

· 综述 ·

# 人附睾分泌蛋白 4 在妇科疾病诊疗中的应用及干扰因素研究进展

韩骁<sup>1</sup>, 郝立姣<sup>1</sup>, 王秋曼<sup>1</sup>, 姚丽婷<sup>1</sup>, 赵焯<sup>2</sup>

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001;

2. 山西医科大学第一医院妇科, 山西 太原 030001

**摘要:** 人附睾分泌蛋白 4 (human epididymis protein-4, HE4) 是一种新型的卵巢癌肿瘤标志物, 该标志物广泛应用于妇科肿瘤如卵巢癌和子宫内膜癌的筛查、诊断及治疗检测, 盆腔包块的良恶性诊断及其他恶性肿瘤的鉴别诊断, 近年来在其他系统疾病中也检测到 HE4 的表达。本文主要对 HE4 在妇科疾病诊疗中的应用及其他疾病对 HE4 的干扰之研究进展进行综述。

**关键词:** 人附睾分泌蛋白 4; 妇科疾病; 卵巢癌; 子宫内膜癌; 肾功能损伤; 干扰因素

**中图分类号:** R 737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)07-1005-04

人附睾分泌蛋白 4 (human epididymis protein, HE4), 又名乳清酸性蛋白 WFDC2 (WAP four-disulfidecoredomains 2)<sup>[1]</sup>, 最早发现于附睾上皮组织, 其在附睾上皮高表达可能参与精子成熟, 这一功能可能与其蛋白酶抑制剂活性有关。后多位学者研究发现 HE4 是一种新型的卵巢癌肿瘤标志物, 其对于浆液型卵巢癌和子宫内膜样卵巢癌的诊断特异性及敏感性最高。目前 HE4 与其他肿瘤标志物如 CA125 等联合检测已被广泛应用于妇科肿瘤的筛查、诊断、疗效检测等方面。然而, 在临床应用过程中发现诸如合并慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 的妇科患者血 HE4 显著升高, 对妇科恶性肿瘤合并 CKD 患者的诊治工作造成干扰, 影响诊断及疗效的判定。此外部分消化系统、泌尿系统、呼吸系统恶性肿瘤患者血清 HE4 亦可升高。本文对 HE4 在妇科疾病诊疗中的应用及干扰因素的研究进展作一综述。

## 1 HE4 的发现及应用

1991 年, Kirchoff 等<sup>[2]</sup>学者从克隆 cDNA 的核苷酸序列中推导出一种成人附睾特有的蛋白氨基酸序列。Southern 印迹分析显示这一转录物源自一单拷贝基因, Northern 印迹和原位转录杂交定位 HE4 的 mRNA 主要存在于附睾管上皮细胞远端部分, 当时尚未能明确其功能。1999 年 Schummer 等<sup>[3]</sup>学者利用 cDNA 阵列的比较杂交发现 HE4 基因主要在一些卵巢癌中表达, 因此猜测其可能是卵巢癌的潜在肿瘤标志物。2003 年 Hellström 等<sup>[4]</sup>的研究结果表明基于 HE4 的酶联免疫吸附实验 (ELISA) 特异度和灵敏度与 CA125 测定的相仿。并且, HE4 测定可能具有优于 CA125 的优点, 因为其在患有非恶性疾病患者的血液标本中并不常见。因而判定 HE4 是卵巢癌的潜在有用生物标志物, HE4 可能优于 CA125, 在区分恶性卵巢癌患者和良性卵巢癌患者方面具有较高特异性。2015 年 Tian 等<sup>[5]</sup>的一项多中心 ( $n=9$ ) 研究中建立了具有不同恶

性状态的绝经前和绝经后中国女性人群 HE4 水平的参考区间。由于子宫和卵巢具有相同的胚胎起源, 且卵巢癌的一些病理亚型属于子宫内膜样癌。因此, 子宫内膜癌患者血清 HE4 水平的测定逐渐引起了广泛的关注。2011 年有学者进行免疫组化和 ELISA, 首次测定出子宫内膜癌组织和外周血中 HE4 的表达<sup>[6]</sup>。目前 HE4 在临床主要应用于妇科良恶性疾病的筛查与鉴别诊断, 以下将详细描述。

