

syndrome[J]. Rheumatology(Oxford), 2022, 61(2): 826-833.

[26] TRUGLIA S, CAPOZZI A, MANCUSO S, et al. A mono-centric cohort of obstetric seronegative anti-phospholipid syndrome[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1678.

[27] MARIA L B, AMENGUAL O ANDREOLI L, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(9): 917-930.

[28] AGOSTINIS C, DURIGUTTO P, SBLATTERO D, et al. A non-complement-fixing antibody to β_2 glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2014, 123(22): 3478-3487.

[29] ANDREOLI L, NALLI C, BORGHI M O, et al. Domain I is the main specificity of anti-beta2 GPI in systemic autoimmune diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2013, 65: S4.

[30] NAKAMURA H, OKU K, AMENGUAL O, et al. First-line, non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti- β_2 -glycoprotein i domain i and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies tests[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2018, 70(4): 627-634.

[31] COSTELLO M F. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2004, 44(2): 93-102.

[32] SINGH N K, YADAV D P, GUPTA A, et al. Role of anti-annexin A5 in pathogenesis of hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome[J]. Int J Rheum Dis, 2013, 16(3): 325-330.

[33] GRIS J C, QUÉRÉ I, SANMARCO M, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent early foetal loss[J]. Thromb Haemost, 2000, 84(2): 228-36.

[34] CESARMAN-MAUS G, RÖÖS-LUNA N P, DEORA A B, et al. Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2006, 107(11): 4375-4382.

[35] 敖文. 抗膜联蛋白 II 抗体的检测及其在抗磷脂综合征致病机制中的意义[D]. 上海: 上海交通大学, 2009.

[36] ZHANG S, WU Z, ZHANG W, et al. Clinical performance of non-criteria antibodies to phospholipids in Chinese patients with antiphospholipid syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 205-209.

[37] KATSURAGAWA H, KANZAKI H, INOUE T. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion[J]. Biol Reprod, 1997, 56(1): 50-58.

[38] YETMAN D L, KUTTEH W H. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies[J]. Fertil Steril, 1996, 66(4): 540-546.

(收稿日期: 2022-04-16 修回日期: 2022-08-18)

• 综 述 •

血清 HE4 在慢性肾脏病中的表达水平及机制研究进展*

高冉冉¹, 胡洪贞², 韩 聪², 宋慧慧², 申 振¹, 艾珊珊¹综述, 李 伟^{2△}审校
1. 山东中医药大学, 山东济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东济南 250014

摘 要:慢性肾脏病(CKD)具有发病率高、知晓率低、起病隐匿的特点。早期诊断和治疗对延缓其进展起着至关重要的作用。目前诊断 CKD 常用的生物学标志物受多种因素影响,具有一定的局限性,需进一步寻求 CKD 早期阶段敏感且准确的生物学标志物。血清人附睾蛋白 4(HE4)是一种相对分子质量较小的、酸性的、半胱氨酸含量丰富的分泌性糖基化蛋白,具有抑制蛋白酶、参与炎症反应和促进细胞增殖、黏附的作用,在慢性肾脏病早期阶段即呈现高表达水平,与肾功能受损及肾脏纤维化程度密切相关,有望成为 CKD 和肾脏纤维化早期诊断和评估预后的潜在生物学标志物。因此该文从 CKD 和肾脏纤维化两个角度入手阐述了血清 HE4 的表达水平与慢性肾脏病和肾脏纤维化的关系及其表达水平的影响机制,进一步探究其临床意义,以期提高其临床应用价值并为临床研究提供新的思路。

关键词:血清人附睾蛋白 4; 慢性肾脏病; 肾脏纤维化

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 01. 019 **中图法分类号:**R692

文章编号:1673-4130(2023)01-0100-05 **文献标志码:**A

Research progress on the expression and mechanism of serum HE4 in chronic kidney disease*
GAO Ranran¹, HU Hongzhen², HAN Cong², SONG Huihui², SHEN Zhen¹, AI Shanshan¹, LI Wei^{2△}

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82004282、82174179); 中国博士后科学基金项目(2021M702039)。
△ 通信作者, E-mail: lweidw@163. com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50. 1176. R. 20221214. 1442. 005. html\(2022-12-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50. 1176. R. 20221214. 1442. 005. html(2022-12-15))

1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan, Shandong 250014, China*; 2. *Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan, Shandong 250014, China*

