

干燥综合征患者血清人附睾蛋白4水平检测对肾损伤的预测价值研究

陈立, 刘亚庆, 张利敏, 祝艺华, 田慧群 (宜昌市第二人民医院 / 三峡大学第二人民医院检验科, 湖北宜昌 443000)

摘要: 目的 研究原发性干燥综合征 (pSS) 患者血清人附睾蛋白4 (HE4) 水平在肾脏损伤中的预测价值。方法 回顾性分析 2021年9月~2023年8月宜昌市第二人民医院收治的77例pSS患者作为研究组, 其中肾损伤组43例, 非肾损伤组34例; 同期54例健康体检者 (HCs) 作为对照组。检测血清 HE4, Cys-C, TNF- α , CR, C3, C4, 免疫球蛋白、Anti-SSA 和 Anti-SSB 等指标的表达水平, 分析 HE4 在 pSS 患者肾损伤早期诊断中的价值。结果 与 HCs 相比, pSS 患者的 HE4 (120.02 ± 103.86 pmol/L vs 57.5 ± 16.52 pmol/L), Cys-C (1.30 ± 0.81 mg/L vs 0.87 ± 0.14 mg/L) 水平升高, 差异具有统计学意义 ($t=4.382, 3.860$, 均 $P < 0.05$)。肾损伤组血清 HE4, Cys-C, CR 及 TNF- α 水平均高于非肾损伤组, 差异具有统计学意义 ($t/\chi^2=2.552 \sim 4.371$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, 血清 HE4, Cys-C, CR 及 TNF- α 水平与 pSS 肾损伤呈正相关 ($r=0.287 \sim 0.546$, 均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 血清 HE4 水平升高可能是诱发 pSS 肾损伤的独立危险因素 (Wald $\chi^2=11.932, P < 0.05$)。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 HE4 诊断 pSS 肾损伤的最佳临界值为 70.46 pmol/L, 约登指数最大为 0.625, AUC (95%CI)=0.876 (0.799 ~ 0.954)。结论 pSS 患者血清 HE4 水平与肾损伤呈正相关, 对是否发生肾脏损伤具有预测价值。

关键词: 原发性干燥综合征; 人附睾蛋白4; 肾损伤

中图分类号: R593.2; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 03-183-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.03.034

Study on the Predictive Value of Serum Human Epididymis Protein 4 Level Measurement in Patients with Sjögren's Syndrome for Renal Injury

CHEN Li, LIU Yaqing, ZHANG Limin, ZHU Yihua, TIAN Huiqun (Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Yichang / the Second People's Hospital of China Three Gorges University, Hubei Yichang 443000, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum human epididymis protein 4 (HE4) levels in primary Sjögren's syndrome (pSS) patients for renal injury. **Methods** A retrospective analysis of 77 pSS patients admitted to the Second People's Hospital of Yichang from September 2021 to August 2023 was performed, including 43 cases of renal injury group 34 instances of non-renal injury group, and 54 healthy physical examination subjects (HCs) as control group. Fasting peripheral venous blood (4ml) was collected to detect the serum levels of HE4, Cys-C, TNF- α , CR, C3, C4, immunoglobulin, Anti-SSA, Anti-SSB and other indicators, and analyzed the value of HE4 in the early diagnosis of kidney injury in pSS patients. **Results** Compared with HCs, the pSS patients had increased levels of HE4 (120.02 ± 103.86 pmol/L vs 57.5 ± 16.52 pmol/L), Cys-C (1.30 ± 0.81 mg/L vs 0.87 ± 0.14 mg/L), and the differences were statistically significant ($t=4.382, 3.860$, all $P < 0.05$). The serum levels of HE4, CR and TNF- α in the renal damage group were higher than those in the non-renal damage group, and the differences were statistically significant ($t/\chi^2=2.552 \sim 4.371$, all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that, the levels of serum HE4, Cys-C, CR and TNF- α were all positively correlated with renal damage in pSS ($r=0.287 \sim 0.546$, all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated serum HE4 level might be an independent risk factor for inducing renal damage in pSS (Wald $\chi^2=11.932, P < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the best cut-off value of serum HE4 for the diagnosis of pSS renal damage was 70.46pmol/L, the maximum Youden index was 0.625, AUC(95%CI)=0.876 (0.799 ~ 0.954). **Conclusion** The serum HE4 level in patients with pSS is positively correlated with renal injury and has predictive value for the occurrence of renal injury.