## 2 卵巢癌

卵巢癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 其发病率在女性恶性肿瘤中排名第三, 然而因其发现时大多处于晚期, 预后差且复发率高, 死亡率居首位, 早期诊断是影响卵巢癌患者预后的关键因素<sup>[7]</sup>。卵巢组织成分非常复杂, 是全身各脏器原发肿瘤类型最多的器官, 不同卵巢肿瘤的组织学结构、生物学行为等存在较大差异, 卵巢肿瘤类型繁多且有良性、恶性、交界性之分。早期卵巢恶性肿瘤体积较小, 常无明显症状, 首发症状可表现为腹胀、腹部肿块、腹水等, 亦可表现为恶性肿瘤向周围组织浸润导致压迫引起的相关症状及局部淋巴结肿大等。病理学是卵巢肿瘤的诊断标准。目前常用的筛查、诊断及术前评估手段有: 以盆腔 B 超为主的影像学检查、以 CA125 和 HE4 为主要检测对象的肿瘤标志物检查及腹腔镜检查和细胞学检查。

作为一种新的肿瘤标志物, HE4 在卵巢癌组织和患者血清中都高度表达, 临床上已应用于卵巢癌的早期筛查、鉴别诊断、疗效检测、预后评估等方面, 与 CA125 相比, 其敏感性和特异性更高, 是一个相当有前景的卵巢癌标志物。CA125 与 HE4 联合检测诊断卵巢癌的敏感性明显提高, 假阳性率降低, 增加了卵巢癌诊断的准确性。

HE4 具有明显的组织学特异性, 在卵巢上皮性癌尤其是浆液性和子宫内膜样卵巢癌中阳性率最高, 透明细胞癌和黏

液性卵巢癌中阳性率较低<sup>[8]</sup>。更有意义的是多项研究表明 HE4 对早期卵巢癌的敏感度高于 CA125,且对盆腔良性包块的鉴别能力也高于 CA125。HE4 的高特异度可以鉴别卵巢癌与良性盆腔包块如子宫内膜异位囊肿和良性卵巢肿瘤,这点对提高传统的卵巢癌筛查方法的准确性具有较大意义。

Moore 等<sup>[9]</sup>用 HE4 联合 CA125 检测盆腔包块中的卵巢癌,发现 98% 特异度时敏感度能达到 71.6%,高于单用 CA125。根据这一结果,作者提出一项新的卵巢恶性风险算法 ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm),用以预测盆腔包块的卵巢癌风险,即根据 HE4 和 CA125 的血清值建立逻辑回归模型:绝经前预测指数(PI) =  $-12.0 + 2.38 \times \ln(\text{HE4}) + 0.0626 \times \ln(\text{CA125})$ ,绝经后预测指数(PI) =  $8.09 + 1.04 \times \ln(\text{HE4}) + 0.732 \times \ln(\text{CA125})$ ,预测风险概率(PP) =  $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})]$ 。其中 HE4 血清值对数的系数都远大于 CA125,尤其是对于绝经前女性。

此外,HE4 可能还具有治疗监测和预测复发的价值。一项初步研究( $n = 27$ )显示 HE4 水平术后下降,最早在临床复发前 30 周已有升高,与卵巢癌患者的病情发展变化具有良好的依从性<sup>[10]</sup>。Angioli 等<sup>[11]</sup>发表的一项研究检测了上皮性卵巢癌患者一线化疗和 6 个月的随访期间血液 CA125 和 HE4 的水平,结果表明一线化疗期间的 HE4 值可以预测上皮性卵巢癌患者的化疗反应。

