●论　著

血清人附睾蛋白4水平与糖尿病肾病的相关性研究

丁花花　金华

【摘要】 **目的**　探讨血清人附睾蛋白4(HE4)水平与糖尿病肾病(DKD)的相关性。 **方法**　回顾性收集上海市奉贤区中心医院2025年8月至12月收治的100例DKD患者[DKD组,按尿白蛋白/肌酐比值(UACR)阶段分为早期DKD亚组与临床DKD亚组各50例]和50例单纯2型糖尿病患者(对照组)的临床资料。采用电化学发光分析法测定血清HE4水平。采用全自动生化分析仪测定血清肾功能损伤相关指标[肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和胱抑素C(CysC)]水平。采用酶法测定尿肌酐,免疫比浊法测定尿微量白蛋白,计算UACR和估算的肾小球滤过率(eGFR)。采用Pearson相关分析血清HE4水平与肾功能损伤相关指标的相关性。绘制ROC曲线并计算AUC,分析血清HE4水平对临床DKD的诊断效能。 **结果**　DKD组患者血清HE4、Cr、BUN、CysC水平及UACR均高于对照组,eGFR低于对照组(均$P<0.05$),临床DKD亚组较早期DKD亚组亦呈现相同差异趋势(均$P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示,血清HE4水平与Cr、BUN、CysC水平及UACR均呈正相关(均$P<0.05$),与eGFR呈负相关($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,HE4诊断DKD的AUC为0.863,灵敏度为0.780,特异度为0.830。 **结论**　血清HE4水平在DKD患者中高表达,其水平随肾脏损伤加重逐步上升,且与肾功能损伤相关指标密切相关。

【关键词】 人附睾蛋白4;2型糖尿病;糖尿病肾病

Relationship between serum level of human epididymal protein 4 and diabetic nephropathy

Ding Huahua, Jin Hua

Authors' address: Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China

Corresponding author: Jin Hua, E-mail: jinhua_98097@126.com

【Abstract】 **Objective**　To investigate the correlation between serum human epididymal protein 4 (HE4) level and diabetic kidney disease (DKD). **Methods**　A total of 100 patients with DKD admitted to Shanghai Fengxian District Central Hospital from August 2025 to December 2025 were retrospectively enrolled as the DKD group. According to the urine albumin-to-creatinine ratio (UACR), the patients were divided into an early DKD subgroup (50 cases) and a clinical DKD subgroup (50 cases). Another 50 patients with simple type 2 diabetes mellitus during the same period were selected as the control group. Clinical data of all patients were collected. Serum HE4 level was measured by electrochemiluminescence assay. The renal function injury-related indicators, serum creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) and cystatin C (CysC), were determined using an automatic biochemical analyzer. Urinary creatinine was measured by the enzymatic method, and urinary microalbumin was measured by immunoturbidimetry. The UACR and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were calculated. The correlation between serum HE4 and renal function injury-related indicators was analyzed by Pearson correlation analysis. The ROC curve was plotted, and the AUC was calculated to evaluate the diagnostic efficacy of serum HE4 for clinical DKD. **Results**　The levels of serum HE4, Cr, BUN, CysC and UACR in the DKD group were higher than those in the control group, whereas eGFR was lower (all $P<0.05$). Compared with the early DKD subgroup, the clinical DKD subgroup showed higher levels of serum HE4, Cr, BUN, CysC and UACR, together with lower eGFR (all $P<0.05$). The clinical DKD subgroup also showed similar trend when compared with the early DKD subgroup (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis demonstrated that serum HE4 level was positively correlated

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2026.48.18.2026-938

基金项目:上海市奉贤区社会类科技发展基金(医学类)项目(20231309)

作者单位:201400　上海市奉贤区中心医院内分泌代谢科

通信作者:金华,E-mail:jinhua_98097@126.com

with Cr, BUN and CysC levels and UACR (all $P<0.05$), but negatively correlated with eGFR ($P<0.05$). ROC curve analysis revealed that the AUC of HE4 for diagnosing DKD was 0.863, with a sensitivity of 0.780 and a specificity of 0.830. **Conclusion** Serum HE4 level is elevated in patients with DKD. It increases progressively with the aggravation of renal injury and is closely correlated with renal function-related indicators.