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) has the characteristics of high incidence rate, low awareness and insidious onset. Early diagnosis and treatment play a vital role in delaying its progress. At present, the commonly used biomarkers for the diagnosis of CKD are affected by many factors and have certain limitations, so it is necessary to further seek sensitive and accurate biomarkers for the early stage of CKD. Serum human epididymal protein 4 (HE4) is a relatively small in molecular weight, acidic, cysteine-rich, secreted glycosylated protein which could inhibit protease, participate in inflammatory reaction, promote cell proliferation and adhesion. It is highly expressed in the early stage of CKD and is closely related to renal function damage and renal fibrosis, thus being expected to become a potential biomarker for the early diagnosis and prognosis evaluation of CKD and renal fibrosis. Therefore, from the perspectives of CKD and renal fibrosis, this paper elaborates the relationship between serum HE4 level and CKD and renal fibrosis, and the mechanism of its expression, so as to further explore its clinical significance, thus improving its clinical application value and providing new ideas for clinical research.

Key words: human epididymal protein 4; chronic kidney disease; kidney fibrosis

慢性肾脏病(CKD)作为一种慢性疾病,在世界范围内发病率逐年上升,全球负担巨大,全球约 10% 的成年人受到某种形式的慢性肾脏疾病的影响,每年导致 120 万人死亡^[1]。肾脏纤维化是慢性肾脏病的主要特征之一,若不及时进行有效干预治疗,将逐渐导致终末期肾脏病(ESRD)。而一旦发展为 ESRD,常需进行肾脏替代治疗,将给患者带来巨大的经济负担和精神压力。目前,CKD 通常依赖于估算肾小球滤过率(eGFR)来进行分级,eGFR 会受血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)等因素影响,然而 STEUBL 等^[2]研究表明,在 40%~50% 的肾实质受到可逆或不可逆损伤时血清中肌酐的浓度才会升高,因此血肌酐在 CKD 早期诊断中缺乏特异性。某些生物学标志物可以预测 CKD 的进展,寻找高灵敏度和特异度的生物学标志物进行早期筛查干预,能有效延缓 CKD 进展为终末期肾脏病的进程和降低死亡率,提高患者预后和生存质量。近年来人附睾蛋白 4(HE4)作为肿瘤标志物被广泛应用于卵巢癌等癌症的早期筛查中。后有研究发现在非肿瘤慢性肾脏病患者中血清 HE4 水平普遍升高,有学者认为其升高主要与 eGFR 下降和 HE4 作为蛋白酶抑制剂参与肾纤维化的进程相关,但分析尚不全面,未充分阐明其机制。本文就血清 HE4 和慢性肾脏病、肾脏纤维化之间的潜在联系作一综述,以探讨 HE4 在慢性肾脏病和肾脏纤维化中的表达影响机制,进一步探究其临床意义,以期提高其临床应用价值。

1 HE4

1.1 HE4 的生物学特性及功能 HE4 最早在 1991 年由 Kirchhoff 从人附睾上皮中克隆出来,也被称为 WAP 四二硫化物核心域蛋白 2(WFDC2)。HE4 基因多表达在呼吸系统和生殖系统管道上皮细胞,后研究发现 HE4 在肾脏远曲小管中也有表达^[4]。其蛋白结构属于含 4 个二硫键核心区域的乳酸性蛋白家族,包含八个半胱氨酸组成的 WAP 结构^[3],是一种相对

分子质量较小的、酸性的、半胱氨酸含量丰富的分泌性糖基化蛋白^[4]。现研究发现 HE4 的已知编码基因位于染色体 20q12-13.1 上,长度约 12 kb,包含 4 个内含子和 5 个外显子,相对分子质量约为 25×10^3 ^[5],已被证实是一种新型蛋白酶抑制剂,能抑制各种丝氨酸蛋白酶、胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶和基质金属酶蛋白的活性^[6]。WFDC2 基因启动子含有不同的与炎症相关的转录因子结合位点,包括 NF- κ B 因子,表明 HE4 可能在炎症中发挥潜在作用^[4],此外 HE4 还具有促进细胞增殖和肿瘤生长、入侵迁移和黏附的作用^[7]。

