

人附睾蛋白 4 在心肾疾病中的研究进展

刘志斌¹ 唐毅^{1,2} 胡政琪¹ 刘天承¹ 彭建强^{1,2} 何晋^{1,2}

(1. 湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院心血管内科, 湖南 长沙 410005; 2. 湖南省心力衰竭临床医学研究中心, 湖南 长沙 410005)

【摘要】 人附睾蛋白 4 (HE4) 为具有 2 个乳清酸性蛋白四二硫化物核心结构域、124 个氨基酸的多肽, 是一种乳清酸性蛋白, 属于蛋白酶抑制剂家族中的一种。HE4 目前广泛应用于妇科相关疾病的诊断及预后评估, 近年来研究显示 HE4 在心血管及肾脏疾病患者中呈现较高水平表达, 尤其是在心力衰竭、急性冠脉综合征和心肌病等心血管疾病及慢性肾脏病等肾脏疾病中扮演着重要角色。现对 HE4 在心血管及肾脏疾病中的研究现状做一综述。

【关键词】 人附睾蛋白 4; 心力衰竭; 急性冠脉综合征; 心肌病; 慢性肾脏病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.012

Human Epididymis Protein 4 in Cardiovascular and Renal Diseases

LIU Zhibin¹, TANG Yi^{1,2}, HU Zhengqi¹, LIU Tiancheng¹, PENG Jianqiang^{1,2}, HE Jin^{1,2}

(1. Department of Cardiology, Hunan Provincial People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, Hunan, China; 2. Clinical Medicine Research Center of Heart Failure of Hunan Province, Changsha 410005, Hunan, China)

【Abstract】 Human epididymis protein 4 (HE4) is a peptide with 2 whey acidic protein four-disulfidecore domains, consisting of 124 amino acids. It is a whey acidic protein and belongs to the family of protease inhibitors. HE4 is currently widely used in the diagnosis and prognosis assessment of gynecological diseases. In recent years, studies have shown that HE4 exhibits high levels of expression in patients with cardiovascular and renal diseases, especially playing an important role in cardiovascular diseases such as heart failure, acute coronary syndrome, cardiomyopathy, as well as chronic kidney disease. This article provides an overview of the current research status of HE4 in cardiovascular and renal diseases.

【Keywords】 Human epididymis protein 4; Heart failure; Acute coronary syndrome; Cardiomyopathy; Chronic kidney disease

人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 于 1991 年由 Kirchhoff 等^[1]首次在人类附睾远端上皮细胞中发现。HE4 为具有 2 个乳清酸性蛋白结构域、124 个氨基酸的多肽, 属于蛋白酶抑制剂家族中的一种^[2]。在正常组织中, HE4 广泛表达于气管、唾液腺、肺组织、乳腺上皮细胞、肾脏远曲小管、甲状腺、结肠黏膜、垂体等; 在肿瘤中, HE4 高表达见于卵巢浆液性癌、子宫内膜癌、肺癌和间皮瘤等^[3]。目前 HE4 被证实先天免疫防御和肿瘤发生过程中发挥着重要作用。Bingle 等^[4]通过对比发现分泌性白细胞蛋白酶抑制因子、弹性蛋白、HE4 都具有抵抗微生物、参与免疫防御的功能。1999 年, Schummer 等^[5]从 21 500 份卵巢癌样本中探索异常表达的基因, 首次发现 HE4 在卵巢癌患者中高表达, 随后多项研究^[6-7]证实 HE4 与卵

巢癌发生有关; 2008 年 Moore 等^[8]首次提出 ROMA 模型, 通过计算 HE4 和糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 的联合指数, 用于预测绝经前后女性罹患卵巢癌的可能性, 并于 2011 年通过了美国食品药品监督管理局的批准^[9], 目前 HE4 已广泛用于临床卵巢癌风险评估。

随着对 HE4 的研究不断深入, 发现 HE4 是一种泛丝氨酸蛋白酶抑制剂, 可通过抑制肾脏纤维化中 I 型胶原蛋白来促进肾脏纤维化^[10]。Yamamoto 等^[11]还发现 HEK293T 细胞衍生的 HE4 使心脏成纤维细胞中纤维化相关基因和蛋白质的表达增强, 并伴有细胞外信号调节激酶的激活, 从而参与心肌纤维化, 为 HE4 在心血管及肾脏疾病中的相关研究提供了一定的理论基础。现对 HE4 在心血管及肾脏疾病中的相