Keywords: primary Sjögren's syndrome; human epididymis protein 4; renal injury

基金项目: 宜昌市医疗卫生科研项目 (A22-22-051)。

作者简介: 陈立 (1988-), 女, 硕士研究生, 主管技师, 研究方向: 临床血液及免疫学检验, E-mail: 312284808@qq.com。

通讯作者: 田慧群, 硕士研究生, 主要从事临床免疫学检验。

原发性干燥综合征 (primary Sjögren's syndrome, pSS) 是一种慢性多因素自身免疫性疾病, 其主要特征为腺体淋巴细胞浸润, 进而导致分泌功能丧失。约 30% ~ 40% 的 pSS 患者会出现腺体外并发症, 肺脏、肾脏及血液系统等均可受累^[1-3]。pSS 患者肾脏损伤的发生率约为 30%, 主要分为肾小管间质病变和肾小球病变两种类型, 临床表现隐匿, 漏诊率与误诊率高, 倘若未能及时诊治, 病情可能会进展至终末期肾脏病^[4-6]。目前, 临床实践中通常采用血尿素氮 (BUN)、肌酐 (CR)、胱抑素 C (Cys-C) 及估算肾小球滤过率 (eGFR) 来评估肾脏损伤的程度^[7-8]。然而, 在肾功能损伤的早期阶段, 这些指标的敏感度和特异度存在差异, 因此迫切需要寻找能够在早期反映或预测 pSS 患者肾损伤发生的敏感生物标志物, 以便尽早实施干预, 进而改善患者的生活质量。

人附睾蛋白 4 (human epididymis 4, HE4) 属于乳清酸性蛋白 (whey acidic protein, WAP) 基因家族, 在生殖系统、乳腺上皮、远端肾小管等组织中广泛表达, 现主要被应用于卵巢癌等肿瘤疾病的诊断、评估及预后判断^[9-11]。研究显示, HE4 能够抑制多种丝氨酸、半胱氨酸以及天冬氨酸蛋白酶, 或参与了生物系统中蛋白水解活性的调节^[12]。pSS 患者肾脏受损的病理表现为肾实质淋巴细胞浸润或免疫复合物沉积, 其中间质淋巴细胞浸润伴肾小管萎缩和纤维化的情况最常见^[4-6]。鉴于蛋白水解酶在组织损伤及纤维化进程中起着关键作用, 这提示 HE4 可能通过对蛋白水解酶的调节参与肾脏损伤及纤维化过程。本研究通过研究 HE4 在发生肾脏损伤的 pSS 患者血清中的表达水平, 并与常见肾功能指标进行相关性分析, 对血清 HE4 水平预测 pSS 患者发生肾脏损伤的价值进行评估。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2021 年 9 月 ~ 2023 年 8 月, 宜昌市第二人民医院收治的 77 例 pSS 患者作为研究组, 纳入标准: 依照 2016 年美国风湿病学会 / 欧洲抗风湿病联盟 (ACR/EULAR) 制定的 pSS 分类标准^[13], 下述 5 项评分总和 ≥ 4 者诊断为 pSS: ①唇腺灶性淋巴细胞浸润, 且灶性指数 ≥ 1 个灶 / 4mm^2 , 计 3 分; ②血清抗 SSA 抗体阳性, 计 3 分; ③至少单眼角膜染色计分 (OSS) ≥ 5 或 Van Bijsterveld 评分 ≥ 4 分, 计 1 分; ④至少单眼泪液分泌试验 (Schirmer 试验) $\leq 5\text{ mm}/5\text{ min}$, 计 1 分; ⑤未刺激的全唾液流量 $\leq 0.1\text{ ml}/\text{min}$ (Navazesh 和 Kumar 测定法), 计 1 分。出现以下特定疾病可能有重叠的临床症状或干扰诊断检查结果, 应予以排除: ①活动性丙型肝炎病毒感染; ②获得性免疫缺