1.2 人附睾蛋白的影响因素 目前研究表明 HE4 基因多在卵巢癌患者体内表达明显^[7],与癌症的进展和转移相关,在临床上多作为诊断卵巢癌的生物标志物^[8]。有学者在研究血清 HE4 时提出除肿瘤因素影响外,血清 HE4 水平还受多种人口统计学变量的影响,如年龄、性别、吸烟史、更年期、怀孕或体重指数升高等^[9-10]。FERRARO 等^[9]的一项系统评价结果显示,HE4 血液浓度男性比女性大约低 7%~9%,吸烟者比不吸烟者高 20%~30%,与体质指数成负相关;绝经状态和年龄都是影响 HE4 水平的重要因素,年龄主要影响绝经后女性 HE4 水平。绝经后人群的 HE4 水平高于绝经前人群,并随着年龄的增长而升高。近年来不少报道中指出血清 HE4 浓度会随着血肌酐水平升高而升高,两者呈正相关^[11-12]。在 BOLTAD 等^[13]的一篇报道中指出以 Scr 为 50 μ mol/L 作为基线,Scr 为 70 μ mol/L 时,HE4 水平升高 12%,80 μ mol/L 时升高 17%,90 μ mol/L 时升高 22%,100 μ mol/L 时升高 27%。

2 HE4 与 CKD

2.1 血清 HE4 作为肾功能进展标志物 通过 Scr 或胱抑素 C(Cys C)估算 eGFR 是目前常用的评估肾功能的指标,但受人种、体型、饮食、药物等非滤过性病理及生理因素的影响,估算 eGFR 结果会存在偏

差^[14]。有研究表明,Scrc 和 Cys C 在 CKD 早期阶段表达水平缺乏特异性,当肾脏出现实质性损伤时浓度才会升高^[15],因此进一步寻找能早期反映肾功能的多项生物学指标意义重大。

近年来,多项研究发现血清 HE4 浓度与肾功能程度之间有着密切的关联,宋勇林等^[16]研究显示在 CKD 患者中血清 HE4 水平呈现升高且随着 CKD 分期的增高而升高,在该研究中 ROC 曲线分析结果显示,HE4 对 CKD 的诊断价值优于 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、BUN 等传统肾功能指标。WANG 等^[3]通过 Person 相关分析比较 HE4 浓度和常规肾功能指标相关性得出 HE4 与 Scr、BUN 和 Cys C 呈正相关,与 GFR 呈负相关,且 HE4 对 CKD 的诊断价值高于 Scr、BUN 和 Cys C。由此可见,HE4 可作为肾功能不全潜在诊断和预后判断的新型生物标志物^[17]。

2.2 血清 HE4 水平受肾功能进展影响机制 HE4 相对分子质量约为 25×10^3 ,相对分子质量相对较小可以通过肾脏滤过膜,当肾功能损伤时,肾脏的滤过和重吸收功能受影响,HE4 的过滤受到干扰从而在血清中浓度升高^[18],在表达上呈现相对特异度。

肾周毛细血管稀疏,组织氧供减少是慢性肾脏病进展的一个重要因素^[19]。慢性缺氧可通过诱导缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 的激活,进而促进肾小管上皮细胞转分化、增加细胞因子、诱导肾小球内皮细胞凋亡等机制导致慢性肾脏病进展。张磊^[20]构建 HE4 启动子的报告基因载体及其截短体,通过荧光素酶报告基因实验和 CHIP 实验表明 HIF-1 α 通过直接结合在 HE4 启动子上转录调控 HE4 的高表达,缺氧可以显著增加肾小管上皮细胞中的 HE4,上调 HE4 水平。

3 HE4 与肾脏纤维化

3.1 血清 HE4 作为肾脏纤维化程度标志物 CKD 的终末病理结局以广泛肾脏纤维化为主要特征^[21]。广泛肾脏纤维化作为慢性肾脏病终末病理结局的主要特征,其表现是肾脏固有细胞的纤维化,实质是肾脏固有细胞的受损坏死。早期发现和干预可以显著延缓病情进展,减少并发症,提高生存率。肾脏纤维化的诊断依赖于肾脏生理病理表现^[22],组织病理学检查目前被认为是诊断肾纤维化的金标准,然而肾活检存在一定的局限性,有发生并发症的可能^[21]。确定灵敏和准确的肾纤维化无创生物学标志物对肾病患者的早期诊断和治疗至关重要。多项研究表明,在肾损伤的患者中血清 HE4 水平和肾纤维化水平呈正相关^[23-26]。LUO 等^[27]在研究中用 ROC 分析血清 HE4 的诊断能力,以 141 pmol/L 为临界值,HE4 的曲线下面积(AUC)值为 0.857(95%CI,0.779~0.934),用于区分有肾脏纤维化和无肾脏纤维化的患者,其灵敏度和特异度分别为 82.1%和 84.0%,免疫组化结果显示,肾活检标本中 HE4 表达的增加与肾脏纤维化密切相关,而血清 HE4 浓度与肾活检中 HE4 组织表达浓度显著相关,故血清 HE 浓度可反映肾脏纤维

