

慢性肾脏病患者肾功能不全对血清 CA125 和 HE4 水平的影响*

苗 强¹, 刘 玲², 蔡 蓓¹, 张君龙¹, 牛 倩^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西临床医学院, 四川成都 610041

摘 要: **目的** 探讨慢性肾脏病(CKD)患者肾功能不全对血清糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)水平的影响,初步建立适用于 CKD 患者血清 CA125、HE4 水平参考范围。**方法** 选取 2020 年 3—9 月在四川大学华西医院肾内科就诊的 CKD 肾功能不全患者 729 例作为 CKD 组,另选取同期在该院体检的健康者 94 例作为健康对照组。对各组及不同 CKD 分期血清 CA125 和 HE4 水平变化进行分析比较,同时对 CKD 各期患者 CA125 和 HE4 假阳性率进行比较并采用非参数法初步估计其参考范围。**结果** CKD 组年龄与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康对照组相比,CKD 组尿素、肌酐、胱抑素 C 水平均明显升高,eGFR 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CKD 组血清 CA125、HE4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);CKD 各期患者血清 CA125、HE4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CKD 组与健康对照组血清 CA125、HE4 水平检测的假阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CKD 女性血清 CA125 水平参考范围为 $CA125<213.9\text{ U/mL}$,CKD 3 期 $HE4<564.5\text{ pmol/L}$,CKD 4 期 $HE4<1\,713.5\text{ pmol/L}$,CKD 5 期 $HE4<5\,022.6\text{ pmol/L}$ 。**结论** 临床医生在采用血清 CA125 和 HE4 对 CKD 患者进行肿瘤辅助诊断和监测时,应注意考虑其肾功能相关的假阳性问题,并采用恰当的参考范围进行结果解释,避免过度治疗。

关键词:慢性肾脏病; 肾功能不全; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.001

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2022)08-0897-05

文献标志码:A

Effect of renal insufficiency on serum CA125 and HE4 levels in patients with chronic kidney disease*

MIAO Qiang¹, LIU Ling², CAI Bei¹, ZHANG Junlong¹, NIU Qian^{1△}

1. Department of Medical Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the effect of renal insufficiency on the serum levels of carbohydrate antigen 125(CA125) and human epididymis protein 4(HE4). Moreover, the preliminary estimate applies to the serum CA125 and HE4 reference range of the chronic kidney disease(CKD) patients. **Methods** The 729 CKD patients with renal insufficiency treated in the Department of Nephrology, West China Hospital of Sichuan University from March to September 2020 were selected as the case group, and 94 healthy subjects were selected as the control group. Detect the levels of CA125 and HE4 in the serum, compare the differences between the two groups, and the changes in the levels of different CKD stages. At the same time, the false-positive rates of CA125 and HE4 in patients with CKD were compared and analyzed, and the non-parametric method was used to estimate its reference range initially. **Results** The age of CKD group was significantly different from that of healthy control group($P<0.05$). Compared with healthy control group, the levels of urea, creatinine and cystatin C in CKD group were significantly increased, while the levels of eGFR were significantly decreased, with statistical significance($P<0.05$). Serum CA125 and HE4 levels in CKD group were significantly higher than

* 基金项目:四川省科学技术厅计划项目(2020YFS0126)。

作者简介:苗强,男,主管技师,主要从事疾病发生发展的免疫调节机制研究。△ 通信作者, E-mail: niuqian991@126.com。

本文引用格式:苗强,刘玲,蔡蓓,等.慢性肾脏病患者肾功能不全对血清 CA125 和 HE4 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2022,43(8):

those in healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum CA125 and HE4 levels in CKD patients were significantly higher than those in healthy control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The false positive rate of serum CA125 and HE4 levels in CKD group and healthy control group was statistically significant ($P < 0.05$). The reference range of serum CA125 levels in women with CKD was $CA125 < 213.9 \text{ U/mL}$, $HE4 < 564.5 \text{ pmol/L}$ in CKD 3 stage, $HE4 < 1\,713.5 \text{ pmol/L}$ in CKD 4 stage, and $HE4 < 5\,022.6 \text{ pmol/L}$ in CKD 5 stage. **Conclusion** Clinicians should pay attention to the false positives related to renal function when using serum CA125 and HE4 for auxiliary tumor diagnosis and monitoring in patients with CKD, and interpret the results with appropriate reference ranges to avoid overtreatment.

