

论著·临床研究

肾移植术后 CKD 患者血清 HE4 与疾病进展分期的关系及诊断价值

白冰¹, 张冬萍¹, 王萍¹, 黄俊芬^{1△}, 蒋瑞鑫¹, 张和平²

(1. 新疆军区总医院北京路医疗区, 新疆乌鲁木齐 830017; 2. 新疆金域医学检验所, 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨人附睾蛋白 4(HE4)在肾移植术后慢性肾病(CKD)患者血清中的表达水平及其预后价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月 160 例肾移植术后进展为 CKD 的患者作为 CKD 组, 将肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/min 作为肾功能不全的诊断标准, 选取体检健康者 80 例作为对照组。比较两组受试者血清 HE4 水平, 并比较不同分期 CKD 患者 HE4、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys C)、尿 β2 微球蛋白(β2-MG)的差异; 分析 HE4 与各项指标的相关性; 分析各项指标在预测肾功能不全中的价值。结果 CKD 组血清 HE4 水平明显高于对照组[(174.65 ± 56.63) pmol/L vs. (44.14 ± 9.40) pmol/L, $P < 0.01$]。CKD 各期之间血清 HE4 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE4 血清水平与估算的 eGFR 呈负相关($r = -0.617$, $P < 0.001$), 与患者 BUN、Scr、Cys C 及尿 β2-MG 呈正相关($r = 0.783$, $P < 0.001$; $r = 0.915$, $P < 0.01$; $r = 0.776$, $P < 0.001$; $r = 0.674$, $P < 0.001$)。受试者工作特征曲线分析各项指标, 在预测肾功能不全时, HE4 的曲线下面积(AUC = 0.970)优于 BUN(AUC = 0.928)、Scr(AUC = 0.931)、Cys C(AUC = 0.964)、尿 β2-MG(AUC = 0.908)。结论 肾移植术后 CKD 患者的 HE4 水平在血清中明显升高, 对判断 CKD 的分期有重要意义, 对预测肾功能不全具有很好的辅助诊断价值。

关键词: 肾移植; 慢性肾病; 人附睾蛋白 4; 肾功能不全

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.22.019

中图法分类号: R692, R446.1

文章编号: 1673-4130(2019)22-2767-04

文献标识码: A

The relationship between serum HE4 and disease progression stage in patients with CKD after renal transplantation and its diagnostic value

BAI Bing¹, ZHANG Dongping¹, WANG Ping¹, HUANG Junfen^{1△}, JIANG Ruixin¹, ZHANG Heping²

(1. Department of Clinical Medicine, General Hospital of Military District Command, Urumqi, Xinjiang 830017, China; 2. Xinjiang Jinyu Medical Laboratory, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of human epididymal protein 4 (HE4) in serum of patients with chronic kidney disease (CKD) after renal transplantation and its prognostic value. **Methods** From January 2017 to January 2019, 160 patients with CKD after renal transplantation were selected as CKD group. The glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/min was used as the diagnostic criteria for renal insufficiency. Meanwhile, 80 healthy persons were selected as the control group. The levels of serum HE4 were compared between the two groups, and the differences of HE4, BUN, Scr, Cys C and urinary beta 2-microglobulin (β2-MG) in patients with CKD at different stages were compared. The correlation between HE4 and other indicators was analyzed, and the value of each indicator in predicting renal insufficiency was analyzed. **Results** The serum HE4 level in CKD group was significantly higher than that in normal control group[(174.65 ± 56.63) pmol/L vs. (44.14 ± 9.40) pmol/L, $P < 0.01$]. There was significant difference in serum HE4 level among different stages of CKD ($P < 0.05$). Serum HE4 level was negatively correlated with estimated eGFR ($r = -0.617$, $P < 0.001$), and positively correlated with BUN, Scr, Cys C and urinary β2-MG ($r = 0.783$, $P < 0.001$; $r = 0.915$, $P < 0.01$; $r = 0.776$, $P < 0.001$; $r = 0.674$, $P < 0.001$). The working characteristic curve of the subjects was used to analyze the indicators and predict renal insufficiency, the area under HE4 curve (AUC = 0.970) was better than BUN (AUC = 0.928), Scr (AUC = 0.931), Cys C (AUC = 0.964), urine β2-MG (AUC = 0.908). **Conclusion** The level of HE4 in serum of patients with CKD after kidney transplantation is significantly increased, which is of great significance in judging the staging of CKD and in predicting renal insufficiency.