化。LINOQUIST 等^[28]通过比较纤维化相关成纤维细胞和正常成纤维细胞发现 HE4 在基因和蛋白水平上的表达水平显著增加,而且对 1 例遗传性肾炎患者的肾活检进行观察,他们发现 HE4 在人类纤维化肾脏中的表达升高。基于多项研究结果表明 HE4 可作为预测肾脏纤维化程度的潜在生物标志物。

3.2 血清 HE4 水平受肾脏纤维化影响的机制 肾脏纤维化是多方因素共同作用的结果,是一个复杂的病理过程,其发生和进展由肾小球硬化、肾小管间质纤维化、炎细胞浸润以及肾实质丢失等共同参与^[29]。此外,还有研究指出核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、转生长因子 β (TGF- β)/Smads 信号通路是肾脏纤维化主要的通路^[30]。关于肾脏纤维化的主要环节,ZHANG 等^[31]认为包括炎细胞浸润、细胞因子表达异常、上皮间充质转化、细胞外基质(ECM)异常堆积等是破坏肾脏正常组织结构并最终导致肾功能进行性丧失的主要原因。以下将主要围绕这几点展开论述血清 HE4 水平受肾脏纤维化影响的机制。

3.2.1 HE4 与肌成纤维细胞 活化的成纤维细胞,即肌成纤维细胞,其能表达平滑肌肌动蛋白,被认为是肾脏纤维化的关键介质^[28]。LEBLEU 等^[34]使用 α SMA-RFP 转基因小鼠模型追踪和分离肌成纤维细胞,进行基因表达谱分析,发现肌成纤维细胞中 HE4 基因上调最高。

3.2.2 HE4 与炎细胞浸润 在纤维化启动初始阶段肾小管细胞损伤导致局部炎症形成,激活先天免疫系统,进而合成和释放促炎症和纤维化的细胞因子^[28]。在炎细胞浸润促纤维化过程中,炎症细胞可产生纤维生长因子促进局部成纤维细胞或炎症细胞本身增殖产生 ECM 促纤维化;炎症细胞也可直接转化为胶原生成纤维母细胞或肌纤维母细胞促纤维化^[32]。而炎症和感染可能是 HE4 分泌的补充因素,BENE 等^[33]研究发现炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 的表达与 HE4 mRNA 具有相似的时间依赖变化模式,HE4 受 NF- κ B 通路和促炎信号传导上调。故在肾脏纤维化中血清 HE4 水平会上调。

3.2.3 HE4 与 ECM 异常堆积 纤维化过程中的典型标志是细胞外基质的过度沉积。关于细胞外基质异常堆积促纤维化,NOGUEIRA 等^[29]提到蛋白纤溶酶原激活剂抑制剂-1(PAI-1)、凝血酶敏感蛋白-1(TSP-1)、结缔组织生长因子(CTGF)、胶原 I、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)及基质金属蛋白酶组织抑制剂 1(TIMP1)等促细胞外基质分子会使细胞外基质沉积增加,从而促进肾脏纤维化。一项研究在单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠模型中分析与 ECM 沉积相关基因时发现 HE4 表达显著上调^[31]。研究认为基质金属蛋白酶及其组织抑制剂是 ECM 沉积的主要因素,而 HE4 作为一种蛋白酶抑制剂,可以抑制丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶等多种蛋白酶的活性,特异性地抑制 I 型胶原的降解,导致细胞外基质降解减少,介导肾

脏纤维化^[3,34]。此外,过表达的 HE4 还能激活 NF- κ B 通路抑制 MMP-2 的表达,从而减少细胞外基质降解促进肾脏纤维化^[20],因此慢性肾病患者肾脏纤维化过程中血清 HE4 显著升高^[23]。

3.2.4 HE4 与上皮间充质转化 关于上皮间充质转化(EMT)的最新研究表明上皮细胞附着于基底膜转化为肌成纤维细胞,上皮细胞经历细胞周期停滞和代谢改变,诱导免疫细胞浸润和扰乱上皮间充质串扰,启动和加速纤维化过程^[35]。基于 EMT 中上皮细胞附着于基底膜转化为肌成纤维细胞这一研究结论,笔者推测可能在 EMT 过程中基底膜侵袭和黏附力增强,而 HE4 参与基底膜侵袭和黏附^[7],故血清中 HE4 表达可能上调。