陷综合征 (AIDS); ③移植物抗宿主病; ④淀粉样变性; ⑤头颈部放疗史; ⑥结节病; ⑦ 1gG4 相关性疾病, 此外, 还排除了伴有高血压、糖尿病等基础疾病的患者。根据患者有无早期肾损害分为肾损害组 ($n=43$) 和非肾损害组 ($n=34$)。鉴于目前 pSS 肾损害的诊断尚无统一的指南或标准, 本研究广泛参考国内外学者提出的定义^[4,14]。选取同一时期在我院进行健康体检的 54 例健康者作为对照组, 该组人员性别与年龄均和研究组匹配。对照组均接受了详细的病史询问、影像学检查以及实验室相关指标检测, 各项检查结果均显示指标处于正常值范围, 确诊为健康者。两组在年龄、性别构成方面比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/t=0.482, 3.621, P > 0.05$), 具有可比性。患者入组前均签署知情同意书, 本研究方案经本院医学伦理委员会审核批准 (伦审批准号: 202429)。

1.2 试剂与仪器 血清钾 (K)、肌酐 (CR)、半胱氨酸 (Cys-C)、类风湿因子 (RF)、补体 3 (C3)、补体 4 (C4) 和免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG) 检测试剂 (北京九强生物技术股份有限公司); HE4 检测试剂盒 (武汉默沙克生物); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 检测试剂 (四川沃文特生物工程股份有限公司); 抗核抗体谱检测试剂 (深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司); 尿分析试纸条 [迪瑞生物医药科技 (上海) 有限公司]。电化学发光全自动免疫分析仪 (罗氏 Roche Cobas E601), 全自动生化分析仪 (日立 LABOSPECT 008 AS), 全自动免疫分析仪 (贝克曼 ACCESS 2), 全自动蛋白印迹仪 (亚辉龙 Tenfly Blot-C), 全自动尿液分析仪 (迪瑞 FUS-2000)。

1.3 方法 采集受试者清晨空腹静脉血 4 ml, 3 000r/min 离心 10min 后收集血清, 并尽快完成检测。无法及时检测的将血清置于 -20°C 以下冰箱保存备检。采用罗氏 E601 电化学发光仪检测血清 HE4 水平, 日立 LABOSPECT 008 AS 全自动生化分析仪检测血清 K, CR, Cys-C, RF, C3, C4, IgA, IgM 和 IgG 水平, 贝克曼 ACCESS 2 全自动免疫分析仪检测血清 TNF- α 水平, 亚辉龙 Tenfly Blot-C 全自动蛋白印迹仪检测抗核抗体谱, 迪瑞 FUS-2000 全自动尿液分析仪检测尿比重 (ultrasonography, USG)、尿 pH (UpH)。严格按照仪器 SOP 和试剂说明书分析待测标本, 相同条件下测定质控样品。

1.4 统计学分析 利用统计软件 SPSS 21.0 进行分析。计量数据符合正态分布以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述, 两组比较采用独立样本 t 检验; 计数数据采用频数和百分比进行描述, 两组比较采用卡方检验。采用 Pearson 相关分析分析血清 HE4,

Cys-C, CR, TNF- α 水平以及 Anti-SSA/Ro60kD 阳性率与 pSS 肾损害的相关性; 运用 Logistic 回归分析血清 HE4 水平对 pSS 肾损害发生的影响; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 以曲线下面积 (AUC) 来评估诊断价值。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组实验指标比较 见表 1。两组 UpH, USG, 血清 K, CR 水平比较, 差异无统计学意义 (均 P > 0.05); 研究组尿 Cys-C 和 HE4 水平明显高于对照组, 差异具有统计学意义 (均 P < 0.05)。