Key words: renal transplantation; chronic nephropathy; human epididymal protein 4; renal insuffi-

作者简介: 白冰, 男, 主管技师, 主要从事免疫、微生物方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 103387513@qq.com。

本文引用格式: 白冰, 张冬萍, 王萍, 等. 肾移植术后 CKD 患者血清 HE4 与疾病进展分期的关系及诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(22): 2767-2770.

ciency

肾移植是目前最为理想的肾脏替代疗法,成功的肾移植可恢复正常的肾功能(包括内分泌和代谢功能),而许多患者又会复发成为慢性肾病(CKD),随着病情的恶化,患者逐渐进展到慢性肾功能不全、肾衰竭,危及患者生命^[1]。因此,早期评估 CKD 患者疾病严重程度,可指导临床诊疗。尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、胱抑素 C(Cys C)、尿 β 2 微球蛋白(β 2-MG)及蛋白尿水平是临床常用的对 CKD 进展监测及反映疾病严重性的指标,然而这些指标不够灵敏,不能在早期反映疾病的进展,临床评估价值受限^[2]。因此,积极寻找早期、无创、灵敏的血清指标,进行早期正确评价和干预,能够有效阻止病程进展,改善患者预后^[3]。人附睾蛋白 4(HE4)作为一种新型的肿瘤标志物,近年来在临床得到了较为广泛的使用,对卵巢癌的诊断价值越来越高^[4]。随着研究的深入,HE4 在肾脏远曲小管中亦有发现,肾功能不全会引起血清 HE4 水平异常^[5-6]。因此,本研究通过临床上肾移植术后 CKD 患者血清中 HE4 检测结果分析其对 CKD 临床分期的价值,以及与临床常用指标的相关性,比较各指标在肾功能不全时的准确性,以期为临床实践提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在新疆军区总医院北京路医疗区肾内科住院治疗的肾移植术后患者 160 例为研究对象,其中男 64 例,女 96 例,平均年龄(48±11)岁。所有患者均为肾移植术后转归为 CKD 需进行住院的随访者。依据 2003 年 K/DOQI《慢性肾脏病临床实践指南》^[7]中相关诊断标准,排除合并严重感染或严重免疫功能缺陷者;排除伴严重的心脑血管疾病者;排除合并恶性肿瘤者。符合入组条件者作为 CKD 组。根据 CKD-EPI 公式计

算肾小球滤过率(eGFR)值,并对患者进行分组,其中 CKD1 期(eGFR≥90 mL/min)18 例;CKD2 期(eGFR 60~<90 mL/min)28 例;CKD3 期(eGFR 30~<60 mL/min)68 例;CKD4 期(eGFR 15~<30 mL/min)28 例;CKD5 期(eGFR<15 mL/min)18 例。选取体检健康者 80 例作为对照组,其中男 32 例,女 48 例,平均年龄(48±7)岁。两组间年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有对象均清晨空腹静脉采血 3 mL,以 3 500 r/min 离心 15 min 后,分离血清,样本 2~8 ℃保存待检,应用 Roche cobas601 电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测 HE4 水平;应用 Olympus AU5400 全自动生化分析仪,采用苦味酸法检测 SCr 水平,采用脲酶法检测 BUN 水平,采用免疫比浊法检测 Cys C 和 β 2-MG 水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,样本均数多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验,利用 Spearman 相关分析对变量间相关关系进行分析,应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析检测指标的诊断价值,并计算曲线下面积(AUC)。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肾移植术后 CKD 患者和对照组血清中 HE4、BUN、SCr、Cys C 和尿 β 2-MG 比较 与对照组相比,CKD 患者血清 HE4、BUN、SCr、Cys C 和尿 β 2-MG 水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);其余各组间比较,HE4 与 Cys C 差异均有统计学意义($P<0.05$),BUN、SCr 在 CKD3~4 期差异有统计学意义($P<0.05$),尿 β 2-MG 在 CKD4~5 期差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 肾移植术后 CKD 患者和对照组血清中 HE4、BUN、SCr、Cys C 及尿 β 2-MG 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	BUN(mmol/L)	SCr(umol/L)	Cys C(mg/L)	β 2-MG(mg/L)
对照组	80	44.14±9.40	4.63±1.12	58.00±9.00	0.76±0.12	0.19±0.07
CKD 患者	160	174.65±56.63 [*]	8.18±5.03 [*]	123.00±91.00 [*]	1.78±0.90 [*]	2.55±3.88 [*]
CKD1 期	18	68.41±17.87 [#]	4.93±0.7	62.00±8.00	0.86±0.04 [#]	0.48±0.45
CDK2 期	28	94.56±14.61 ^{#△}	4.96±1.49	71.00±12.00 [△]	1.09±0.08 ^{#△}	0.58±0.56
CKD3 期	68	121.28±33.48 ^{#△▲}	6.61±1.76 [▲]	90.00±23.00 ^{△▲}	1.51±0.18 ^{#△▲}	1.12±2.25
CKD4 期	28	275.54±124.65 ^{#△▲d}	11.14±3.94 ^{▲●}	176.00±58.00 ^{△▲●}	2.51±0.36 ^{#△▲●}	5.54±4.66 ^{#△▲}
CDK5 期	18	450.14±269.27 ^{#△▲●e}	16.61±5.57 ^{▲●○}	303.00±141.00 ^{△▲●○}	3.68±0.68 ^{#△▲●○}	8.48±4.05 ^{#△▲}