【 Key words 】 Human epididymal protein 4; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic kidney disease

近年来，全球糖尿病发病率迅速增加，其中约20%~40%的患者合并糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）[1]。DKD作为2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）常见的一种慢性微血管并发症，是引起终末期肾病的重要原因[2-3]。早期诊断并及时给予肾保护性治疗，有助于延缓DKD进展至终末期肾病，改善患者预后[4-5]。人附睾蛋白4（human epididymal protein 4，HE4）是一种分泌型糖蛋白，目前已成为卵巢癌及其他恶性肿瘤的重要生物标志物。近年来，越来越多研究证实血清HE4水平受肾脏滤过功能的影响，在狼疮性肾炎、慢性肾脏病、急性肾损伤等多种肾脏疾病患者体内均可出现血清HE4水平升高[6]。然而，有关T2DM患者血清HE4水平变化及其与DKD的相关性研究尚不多见，本研究针对该问题展开探究，现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性收集上海市奉贤区中心医院2025年8月至12月收治的100例DKD患者和50例单纯T2DM患者的临床资料。纳入标准：（1）符合《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》[7]与《中国糖尿病肾脏病防治指南（2021年版）》[8]标准；（2）签署知情同意书。排除标准：（1）合并肿瘤及肿瘤家族史、心力衰竭、慢性肝病；（2）合并急性肾损伤、除DKD外的已知肾脏疾病、结缔组织疾病等；（3）合并精神疾病；（4）妊娠或哺乳期妇女。100例DKD患者作为DKD组，按尿白蛋白/肌酐比值（urine albumin-to-creatinine ratio，UACR）阶段分为早期DKD亚组（30 mg/g≤UACR<300 mg/g）与临床DKD亚组（UACR≥300 mg/g）各50例，50例单纯T2DM患者作为对照组。本研究经本院医学伦理委员会审查通过（批准文号：2025-KY-54-02）。

1.2 方法

1.2.1 血清HE4水平及肾功能损伤相关指标检测 采集患者肘静脉血3 mL，2 000 r/min离心10 min，离心半径13.5 cm，收集血清，采用电化学发光分析法测定血清HE4水平，采用罗氏cobas801全自动电化学发光分析仪及配套试剂检测肾功能损伤相关指标[肌酐（creatinine，Cr）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）和胱抑素C（cystatin C，CysC）]水平。采用酶法测定尿肌酐，免疫比浊法测定尿微量白蛋白，计算UACR和估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）。

1.2.2 观察指标 （1）比较两组患者性别、年龄、体重指数、T2DM病程等一般资料。（2）比较两组患者血清HE4水平及肾功能损伤相关指标。（3）比较不同阶段DKD亚组患者血清HE4水平及肾功能损伤相关指标。（4）分析血清HE4水平与肾功能损伤相关指标的相关性。（5）分析血清HE4水平对临床DKD的诊断效能。

1.3 统计学处理 采用SPSS 27.0统计软件。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验或Welch校正t检验。计数资料组间比较采用χ^2检验。采用Pearson相关分析血清HE4水平与肾功能损伤相关指标的相关性。绘制ROC曲线并计算AUC，分析血清HE4水平对DKD的诊断效能。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者一般资料比较差异均无统计学意义（均$P>0.05$），见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别（男/女，n）	年龄（岁）	体重指数（kg/m²）	T2DM病程（年）
DKD组	100	56/44	58.97±12.34	24.35±2.89	8.43±2.67
对照组	50	29/21	56.12±10.98	23.67±2.68	7.98±2.45
χ^2/t值		0.054	1.382	1.391	1.000
P值		0.816	0.169	0.166	0.319