Moore 等<sup>[12]</sup>学者分析了来自 1 101 名健康女性和 67 名孕妇的血清样本。结果提示,随着年龄的增长,40 岁以上的 HE4 浓度显著升高。因而建议,在确定 HE4 的正常上限时应该考虑年龄因素。2015 年,Tian 等<sup>[5]</sup>学者的一项大样本多中心研究招募了 618 名健康女性、767 名非恶性疾病患者和 951 名恶性肿瘤患者(均为中国女性),使用电化学发光免疫测定法测量所有患者的血清 HE4 水平,使用单变量和多变量分析评估年龄,更年期,恶性状态和其他特征对 HE4 水平的影响。建立了具有不同恶性状态的绝经前和绝经后中国人群的 HE4 水平参考区间:在绝经前期,健康、良性和恶性人群的 HE4 水平参考范围分别为 29.30 ~ 68.79、28.12 ~ 1284.83 和 34.75 ~ 981.91 pmol/L。在绝经后阶段,对应的参考范围是 35.96 ~ 114.43、39.11 ~ 2208.70 和 39.40 ~ 1678.13 pmol/L。

### 3 子宫内膜癌

子宫内膜癌(endometrial carcinoma)是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,为女性生殖道三大恶性肿瘤之一,占女性生殖道恶性肿瘤 20% ~ 30%<sup>[13]</sup>。目前认为可能有两种发病机制:I 型为雌激素依赖型,可能继发于无孕激素拮抗的雌激素长期作用导致的子宫内膜增生症,占子宫内膜癌的大多数,均为内膜样癌,预后好;II 型为非雌激素依赖型,可能与基因突变有关,病理形态属少见类型,预后不良。临床多以阴道异常出血(绝经后阴道出血为常见)、阴道异常排液、下腹痛等为首发症状,诊断性刮宫获得子宫内膜进行病理组织学检查为最常用最有价值的确诊依据。MRI 等影像学检查及血清 CA125 可协助判断病变范围,有子宫外肿瘤播散者血清 CA125 值可升高。约有 70% 的患者在早期通过分次刮除术被

诊断出来,其余 30% 的高危因素患者因无明显先发症状在晚期才被诊断。因此,提高早期诊断率不仅是改善预后的重要途径,也是提高子宫内膜癌患者总体生存率的关键。到目前为止,尚未鉴定出具有高灵敏度和特异性的血清肿瘤标志物。

Li 等<sup>[14]</sup>的一项研究基于足够的样本量检测了 HE4 在子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生和正常子宫内膜组织中的表达,探讨 HE4 表达与子宫内膜癌的组织学类型、分期、分化及预后的关系,结果显示:子宫内膜癌组及中、重度不典型增生组 HE4 表达阳性率明显高于轻度不典型增生组和正常子宫内膜组,HE4 表达强度随着恶性程度的增加而增加。随着临床分期的增加 HE4 表达亦呈上升趋势,而且 HE4 的表达可能与受影响子宫肌层的浸润深度密切相关,低分化组 HE4 表达显著高于高分化组。此外,HE4 与病理亚型和雌激素敏感性无关,因此不能预测子宫内膜癌的组织学亚型。另有学者认为血清 HE4 浓度 > 70 pmol/L 是子宫内膜癌的定量指标,因为该值显示出最佳的敏感性,特异性和阳性预测值<sup>[15]</sup>。