Key words: chronic kidney disease; renal insufficiency; carbohydrate antigen 125; human epididymis protein 4

恶性肿瘤是一种非传染性疾病,其发病率和病死率逐年增高^[1]。研究表明,血清中的肿瘤标志物水平可对肿瘤的发生、发展进行有效的监测,并为相关疾病的辅助诊断和预后评估提供参考^[2-6]。糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)主要用于盆腔恶性肿瘤的辅助诊断,然而在某些良性疾病中也会升高^[7-11]。临床实践中发现不同分期的慢性肾脏病(CKD)非肿瘤患者,其血清 CA125 和 HE4 水平可出现不同程度的升高,且个体间具有较大差异。对 CKD 患者进行肿瘤辅助诊断和监测时,血清 CA125 和 HE4 水平可因肾功能不全相关假阳性而使其临床应用受到限制。因此,本课题拟通过分析不同分期 CKD 患者肾功能不全对血清 CA125 和 HE4 水平的影响程度,初步建立适用于 CKD 患者血清 CA125、HE4 水平参考范围,旨在突破目前血清 CA125 和 HE4 在 CKD 患者中临床应用的局限性,为两项指标的合理化应用提供数据支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3—9 月在四川大学华西医院肾内科就诊的 CKD 肾功能不全患者 729 例作为 CKD 组,其中男性 415 例、女性 314 例,平均年龄 (50.3 ± 15.9) 岁。纳入标准:(1)符合 2012 年肾脏病改善全球预后指南^[12]的诊断标准;(2)病程超过 3 个月;(3)不明原因估算肾小球滤过率(eGFR)降低($eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)超过 3 个月。排除标准:(1)罹患相关肿瘤、肝硬化、肝功能衰竭、糖尿病、单纯性肾囊肿、急性肾功能不全、良性妇科疾病;(2)进行血液透析、腹膜透析或出现大量胸腔积液、腹水;(3)怀孕或哺乳期妇女;(4)严重感染、严重心脑血管疾病。另选取同期在本院体检的健康者 94 例作为健康对照组,其中男性、女性各 47 例,平均年龄 (42.4 ± 8.6) 岁。该研究方案经四川大学华西医院生物医学伦理委员会批准[2020 年审(823)号]。

1.2 仪器与试剂 采用罗氏 cobas e801 电化学发光免疫分析仪检测血清 CA125 和 HE4 水平,采用罗氏

cobas c701 全自动生化分析仪检测血清尿素、肌酐和胱抑素 C 水平。所有检测均使用罗氏诊断有限公司(德国曼海姆)试剂盒并按照制造商的说明书进行处理。

1.3 方法 采集两组研究对象空腹静脉血 3~5 mL, $1\,200 \times g$ 离心 10 min,分离血清,尽快完成检测。不能及时检测的样本置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存并于 10 d 内完成检测。所有检测均在当日该项目质控结果在控情况下进行测定。采用 CKD 流行病学合作研究公式^[13](CKD-EPI)计算 eGFR。根据 $eGFR \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、 $eGFR\ 60 \sim < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、 $eGFR\ 30 \sim < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、 $eGFR\ 15 \sim < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 和 $eGFR < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 将 CKD 组分为 CKD 1 期、CKD 2 期、CKD 3 期、CKD 4 期和 CKD 5 期。根据本实验室现行 CA125、HE4 参考范围,将本研究中超出 CA125、HE4 参考范围但经临床、影像学及其他相关检查排除肿瘤的患者结果假设为“假阳性”。本实验室女性 CA125 水平参考范围为 $18 \sim < 50$ 岁 $CA125 < 47 \text{ U/mL}$ 、 ≥ 50 岁 $CA125 < 25 \text{ U/mL}$;男性 ≥ 18 岁 $CA125 < 24 \text{ U/mL}$;女性 HE4 水平参考范围为 $18 \sim < 40$ 岁 $HE4 < 60.5 \text{ pmol/L}$ 、 $40 \sim < 50$ 岁 $HE4 < 76.2 \text{ pmol/L}$ 、 $50 \sim < 60$ 岁 $HE4 < 74.3 \text{ pmol/L}$ 、 $60 \sim < 70$ 岁 $HE4 < 82.9 \text{ pmol/L}$ 、 ≥ 70 岁 $HE4 < 104 \text{ pmol/L}$;暂无男性 HE4 水平参考范围。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本成组 t 检验。偏态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分别采用 Mann-Whitney U 和 Kruskal-Wallis H 检验进行组间比较,两两比较采用 Nemenyi 法,相关性分析采用 Spearman 检验。组间率或构成比的比较采用 χ^2 检验。参考范围的建立以美国临床和实验室标准协会(CLSI)发布的 EP28-A3c^[14] 文件为指导,采用非参数法进行计算,选取 $P_{97.5}$ 作为单侧参考值上限。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CKD 组与健康对照组一般临床资料比较
CKD 组年龄与健康对照组比较,差异有统计学意义