基金项目: 湖南省卫生健康委科研项目计划项目 (202103012371); 仁术基金重点培育项目 (RS2022A12); 湖南省科技创新重点工程 (2020SK1013)

通信作者: 何晋, E-mail: 394929734@qq.com

关研究做一综述,以期临床诊疗心血管及肾脏疾病带来新思路。

1 HE4 与心血管疾病

1.1 心力衰竭

de Boer 等^[12] 2013 年首次在 567 例急性心力衰竭患者中发现 HE4 水平与心力衰竭的严重程度和预后密切相关,患者纽约心功能分级越高其 HE4 水平就越高,HE4 联合脑钠肽和人生长分化因子 15 共同检测可进一步提高对急性心力衰竭患者的预后预测价值,并提出 HE4 为急性心力衰竭独立的预后生物标志物。本研究团队^[13]曾在 130 例急性心力衰竭合并慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者中得出类似的结论,表明 HE4 可以作为急性心力衰竭诊断工具并为患者制定个体化治疗决策提供帮助。

Piek 等^[14]在 101 例慢性心力衰竭患者中发现 HE4 水平与心力衰竭危险因素相关,包括年龄、性别、高血压、糖尿病;重要的是,根据纽约心功能分级和 N 末端脑钠肽前体水平升高,观察到 HE4 与心力衰竭严重程度密切相关,并与半乳糖凝集素-3、成纤维细胞生长因子 23 和高敏肌钙蛋白等心力衰竭相关生物标志物有很强的相关性,其中与半乳糖凝集素-3 相关性最强,半乳糖凝集素-3 已被证实与心肌纤维化密切相关,提示 HE4 可能与心肌纤维化过程有关。

本研究团队^[15]曾发现特发性肺动脉高压合并右心衰竭患者的 HE4 水平高于健康对照组,并且其水平随着心功能的恶化而升高。此外,HE4 与右心房压和内皮素-1 呈显著的正相关,右心房压与内皮素-1 水平可以反映特发性肺动脉高压患者的临床恶化情况。研究表明,HE4 是特发性肺动脉高压患者临床恶化的独立预后因素,血清 HE4 水平显著升高可能表明预后不良,对 HE4 水平高的患者进行早期强化靶向治疗可能会改善其临床结果。随后本研究团队^[16]又通过构建右心室纤维化模型和心肌成纤维细胞纤维化模型,研究 miR-325-3p 和 HE4 对肺动脉高压大鼠右心室纤维化的影响,结果表明 HE4 与 miR-325-3p 的表达呈负相关,miR-325-3p 可以通过靶向 HE4 调节 PI3K-Akt 信号通路来减轻肺动脉高压大鼠的右心室纤维化,揭示 HE4 可能是改善心肌纤维化的治疗靶点。

Liu 等^[17]发现血清 HE4 水平还能反映不同类型急性心力衰竭患者对茶碱类药物治疗的反应性,利用血清 HE4、肿瘤坏死因子- α 受体 1、生长刺激表达基因 2 蛋白和总胆固醇水平对急性心力衰竭患者进行血清评分,肿瘤坏死因子- α 受体 1 ≥ 4.00 ng/mL、生长刺激表达基因 2 蛋白 ≥ 5.77 ng/mL、HE4 ≥ 26.92 ng/mL、总胆固醇 ≤ 3.93 mmol/L,各得 1 分,反之不得分;血清

分数为 4 分的患者对抗心力衰竭药物罗格茶碱反应性好,患者预后较好,1~3 分的患者该药物对其预后无影响,而 0 分患者则提示罗格茶碱不利于此类心力衰竭患者的治疗与预后。

1.2 急性冠脉综合征

Kilci 等^[18]在 94 例初次接受经皮冠状动脉介入治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中发现,心肌梗死后发生心力衰竭或左心室收缩功能障碍患者的 HE4 水平升高,且心肌梗死后 HE4 水平与左室射血分数呈负相关,HE4 可以作为初次接受经皮冠状动脉介入治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者低左室射血分数的预测标志。并提出以 HE4 作为治疗靶点减少心肌纤维化和心室重塑的治疗方法可能是未来减少心肌梗死后发生心力衰竭及左室收缩功能下降的有效方法^[18]。