### 4 其他恶性肿瘤

HE4 在卵巢癌以外的一些恶性肿瘤中也有部分表达,按照敏感率依次为腮腺癌、肺腺癌和胰腺癌,乳腺癌和肾癌低表达,膀胱、胃肠和肝癌不表达<sup>[16]</sup>。HE4 对这些恶性肿瘤的诊断价值目前少有报道。有文献报道,HE4 对肺癌诊断的敏感度为 88.6%,特异度为 90.0%,有望用于提高肺癌的诊断率,具有较高的临床诊断价值<sup>[17]</sup>。HE4 可能是胰腺癌的一个潜在治疗靶点。通过调节细胞周期相关基因的表达 HE4 可能促进胰腺癌细胞增殖。细胞外的外源性 HE4 也可发挥与细胞内 HE4 相似的功能,加速胰腺癌的增殖,但外源性 HE4 如何将细胞增殖信号传递到细胞内有待进一步研究<sup>[18]</sup>。HE4、CA153 联合检测阳性率与乳腺癌患者肿瘤大小、淋巴结状态及癌症临床分期有一定相关性,三阴性乳腺癌患者 HE4、CA153 联合检测阳性率明显高于非三阴性患者。因此两种肿瘤标志物联合检测可以作为临床诊断乳腺癌的指标,对三阴性乳腺癌具有较高诊断价值<sup>[19]</sup>。与良性泌尿系统疾病患者和健康对照组相比,泌尿系统移行细胞癌(TCC)患者 HE4 水平明显升高<sup>[20]</sup>。术前和术后患者 HE4 水平差异有统计学意义,HE4 可能是泌尿系统早期诊断 TCC 的筛查工具,可能成为泌尿系统 TCC 的预后指标。

### 5 HE4 在其他疾病的临床应用

在临床工作中有时会遇到患者血清 HE4 水平异常升高的现象,比较常见的是合并有肾功能损伤的妇科疾病患者。2015 年,Lv 等<sup>[21]</sup>发表的一项研究通过化学发光检测血清 HE4 和 CA125 浓度,对临床或病理证实的妇科疾病进行分组和回顾性分析,其中包括 50 例妇科良性疾病,35 例非黏液性上皮性卵巢癌,36 例子宫内膜腺癌,15 例妇科良性疾病合并慢性肾功能不全患者,15 例无慢性肾功能不全的妇科疾病病例,30 例正常对照。结果表明慢性肾功能不全患者血清 HE4 浓度较高,其中位数高于卵巢癌和子宫内膜癌组。建议应在慢性肾功能不全患者的妇科良恶性肿瘤鉴别诊断中加以区分,以免

误诊。Wan 等<sup>[22]</sup>在不同阶段的 CKD(不包括妇科癌症)和 173 名健康受试者的 427 名患者中,通过化学发光微粒免疫测定法测试血清 HE4 浓度,对 427 名受试者中的 259 名进行肾活检。总结发现:CKD 患者血清 HE4 水平高于健康受试者,其高水平与 CKD 的疾病严重程度相关。肾纤维化程度较重的患者 HE4 水平较高,相关性分析显示 HE4 与肾纤维化程度之间存在显著相关性。HE4 可作为 CKD 患者肾纤维化的预测因子,其敏感性高于血清肌酐。

肾纤维化是肾脏的瘢痕化和慢性病理重塑,几乎是所有进行性肾脏疾病组织学表现的共同终点。大多数慢性肾损伤,无论病因如何,都会导致肾纤维化。其中正常组织结构逐渐被 I 型胶原和其他细胞外基质(ECM)蛋白取代。许多学者的研究表明肌成纤维细胞在瘢痕形成、I 型胶原的产生和肾纤维化的发病机制中可能起作用。

既往的研究提示 HE4 基因可能编码一种的丝氨酸蛋白酶抑制剂,可在人和小鼠纤维化肾脏中上调,在肾纤维化患者的血清中升高。HE4 抑制多种蛋白酶的活性,包括丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶,并特异性地抑制它们降解 I 型胶原的能力。LeBleu 等<sup>[23]</sup>使用遗传小鼠模型追踪和分离肌成纤维细胞,进行基因表达谱分析,然后进行生物学验证,以确定 HE4 是纤维化相关肌组织中上调最多的基因。他们的研究表明 HE4 是肾纤维化的潜在生物标志物和新的治疗靶点。

另一项研究纳入了 209 名系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者,75 名无 SLE 肾功能不全患者和 32 名健康受试者,通过 ELISA 测定分析 HE4 浓度<sup>[24]</sup>。结果表明:SLE 患者血清 HE4 水平显著高于健康对照组( $P < 0.001$ ),尤其是狼疮性肾炎(LN)和 CKD 患者。没有 SLE 的肾功能不全患者也高于健康对照组( $P < 0.001$ ),而这些患者与患有 CKD 的 SLE 患者之间无显著差异( $P = 0.73$ )。多变量分析显示,在控制混杂因素后,HE4 和 LN 或 CKD 增加之间存在显著相关性。因而,血清 HE4 水平升高与 SLE 患者 LN 或 CKD 的发展密切相关,它或许可以作为诊断 LN 和 CKD 的新型生物标志物。