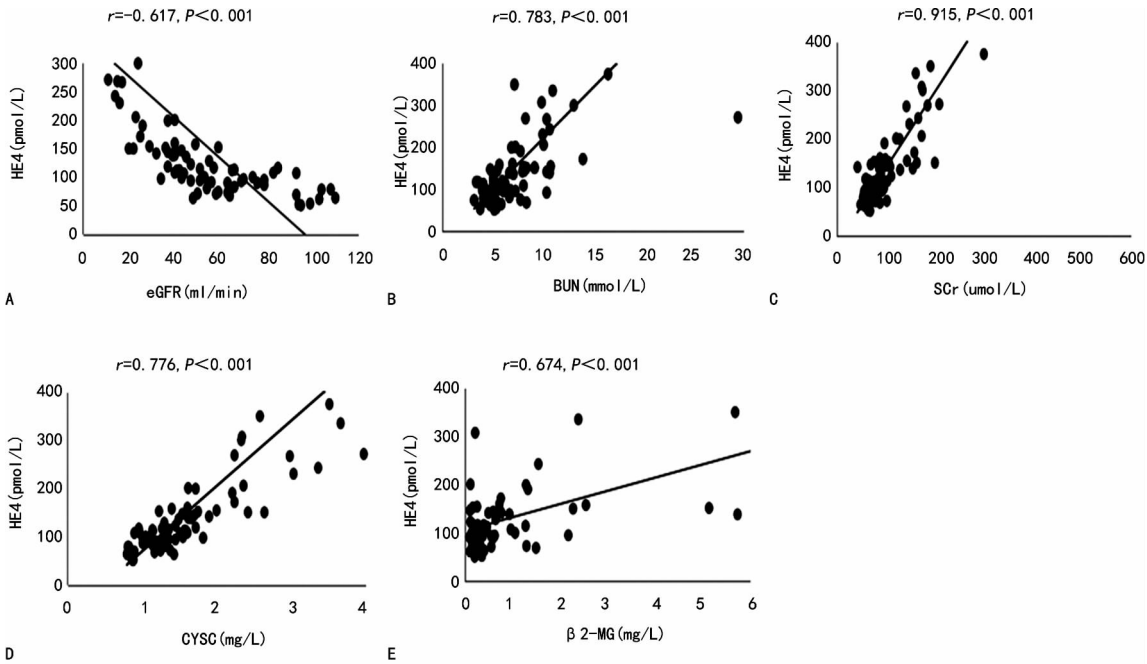
注:与对照组相比,^{*} $P<0.01$,[#] $P<0.05$;与 CKD1 相比,[△] $P<0.05$;与 CKD2 相比,[▲] $P<0.05$;与 CKD3 相比,[●] $P<0.05$;与 CKD4 相比,[○] $P<0.05$