2.2 肾损害组和非肾损害组相关指标的比较 见表 2。肾损害组口干、眼干、唇腺灶性淋巴细胞浸润、需水辅助干性食物吞咽的发生率显著高于非肾损害组, 差异具有统计学意义 (均 P < 0.05)。肾损害组使用免疫抑制剂、生物制剂、中药方剂的比例明显高于非肾损害组, 差异具有统计学意义 (均

P < 0.05), 两组糖皮质激素使用率差异无统计学意义 (P > 0.05); 肾损害组的血清 HE4, CR, Cys-C 及 TNF- α 水平高于非肾损害组, 差异具有统计学意义 (均 P < 0.05), 而 RBP, RF, IgA, IgM, IgG, C3, C4, K, USG, UpH, Anti-SSA/Ro52kD 阳性率和 Anti-SSB/La 阳性率两组比较, 差异无统计学意义 (均 P > 0.05)。

表 1 研究组与对照组实验指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=54)	研究组 (n=77)	t/χ^2	P
UpH	6.12 \pm 0.68	5.98 \pm 0.54	-1.180	0.241
USG	1.018 \pm 0.007	1.020 \pm 0.007	1.073	0.286
K(mmol/L)	4.07 \pm 0.36	4.18 \pm 1.50	0.513	0.609
CR(μ mol/L)	64.69 \pm 12.52	84.92 \pm 79.68	1.848	0.067
Cys-C(mg/L)	0.87 \pm 0.14	1.30 \pm 0.81	3.860	<0.001
HE4 (pmol/L)	57.50 \pm 16.52	120.02 \pm 103.86	4.382	0.001

表 2 肾损害组和非肾损害组相关指标的比较 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

类别	肾损害组 (n=43)	非肾损害组 (n=34)	t/χ^2	P	
临床表现	口干	37/40(92.5)	24/32(75)	9.392	0.028
	眼干	15/40(37.5)	9/32(28.1)	11.341	0.010
	唇腺灶性淋巴细胞浸润	19/40(47.5)	9/32(28.1)	10.251	0.018
	需水辅助干性食物吞咽	23/40(57.5)	12/32(37.5)	8.852	0.036
用药情况	糖皮质激素	22/40(55.0)	15/32(46.9)	7.733	0.052
	免疫抑制剂	26/40(65.0)	12/32(37.5)	8.192	0.042
	生物制剂	8/40(20.0)	0/32(0)	12.747	0.007
	中药方剂	23/40(57.5)	23/32(71.9)	8.180	0.047
HE4(pmol/L)	161.37 \pm 120.71	67.73 \pm 35.39	4.371	0.002	
CR(μ mol/L)	105.47 \pm 103.57	58.94 \pm 16.79	2.590	0.012	
Cys-C(mg/L)	1.58 \pm 0.96	1.06 \pm 0.50	2.813	0.006	
TNF- α (pg/ml)	20.58 \pm 15.54	12.32 \pm 5.28	2.552	0.013	
RBP(mg/L)	40.06 \pm 16.13	35.39 \pm 7.18	1.498	0.139	
RF(mg/L)	24.10 \pm 33.70	22.27 \pm 51.86	0.183	0.855	
IgA(g/L)	3.11 \pm 1.49	2.60 \pm 1.09	1.600	0.114	
IgM(g/L)	1.44 \pm 0.80	1.46 \pm 1.59	-0.060	0.952	
IgG(g/L)	15.68 \pm 5.72	13.31 \pm 4.65	1.896	0.062	
C3(g/L)	1.01 \pm 0.28	1.08 \pm 0.23	-1.159	0.250	
C4(g/L)	0.27 \pm 0.11	0.30 \pm 0.13	-1.224	0.225	
K(mmol/L)	4.32 \pm 1.92	3.97 \pm 0.51	0.953	0.344	
USG	1.020 \pm 0.007	1.022 \pm 0.005	-1.086	0.282	
UpH	5.93 \pm 0.56	6.08 \pm 0.53	-1.032	0.306	
Anti-SSA/Ro60kD(+)	25/40(62.5)	27/32(84.3)	4.240	0.039	
Anti-SSA/Ro52kD(+)	32/40(80.0)	25/32(78.1)	0.038	0.846	
Anti-SSB/La(+)	11/40(27.5)	8/32(25)	0.057	0.811	