注：DKD为糖尿病肾病；T2DM为2型糖尿病。

2.2 两组患者血清HE4水平及肾功能损伤相关指标比较 DKD组患者血清HE4、Cr、BUN、CysC水平及UACR均高于对照组，eGFR低于对照组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$），见表2。

2.3 不同阶段DKD亚组患者血清HE4及肾功能损伤相关指标比较 临床DKD亚组患者血清HE4、Cr、BUN、CysC水平及UACR均高于早期DKD亚组，eGFR低于早期DKD亚组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$），见表3。

2.4 血清HE4水平与肾功能损伤相关指标的相关性分析 Pearson相关分析结果显示，血清HE4水平与Cr、BUN、CysC水平及UACR均呈正相关（均$P<0.05$），与

表2 两组患者血清HE4水平及肾功能损伤相关指标比较

组别	n	HE4(pmol/L)	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	CysC(mg/L)	UACR(mg/g)	eGFR[mL/(min·1.73 m²)]
DKD组	100	115.58±32.28	145.65±36.81	8.95±2.64	2.16±0.56	223.14±73.42	56.23±16.59
对照组	50	43.52±10.83	71.42±23.17	5.47±1.38	1.04±0.32	15.62±5.15	95.98±10.23
t'/t值		14.362	13.016	8.733	13.099	18.472	−15.517
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：DKD为糖尿病肾病；HE4为人附睾蛋白4；Cr为肌酐；BUN为尿素氮；CysC为胱抑素C；UACR为尿白蛋白/肌酐比值；eGFR为估算的肾小球滤过率。

表3 不同阶段DKD亚组患者血清HE4及肾功能损伤相关指标比较

组别	n	HE4(pmol/L)	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	CysC(mg/L)	UACR(mg/g)	eGFR[mL/(min·1.73 m²)]
临床DKD亚组	50	152.21±40.04	188.06±40.54	10.69±3.15	2.78±0.69	309.97±98.94	47.52±10.45
早期DKD亚组	50	78.94±24.53	103.24±32.19	7.21±2.18	1.54±0.48	136.31±44.48	84.94±22.32
t/t'值		11.034	11.586	6.424	10.432	10.465	−9.873
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：DKD为糖尿病肾病；HE4为人附睾蛋白4；Cr为肌酐；BUN为尿素氮；CysC为胱抑素C；UACR为尿白蛋白/肌酐比值；eGFR为估算的肾小球滤过率。

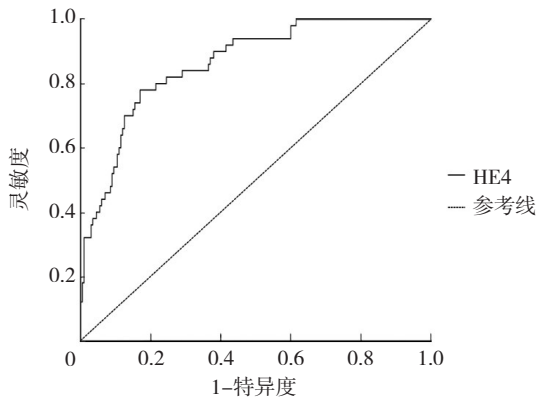
eGFR呈负相关($P<0.05$)，见表4。

表4 血清HE4水平与肾功能损伤相关指标的相关性分析

指标	HE4	
	r值	P值
Cr	0.673	<0.001
BUN	0.514	<0.001
CysC	0.628	<0.001
UACR	0.582	<0.001
eGFR	−0.563	<0.001

注：HE4为人附睾蛋白4；Cr为肌酐；BUN为尿素氮；CysC为胱抑素C；UACR为尿白蛋白/肌酐比值；eGFR为估算的肾小球滤过率。

2.5 血清HE4水平对临床DKD的诊断效能 ROC曲线分析结果显示，HE4诊断DKD的AUC为0.863(95%*CI*：0.810~0.916，$P<0.001$)，最佳截断值为87.67 pmol/L，灵敏度为0.780，特异度为0.830，见图1、表5。



