

人附睾分泌蛋白 4 在男性肾损伤诊断中的价值

贺艳光¹, 仇 燕², 刘 然¹, 张 洁¹, 郭晓丽¹, 张建国¹

(1. 石家庄肾病医院检验科, 石家庄 050061; 2. 石家庄市井陘县中医院检验科 050300)

摘要:目的 分析血清人附睾分泌蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)水平与男性肾损伤程度的相关性,探讨 HE4 在男性肾损伤诊断中的价值。方法 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)男性患者 178 例,根据估算肾小球滤过率分为 CKD 1 期组 39 例,CKD 2 期组 35 例,CKD 3 期组 31 例,CKD 4 期组 35 例,CKD 5 期组 38 例,选择 70 例体检健康男性为对照组。检测并比较各组血清 HE4、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(cystatin C, CysC)、尿素和肌酐水平,采用 Pearson 相关分析血清 HE4 水平与肾小球滤过率、CysC、肌酐的相关性。结果 CKD 1、2、3、4、5 期组血清 HE4 分别为 (83.14 ± 42.31) 、 (131.14 ± 69.17) 、 (219.33 ± 89.16) 、 (404.37 ± 166.60) 、 (781.31 ± 367.14) pmol/L,均高于对照组 $[(59.30 \pm 20.01)$ pmol/L] $(P < 0.05)$,且各组间两两比较差异均有统计学意义 $(P < 0.05)$;CKD 患者血清 HE4 水平与肾小球滤过率呈负相关 $(r = -0.698, P = 0.000)$,与 CysC、肌酐呈正相关 $(r = 0.846, P = 0.000; r = 0.849, P = 0.000)$;CKD1、2 期组患者血清 HE4、CysC 阳性率高于血清肌酐、尿素阳性率,血清 HE4 阳性率与 CysC 阳性率比较差异无统计学意义 $(P > 0.05)$;CysC 和 HE4 诊断 CKD 患者肾损伤的 AUC 分别为 0.891、0.981,高于肌酐(0.843) $(P < 0.05)$ 。结论 血清 HE4 可敏感、准确反映肾小球滤过功能。

关键词:肾损伤;人附睾分泌蛋白 4;肾小球滤过率;男性

Value of human epididymis protein 4 to the diagnosis of renal damage in male patients

HE Yan-guang*, QIU Yan, LIU Ran, ZHANG Jie, GUO Xiao-li, ZHANG Jian-guo

(* Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang Kidney Disease Hospital, Shijiazhuang 050061, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of human epididymis protein 4 (HE4) to the diagnosis of renal damage in male patients by analyzing the relationship between HE4 and the severity of renal damage. **Methods** Totally 178 patients with chronic kidney disease (CKD) in stage 1 to 5 were divided into stage 1 group ($n=39$), stage 2 group ($n=35$), stage 3 group ($n=31$), stage 4 group ($n=35$) and stage 5 group ($n=38$). Another 70 male healthy volunteers were as controls (control group). The levels of HE4, cystatin C (CysC), blood urea and serum creatinine (SCr) were detected and compared among groups. Pearson correlation analysis was adopted to analyze the correlation of HE4 level with estimated glomerular filtration rate (eGFR), CysC and SCr. **Results** The HE4 level was significantly higher in stage 1, 2, 3, 4 and 5 groups ((83.14 ± 42.31) , (131.14 ± 69.17) , (219.33 ± 89.16) , (404.37 ± 166.60) , (781.31 ± 367.14) pmol/L) respectively than that in control group ((59.30 ± 20.01) pmol/L) ($P < 0.05$), showing a significant difference between each two groups ($P < 0.05$). HE4 level was negatively correlated with eGFR ($r = -0.698, P = 0.000$), and was positively correlated with CysC ($r = 0.846, P = 0.000$) and SCr ($r = 0.849, P = 0.000$). The positive rates of HE4 and CysC were significantly higher than those of SCr and blood urea, and there was no significant difference in the positive rate between HE4 and CysC ($P > 0.05$) in stage 1 and 2 groups. AUC value of CysC for CKD was 0.891 and of HE4 was 0.981, significantly higher than that of SCr (0.843) ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum HE4 can sensitively and accurately reflect the glomerular filtration function.

Key words: Renal damage; human epididymis protein 4; glomerular filtration rate; male

慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)发病

率和病死率均较高,早期诊断对改善患者预后具有重要意义。血清人附睾分泌蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)是一种新近发现的肿瘤标志物,男性患者 HE4 水平可能与 CKD 病程相关^[1]。本研究分析

doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2016.01.028

基金项目:石家庄市科技支撑计划项目(131462273)。

通信作者:张建国, E-mail: hxsbyanjiuyuan@126.com。

血清 HE4 水平与男性 CKD 患者肾损伤程度的相关性,探讨 HE4 在男性 CKD 患者肾损伤诊断中的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 11 月—2015 年 3 月石家庄肾病医院诊治男性 CKD 患者 178 例,年龄 18~68 (41.2±12.4) 岁。排除标准:(1)CKD 并发急性肾功能衰竭者;(2)行血液透析治疗者;(3)肢体不全及肌肉萎缩等影响血清肌酐水平者;(4)应用多巴酚丁胺、羟苯磺酸钙等影响酶法测定肌酐水平者。选择 70 例体检健康男性为对照组,年龄 19~62 (40.4±12.1) 岁。2 组年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经石家庄肾病医院伦理委员会批准,研究对象及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 与分组 采用文献[2]的 CKD-EPI Creatinine-Cystatin C 2012 方程计算 eGFR。以 eGFR 值作为分组依据,其中 CKD 1 期组 (eGFR>90 mL/min) 39 例,CKD2 期组 (eGFR>60~90 mL/min) 35 例,CKD 3 期组 (eGFR>30~60 mL/min) 31 例,CKD 4 期组 (eGFR 15~30 mL/min) 35 例,CKD 5 期组 (eGFR<15 mL/min) 38 例。

1.2.2 血清指标检测 血清 HE4 水平测定采用电化学发光法,半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C, CysC) 测定采用颗粒增强免疫透射比浊法,尿素测定采用酶偶联速率法,肌酐测定采用肌氨酸氧化酶法。所有指标应用德国 Roche 公司生产的 Cobas8000 型全自动生化免疫模块化分析系统和原厂配套检测试剂进行检测。

1.3 观察指标 HE4 以 $\bar{x} \pm 1.96s$ 表示参考区间,HE4>98 pmol/L 为异常,CysC>1.03 mg/L、肌酐>104 $\mu\text{mol/L}$ 、尿素>8.2 mmol/L 为异常。比较各组血清 HE4 水平差异,分析血清 HE4 与 eGFR 的相关性,观察 1~5 期 CKD 患者血清 HE4、CysC 和尿素、肌酐阳性率,评价 HE4、CysC、尿素、肌酐在 CKD 患者肾损伤诊断中的价值。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 SNK- q 检验;计数资料采用 χ^2 检验;血清 HE4 水平与 eGFR、CysC、肌酐的相关性采用 Pearson 相关分析;采用 ROC 曲线评价 HE4、CysC 和肌酐在男性 CKD 患者肾损伤诊断中的价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 HE4 水平比较 对照组血清 HE4 水

平为 (59.30±20.01) pmol/L,CKD1、2、3、4、5 期组血清 HE4 分别为 (83.14±42.31)、(131.14±69.17)、(219.33±89.16)、(404.37±166.60)、(781.31±367.14) pmol/L,CKD 各期组血清 HE4 水平与对照组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$);随 CKD 病情加重血清 HE4 水平逐渐升高,CKD 各组两两比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 不同分期 CKD 患者血清 HE4、CysC、尿素、肌酐阳性率比较 CKD 1、2 期组血清 HE4 阳性率高于肌酐和尿素阳性率,差异有统计学意义 ($P<0.05$);CKD 3 期组血清 HE4 阳性率高于尿素阳性率,差异有统计学意义 ($P<0.05$);CKD 1~5 期组 HE4 阳性率与 CysC 阳性率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同分期 CKD 患者血清 HE4、CysC、尿素和肌酐阳性率比较

组别	例数	HE4		CysC		尿素		肌酐	
		阳性/例	阳性率/%	阳性/例	阳性率/%	阳性/例	阳性率/%	阳性/例	阳性率/%
CKD1 期	39	17	43.59 ^{ab}	17	43.59 ^{ab}	0	0	0	0
CKD2 期	35	25	71.43 ^{ab}	25	71.43 ^{ab}	11	31.43	10	28.57
CKD3 期	31	29	93.55 ^a	30	96.77	24	77.42	26	83.87
CKD4 期	35	35	100.00	35	100.00	35	100.00	35	100.00
CKD5 期	38	38	100.00	38	100.00	38	100.00	38	100.00

注:a 与同组尿素阳性率比较, $P<0.05$;b 与同组肌酐阳性率比较, $P<0.05$ 。

2.3 CKD 患者血清 HE4 水平与 eGFR、CysC、肌酐的相关性 血清 HE4 水平与 eGFR 呈负相关 ($r=-0.698, P=0.000$),与 CysC、肌酐呈正相关 ($r=0.846, P=0.000; r=0.849, P=0.000$)。

2.4 ROC 曲线评价 以 eGFR<90 mL/min 为诊断 CKD 患者肾损伤的依据,绘制 ROC 曲线,计算 HE4、CysC 和肌酐的 AUC 分别为 0.891、0.918、0.843, CysC 和 HE4 的 AUC 均高于肌酐 ($P<0.05$),见图 1。