($P<0.05$)。与健康对照组相比,CKD 组尿素、肌酐、胱抑素 C 水平均明显升高,eGFR 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 CKD 组与健康对照组一般临床资料比较

指标	CKD 组($n=729$)	健康对照组($n=94$)	统计量	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.3 $\pm$ 15.9	42.4 $\pm$ 8.6	$t=-4.723$	<0.001
性别[$n(\%)$]				
男性	415.0(56.9)	47.0(50.0)	$\chi^2=1.623$	0.203
女性	314.0(43.1)	47.0(50.0)		
尿素[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	11.1(6.7,18.5)	4.4(3.8,5.2)	$Z=-13.507$	<0.001
肌酐[$M(P_{25},P_{75})$, μ mol/L]	192.0(117.0,436.5)	67.5(58.8,79.3)	$Z=-15.087$	<0.001
胱抑素 C[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]	2.3(1.4,4.1)	0.8(0.7,0.8)	$Z=-15.601$	<0.001
eGFR[$M(P_{25},P_{75})$,mL $\cdot$ min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$]	28.2(11.8,58.4)	105.5(102.8,108.5)	$Z=-15.795$	<0.001

2.2 两组血清 CA125、HE4 水平分析
CKD 组血清 CA125、HE4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 CA125/肌酐、HE4/肌酐比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。CKD 各期患者血清 CA125、HE4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 CKD 分

期递增,CKD 组患者血清 HE4 水平逐渐增高,CKD 5 期患者血清 HE4 水平明显高于其他 CKD 分期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);CKD 4 期、CKD 5 期患者血清 CA125 水平明显高于 CKD 2 期、CKD 3 期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组血清 CA125、HE4 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	CKD 组($n=729$)	健康对照组($n=94$)	Z	P
CA125(U/mL)	15.5(9.9,26.9)	12.2(9.6,16.3)	-3.602	<0.001
HE4(pmol/L)	286.0(120.5,959.0)	44.7(39.5,51.2)	-15.467	<0.001
CA125/肌酐	0.1(0.1,0.2)	0.2(0.1,0.3)	-12.941	<0.001
HE4/肌酐	1.3(0.1,2.1)	0.7(0.6,0.8)	-8.225	<0.001

表 3 CKD 各期患者血清 CA125、HE4 水平与健康对照组比较[$M(P_{25},P_{75})$]

项目	n	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)
健康对照组	94	12.2(9.6,16.3)	44.7(39.5,51.2)
CKD 2 期	171	13.5(8.7,20.0) ^a	88.6(74.4,110.0) ^a
CKD 3 期	170	14.3(9.5,22.1) ^a	151.0(124.0,233.5) ^a
CKD 4 期	167	19.3(12.0,64.0) ^{ab}	394.0(244.0,721.0) ^a
CKD 5 期	221	17.1(10.2,34.0) ^{ab}	1 332.0(823.5,2 156.5) ^a
F		9.18	148.81
P		<0.01	<0.01

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与 CKD2 期、CKD3 期患者血清 CA125 水平比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组及 CKD 各期血清 CA125、HE4 水平检测的假阳性率比较
CKD 组与健康对照组血清 CA125、HE4 水平检测的假阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。CKD 4 期、CKD 5 期患者血清 CA125 水平检测的假阳性率分别为 37.1%和 29.4%。CKD 2 期至 CKD 5 期患者血清 HE4 水平

检测的假阳性率均在 60.0%以上,CKD 4 期、CKD 5 期患者血清 HE4 水平检测的假阳性率达到了 100.0%。

2.4 血清 CA125、HE4 水平与其他临床变量的相关性分析
血清 CA125 水平与肌酐、尿素、胱抑素 C 均呈正相关($P<0.001$),与 eGFR 呈负相关($P<$

0.001)。CA125/肌酐与 eGFR 呈正相关 ($P<0.001$),与肌酐、尿素、胱抑素 C 呈负相关 ($P<0.001$)。血清 HE4 水平、HE4/肌酐与 eGFR 呈负相关 ($P<0.001$),与肌酐、尿素、胱抑素 C 均呈正相关 ($P<0.001$)。血清 HE4 水平与 eGFR、尿素、肌酐、胱抑素 C 的相关性最强。见表 5。