Chovanec 等<sup>[25]</sup>学者的一项研究提到与 CA125 不同,HE4 由于其小分子尺寸而通过肾小球滤过从体循环中清除。因此,在肾小球功能受损的个体中,HE4 的敏感性受到质疑,CKD 患者的假阳性水平在 500 ~ 1 000 pmol/L 范围内。子宫内膜癌患者血清 HE4 的升高与卵巢癌患者相比常常是微妙的,因此在解释 HE4 水平时需要考虑肾功能的降低。在非癌症个体中,随着肾小球滤过的减少,血清 HE4 水平呈对数线性增加。因而他们设计了一套公式以排除肾小球滤过率对血清 HE4 水平的影响,计算如下:  $HE4_{ren} = \exp[\ln(HE4) + 2.182 \times (eGFR - 90) \times 10^{-2}]$ 。血清 HE4、HE4<sub>ren</sub> 与年龄无关。这项多中心国际研究的目的是评估子宫内膜癌患者术前循环生物标志物 CA125、HE4 和 HE4<sub>ren</sub>(根据肾小球滤过率调整的 HE4 水平),以及子宫内膜癌患者子宫肌层浸润深度预测模型中的组织学分级和年龄。这套计算公式或许可以应用于妇科肿瘤合并慢性肾脏病患者的 HE4 检测。

Piek 等<sup>[26]</sup>学者测量了慢性心力衰竭(chronic heart fail-

ure)患者的 HE4 水平,并将其与心力衰竭(HF)严重程度、肾功能和 HF 生物标志物相关联,并确定其预测值。与对照组相比,CHF 中 HE4 水平较高,并且随着心功能分级的增加而升高。HE4 水平与 HF 风险因素相关,包括年龄,性别,糖尿病,吸烟和 B 型利钠肽(NT-proBNP)的 N-末端激素原。HE4 显示出与肾功能和 HF 纤维化生物标志物的强烈关联。并且独立于肌酐、NT-proBNP、半乳糖凝集素-3,高敏感肌钙蛋白 T 和吸烟等因素,HE4 水平可预测死亡和 HF 再住院率。

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)疾病是白种人中最常见的致死性常染色体隐性遗传病(亚洲人中罕见)<sup>[27]</sup>。是由于大量黏液阻塞全身外分泌腺导致慢性阻塞性疾病和胰腺功能不全。囊性纤维化临床主要表现为慢性咳嗽、大量黏痰、长期慢性腹泻、吸收不良综合征、生长发育迟缓等。有文献报道过在来自患有 CF 的患者的肺活组织检查样品中 HE4 的表达增加。Nagy 等<sup>[28]</sup>学者招募了 77 名 CF 患儿和 5 名成人 CF 患者。分析了 94 名患有非 CF 肺病的个体和 117 名没有肺部疾病的正常对照受试者,通过使用免疫测定法测量血清 HE4 水平。与对照组相比,CF 患儿的中位血清 HE4 水平显著升高。该观察结果在 CF 的成人患者中复制。相反,在严重支气管炎,哮喘,肺炎和支气管扩张的病例中发现异常但较低的 HE4 浓度。在 CF 患者中,HE4 的浓度与总体疾病严重程度和 C 反应蛋白浓度呈正相关,而 HE4 与肺活量第 1 秒用力呼气容积(FEV1)值之间存在显著反比关系。HE4 血清水平与 CF 的总体严重程度和肺功能障碍程度正相关。因此,HE4 可以用作新的炎性生物标志物,并且还可以作为 CF 肺病的治疗功效的量度。