2.2 肾移植术后 CKD 患者血清 HE4 与 eGFR、BUN、SCr、Cys C 和尿 β 2-MG 的相关性分析 为了

说明 HE4 参与或在肾移植术后 CKD 患者进展中发挥作用,对其在血清中的表达与临床肾功指标进行相

关性分析。结果表明,HE4 的表达水平与 eGFR 呈负相关($r=-0.617, P<0.001$),见图 1A;与 BUN、SCr、Cys C 及尿 $\beta 2$ -MG 呈正相关($r=0.783, P<$

$0.001; r=0.915, P<0.01; r=0.776, P<0.001; r=0.674, P<0.001$),见图 1B~E。



注:A 表示 HE4 与 eGFR,B 表示 HE4 与 BUN,C 表示 HE4 与 SCr,D 表示 HE4 与 Cys C,F 表示 HE4 与 $\beta 2$ -MG

图 1 血清 HE4 与 eGFR、BUN、SCr、Cys C 和尿 $\beta 2$ -MG 的相关性分析散点图

2.3 肾移植术后 CKD 患者血清不同指标在肾功能不全中的预测价值 ROC 曲线分析显示,CKD 患者血清中 HE4、BUN、SCr、Cys C 和尿 $\beta 2$ -MG 均对肾功能不全具有预测价值,且 HE4 曲线下面积(AUC)为 0.970,均大于 BUN、SCr、Cys C、尿 $\beta 2$ -MG,说明 HE4 具有较高的诊断价值。见表 2、图 2。

表 2 各项检测指标的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	标准误	95% CI	P
HE4	0.970	0.021	0.000~1.000	<0.001
BUN	0.928	0.039	0.846~1.000	<0.001
SCr	0.931	0.031	0.871~0.992	<0.001
Cys C	0.964	0.018	0.928~1.000	<0.001
$\beta 2$ MG	0.908	0.038	0.834~0.982	<0.001

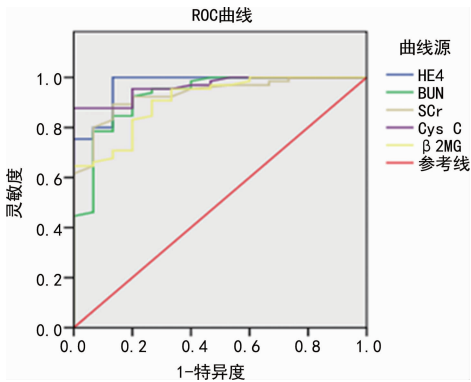


图 2 肾移植术后 CKD 患者血清不同指标在肾功能不全中的预测价值

3 讨论

肾移植术后 CKD 给患者带来很大的痛苦及经济负担,因此,早期、准确的判断与干预迫在眉睫,更可靠地估计早期肾脏慢性疾病且评估肾脏疾病的进展,正确选择一些恰当的实验室检测指标尤为重要。

HE4 作为一种新发现的肿瘤标志物,除对卵巢癌早期诊断有重要意义^[8],HE4 与肾功能损伤方面的关系也是国内外研究的热点内容^[9]。HE4 是一种含有乳清酸型 4 个二硫键核心域(WFDC)基因编码的分泌性糖蛋白,相对分子质量约为 25×10^3 ,属小分子蛋白^[10]。目前有文献分析认为 HE4 在肾脏功能受损时升高的机制与肾功能受损时 $\beta 2$ -MG 等小分子物质升高的机制相一致^[11]。HE4 相对分子质量和 $\beta 2$ -MG 等小分子物质相近,当肾脏功能受损后,小分子物质滤过和重吸收都会受到影响,其水平随着肾脏损害加重而升高。本研究结果显示,尿中 $\beta 2$ -MG 水平在肾脏功能损伤早期 CKD1~3 期升高不明显($P>0.05$),在肾脏损伤晚期 CKD4~5 升高明显($P<0.05$)。最新研究发现,CKD 患者血清 HE4 水平呈上升趋势,且尿毒症患者升高显著^[12]。本研究显示,与对照组相比,CKD 患者血清 HE4 升高明显($P<0.01$),且随着患者分期而逐渐增加。CKD4~5 期患者血清 HE4 水平明显高于 CKD1~2 期,各期间差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 HE4 的表达水平可能与 CKD 的进展相关。作为反映肾功能常用指标,BUN、SCr 在肾功能损害早期不灵敏,CKD1~2 期在