2.5 血清 CA125、HE4 水平在 CKD 女性患者中参考范围的初步建立 HE4、CA125 检测在临床中主要用于女性患者,男性患者中较少应用,因此针对本研究中 314 例 CKD 女性患者采用非参数法取 $P_{97.5}$ 初步建立女性 CKD 患者单侧参考范围。女性 CKD 患者血清 CA125 参考范围为 $CA125<213.9\text{ U/mL}$ 。

表 5 血清 CA125、HE4 水平与其他临床变量的相关性分析

相关因素	CA125		HE4		CA125/肌酐		HE4/肌酐	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
eGFR	-0.197	<0.001	-0.929	<0.001	0.591	<0.001	-0.616	<0.001
肌酐	0.164	<0.001	0.916	<0.001	-0.628	<0.001	0.568	<0.001
尿素	0.224	<0.001	0.857	<0.001	-0.467	<0.001	0.612	<0.001
胱抑素 C	0.227	<0.001	0.951	<0.001	-0.532	<0.001	0.702	<0.001

3 讨 论

肿瘤标志物是肿瘤细胞和正常细胞代谢过程中产生的一类物质,在正常情况下低表达,肿瘤细胞中高表达,目前其代谢过程尚未阐明。肿瘤标志物对肿瘤的早期诊断、疾病管理和治疗监测中起着非常重要的作用。临床应用中发现,肿瘤标志物除了在确诊肿瘤的患者中升高外,还受到其他包括炎症、感染和肝肾功能不全在内的诸多非恶性疾病的影响^[15]。肾脏作为人体主要的排泄器官,其功能受损会影响许多血清蛋白的浓度,其中也包括肿瘤标志物^[16]。目前已有研究报道了肾功能不全对肿瘤标志物水平的影响,但是还没有统一的结论。

既往相关研究报道显示,刘志华^[17]研究发现,肾脏疾病患者血清 CA125 水平明显升高,不同疾病分期中血清 CA125 水平存在明显差异。YU 等^[18]研究发现,在血液透析与未透析的慢性肾功能衰竭患者中,血清 CA125 对相关肿瘤诊断的特异度降低,但是在不同肌酐水平的 CKD 患者间 CA125 水平变化无明显差异。本研究发现,CKD 患者血清 CA125 水平明显高于健康对照组,CKD 各期患者血清 CA125 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),与刘志华^[17]研究结果基本一致。此外还发现,两组 CA125/肌酐、HE4/肌酐比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。有研究报道 CKD 患者 eGFR 与血清 CA125 水平升高无关^[19],这与本研究中发现 CA125

CKD 各期患者血清 HE4 水平具有较大差异,女性 CKD 各期患者建立的参考范围为 CKD 3 期 $HE4<564.5\text{ pmol/L}$,CKD 4 期 $HE4<1\,713.5\text{ pmol/L}$,CKD5 期 $HE4<5\,022.6\text{ pmol/L}$ 。

表 4 两组血清 CA125、HE4 水平检测的假阳性率比较[%(*n/n*)]

组别	CA125	HE4
健康对照组	4.3(4/94)	2.1(1/47)
CKD 组	22.1(161/729)	91.4(287/314)
χ^2	78.7	235.8
<i>P</i>	<0.001	<0.001

水平在 CKD 2 期至 CKD 5 期伴随 eGFR 下降未出现逐步递增趋势可相互印证,表明在 CKD 患者中因肾功能不全可导致血清 CA125 水平升高,但其升高程度与肾功能不全的严重程度变化并不一致。

有研究表明,HE4 水平变化与 CKD 患者肾功能状态密切相关,CKD 患者 HE4 水平明显升高^[11,20]。本研究显示,CKD 组血清 HE4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组 HE4/肌酐比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。CKD 各期患者血清 HE4 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。此外,血清 HE4 水平与 eGFR、尿素、肌酐、胱抑素 C 的相关性最强,提示血清 HE4 水平可能是比肌酐更灵敏的反映肾功能损伤的指标,其潜在应用价值有待进一步探究。

本研究显示,CKD 组与健康对照组血清 CA125、HE4 水平检测的假阳性率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。CKD 4 期、CKD 5 期患者血清 CA125 水平检测的假阳性率分别为 37.1%和 29.4%,CKD 2 期至 CKD 5 期患者血清 HE4 水平检测的假阳性率均在 60.0%以上。因此,建立适合 CKD 患者的参考范围可能是解决目前 HE4 和 CA125 在临床应用中面临局限性的有效方法。MIKKELSEN 等^[21]报道,CKD 患者血清 CA125 的第 90 和 95 百分位数估计参考限值与健康人群的大致相同。但本研究中 CKD 女性患者 314 例采用非参数法取 $P_{97.5}$ 估算的女性 CKD