4 讨 论

慢性肾脏病是指肾脏结构或功能异常 >3 个月^[36]。涵盖病种广泛,主要包括各种原发的、继发的肾小球肾炎、肾小管损伤和肾血管的病变等,原发性病变主要包括膜性肾病、IgA 肾病等,继发性病变主要包括糖尿病肾病、高血压肾病、过敏性紫癜肾炎、红斑狼疮肾炎等^[37]。肾小球血管血流动力学的改变出现高灌注和高滤过状态、肾单位高代谢、肾组织上皮细胞表型转化、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活等均会促进肾脏纤维化,肾脏纤维化是慢性肾脏病进展为肾功能不全的共同通路^[38]。随着病情的不断进展,各种心脑血管事件(如心肌梗死、中风、心力衰竭等)风险增加、患者总体死亡率的风险也显著增加^[1]。据估计,到 2040 年 CKD 将成为全球第五大死亡原因,是所有主要死亡原因中预计增长最大的原因之一^[39]。因此能及时发现、早期干预是延缓慢性肾脏病进展、减少并发症和提高生存率的关键^[37]。

HE4 是一种相对分子质量较小的、酸性的、半胱氨酸含量丰富的分泌性糖基化蛋白,具有蛋白酶抑制、炎症反应和促进细胞增殖、黏附的作用。血清 HE4 浓度在早期慢性肾脏病患者中升高^[16,40],与肾脏纤维化程度和血肌酐水平呈正相关,与 eGFR 之间负相关,对 CKD 的早期诊断价值更优于 Scr、BUN 和 Cys C^[3,16],可作为反映 CKD 严重程度和肾脏纤维化程度的标志物。本文通过详细综述,分析其机制:在慢性肾脏病中,肾功能受损肾小球滤过功能下降导致血清 HE4 滤过受干扰,以及慢性肾脏病进展过程中组织缺氧增加肾小管上皮细胞中的 HE4,故血清 HE4 水平升高;在肾脏纤维化过程中,HE4 可通过抑制丝氨酸和基质金属蛋白酶等的活性促 ECM 沉积、随肌成纤维细胞表达上调、经 NF- κ B 等信号通路促炎细胞浸润、参与 EMT 等介导肾脏纤维化。故血清 HE4 水平随肾纤维化程度进展而升高并可对慢性肾脏病预后评估有一定的指导意义。在目前肾活检因其有创性不被大多数患者所接受及其他生物学标志物在疾病早期灵敏度低的大环境下,血清 HE4 样本易收集且易于监测,能快速、经济的反映早期 CKD 进

展情况以及肾脏纤维化程度,可应用于非肿瘤 CKD 患者的预后推测和风险评估,作为早期诊断和预后评估的新型生物学标志物具有重要意义。但目前对其研究尚不充分,只是依据现有研究作出的理论推测,仍需要进一步通过临床和实验研究来验证。此外,肾脏纤维化是加速肾功能恶化的主要原因,有研究报道^[41],HE4 在纤维化过程中发挥着重要作用,抑制 HE4 可促进肾纤维化的改善,基于 HE4 介导肾脏纤维化进一步探讨能否以 HE4 为靶点进行肾脏纤维化的防治并改善肾功能,为临床提供了研究的新思路。

参考文献

- [1] KALANTAR-ZADEH K, JAFAR T H, NITSCH D, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2021, 398(10302): 786-802.
- [2] STEUBL D, BLOCK M, HERBST V, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(10): e3011.
- [3] 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.
- [4] DESBÈNE C, MAIGA R Y, GAILLARD O. [Immunoanalytical characteristics of HE4 protein][J]. Ann Biol Clin (Paris), 2018, 76(2): 225-233.
- [5] ZHANG T, LONG H, LI J, et al. WFDC2 gene deletion in mouse led to severe dyspnea and type-I alveolar cell apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(2): 456-462.
- [6] CHHIKARA N, SARASWAT M, TOMAR A K, et al. Human epididymis protein-4 (HE-4): a novel cross-class protease inhibitor[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e47672.
- [7] JAMES N E, CHICHESTER C, RIBEIRO J R. Beyond the biomarker: understanding the diverse roles of human epididymis protein 4 in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer[J]. Front Oncol, 2018, 8: 124.
- [8] DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 28.
- [9] FERRARO S, SCHIUMARINI D, PANTEGHINI M. Human epididymis protein 4: factors of variation[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438: 171-177.
- [10] CHENG H Y, ZENG L, YE X, et al. Age and menopausal status are important factors influencing the serum human epididymis secretory protein 4 level: a prospective cross-sectional study in healthy Chinese people[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(11): 1285-1291.
- [11] 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.
- [12] 童天夫, 李美, 陈橙. 血清人附睾蛋白 4 与慢性肾脏疾病严重程度之间关系[J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(6):