Yan 等^[19]发现 HE4 对急性冠脉综合征女性患者 12 个月内新发心力衰竭同样具有良好的预测能力,急性冠脉综合征后心力衰竭的发生率与入院时血清 HE4 水平有很强相关性,血清 HE4 浓度 > 69.3 pmol/L 提示高心力衰竭风险,并且低血清 HE4 水平在所有急性冠脉综合征三个亚组(不稳定型心绞痛、急性 ST 段抬高型心肌梗死、急性非 ST 段抬高型心肌梗死)中均显示预后良好,提示 HE4 与心力衰竭的发生之间存在密切关系,这可能有助于确定心力衰竭高危患者^[19]。

1.3 心肌病及心脏瓣膜病

为了进一步探索 HE4 参与心肌纤维化的病理生理机制,Yamamoto 等^[11]测定了 87 例扩张型心肌病患者的 HE4 水平,血清 HE4 水平与扩张型心肌病患者的疾病严重程度和心脏间质纤维化程度直接相关。该研究^[11]还表明,HE4 可以作为左心室逆重塑程度的重要预测因子,并反映正在进行的而非过去的纤维化,低 HE4 组的左心室舒张末期直径随着时间的推移而减小,并发现 HEK293T 细胞衍生的 HE4 增强了心脏成纤维细胞中纤维化相关基因和蛋白的表达,并伴有细胞外信号调节激酶的激活。这提示 HE4 可能是检测扩张型心肌病患者持续心肌纤维化的有用生物标志物,HE4 作为正在进行的心肌纤维化的生物标志物和扩张型心肌病患者的新治疗靶点具有巨大的潜力^[11]。本研究团队^[20]曾在 96 例缺血性心肌病患者中发现,HE4 水平随着纽约心功能分级的增高而升高,并且与 N 末端脑钠肽前体水平呈正相关,在对年龄和性别进行调整后,HE4 > 100.2 pmol/L 的患者发生心力衰竭事件的风险高于 HE4 ≤ 100.2 pmol/L 的患者,提示 HE4 是缺血性心肌病患者心血管死亡和心力衰竭再住院的独立预测因子,进一步提示 HE4 参与

心肌纤维化。

左心室纤维化同样是严重主动脉狭窄的重要特征, Ogata 等^[21]测量了 55 例患有严重主动脉狭窄患者行外科主动脉瓣置换术或经导管主动脉瓣植入术之前的血清 HE4 水平, 研究显示血清 HE4 水平与计算机断层扫描-细胞外体积值呈正相关, 较高水平的血清 HE4 可以预测手术干预后的残余的左心室肥厚, 术前高水平的血清 HE4 与术后心血管事件和心力衰竭再住院的风险显著相关, 有助于对患者预后的早期预测并进行相应的治疗干预。

2 HE4 与肾脏疾病

2.1 原发性肾病

Luo 等^[22]在 89 例 IgA 肾病患者中发现 IgA 肾病可能导致肾脏的上皮细胞和成纤维细胞中 HE4 激活和上调, 使其在组织中分泌和积累, 或释放到外周循环中。研究^[22]发现 IgA 肾病患者患者的血清 HE4 水平显著升高, 并观察到更高的肾小球硬化率和更低的估算肾小球滤过率水平。MEST-C 评分作为评估肾脏受损严重程度的指标, MEST-C 评分越高的 IgA 肾病患者患者的血清 HE4 水平越高, 表明 HE4 可能作为一种生物标志物反映 IgA 肾病患者患者的肾脏损伤和纤维化程度^[22]。

2.2 继发性肾病

随着放射对比剂的广泛使用, 对比剂诱导的急性肾损伤成为接受经皮冠状动脉介入治疗的患者常见的医源性损伤。Huang 等^[23]探讨了达格列净在对比剂诱导的急性肾损伤患者中的治疗作用和机制, 研究发现达格列净可以降低循环中 HE4 的表达, 并通过抑制肾近端小管细胞中的 HIF-1 α /HE4/NF- κ B 途径来减轻细胞凋亡等病理变化, 并具有一定的保护作用, 为对比剂诱导的急性肾损伤的治疗提供了一种新的策略。

