

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.015

血清人附睾蛋白 4 对女性慢性肾脏病的诊断价值*

杨春娇¹, 桂红¹, 张钰琰¹, 晁丹¹, 丁军颖^{1,2△}1. 首都医科大学附属北京中医医院检验科, 北京 100010; 2. 北京市中医药研究所/中医疫病
化痰解毒理论创新研究北京市重点实验室, 北京 100010

摘要:目的 在明确女性慢性肾脏病(CKD)患者肾功能不全对血清附睾蛋白 4(HE4)及常见肿瘤标志物表达影响的基础上,探讨血清 HE4 对女性 CKD 的诊断价值。方法 选取 2024 年 1 月至 2025 年 6 月在首都医科大学附属北京中医医院肾内科就诊的 271 例女性 CKD 患者作为 CKD 组,另选取同期在首都医科大学附属北京中医医院体检的 152 例女性健康体检者作为对照组。比较 CKD 组和对照组 HE4、细胞角蛋白 19 片段(CY-FRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、肌酐、尿素氮(BUN)、胱抑素 C 水平,并比较不同分期 CKD 患者 HE4 水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 对 CKD 的诊断价值。采用 Spearman 相关分析 CKD 患者 HE4 水平与肌酐、胱抑素 C、BUN、SCC、CYFRA21-1、NSE、CA125、CEA 水平的相关性。结果 CKD 组 HE4、肌酐、BUN、胱抑素 C、CYFRA21-1、NSE、SCC、CA125、CEA 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 HE4 水平由高到低为 CKD 5 期、CKD 4 期、CKD 3 期、CKD 1/2 期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CKD 1/2 期患者 HE4 阳性率为 55.9%,3~5 期 HE4 阳性率均为 100.0%。ROC 曲线分析结果显示,HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 诊断 CKD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.98、0.75、0.57、0.66、0.88、0.83。Spearman 相关分析结果显示,CKD 患者血清 HE4 水平与肌酐、胱抑素 C、BUN、SCC、CYFRA21-1、NSE、CA125、CEA 水平均呈正相关($r_s = 0.90、0.92、0.70、0.54、0.42、0.38、0.23、0.36$, $P < 0.001$)。结论 女性 CKD 患者血清 HE4 水平明显升高,且与分期呈正相关。对 CKD 患者进行肿瘤监测时,应考虑肾功能不全对肿瘤标志物表达的影响,避免过度医疗。

关键词:慢性肾脏病; 人附睾蛋白 4; 诊断价值; 慢性肾脏病分期; 肿瘤标志物

中图法分类号:R692;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)07-0959-06

Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 in women with chronic kidney disease*

YANG Chunjiao¹, GUI Hong¹, ZHANG Yuting¹, CHAO Dan¹, DING Junying^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine / Beijing Key Laboratory of Innovative Research on TCM Theory of Epidemic Disease, Removing Blood stasis and Detoxification, Beijing 100010, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in female patients with chronic kidney disease (CKD) on the basis of understanding the effect of renal insufficiency on the expression of serum HE4 and common tumor markers. **Methods** A total of 271 female CKD patients who visited the Department of Nephrology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University from January 2024 to June 2025 were selected as the CKD group, and 152 female healthy people who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The levels of HE4, cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), neuron-specific enolase (NSE), squamous cell carcinoma antigen (SCC), alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), creatinine, blood urea nitrogen (BUN) and cystatin C were compared between CKD group and control group. The

* 基金项目:北京市高层次公共卫生技术人才培养计划(2022-3-009)。

作者简介:杨春娇,女,主治医师,主要从事感染免疫相关疾病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:18211197728@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260305.1635.002\(2026-03-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260305.1635.002(2026-03-06))

引用格式:杨春娇,桂红,张钰琰,等.血清人附睾蛋白 4 对女性慢性肾脏病的诊断价值[J].检验医学与临床,2026,23(7):959-964.