- 59-61.
- [13] BOLSTAD N, ØIJORDSBAKKEN M, NUSTAD K, et al. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(1): 141-148.
- [14] LEVEY A S, CORESH J, TIGHIOUAT H, et al. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(1): 51-64.
- [15] SAUCEDO A L, PERALES-QUINTANA M M, PANIAGUA-VEGA D, et al. Chronic kidney disease and the search for new biomarkers for early diagnosis [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(31): 3719-3747.
- [16] 宋勇林, 王小华, 侯盼飞. 人附睾蛋白 4 在慢性肾脏病中的应用价值 [J]. *检验医学*, 2019, 34(11): 1048-1050.
- [17] YUAN T, LI Y. Human epididymis protein 4 as a potential biomarker of chronic kidney disease in female patients with normal ovarian function [J]. *Lab Med*, 2017, 48(3): 238-243.
- [18] OHKUMA R, YADA E, ISHIKAWA S, et al. High levels of human epididymis protein 4 mRNA and protein expression are associated with chemoresistance and a poor prognosis in pancreatic cancer [J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(1): 57-69.
- [19] 端爱萍, 杨敬平, 刘志红. 缺氧诱导因子与肾脏疾病 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2018, 27(2): 157-160.
- [20] 张磊. HE4 在缺氧诱导的肾小管上皮细胞 ECM 沉积及肾脏纤维化中的机制研究 [D]. 陕西: 第四军医大学, 2017.
- [21] CHEN P, YANG Q, LI X, et al. Potential association between elevated serum human epididymis protein 4 and renal fibrosis: A systemic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(36): e7824.
- [22] BERCHTOLD L, FRIEDLI I, VALLÉE J P, et al. Diagnosis and assessment of renal fibrosis: the state of the art [J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147: 14442.
- [23] MENG Z J, LI X J, 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): 10.
- [24] WAN J, WANG Y, CAI G, et al. Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 67748-67759.
- [25] 凡瞿明, 卢小岚, 王强, 等. 人附睾蛋白 4 评价慢性肾脏病患者肾功能的价值 [J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(1): 38-39.
- [26] 李想, 张倩, 聂春迎, 等. 与原发 IgA 肾病患者肾间质纤维化程度相关的因素分析 [J]. *山东医药*, 2019, 59(30): 78-80.
- [27] 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.
- [28] LINDQUIST J A, MERTENS P R. Myofibroblasts, regeneration or renal fibrosis-is there a decisive hint? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(11): 2678-2681.
- [29] NOGUEIRA A, PIRES M J, OLIVEIRA P A. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies [J]. *In Vivo*, 2017, 31(1): 1-22.
- [30] 朱尧焱, 陈潇, 蒋宇峰. MicroRNAs 调控肾脏纤维化的研究进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(9): 832-834.
- [31] ZHANG L, LIU L, BAI M, et al. Hypoxia-induced HE4 in tubular epithelial cells promotes extracellular matrix accumulation and renal fibrosis via NF-kappaB [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2554-2567.
- [32] MENG X M. Inflammatory mediators and renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 381-406.
- [33] BENE Z, FEJES Z, SZANTO T G, et al. Enhanced expression of human epididymis protein 4 (HE4) reflecting pro-inflammatory status is regulated by CFTR in cystic fibrosis bronchial epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 592184.
- [34] 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.
- [35] SHENG L, ZHUANG S. New insights into the role and mechanism of partial epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 569322.
- [36] LEVEY A S, ECKARDT K U, TSUKAMOTO Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6): 2089-2100.
- [37] CHEN T K, KNICELY D H, GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294-1304.
- [38] 李付文, 徐军建, 袁慧, 等. 中医治疗慢性肾衰竭的研究现状及进展 [J]. *河北中医*, 2021, 43(12): 2108-2112.
- [39] FOREMAN K J, MARQUEZ N, DOLGERT A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 2052-2090.
- [40] 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.
- [41] YAMAMOTO M, HANATANI S, ARAKI S, et al. HE4 predicts progressive fibrosis and cardiovascular events in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(15): e21069.