人群 CA125 的参考范围为 $<213.9 \text{ U/mL}$, CKD 各期患者血清 HE4 水平具有较大差异。

由于 CKD 发病的隐匿性, CKD 患者就诊时已非早期, 所以本研究纳入的研究对象中无 CKD 1 期患者。此外, 本研究 CKD 患者参考范围的估算是基于纳入的研究对象, 受样本量的影响结果有一定的局限性, 后续有待进一步大样本的研究确定更加精准的参考范围。

综上, CKD 患者肾功能不全可导致血清 CA125 和 HE4 水平升高, 其中血清 HE4 水平随着 CKD 分期的递增显著增高, 血清 CA125 水平的升高与肾功能不全的严重程度变化不一致。血清 HE4 水平与肾功能相关指标密切相关。临床医生在采用血清 CA125 和 HE4 对 CKD 患者进行肿瘤诊断和监测时, 应注意考虑其肾功能相关的假阳性问题, 并采用恰当的参考范围进行结果解释, 避免过度治疗。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 黄丛改, 汪少华, 刘云, 等. 早期食管癌血清肿瘤标志物的研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(19): 2846-2849.
- [3] 张帮献. 肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断价值中的研究进展[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(1): 244-245.
- [4] 李佳静, 郑湘予, 孙森森, 等. 肿瘤标志物在临床病理学应用中的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(3): 263-267.
- [5] 李留霞, 张兰兰, 李秀芳, 等. 六种肿瘤相关抗原自身抗体联合 CA125 检测对卵巢癌早期诊断的价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(2): 238-242.
- [6] OLSEN M, LOF P, STIEKEMA A, et al. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(10): 1788-1799.
- [7] RANI B S, SUCHITRA M M, RAO P V, et al. Serum tumor markers in advanced stages of chronic kidney diseases[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(4): 898-904.
- [8] TIAN Y, WANG C, CHENG L, et al. Determination of

reference intervals of serum levels of human epididymis protein 4 (HE4) in Chinese women[J]. J Ovarian Res, 2015, 9(8): 72-76.

- [9] LV J C, ZHANG L X. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165(1): 3-15.
- [10] 俞小芳, 徐夏莲, 叶志斌, 等. 肾功能及血液透析对慢性肾脏疾病患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 上海医学, 2007, 30(2): 81-85.
- [11] 安黎云, 汤菲, 贾克然, 等. 慢性肾脏疾病患者人附睾蛋白 4 和 CYFRA21-1 水平的变化及临床诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 1946-1948.
- [12] LEVEY A S, CORESH J. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2012, 379(9811): 165-180.
- [13] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. CKD-EPI(chronic kidney disease epidemiology collaboration): a new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; EP28-A3c[S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2010.
- [15] COPPOLINO G, BOLIGNANO D, RIVOLI L, et al. Tumour markers and kidney function: a systematic review[J]. Biomed Res Int, 2014, 20(14): 647-652.
- [16] 朱君秋, 赵洪, 张宇, 等. 肿瘤标志物在老年慢性肾脏病患者中的表达及相关因素分析[J]. 老年医学与保健, 2015, 21(1): 31-34.
- [17] 刘志华. 肿瘤标志物检测在肾脏疾病临床诊疗中的应用价值分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9(9): 118-120.
- [18] YU X F, XU X L, YE Z B. Effect of renal function and hemodialysis on the serum tumor markers in patients with chronic kidney disease[J]. Front Med China, 2007, 1(3): 308-311.
- [19] 俞俊男, 柳彩侠, 赵南, 等. 慢性肾脏病患者血清肿瘤标志物水平的改变及危险因素分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(8): 637-642.
- [20] 李安平, 刘洪梅, 李婵, 等. 血清 ProGRP 和 HE4 在慢性肾脏病患者中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10): 1123-1125.
- [21] MIKKELSEN G, ÄSBERG A, HULTSTRÖM M E, et al. Reference limits for chromogranin A, CYFRA 21-1, CA125, CA19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with chronic kidney disease[J]. Int J Biol Markers, 2017, 32(4): 461-466.

(收稿日期: 2021-11-01 修回日期: 2022-02-28)