2.3 血清 HE4, Cys-C, CR 及 TNF- α 水平与 pSS 患者肾损害的相关性分析 Pearson 相关性分析显示, 血清 HE4, Cys-C, CR 及 TNF- α 水平与 pSS 患者肾损害呈正相关 ($r=0.452, 0.546, 0.287, 0.315$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 血清 HE4 水平对 pSS 患者肾损害发生的影响 见表 3。经 Logistic 回归分析显示, 血清 HE4 水平升高可能是诱发 pSS 患者肾损害的独立危险因素 ($Wald \chi^2=11.932, P < 0.05$)。

2.5 血清 HE4, Cys-C, CR 水平对 pSS 患者肾损害的预测价值 以血清 HE4, Cys-C, CR 作为自变

表 4 血清 HE4, Cys-C, CR 对 pSS 肾损害的预测价值

项目	AUC	P	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	临界值
HE4	0.876	< 0.001	0.799 ~ 0.954	86.0	76.5	70.46 pmol/L
Cys-C	0.917	< 0.001	0.854 ~ 0.980	86.4	90.9	1.01 mg/L
CR	0.847	< 0.001	0.756 ~ 0.938	77.8	88.6	67 μ mol/L

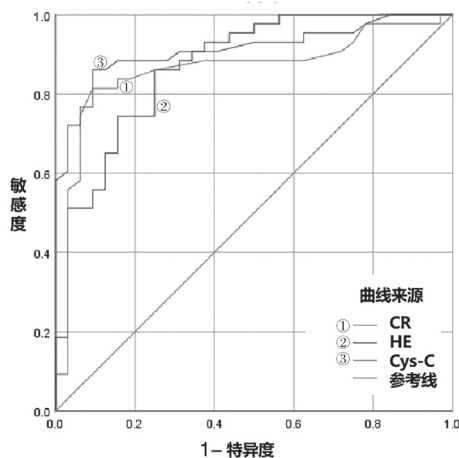


图 1 血清 HE4, Cys-C, CR 预测 pSS 患者肾损害的 ROC 曲线

3 讨论

pSS 是一种以外分泌腺炎性细胞浸润为主的自身免疫性疾病, 病情进展可累及多器官、多系统。发病早期患者临床症状往往缺乏典型性, 随着病程推进, 干燥性角膜炎、口干症等逐渐显现, 部分患者还会累及肾、肺、神经系统等重要脏器与系统^[15]。有研究表明, 在自身免疫性疾病中, pSS 患者肾损害发生率仅次于狼疮性肾炎, 位居第二, 然而临床上对于 pSS 肾损害的患病率、临床表现及诊断等研究尚显不足^[16]。pSS 并发肾损伤时, 临床表现隐匿, 甚至可能早于干燥症状出现, 这使得其漏诊、误诊率较高, 若未及时诊治, 部分患者病情可恶化至终末期肾脏病, 极大降低患者的生存质量^[17]。

量, pSS 患者肾损害发生情况 (0- 代表未发生, 1- 代表发生) 作为因变量, 绘制其预测 pSS 患者肾损害的 ROC 曲线, 三者对 pSS 患者肾损害均具有预测价值, 结果见表 4 及图 1。