Yang 等^[24]在 209 例系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者中首次揭示其血清 HE4 水平显著升高, 血清 HE4 的升高与 SLE 患者狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 或 CKD 的发展独立相关。在临床实践中, 使用不同的 HE4 临界值可以很好地区分患有 LN 和 CKD 的 SLE 患者, 证实了 HE4 作为 SLE 中 LN 和 CKD 的早期诊断生物标志物的重要作用。Ren 等^[25]及 Li 等^[26]在各自的研究中得出类似结论。随后 Li 等^[27]探讨 HE4 对 LN 小鼠肾脏纤维化的调节作用及其机制, HE4 在患有 LN 小鼠中高度表达, 下调 HE4 可以改善 LN 小鼠的肾脏纤维化并抑制炎症反应, 这可能在抑制基质金属蛋白酶-9 和促进丝氨酸蛋白酶表达方面发挥作用, 提示 HE4 可能作为未来 LN 肾脏纤维化的治疗靶点。

Zhang 等^[28]招募了 236 例糖尿病患者。通过 ARCHITECT i2000 检测血清 HE4, 发现糖尿病患者血清 HE4 水平升高, 尤其是糖尿病肾病患者; 更重要的是, 血清 HE4 水平升高与 2 型糖尿病患者肾功能下降和糖尿病肾病风险增加有关, 血清 HE4 水平每升高 10 倍可能会使 2 型糖尿病患者患糖尿病肾病的风险增加 57.7 倍, 提示 HE4 可作为 2 型糖尿病患者糖尿病肾病诊断的新型生物标志物。

2.3 CKD

2013 年 LeBleu 等^[10]首次鉴定 HE4 为肾脏纤维化的介质, 表明 HE4 基因编码一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 该抑制剂在小鼠纤维化肾脏中上调, 在肾脏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, 并特异性抑制其降解 I 型胶原蛋白的能力。揭示了两种新的丝氨酸蛋白酶 Prss35 和 Prss23 作为 HE4 靶点, 与肾脏纤维化具有功能相关性, 提出 HE4 可能是肾脏纤维化的潜在生物标志物和新的治疗靶点^[10]。

Nagy 等^[29]在 113 例患有不同阶段 CKD 且无卵巢和肺部癌症的女性患者中, 分别使用化学发光微粒免疫测定法和电化学发光免疫测定法测定 HE4 水平, 通过估算肾小球滤过率评估肾功能, 与临床对照组相比, 估算肾小球滤过率值不同程度降低的患者的 HE4 水平显著升高, 即使在 CKD 的早期阶段, 患者的 HE4 水平亦显著升高, 有助于早期发现肾功能受损的患者。随后 Wan 等^[30]对 427 例不同阶段 (不包括妇科癌症) CKD 患者和 173 例健康人血清 HE4 浓度进行检测, 并对 259 例受试者进行了肾活检, 在这项研究中, 发现血清 HE4 水平在晚期 CKD 阶段明显升高, 这表明 HE4 可以成为预测 CKD 严重程度的新型生物标志物, 并证明血清 HE4 水平与 CKD 患者的肾脏纤维化程度呈显著正相关。Huang 等^[31]的一项回顾性研究得出了类似的结论, 提示 HE4 可以成为预测 CKD 严重程度的生物标志物。

2.4 肾移植后并发症

在 103 例肾移植患者中发现, 肾功能下降和肾脏纤维化的肾移植受者血清 HE4 浓度增加, 发现血清 HE4 浓度可以作为评估肾移植受者肾功能的生物标志物, 通过肾活检证实肾移植受者血清 HE4 浓度升高与肾脏纤维化之间的显著相关性, 还发现在肾活检中血清 HE4 含量与 HE4 组织表达浓度显著相关, 并提出 HE4 具有良好区分肾脏纤维化和同种异体移植患者的能力^[32]。