正常范围内。Cys C 作为近年来广泛评价早期肾小球滤过功能的指标,其 CKD1~5 期变化差异也有统计学意义。

本研究相关性分析显示,HE4 的表达与 eGFR 呈负相关,这与杨晓霞等^[13]研究结果一致。BUNNAG 等^[14]研究发现在肾移植组织中,HE4 表达水平上调,其转录水平与较低水平的 eGFR 相关。ESCUDERO 等^[15]研究发现,在没有恶性疾病的患者中,肾功能减退是 HE4 异常表达的常见原因,本研究发现 HE4 水平与常用肾功能指标 BUN、SCr、Cys C 及反映肾小管重吸收功能的尿液 β 2-MG 呈正相关,这些结果显示,HE4 可作为反映肾功能损伤的一个诊断指标。ROC 曲线分析显示,CKD 患者血清中 HE4、BUN、SCr、Cys C 及尿液 β 2-MG 水平对肾功能不全均有预测价值,且 HE4 的 AUC 超过了 BUN、SCr、Cys C、尿液 β 2-MG,与相关研究结果一致^[16-17],依据本研究的结果,可以通过检测血清 HE4 水平来辅助诊断肾功能不全。

4 结 论

综上所述,肾移植术后 CKD 患者血清 HE4 水平明显异常,且与 CKD 分期相关,可作为反映肾小球滤过功能评价的一个灵敏指标,作为早期发现肾功能不全的辅助诊断指标。

参考文献

[1] CHAWLWALS,EGGERS P W,STARRA,et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes[J]. N Engl J Med,2014,371(1):58-66.

[2] HALTIA U M,HALLAMAA M,TAPPER J,et al. Roles of human epididymis protein 4,carbohydrate antigen 125,inhibin B and anti-müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors[J]. Gynecol Oncol,2017,144(1):83-89.

[3] LARMOUR K E,MAXWELL A P,COURTNEY A E. Improving early detection of chronic kidney disease[J]. Practitioner,2015,259(1779):19-23.

[4] SANDRI M T,BOTTARI F,FRANCHI D,et al. Comparison of HE4,CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass:correlation with pathological outcome[J]. Gynecol Oncol,2013,128(2):233-238.

[5] NAGY B,KRASZNAI Z T,BALLA H,et al. Elevated

human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease[J]. Ann Clin Biochem,2012,49(Pt 4):377-380.

[6] STARR M C,HINGORANI S R. Prematurity and future kidney health;the growing risk of chronic kidney disease[J]. Curr Opin Pediatr,2018,30(2):228-235.

[7] 美国 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. 译. 北京:人民卫生出版社,2003:7-8.

[8] HU L,DU S,GUO W,et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in endometrial cancer:a meta-analysis[J]. Int J Gynecol Cancer,2016,26(2):331-340.

[9] 袁腾飞,李艳,彭锐. 人附睾蛋白 4 对慢性肾脏病的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):599-603.

[10] ISRAELI O,GOLDRING-AVIRAM A,RIENSTEIN S,et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer[J]. Cancer Genet Cytogenet,2005,160(1):35-42.

[11] 张靖宇,范洪,陈立新. 慢性肾脏病对人附睾蛋白 4 水平的影响[J]. 中国医师杂志,2015,17(8):1260-1261.

[12] QIN L,MOHAN C. Non-invasive biomarkers for systemic lupus erythematosus:a lookback at 2016[J]. Int J Rheum Dis,2016,19(12):1209-1215.

[13] 杨晓霞,柏明,刘丽敏,等. 慢性肾脏病患者血清人附睾蛋白 4 与疾病进展的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(2):128-133.

[14] BUNNAG S,EINECKE G,REEVE J,et al. Molecular correlates of renal function in kidney transplant biopsies[J]. J Am SocNephrol,2009,20(5):1149-1160.

[15] ESCUDERO J M,AUGE J M,FILELLA X,et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases[J]. Clin Chem,2011,57(11):1534-1544.

[16] 王晓亮,赵英水. 人附睾分泌蛋白 4 在各分期慢性肾脏病患者血清中变化及临床价值[J]. 安徽医药,2016,20(11):2078-2080.

[17] 桑国耀,胡金伟,张朝霞. 血清 HE4 在慢性肾脏疾病分期中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(1):40-43.

(收稿日期:2019-03-24 修回日期:2019-06-06)