表 3 血清 HE4 水平对 pSS 肾损害发生的影响

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR(95%CI)
常量	-2.612	0.750	12.010	0.006	0.094	-
HE4	0.025	0.010	11.932	0.012	1.025	1.005~1.045

HE4 既往研究多聚焦在其作为肿瘤标志物的临床应用, 不过近年来, 越来越多的证据显示 HE4 在其他疾病诊断中同样具备价值, 如肺腺癌、肾纤维化、囊性纤维化、狼疮性肾炎等^[18-21]。研究发现, 慢性肾病 (CKD) 患者血清 HE4 水平呈异常表达, 且与肾功能恶化程度呈正相关^[22]。研究表明, HE4 在纤维化相关肌成纤维细胞中基因表达上调显著, 其蛋白表达在人类及小鼠纤维化肾脏组织中亦显著增加^[23]。在 CKD 早期, HE4 的高水平表达与肾功能受损及肾脏纤维化程度密切相关^[24], 它能抑制基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、蛋白酶丝氨酸 23 (recombinant protease, serine 23, PRSS23) 和 PRSS35 等关键蛋白的活性, 通过阻碍其降解 I 型胶原蛋白的能力, 进而促进肾纤维化^[25-26], CKD 患者肾小管间质中 HE4 的表达与肾小管间质纤维化同样呈正相关^[27]。在不同肾病小鼠模型中注射 HE4 中和抗体, 可有效抑制肾纤维化, 延缓 CKD 进展^[7]。pSS 肾损害病理以肾小管间质性肾炎为主, 常表现为肾小管酸中毒^[28]。临床上多数肾小管间质性肾炎早期缺乏明显体征或症状, 实验室指标成为早期诊断的关键依据。本研究发现 pSS 患者血清 HE4 水平升高, 且肾损伤组高于非肾损伤组, 并与 pSS 肾损害程度呈正相关, 与既往相关研究结论相符。传统评价肾功能的指标极易受到年龄、性别、饮食、肌肉质量和其他疾病的影响, 且在早期肾损害时, 患者常无明显肾受累症状, 部分指标可能基本正常, 尿蛋白亦呈阴性, 本研究经 ROC 分析显示, HE4 对 pSS 患者肾脏损伤具有预测价值, 当

HE4>70.46 pmol/L 时,发生肾损伤风险较高,且诊断效能优于 CR。若能将传统肾功能指标与 HE4 联合检测,其预测精准度有望大幅提升。

另外,最近研究发现,囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)患者血清和肺组织 HE4 过表达,会进一步促使炎性细胞因子分泌和纤维化标志物表达^[29],这表明 HE4 参与炎症反应过程^[18,30]。核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 作为核转录因子参与炎症性细胞因子的产生及成纤维细胞增生分化等过程,在肾脏疾病发生发展中有致炎致纤维化作用。已有研究证实, NF- κ B 途径参与调节 HE4 表达,炎症刺激还可使 HE4 与细胞因子(如 IL-6)的表达增加^[31]。TNF- α 作为经典的促炎因子可通过 NF- κ B 发挥作用。本研究发现 pSS 患者血清 HE4 与 TNF- α 表达水平呈现一致性,且二者与肾损伤呈正相关,推测可能与 TNF- α 介导的 NF- κ B 途径相关。此外,血清淀粉样蛋白 A3 (serum amyloid A3, Saa3) 是早期肾纤维化的有效指标, Saa3 启动子活性在受损肾脏中与 TNF- α 同步上调,凸显 TNF- α 在肾纤维化进程中的关键地位^[32],进一步佐证 TNF- α 与 pSS 肾损伤存在密切关联。但现阶段关于 TNF- α 在肾损伤发生的分子机制的研究相对匮乏,且本研究纳入的样本量有限,后续需扩大样本规模,深入探讨 HE4 和 TNF- α 在 pSS 肾损伤中的潜在机制,为早期诊断和治疗提供更有力的依据。