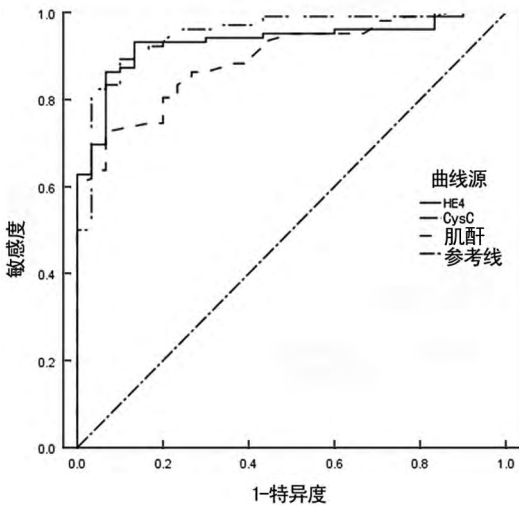


图 1 CysC、HE4 和肌酐诊断 CKD 肾损伤的 ROC 曲线图

3 讨论

CKD 发病率高,但早期诊断和防治率较低,已成为危害全人类健康的重大卫生问题之一。我国 18 岁以上成年人 CKD 患病率为 10.8%,但知晓率仅为 12.5%^[3]。

HE4 是新近发现的肿瘤标志物,临床主要用于卵巢癌的诊断、风险评估和预后监测^[4],较血清糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)有更高的敏感度和特异性^[5]。盆腔包块患者术前检测血清 HE4 和 CA125 水平,并计算卵巢癌风险预测模型风险值,有利于早期发现卵巢癌,并及时采取治疗措施^[6]。研究结果^[7]证实,肺癌患者血清 HE4 处于较高水平。除血清 HE4 与卵巢癌和肺癌关系的研究外,HE4 与肾功能的关系是目前国内外研究的热点。LeBleu 等^[8]研究结果显示,HE4 可抑制多种蛋白酶包括丝氨酸蛋白酶、基质金属蛋白酶的活性,抑制其降解 I 型胶原的能力,可能参与了肾脏纤维化进程。非卵巢癌的女性肾脏病患者血清 HE4 表达升高^[9-10]。但 HE4 与男性 CKD 患者肾损伤的关系尚未完全明确。

菊粉清除率和双血浆法^{99m}Tc-DTPA 血浆清除率被认为是测定肾小球滤过率的可靠方法,但菊粉和^{99m}Tc-DTPA 均为外源性物质,菊粉清除率测定步骤繁琐费时,双血浆法^{99m}Tc-DTPA 价格昂贵、具有放射性,不适合临床常规应用。肌酐是临床常用的反映肾小球滤过功能的指标,但检测结果受肌肉量、年龄、性别、种族、饮食等影响,评价肾小球滤过功能不敏感。内生肌酐清除率也是临床较常用评价肾小球滤过功能的指标,较肌酐灵敏可靠,但其影响因素较多,检测结果重复性差。血清 CysC 是近年来广泛应用的一种内源性肾小球滤过功能的评价指标,可更早反映肾小球滤过功能变化。研究结果^[1]显示,CKD 患者血清 HE4 水平与 CKD 分期及 eGFR、CysC 及肌酐水平有关。本研究结果显示,男性 CKD 患者血清 HE4 水平与 eGFR 呈负相关,与 CysC、肌酐呈正相关;血清 HE4 水平随 CKD 病情加重而逐渐增高;eGFR 轻度降低的 CKD 1 期和 CKD 2 期患者血清 HE4 阳性率高于尿素、肌酐阳性率,说明在 eGFR > 60 mL/min

时,血清 HE4 和 CysC 较尿素和肌酐更敏感,在早期 CKD 肾损伤的诊断上更具优势。CKD3 期患者 HE4、CysC 和肌酐阳性率比较差异无统计学意义;CKD4 期和 5 期患者各检测指标阳性率均为 100%,证实肌酐是一个反映肾小球滤过功能下降的不敏感标志物。

本研究结果显示,血清 HE4,早期诊断男性 CKD 患者肾损伤的效能高于尿素和肌酐,与 CysC 相当,是反映肾小球滤过功能的敏感指标。

参考文献

- [1] 贺艳光,仇燕,郭晓丽,等.慢性肾脏病患者血清人附睾分泌蛋白 4 与肾小球滤过率的相关性研究[J].山西医药杂志,2015,44(8):858-861.
- [2] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. N Engl J Med, 2012, 367(1):20-29.
- [3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.
- [4] Sandri MT, 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] 贾志凌,赵满仓,王莉,等.人附睾蛋白 4 在卵巢癌诊断中应用研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(2):153-154.
- [6] 王虹,孙丽莎.血清人附睾上皮分泌蛋白 4 和糖链抗原 125 评估盆腔包块患者卵巢癌风险的价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(9):935-936.
- [7] Wang X, Fan Y, Wang J, et al. Evaluating the expression and diagnostic value of human epididymis protein 4 (HE4) in small cell lung cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(7):6847-6853.
- [8] LeBleu VS, Teng Y, O'Connell JT, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis[J]. Nat Med, 2013, 19(2):227-231.
- [9] 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(Pt 4):377-380.
- [10] 贺艳光,仇燕,郭晓丽,等.人附睾分泌蛋白 4 和血清糖类抗原 125 与慢性肾脏病检测结果关系的研究[J].山西医药杂志, 2015, 44(5):526-528.

收稿日期:2015-07-28 修回日期:2015-10-15 本文编辑:徐小红