levels of HE4 in patients with different stages of CKD were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of HE4, CEA, CA125, NSE, CYFRA21-1 and SCC in CKD. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between HE4 level and creatinine, cystatin C, BUN, SCC, CYFRA21-1, NSE, CA125 and CEA levels in CKD patients. **Results** The levels of HE4, creatinine, BUN, cystatin C, CYFRA21-1, NSE, SCC, CA125 and CEA in the CKD group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum HE4 level from high to low was CKD 5 stage, CKD 4 stage, CKD 3 stage, CKD 1/2 stage, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of HE4 in CKD 1/2 stage was 55.9%, and in CKD 3-5 stage was 100.0%. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of HE4, CEA, CA125, NSE, CYFRA21-1 and SCC for the diagnosis of CKD was 0.98, 0.75, 0.57, 0.66, 0.88 and 0.83, respectively. Spearman correlation analysis showed that serum HE4 levels in CKD patients were positively correlated with creatinine, cystatin C, BUN, SCC, CYFRA21-1, NSE, CA125 and CEA levels ($r_s = 0.90, 0.92, 0.70, 0.54, 0.42, 0.38, 0.23, 0.36, P < 0.001$). **Conclusion** The serum HE4 level is significantly increased in female CKD patients, and is positively correlated with stage. The effect of renal insufficiency on the expression of tumor markers should be considered during tumor monitoring in patients with CKD to avoid overtreatment.

Key words: chronic kidney disease; human epididymis protein 4; diagnostic value; chronic kidney disease stage; tumor marker

人类附睾蛋白 4(HE4)是由 WFDC2 基因编码的蛋白酶抑制剂^[1],广泛表达于支气管、结肠、鼻咽、宫颈、乳腺上皮细胞、肾脏远曲小管、甲状腺等正常组织中。1999 年,HE4 被发现在卵巢癌患者中呈高表达^[2]。随后,多项研究证实 HE4 对卵巢癌的早期诊断及卵巢良、恶性肿瘤的鉴别具有重要意义^[3-4],尤其是联合糖类抗原 125(CA125)已被广泛用于临床卵巢癌的风险评估^[5-7]。然而,HE4 逐渐被报道与多种肾脏疾病,如原发性 IgA 肾病^[8]、继发性肾病^[9]、慢性肾脏病(CKD)^[10]、肾移植^[11]等均有关。CKD 发病率逐年上升,据报道,全球 20 岁以上男性和女性 CKD 患病率分别达 10.4% 和 11.8%,CKD 在女性人群中患病率逐年升高^[12],使其成为一个严重的公共卫生问题。WANG 等^[10]研究发现,HE4 水平在 CKD 患者中明显升高,甚至在 CKD 的初期阶段,HE4 水平就呈现明显升高的状态,及时检测 HE4 有助于肾功能受损患者的早期发现和防治。鉴于 HE4 已作为女性卵巢癌相关肿瘤标志物广泛应用于临床,对于女性 CKD 患者,HE4 在肿瘤及肾功能的评价中的作用应引起重视。本研究将明确 HE4 水平在女性 CKD 患者中的变化趋势,探讨 HE4 作为核心标志分子对 CKD 的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2024 年 1 月至 2025 年 6 月在北京中医药大学附属北京中医医院肾内科就诊的 271 例女性 CKD 患者作为 CKD 组,平均年龄(59.28 ± 12.39)岁;另选取同期在北京中医药大学附属北京中

医院体检的 152 例女性健康体检者作为对照组,平均年龄(56.39 ± 15.36)岁。2 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:CKD 的诊断参照文献^[13]中的标准,需满足以下任意 1 条且持续时间 ≥ 3 个月。(1)肾脏损伤标志物(至少 1 项)。蛋白尿:尿清蛋白肌酐比 ≥ 30 mg/g;尿沉渣异常(如红细胞管型);影像学异常(如肾脏萎缩、皮质变薄);持续性血尿;肾活检病理异常。(2)估算肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)。排除标准:(1)罹患卵巢癌及其他脏器良、恶性肿瘤;(2)存在急性肝、肾功能不全;(3)合并严重感染性疾病或免疫功能缺陷性疾病;(4)妊娠期、哺乳期女性;(5)病史资料不全。对照组为年龄匹配并随机选自首都医科大学附属北京中医医院接受健康体检的女性。对照组接受了详细的病史询问、肾脏超声检查及实验室相关指标[尿素氮(BUN)、肌酐、尿蛋白]检测,各项检查结果均显示处于正常值范围方可纳入。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经首都医科大学附属北京中医医院医学伦理委员会审核批准(2024BL02-077-02)。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 采集所有研究对象空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,分离血清。采用 Roche Cobas e801 全自动电化学发光仪及配套试剂检测 HE4(货号:07027478188)、鳞状细胞癌抗原(SCC,货号:07028253190)、神经元特异性烯醇化酶(NSE,货号:07299982190)、细胞角蛋