## 6 结 语

综上所述,HE4 目前在临床上主要应用于妇科肿瘤的筛查、诊断、鉴别诊断以及预后评估及随访等方面,在包括卵巢癌、子宫内膜癌、性质不明的盆腔包块等疾病的诊疗方面有很高的特异性和敏感性。目前的研究表明,包括肾功能损伤、其他恶性肿瘤、慢性心力衰竭、囊性纤维化等疾病以及患者的年龄、绝经与否等情况都会引起血清 HE4 水平的波动,对妇科疾病的诊疗造成影响,在临床工作中应加以鉴别,以免误诊甚至延误病情。未来 HE4 有可能成为更多疾病病情变化的参考指标,有待进一步深入的研究。

## 参考文献

- [1] Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms [J]. *Oncogene*, 2002, 21(17): 2768 - 2773.
- [2] 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.
- [3] Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, 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.

- [4] Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13):3695-3700.
- [5] Tian YP, Wang CX, Cheng LM, et al. Determination of reference intervals of serum levels of human epididymis protein 4 (HE4) in Chinese women[J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8:72.
- [6] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(9):1418-1425.
- [7] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7):739-749.
- [8] Drapkin R, vonHorsten HH, Lin YF, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6):2162-2169.
- [9] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1):40-46.
- [10] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3):374-382.
- [11] Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, et al. Can HE4 predict platinum response during first-line chemotherapy in ovarian cancer? [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):7009-7015.
- [12] Moore RG, Miller MC, Eklund EE, et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(4):349.e1-e7.
- [13] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(8):880-886.
- [14] Li X, Gao YP, Tan MZ, et al. Expression of HE4 in endometrial cancer and its clinical significance [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:437468.
- [15] 王杏芹, 马潇潇, 蒋凤军, 等. HE4 检测对子宫内膜癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(3):329-332.
- [16] 唐雨曦, 罗晨辉, 王瑛, 等. 人附睾蛋白 4 (HE4) 在恶性肿瘤中的表达与临床进展[J]. *肿瘤药学*, 2015, 5(2):87-91.
- [17] 李婷娜, 董振芳, 鞠瑛, 等. 人附睾蛋白 4 在肺癌中的临床应用诊断价值探讨[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(4):252-255.
- [18] 卢勤声. HE4 和 Syncytin-1 在子宫内膜癌和胰腺癌中的表达及其功能研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2016.
- [19] 赵惠柳, 罗元, 黄蕾, 等. 人附睾分泌蛋白 4 联合糖类抗原 153 在乳腺癌诊断中的临床意义及价值分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(15):2275-2277.
- [20] Zhu X, Ma LL, Tian Y. Human epididymis protein 4 is a biomarker for transitional cell carcinoma in the urinary system[J]. *J Clin Lab Anal*, 2009, 23(6):357-361.
- [21] Lv YW, Yang L, Zhang M, et al. Increased human epididymis protein 4 in benign gynecological diseases complicated with chronic renal insufficiency patients[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1):2156-2161.
- [22] Wan JX, Wang YH, Cai GR, 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.
- [23] LeBleu VS, Teng YQ, 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.
- [24] Yang ZX, Zhang ZY, Qin BD, et al. Human epididymis protein 4: A novel biomarker for lupus nephritis and chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus [J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6):897-904.
- [25] Chovanec J, Selingerova I, Greplova K, et al. Adjustment of serum HE4 to reduced glomerular filtration and its use in biomarker-based prediction of deep myometrial invasion in endometrial cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64):108213-108222.
- [26] Piek A, Meijers WC, Schroten NF, et al. HE4 serum levels are associated with heart failure severity in patients with chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(1):12-19.
- [27] 于宁, 李汉忠, 李宏军. 囊性纤维化病相关基因突变及其检测的研究进展[J]. *中国男科学杂志*, 2007, 21(4):51-53.
- [28] Nagy BJr, Nagy B, Fila L, et al. Human epididymis protein 4: A novel serum inflammatory biomarker in cystic fibrosis[J]. *Chest*, 2016, 150(3):661-672.

收稿日期:2018-12-08 编辑:王国品