注：DKD为糖尿病肾病；HE4为人附睾蛋白4。

图1 血清HE4水平诊断临床DKD的ROC曲线

3 讨论

糖尿病以T2DM为主，发病率占糖尿病总人群的90%以上[9-10]。糖尿病肾脏损害包括非糖尿病性肾脏病与DKD，其中DKD由慢性高血糖诱发多种肾脏细胞功能障碍，最终进展为进行性肾功能衰竭[11-12]。DKD是T2DM危害性突出的重要微血管并发症，严重威胁患者生命健康[13-14]。因此针对DKD患者实施及时、有效的诊治尤为关键。现阶段临床常用的Cr、BUN等肾功能指标在反映早期肾脏损伤方面存在局限性。因此，寻找灵敏度、特异度更佳的生物标志物逐渐成为DKD研究热点。

HE4是由124个氨基酸组成的N-糖基化蛋白，由位于染色体20q12-13.1上的乳清酸性蛋白四硫键核心域蛋白2基因编码，全长共11 780 kb，其基因序列包括4个内含子和5个外显子。HE4包含两个乳清酸性蛋白结构域和一个四二硫键连接的中心，其通过三聚体的方式进行分泌，是一种跨界的蛋白酶抑制剂，具有抑制丝氨酸、天冬氨酰和半胱氨酸蛋白酶的作用。HE4是一种新型的肿瘤标志物，正常生理状态下，其水平相对稳定[15-16]。近年来研究发现，在肾脏疾病中血清HE4水平也发挥着重要作用[17]。肾脏的肾小球滤过功能在DKD早期开始出现轻微受损，肾小管间质也可能出现一些病理改变。此时，机体可能通过多种机制导致血清HE4水平上升，随着病情进展，会进一步加重肾脏损伤，导致肾小球

硬化、肾小管萎缩等病变更加明显，影响肾脏对HE4的代谢和清除功能，最终引起血清HE4水平持续升高[18]。现代医学认为，血清HE4水平上升可能与肾脏组织的炎症反应、氧化应激及细胞外基质重塑等有关[19]。在DKD状态下，高血糖环境会造成肾脏局部的炎症信号通路激活，导致炎症因子释放增加，可能影响HE4的合成和代谢[20]。而氧化应激反应也会增强细胞损伤，干扰细胞内正常代谢过程，并可能参与HE4水平的调控。相比于传统肾功能指标，HE4优势独特，不受性别、年龄及肌肉量等因素影响，且在早期肾功能损伤反应方面可能更为灵敏。本研究结果表明，DKD组血清HE4水平高于对照组，且临床DKD亚组血清HE4水平高于早期DKD亚组，由此可见DKD患者血清HE4水平明显升高，并且随着患者肾功能损伤加重，血清HE4水平上升更明显。同时，本研究结果表明，血清HE4水平与反映肾功能的常用指标Cr、BUN、CysC、UACR和eGFR也存在明显相关性，提示HE4可能参与了DKD患者肾功能损伤的发生、发展过程，有望成为早期诊断DKD的潜在生物学标志物之一。此外，本研究结果表明，HE4诊断临床DKD的AUC为0.863，灵敏度为0.780，特异度为0.830，血清HE4水平对DKD具有良好的预测价值。

综上所述，血清HE4水平在DKD患者中高表达，且随着肾脏损伤加重其水平逐步上升，且与肾功能损伤相关指标密切相关。

4 参考文献

[1] Zhang RH, Cao SS, Shi Y, et al. Astragaloside Ⅳ-mediated inhibition of oxidative stress by upregulation of ghrelin in type 2 diabetes-induced cognitive impairment[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023, 396(10):2637-2650. DOI:10.1007/s00210-023-02486-6.