白 19 片段(CYFRA21-1, 货号: 07299966188)水平; 采用西门子 Atellica IM1600 全自动化学发光仪及配套试剂检测 CA125(货号: 10995482)、癌胚抗原(CEA, 货号: 10995524)、甲胎蛋白(AFP, 货号: 10995442)水平; 采用 Beckman AU5800 全自动生化分析仪检测肌酐(货号: MC1212B)、胱抑素 C(货号: 11033513)、BUN(货号: 11011345)水平。

1.2.2 结果判断标准 采用 CKD 流行病学合作研究公式(CKD-EPI)^[14] 计算 eGFR, 根据 eGFR 将 CKD 患者分为 CKD 1 期[eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²)]、CKD 2 期[eGFR 60 ~ < 90 mL/(min · 1.73 m²)]、CKD 3 期[30 ~ < 60 mL/(min · 1.73 m²)]、CKD 4 期[eGFR 15 ~ < 30 mL/(min · 1.73 m²)]、CKD 5 期[eGFR < 15 mL/(min · 1.73 m²)]。HE4 参考区间按照罗氏试剂说明书: 18 ~ < 40 岁 HE4 < 60.5 pmol/L, 40 ~ < 50 岁 HE4 < 76.2 pmol/L, 50 ~ < 60 岁 HE4 < 74.3 pmol/L, 60 ~ < 70 岁 HE4 < 82.9 pmol/L, ≥ 70 岁 HE4 < 104.0 pmol/L。大于参考区

间上限判断为结果阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 及 Prism10.1 软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 多组间两两比较采用 Nemenyi 检验。采用 Spearman 相关分析 CKD 患者血清 HE4 水平与肌酐、胱抑素 C、BUN、SCC、CYFRA21-1、NSE、CA125、CEA 水平的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 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 组和对照组血清 HE4、肌酐、BUN、胱抑素 C 水平比较 CKD 组血清 HE4、肌酐、BUN、胱抑素 C 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 CKD 组和对照组血清 HE4、肌酐、BUN、胱抑素 C 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	肌酐(μmol/L)	BUN(mmol/L)	胱抑素 C(mg/L)
CKD 组	271	469.00(189.00~1 077.00)	252.10(116.50~252.10)	15.32(9.48~24.57)	2.86(1.73~4.64)
对照组	152	49.30(42.53~58.90)	55.75(48.53~61.15)	4.38(3.80~5.44)	0.78(0.69~0.89)
<i>Z</i>		16.56	15.46	13.25	15.66
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同分期 CKD 患者血清 HE4 水平及阳性率比较 271 例 CKD 患者中 1 期 16 例, 2 期 18 例, 3 期 71 例, 4 期 46 例, 5 期 120 例。血清 HE4 水平由高到低为 CKD5 期、CKD4 期、CKD3 期、CKD1/2 期, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。CKD1/2 期患者 HE4 阳性率为 55.9%, CKD 3~5 期患者 HE4 阳性率均为 100.0%。见表 2。

2.3 CKD 组和对照组 AFP、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平比较 CKD 组 CYFRA21-1、NSE、SCC、CA125、CEA 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); CKD 组和对照组 AFP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 对 CKD 的诊断价值 以是否发生 CKD(是 = 1, 否 = 0) 作为状态变量, 以 HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 作为检验变量, 绘制 ROC 曲线。结果显示, HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 诊断 CKD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.98、0.75、0.57、0.66、0.88、0.83。见表 4、图 1。

2.5 CKD 患者血清 HE4 水平与肌酐、胱抑素 C、BUN、SCC、CYFRA21-1、NSE、CA125、CEA 水平的相关性 Spearman 相关分析结果显示, CKD 患者血清 HE4 水平与肌酐、胱抑素 C、BUN、SCC、CYFRA21-1、NSE、CA125、CEA 水平均呈正相关($r_s = 0.90, 0.92, 0.70, 0.54, 0.42, 0.38, 0.23, 0.36, P < 0.001$)。

