):134-136.
[8] Nagy B Jr,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. (下转第 1952 页)

- [3] Abdallah MS, Kosiborod M, Tang F, et al. Patterns and predictors of intensive statin therapy among patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(8): 1267-1272.
- [4] Suna S, Sakata Y, Nakatani D, et al. Decreased mortality associated with statin treatment in patients with acute myocardial infarction and lymphotoxin-alpha C804A polymorphism[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(2): 373-379.
- [5] Sim DS, Jeong MH, Cho KH, et al. Effect of early statin treatment in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction[J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(2): 100-109.
- [6] Varasteh-Ravan HR, Ali-Hassan-Sayegh S, Shokraneh S, et al. Relationship of admission mean platelet volume, platelet distribution width and white blood cells with ST resolution in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction treated with streptokinase without history of previous cardiovascular surgery[J]. *Perspect Clin Res*, 2013, 4(2): 125-129.
- [7] Sim MM. Complete resolution of ST-segment elevation due to reversal of pre-existing collateral flow[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(16): e163.
- [8] Prech M, Bartela E, Araszkievicz A, et al. Pre-angiography total ST-segment resolution is not a reliable predictor of an open infarct-related artery[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(9): 826-830.
- [9] Kirbas O, Kurmus O, Koseoglu C, et al. Association between admission mean platelet volume and ST segment resolution after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2014, 14(8): 728-732.
- [10] 申健, 张旭, 李志明, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者外周血 apelin 的水平变化及意义[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(3): 407-412.
- [11] Huang SS, Chan WL, Leu HB, et al. Association between CHADS2 score and the preventive effect of statin therapy on new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e74709.
- [12] Zencirci AE, Zencirci E, Degirmencioglu A, et al. The relationship between Gensini score and ST-segment resolution in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(6): 494-503.
- [13] Prech M, Bartela E, Araszkievicz A, et al. Initial TIMI flow ≥ 2 and pre-angiography total ST-segment resolution predict an aborted myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(3): 223-230.
- [14] Ownbey M, Suffoletto B, Frisch A, et al. Prevalence and interventional outcomes of patients with resolution of ST-segment elevation between prehospital and in-hospital ECG[J]. *Prehosp Emerg Care*, 2014, 18(2): 174-179.
- [15] 段雯婷, 马向红, 崔立军. 破裂 QRS 波与急性心肌梗死急诊介入治疗后 ST 段回落不良的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(5): 400-405.
- [16] 吴焱贤, 黄裕立, 陈玉映, 等. 血浆 NT-proBNP 与急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠脉病变的相关性研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(13): 2135-2137.
- [17] 丁峰, 吴亚杰, 樊朝美, 等. 急性心肌梗死合并糖尿病患者血浆 B 型钠尿肽水平预测主要心脏不良事件的价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(5): 494-496.
- [18] Dizon JM, Brener SJ, Maehara A, et al. Relationship between ST-segment resolution and anterior infarct size after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the INFUSE-AMI trial[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014, 3(1): 78-83.
- [19] Brener SJ, Dizon JM, Mehran R, et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the HORIZONS-AMI trial[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(4): 676-683.

(收稿日期: 2016-02-09 修回日期: 2016-04-17)

(上接第 1948 页)

- [9] Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, et al. Human epididymis protein 4(HE4) in benign and malignant diseases [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(12): 2181-2188.
- [10] 邹霞. HE 在妇科恶性肿瘤诊断中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(2): 176-178.
- [11] LeBleu VS, Teng Y, OConnell JT, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 227-231.
- [12] Lindquist JA, Mertens PR. Myofibroblasts, regeneration or renal fibrosis-is there a decisive hint[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(11): 2678-2681.
- [13] Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(2): 212-222.
- [14] Grgic I, Dufield JS, Humphreys BD. The origin of interstitial myofibroblasts in chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(2): 183-193.
- [15] Barnes JL, Glass WF. Renal interstitial fibrosis: a critical evaluation of the origin of myofibroblasts. *Contrib Nephrol*, 2011, 169: 73-93.
- [16] 冯香梅, 王国庆, 陈瑛, 等. 血清肿瘤标志物在肺癌诊断的应用价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(6): 331-334.
- [17] 李岱容, 谌丽君, 薛亚军, 等. 应用 ROC 曲线评价神经元特异性烯醇化酶对肺癌诊断的意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(2): 198-200.

(收稿日期: 2016-01-09 修回日期: 2016-03-19)