综上所述,本项目聚焦于研究 pSS 患者血清中 HE4 的表达水平,尤其针对发生肾脏损伤的患者群体,并结合其它相关指标进行相关性分析,有力提示 HE4 具备预测 pSS 患者肾脏损伤的潜力。HE4 作为生物标志物,对患者机体损伤性小、可操作性强,具有较好的临床应用基础。但本研究尚存局限:其一,若将血清 HE4 水平作为 pSS 肾损伤诊断标志物,鉴于肿瘤可能对检测结果产生干扰,后续研究有必要对研究对象进行分层,校正该因素的影响;其二,考虑到 pSS 患者用药多为联合用药模式,本研究未针对不同治疗方案的患者分组讨论,未能排除药源性因素对检测指标的干扰;其三,由于中国人群 HE4 水平随年龄增加而上升^[33],建立适配不同年龄的诊断截断值需要依托大样本数据研究,而本研究为单中心回顾性研究,未来亟待开展多中心大样本研究,进一步验证现有结果,深挖潜在机制,从而为优化 pSS 治疗策略、改善患者预后提供切实有效的临床预测指标。

参考文献:

- [1] BRITO-ZERON P, ACAR-DENIZLI N, NG W F, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatology(Oxford, England)*, 2020, 59(9): 2350-2359.
- [2] MARIETTE X, CRISWELL L A. Primary Sjögren's syndrome[J]. *the New England Journal of Medicine*, 2018, 378(10): 931-939.
- [3] ZHAN Qipeng, ZHANG Jianan, LIN Yubin, et al. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: review and update[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1127417.
- [4] 邹瑶, 凌光辉, 田静, 等. 原发性干燥综合征肾损害研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(3): 320-326.
ZOU Yao, LING Guanghui, TIAN Jing, et al. Research progress in renal injury relevant to primary Sjögren's syndrome[J]. *Journal of Central South University: Medical Science*, 2018, 43(3): 320-326.
- [5] CHALKIA A, GIANNOU P, THOMAS K, et al. Distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis as initial manifestation of primary Sjögren's syndrome[J]. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2021, 32(5): 1470-1474.
- [6] LUO Jing, XU Shihao, LV Yinqiu, et al. Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome[J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2019, 22(2): 182-190.
- [7] LEES J S, WELSH C E, CELIS-MORALES C A, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(11): 1753-1760.
- [8] EBERT N, SHLIPAK M G. Cystatin C is ready for clinical use[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2020, 29(6): 591-598.
- [9] 徐建波, 高玲玲, 王卫杰. CA125 联合 HE4 在判断晚期卵巢癌新辅助化疗疗效的价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(12): 2151-2154.
XU Jianbo, GAO Lingling, WANG Weijie. Value of CA125 combined with HE4 in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer[J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2023, 15(12): 2151-2154.
- [10] 刘检, 李敏, 陆明洋, 等. 卵巢癌患者血液 NLR, CA125, HE4 水平联合检测的实验诊断和预后价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 28-32.
LIU Jian, LI Min, LU Mingyang, et al. Experimental diagnosis and prognostic value of combined detection of blood NLR, CA125 and HE4 levels in ovarian cancer patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 28-32.
- [11] DONG Cunyuan, FENG Shujuan, MA Haiqian, et al. Predictive value of serum human epididymis protein 4 for heart failure in patients with chronic kidney disease[J]. *American Journal of Translational Research*, 2023, 15(9): 5664-5673.
- [12] 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.
- [13] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(4): 269-276.
ZHANG Wen, LI Xiaomei, XU Dong, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome in China[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59(4): 269-276.
- [14] GOULES A V, TATOULI I P, MOUTSOPOULOS H M, et al. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2013, 65(11): 2945-2953.
- [15] 张玉磊, 高琼. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及微量白蛋白联合检测诊断妊娠期高血压疾病患者早期肾功能损伤的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(23): 5422-5424.
ZHANG Yulei, GAO Qiong. The value of combining serum cystatin C, homocysteine and urine microalbumin for the diagnosis of early renal impairment in patients with hypertensive diseases during pregnancy[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2018, 33(23): 5422-5424.
- [16] BUNYA V Y, YING Guishuang, MAGUIRE M G, et al. Prevalence of novel candidate sjogren syndrome autoantibodies in the dry eye assessment and management (DREAM) study[J]. *Cornea*, 2018, 37(11): 1425-1430.