表 2 不同分期 CKD 患者血清 HE4 水平及阳性率比较

组别	<i>n</i>	HE4 [$M(P_{25}, P_{75})$, pmol/L]	阳性率 (%)
CKD1/2 期	34	79.50(64.58~97.90)	55.9
CKD3 期	71	200.00(146.00~288.00)	100.0
CKD4 期	46	375.00(239.30~608.80)	100.0
CKD5 期	120	1 119.00(810.50~1 500.00)	100.0
<i>H</i>		369.80	—
<i>P</i>		<0.001	—

注: —表示无数据。

表 3 CKD 组 and 对照组 AFP、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	AFP (ng/mL)	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	NSE (ng/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)	SCC (ng/mL)
CKD 组	271	2.20(1.30~4.20)	1.70(1.06~2.63)	12.90(8.20~21.40)	14.30(12.0~17.75)	4.09(3.17~5.38)	2.01(1.41~2.99)
对照组	152	2.40(1.50~3.60)	0.80(0.50~1.31)	10.75(7.42~14.65)	12.60(11.10~14.85)	1.85(1.52~2.90)	1.00(0.71~1.33)
Z		-0.079	8.590	2.880	3.151	9.600	9.430
P		0.429	<0.001	<0.050	<0.050	<0.001	<0.001

表 4 HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 对 CKD 的诊断价值

指标	最佳截数值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
HE4	82.05 pmol/L	0.98(0.97~0.99)	93.73	98.03	0.918	<0.001
CEA	1.14 ng/mL	0.75(0.70~0.80)	68.42	71.98	0.404	<0.001
CA125	15.05 U/mL	0.57(0.52~0.63)	76.67	44.65	0.213	<0.05
NSE	12.25 ng/mL	0.66(0.58~0.73)	64.86	63.71	0.286	<0.05
CYFRA21-1	2.66 ng/mL	0.88(0.83~0.94)	75.68	85.98	0.617	<0.001
SCC	1.54 ng/mL	0.83(0.78~0.88)	86.96	71.11	0.581	<0.001

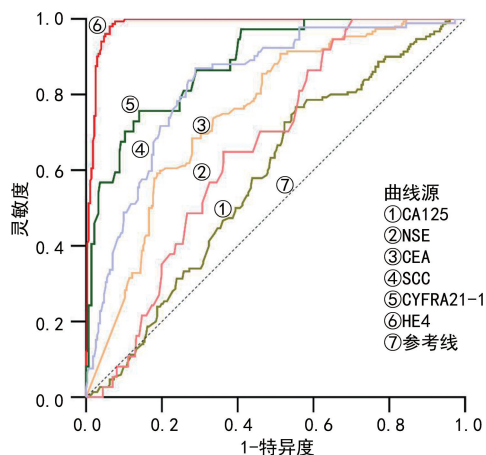


图 1 血清 HE4、CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 诊断 CKD 的 ROC 曲线

3 讨论

CKD 因患病率逐年升高、危险因素多、预后差等特点,已成为重大公共卫生挑战^[15-16]。女性基于生理结构的特点,较男性更易患泌尿系统疾病,增加了罹患 CKD 的风险^[17]。目前,HE4 单独作为卵巢癌标志物,已广泛应用于临床诊断。HE4 与 CA125、患者绝经情况联合可以评估恶性卵巢癌风险及判断女性盆腔肿物的危险分层^[18]。基于临床女性 CKD 患者 HE4 水平明显升高,尤其是与 CKD 分期呈正相关,因此,探索 HE4 在女性 CKD 中的诊断价值尤为必要。

目前,临床上 CKD 的诊断及分期主要依赖于肌酐等生化指标,但肌酐易受年龄、肌肉量等因素的影响,且其水平在 CKD 早期中升高不明显^[19-23],而 CKD 患者早诊断、早干预在其预后中至关重要。本研究结果显示,CKD 患者血清 HE4 水平与肌酐、胱抑