[2] Lizotte F, Rousseay M, Denhez B, et al. Deletion of protein tyrosine phosphatase SHP-1 restores SUMOylation of podocin and reverses the progression of diabetic kidney disease[J]. Kidney Int, 2023, 104(4):787-802. DOI:10.1016/j.kint.2023.06. 038.

[3] 孙宏莉, 王淮淮, 许玉兰, 等. 糖尿病肾病患者血清miR-103a-3p、RUNX3水平与肾脏病理损伤严重程度及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(3):364-369. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.022.

[4] 叶丹玲, 陶茜. 不同阶段和不同病程糖尿病肾病患者血清和尿中NGAL表达对肾损伤的预测[J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41(6):1180. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20231205-00400.

[5] 张琳, 谢荣荣, 杨芳远, 等. 肾小管及肾小球标志物在2型糖尿病患者不同肾损伤阶段诊断价值的研究[J]. 首都医科大学学报, 2024, 45(3):429-437. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2024.03.009.

[6] 余清, 滕凤猛. 不同分期慢性肾脏疾病患者血清检测指标对其治疗和预后临床价值的探讨[J]. 南京师大学报(自然科学版), 2021, 44(1):99-103. DOI:10.3969/j.issn.1001-4616.2021.01.014.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8):762-784. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.

[9] 刘心雨, 徐阳. 血清miR-211-5p、miR-129和miR-29a-5p表达与糖尿病肾病严重程度及血管钙化的关系[J]. 浙江医学, 2025, 47(2):146-150, 156. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2025.47.2.2024-385.

[10] Jairoun AA, Ping CC, Ibrahim B. Statin therapy for patients with diabetic nephropathy: balance between safety and efficacy of statin treatment for patients with impaired kidney function[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(21):10595-10604. DOI:10.26355/eurrev_202311_34339.

[11] Wang F, Liu C, Ren LZ, et al. Sanziguben polysaccharides improve diabetic nephropathy in mice by regulating gut microbiota to inhibit the TLR4/NF-κB/NLRP3 signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1):427- 436. DOI:10.1080/13880209.2023.2174145.

[12] 董靖, 向林. 糖尿病肾病患者血清lncRNA XIST、lncRNA MIAT水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(10):1405-1409, 1415. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.10.021.

[13] 冯浩英华, 房广庆, 严玥, 等. 益气活血固肾颗粒通过调节Nox4抑制炎症和氧化应激改善糖尿病肾病肾脏纤维化[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(6):888-898. DOI:10.19378/j.issn.1003-9783.2025.06.006.

[14] 张皓, 倪敏, 张慧, 等. 糖尿病肾病患者外周血NOD样受体蛋白3炎症小体变化及其临床意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(4):479-484. DOI:10.3760/cma.j.cn.115807-20210918-00286.

[15] 刘琴, 彭珊珊. Pro-NT、HE-4和ACR对妊娠期糖尿病早期肾损害的诊断价值[J]. 河北医药, 2021, 43(6):842-845, 850. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2021.06.009.

[16] 赵智凝, 武易, 刘芳, 等. 慢性肾病患者血清Klotho, HE4, UMOD表达水平与疾病预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2):28-31, 56. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.007.

[17] 董存元, 冯淑娟, 马海乾, 等. 人附睾蛋白(HE4)在终末期肾病并发急性心衰患者中的应用价值探究[J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(7):804-807. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2024.07.011.

[18] 张苗苗, 解晶. 人附睾蛋白4在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 浙江医学教育, 2019, 18(3):47-49. DOI:10.3969/j.issn.1672-0024.2019.03.016.

[19] 薄春燕, 张仕佩, 楚金申, 等. 2型糖尿病患者血清人附睾蛋白4与蛋白尿的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2024, 62(33):1-5. DOI:10.3969/j.issn.1673-9701.2024.33.001.

[20] 张方方, 钱卫, 高修银. Klotho、HE4、RBP4联合检测在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(12):1110-1112. DOI:10.3969/j.issn.1009-587X.2022.12.023.

（收稿日期：2026-05-29）

（本文编辑：聂超颖）