- [17] NEGRINI S, EMMI G, GRECO M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2022, 22(1): 9-25.
- [18] LEBLEU V S, TENG Yingqi, O'CONNELL J T, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(2): 227-231.
- [19] NAGY B J, 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.
- [20] ZHANG Mingxia, ZHANG Liyun, E Linning, et al. Increased levels of HE4 (WFDC2) in systemic sclerosis: a novel biomarker reflecting interstitial lung disease severity? [J]. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2020, 11: 2040622320956420.
- [21] LI Liubing, XU Huiya, LE Yuting, et al. Elevated serum levels of human epididymis protein 4 in adult patients with proliferative lupus nephritis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1179986.
- [22] 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.
ZHAO Zhining, WU Yi, LIU Fang, et al. Study on the relationship between the expression level of klotho, HE4 and uromodulin and the development of chronic kidney disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(2): 28-31, 56.
- [23] WANG Lunshan, SUN Yuhuai, CAI Xinan, et al. The diagnostic value of human epididymis protein 4 as a novel biomarker in patients with renal dysfunction[J]. *International Urology and Nephrology*, 2018, 50(11): 2043-2048.
- [24] 高冉冉, 胡洪贞, 韩聪, 等. 血清 HE4 在慢性肾脏病中的表达水平及机制研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(1): 100-104.
GAO Ranran, HU Hongzhen, HAN Cong, et al. Research progress on the expression and mechanism of serum HE4 in chronic kidney disease[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2023, 44(1): 100-104.
- [25] CHEN Peipei, YANG Qiao, LI Xuemei, et al. Potential association between elevated serum human epididymis protein 4 and renal fibrosis: a systemic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(36): e7824.
- [26] YAMAMOTO M, HANATANI S, ARAKI S, et al. HE4 predicts progressive fibrosis and cardiovascular events in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2021, 10(15): e021069.
- [27] ZHANG Lei, LIU Limin, BAI Ming, et al. Hypoxia-induced HE4 in tubular epithelial cells promotes extracellular matrix accumulation and renal fibrosis via NF- κ B[J]. *FASEB Journal*, 2020, 34(2): 2554-2567.
- [28] AIYEBBUSI O, MCGREGOR L, MCGEOCH L, et al. Renal disease in primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatology and Therapy*, 2021, 8(1): 63-80.
- [29] PÓCSI M, FEJES Z, BENE Z, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plasma concentration inversely correlates with the improvement of cystic fibrosis lung disease in p.Phe508del-CFTR homozygous cases treated with the CFTR modulator lumacaftor/ivacaftor combination[J]. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2023, 22(6): 1085-1092.
- [30] CHEN Jiali, SUN Feng, BAO Huizhang, et al. Elevated serum human epididymis protein 4 is associated with disease activity and systemic involvements in primary Sjögren's syndrome [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 670642.
- [31] 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]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 592184.
- [32] KUMRUNGSEE T, KARIYA T S, HASHIMOTO K, et al. The serum amyloid A3 promoter-driven luciferase reporter mice is a valuable tool to image early renal fibrosis development and shows the therapeutic effect of glucosyl-hesperidin treatment[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 14101.
- [33] 胡晓舟, 崔丽艳, 张捷. 健康人群血清 HE4 水平参考区间的初步探讨 [J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(12): 1376-1378.
HU Xiaozhou, CUI Liyan, ZHANG Jie. Investigation on the reference range of human serum levels of human epididymis protein 4 in healthy people[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2009, 32(12): 1376-1378.