素 C 的 *r_s* 值均达 0.90 以上,但 HE4 的化学发光法检测结果更稳定,且不受饮食、体质量、肌肉等因素的影响。此外,本研究女性 CKD 组 HE4 水平高于对照组,且随着 CKD 分期升高而逐渐上升。按照现行诊断标准,HE4 在 CKD1/2 期的阳性率为 55.9%,CKD 3~5 期患者阳性率均为 100.0%,HE4 诊断 CKD 的 AUC 达 0.98,与 MENG 等^[24] 结果基本一致。此外,YAN 等^[25] 研究了 2 期 CKD 患者 HE4 水平,其诊断 2 期 CKD 的 AUC 达 0.90,这共同提示血清 HE4 对 CKD 的早期诊断及分期具有重要价值。陈立等^[26] 研究表明,干燥综合征患者血清 HE4 水平与肾损伤程度呈正相关,对是否发生肾脏损伤具有预测价值。近年来,多项研究报道了 HE4 对于 IgA 肾病^[8]、糖尿病肾病^[27]、肾移植^[28] 的诊断价值。分析其原因主要与 HE4 在肾脏纤维化^[29-30] 的发生和发展中发挥重要作用有关。在 CKD 早期,HE4 可通过抑制丝氨酸及基质金属蛋白酶活性,限制这些蛋白酶对 I 型胶原蛋白的降解,进而引发细胞外基质中胶原蛋白积累,在损害肾脏功能的同时,还可加剧疾病的进程^[8,28,31]。

除 HE4 外,本研究还观察了临床常用肿瘤标志物:SCC、CYFRA21-1、NSE、CA125、CEA、AFP 等分子在女性 CKD 患者血清中的表达规律,及其与 HE4 水平的相关性。结果表明,除 AFP 外,CKD 组 SCC、CYFRA21-1、NSE、CA125、CEA 水平均明显升高。MIAO 等^[32] 研究发现,CKD 组 HE4、SCC、CYFRA21-1 水平均明显升高,而 CA125、NSE 诊断效能较差,这与本研究结果基本一致。苗强等^[33] 研究表明,血清 CA125 水平并未随着 eGFR 下降而出现逐渐

升高的趋势。YU 等^[34]研究发现,在血液透析与未透析的慢性肾功能衰竭患者中,血清 CA125 对相关肿瘤诊断的特异度降低,这提示肿瘤标志物水平升高时,应考虑患 CKD 的风险^[35]。本研究结果显示,CKD 患者 HE4 水平与 SCC 水平呈中度相关,与 CY-FRA21-1、NSE、CA125、CEA 的相关性较差,与 MIAO 等^[32]、余清等^[36] 研究结果基本一致。但本研究尚存在一定的局限性,本研究纳入的 CKD 1 期与 2 期病例数较少,对于 HE4 在 CKD 早期的诊断疗效进行统计分析时可能出现偏倚。此外,本研究为单中心研究,未来亟待开展多中心大样本研究,尤其是 CKD 早期样本的研究,深挖潜在机制,优化 HE4 在 CKD 诊疗过程中的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 杨春娇:数据收集、统计分析、文章撰写及研究实施;桂红:数据收集,数据分析;张钰琨:数据收集;晁丹:数据收集;丁军颖:研究设计,文章修改。

参考文献

[1] KIRCHHOFF 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] SCHUMMER M, NG W V, BUMGARNER R E, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas [J]. *Gene*, 1999, 238(2): 375-385.

[3] 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.

[4] LENHARD M, STIEBER P, HERTLEIN L, et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(12): 2081-2088.

[5] 王倩, 曹芳蕾. 血清 CA125、HE4 和 ROMA 指数对卵巢恶性肿瘤的诊断价值研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2025, 54(5): 631-634.

[6] 李丽军. 癌抗原 125 人附睾蛋白 4 对上皮性卵巢癌的早期诊断价值研究 [J]. *基层医学论坛*,

2025, 29(15): 33-35.

[7] 田春迎, 李铤, 陈媛媛, 等. 卵巢癌患者血清中 ST2、CA125 和 HE4 水平检测及其临床意义 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(3): 778-784.

[8] LUO H, HE C, XUE H, et al. Serum human epididymis protein 4 is associated with disease severity in patients with IgA nephropathy [J]. *Clinical Biochemistry*, 2024, 123: 110701.

[9] CHEN J, SUN F, BAO H, et al. Elevated serum human epididymis protein 4 is associated with disease activity and systemic involvements in primary Sjögren's syndrome [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 670642.

[10] WANG L, SUN Y, CAI X, et al. The diagnostic value of human epididymis protein 4 as a novel biomarker in patients with renal dysfunction [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(11): 2043-2048.