Tajima 等^[33]在 87 例接受了肾移植的成年患者中发现, 当与尿液轻链 3 或肝型脂肪酸结合蛋白联合使

用时,尿液 HE4 将是一种更特异地检测亚临床急性移植排斥反应的生物标志物,而基于尿液 HE4 的肾功能监测可能是检测亚临床急性排斥反应的一种方便有效的方法。

3 展望

目前 HE4 已经作为卵巢癌等妇科疾病的诊断及预后评估的新型生物标志物被广泛应用于临床,同时越来越多的研究表明 HE4 与心肌纤维化及肾脏纤维化相关,抑制 HE4 具有一定的心肾保护作用,为治疗心肾疾病提供了新的治疗靶点。同时,检测手段的不断发展使 HE4 的检测更为快捷、可靠,也为 HE4 的进一步研究提供了有利支持。相信未来关于 HE4 的大样本研究及 HE4 检测会在临床中广泛应用,HE4 作为一种诊断效能较好的生物标志物,结合临床、其他血清学指标及影像学检查,在心血管及肾脏疾病实际应用中发挥更好的作用。

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] Sharp JA, Lefèvre C, Nicholas KR. Molecular evolution of monotreme and marsupial whey acidic protein genes [J]. *Evol Dev*, 2007, 9(4): 378-392.
- [3] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(6): 847-853.
- [4] Bingle L, Cross SS, High AS, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung [J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 61.
- [5] 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.
- [6] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, 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.
- [7] Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(2): 274-280.
- [8] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 402-408.
- [9] Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(2 Pt 1): 280-288.
- [10] 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.
- [11] 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): e021069.
- [12] de Boer RA, Cao Q, Postmus D, et al. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 164-169.
- [13] Tang Y, Hu Z, Liu Z, et al. HE4 serum levels are associated with poor prognosis in patients with acute heart failure combined with chronic kidney disease [J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 1273-1280.
- [14] 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.
- [15] Jin Q, Tang Y, Liu Z, et al. Serum human epididymis protein 4 level as a predictor of clinical worsening in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 175.
- [16] Tang Y, Huo X, Liu J, et al. MicroRNA-325-3p targets human epididymis protein 4 to relieve right ventricular fibrosis in rats with pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 4382999.
- [17] Liu LCY, Valente MAE, Postmus D, et al. Identifying subpopulations with distinct response to treatment using plasma biomarkers in acute heart failure: results from the PROTECT trial; differential response in acute heart failure [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(3): 281-293.
- [18] Kilei H, Altunbilek E, Çetinkal G, et al. Relation of a novel fibrosis marker and post-myocardial infarction left ventricular ejection fraction in revascularized patients [J]. *Biomark Med*, 2021, 15(17): 1651-1658.
- [19] Yan Q, Wu L, Song J, et al. Serum human epididymis protein 4 as a prognostic predictor of new-onset heart failure among women after acute coronary syndrome: a single-center retrospective study [J]. *Cardiology*, 2023, 148(3): 230-238.
- [20] Tang Y, Wang Y, Xu X, et al. Human epididymis protein 4: a novel predictor of ischemic cardiomyopathy [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 511.
- [21] Ogata F, Hanatani S, Nakashima N, et al. Human epididymis protein 4 is a useful predictor of post-operative prognosis in patients with severe aortic stenosis [J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 11(5): 2924-2932.
- [22] Luo HL, He C, Xue H, et al. Serum human epididymis protein 4 is associated with disease severity in patients with IgA nephropathy [J]. *Clin Biochem*, 2024, 123: 110701.
- [23] Huang X, Guo X, Yan G, et al. Dapagliflozin attenuates contrast-induced acute kidney injury by regulating the HIF-1 α /HE4/NF- κ B pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(6): 904-913.
- [24] Yang Z, Zhang Z, Qin B, 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] Ren Y, Xie J, Lin F, et al. Serum human epididymis protein 4 is a predictor for developing nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 189-193.
- [26] Li L, Xu H, Le Y, et al. Elevated serum levels of human epididymis protein 4 in adult patients with proliferative lupus nephritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1179986.
- [27] Li Y, Zhong X, Yang F, et al. 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.
- [28] Zhang M, Zhao B, Xie J, et al. Serum human epididymis protein 4 is associated with renal function and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4831459.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Huang Y, Jiang H, Zhu L. Human epididymis protein 4 as an indicator of acute heart failure in patients with chronic kidney disease [J]. *Lab Med*, 2020, 51(2): 169-175.
- [32] 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.
- [33] Tajima S, Fu R, Shigematsu T, et al. Urinary human epididymis secretory protein 4 as a useful biomarker for subclinical acute rejection three months after kidney transplantation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4699.

收稿日期: 2024-05-17