[11] LUO J, WANG F, WAN J, et al. Serum human epididymis secretory protein 4 as a potential biomarker of renal fibrosis in kidney transplantation recipients [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 483: 216-221.

[12] MILLS K T, XU Y, ZHANG W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010 [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 950-957.

[13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.

[14] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.

[15] 中国中药协会肾病中药发展研究专业委员会, 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中西医结合防治慢性肾脏病 1-3 期临床应用指南 (2025 年版) [J]. *中国循证医学杂志*, 2025, 25(7): 745-760.

[16] 曹立群, 陈红波. 新型生物标志物在慢性肾脏病早期诊断中的应用价值 [J]. *中国现代医生*,

- 2025,63(33):101-104.
- [17] 王仕鸿,邓星妤,曹汝岱,等. 2020—2040 年中国 5 种亚型慢性肾病发病趋势预测研究[J]. 中国全科医学,2025,28(7):814-823.
- [18] ZHANG R, SIU M K Y, NGAN H Y, et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12041.
- [19] 王婷,伍格,李欢,等. HbA1c 和 ACR 及 HE4 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 医药前沿,2025,15(6):45-48.
- [20] 黄贤芬. 血肌酐通过诱导组织内肌酸水平促进慢性肾脏病中脂肪组织消耗的机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2025.
- [21] 张伟. 血清肌酐/胱抑素 C 比值与特发性膜性肾病临床特征及生存分析[D]. 南宁:广西医科大学,2025.
- [22] 何素稳. 血清胱抑素 C、血肌酐、尿素在慢性肾脏病诊断中的应用价值分析[J]. 中国社区医师, 2025, 41(13): 46-48.
- [23] 万倩. MAFLD 患者血清胱抑素 C 及尿微量白蛋白/肌酐与肾损伤的相关性分析[D]. 省贵:贵州医科大学,2025.
- [24] MENG Z, LI X, LIU F, et al. Potential association between elevated serum human epididymis protein 4 and chronic kidney disease in female patients[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2020, 71(6): 26402.
- [25] YAN S, LIN Y, TIAN X. Significantly elevated serum human epididymis protein-4 in chronic kidney disease patients without ovarian cancer: a large-scale retrospective study[J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(4): e24847.
- [26] 陈立,刘亚庆,张利敏,等. 干燥综合征患者血清人附睾蛋白 4 水平检测对肾损伤的预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2025, 40(3): 183-188.
- [27] 薄春燕,张仕佩,楚金申,等. 2 型糖尿病患者血清人附睾蛋白 4 与蛋白尿的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2024, 62(33): 1-5.
- [28] 刘志斌,唐毅,胡政琪,等. 人附睾蛋白 4 在心肾疾病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(12): 1110-1113.
- [29] 王爱华,周强,王德光,等. 人附睾蛋白 4 在女性慢性肾脏病中的表达及临床价值[J]. 安徽医学, 2022, 43(6): 625-628.
- [30] LI Y, ZHONG X, YANG F. Silencing HE4 alleviates the renal fibrosis in lupus nephritis mice by regulating the C3/MMPs/prss axis [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(7): 4823-4831.
- [31] LEBLEU V S, TENG Y, O'CONNELL J T, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 227-231.
- [32] MIAO Q, CAI B, NIU Q, et al. Changes in lung cancer-related serum tumor markers in patients with chronic kidney disease and determination of upper reference limit[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1072531.
- [33] 苗强,刘玲,蔡蓓,等. 慢性肾脏病患者肾功能不全对血清 CA125 和 HE4 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8): 897-901.
- [34] YU X, XU X, YE Z. Effect of renal function and hemodialysis on the serum tumor markers in patients with chronic kidney disease [J]. *Front Med China*, 2007, 1(3): 308-311.
- [35] LYCKE M, ULFENBORG B, MALCHAU L J, et al. Consideration should be given to smoking, endometriosis, renal function (eGFR) and age when interpreting CA125 and HE4 in ovarian tumor diagnostics[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 59(12): 1954-1962.
- [36] 余清,滕凤猛. 不同分期慢性肾脏病患者血清检测指标对其治疗和预后临床价值的探讨[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2021, 44(1): 99-103.

(收稿日期:2025-05-23 修回日期:2025-11-27)

(编辑:周晓凤 王明丰)