

血浆 NGAL 水平与 STEMI 患者冠脉病变严重程度的关系

徐建波¹ 吴玉国¹ 高斐² 高俊峰¹

1 北京怀柔医院心内科 北京 101400

2 合肥市第一人民医院 合肥 230000

【摘要】目的: 探讨血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平与急性ST段抬高型心肌梗死患者冠脉病变严重程度的关系。方法: 选择109例STEMI患者(观察组)和80例疑似AMI经冠状动脉造影证实冠状动脉正常的患者(对照组)为研究对象, 采集空腹静脉血测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇HDL-C、血肌酐(SCr)、中性粒细胞计数(N)、白细胞计数(WBC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL), 采用SYNTAX评分系统评价冠状动脉病变程度, 并将患者分为轻度病变组(SYNTAX评分 ≤ 22 , 88例)和中重度病变组(SYNTAX评分 > 22 , 21例)。结果: 观察组患者TG、LDL-C、N、WBC、hs-CRP、NGAL均显著高于对照组(均 $P < 0.05$), STEMI患者SYNTAX评分为(15.68 \pm 7.69); 中重度病变组患者糖尿病、吸烟比例、N、WBC、hs-CRP、NGAL均显著高于轻度病变组(均 $P < 0.05$), logistic回归显示仅hs-CRP、NGAL为冠脉病变程度的危险因素; SYNTAX评分与hs-CRP呈正相关($r=0.526$, $P=0.001$), 与NGAL呈正相关($r=0.547$, $P=0.001$)。结论: 急性ST段抬高型心肌梗死患者血浆NGAL水平升高, 与冠脉病变程度的密切相关。

【关键词】: ST段抬高型心肌梗死; NGAL; SYNTAX

Relationship between Plasma NGAL and Severity of Coronary Artery Lesions in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Jianbo Xu¹, Yuguo Wu¹, Fei Gao², Junfeng Gao¹

1. Department of Cardiology, Beijing Huairou Hospital, Beijing 101400

2. Hefei First People's Hospital Hefei 230000

Abstract: Objective: To explore the relationship between plasma NGAL level and severity of coronary artery lesions in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Methods: 109 cases of patients with STEMI (Observation group) and 80 cases of suspected AMI patients (Control group) with normal coronary artery confirmed by coronary angiography were recruited. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HDL-C, serum creatinine (SCr), neutrophils count (N), leukocyte count (WBC), hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were measured in blood specimen. The SYNTAX scoring system was used to evaluate the severity of coronary artery lesions, and the patients were divided into mild lesion group (SYNTAX score < 22 , 88 cases) and medium and severe lesion group (SYNTAX score > 22 , 21 cases). Results: The TG, LDL-C, N, WBC, hs-CRP and NGAL in Observation group were significantly higher than those in the Control group ($P < 0.05$), and SYNTAX score in STEMI patients was (15.68 \pm 7.69). The diabetes, smoking, N, WBC, hs-CRP and NGAL in patients with moderate and severe lesions were significantly higher than those in patients with mild lesions ($P < 0.05$). Logistic regression showed that only hs-CRP and NGAL were risk factors for the degree of coronary artery disease. SYNTAX score was positively correlated with hs-CRP ($r=0.526$, $P=0.001$), and positively correlated with NGAL ($r=0.547$, $P=0.001$). Conclusion: Elevated plasma NGAL levels in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction is closely related to the degree of coronary artery disease.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction; NGAL; SYNTAX

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是冠状动脉阻塞或痉挛导致急性心肌缺血引起的一组以胸痛为主要症状的临床综合征^[1], 根据心电图和心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTns) 变化分为ST段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非ST段抬高心肌梗死 (NSTEMI) 和不稳定心绞痛 (unstable angina, UAP)^[2]。在我国, ACS尤其是心肌梗死 (acute

myocardial infarction, AMI) 是致死、致残的主要原因^[3]。AMI的严重程度和预后与冠脉病变程度和动脉粥样斑块的变化密切相关, 从血栓引起冠脉部分阻塞到完全梗阻, 心肌坏死的程度差别巨大, 血清标志物的变化也各不相同^[4], 如cTns、C反应蛋白、白细胞介素等均被证实与AMI患者冠脉病变程度相关。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 是脂

质蛋白家族中的一员, Kjeldsen 等^[5]在研究基质金属蛋白酶9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 时发现二者共价结合发挥生物活性。随后证实 NGAL 介导急性损伤中肾脏保护途径, 并且比肌酐预测急性肾损伤更敏感^[6]。近年来, 学者开始关注 NGAL 在心血管事件中的作用。本文就 STEMI 患者 NGAL 水平与冠状动脉病变程度及预后进行分析, 现报道如下:

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月北京怀柔医院收治的 STEMI 患者 109 例为观察组, 男 67 例, 女 42 例, 年龄 18-80, 平均 (62.46±9.83) 岁。纳入标准: ①诊断符合中华医学会心血管病学分会推荐的急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南^[7]; ②年龄 18-80 岁, 冠状动脉造影至少有 1 支血管狭窄程度 > 50%; ③患者本人或家属了解本研究, 自愿参加。排除标准: ①急性心肌炎、心脏瓣膜病、急慢性心衰患者; ②冠状动脉扩张或解剖形态异常; ③慢性肾病、肾衰竭或近期服用肾毒性药物; ④免疫系统疾病, 急慢性炎症性疾病, 恶性肿瘤; ⑤病史或随访资料不全者。另选 80 例疑似 AMI 经冠状动脉造影证实冠状动脉正常的患者为对照组, 排除标准同观察组。本研究经过医院伦理委员会审查通过, 所有患者均为自愿参加, 均签署知情同意书。

1.2 STEMI 诊断标准^[7]

持续发作的胸痛 ≥30min, 硝酸甘油不能缓解; 12 导联心电图显示至少 2 个相邻导联新发 ST 段抬高, 或出现完全性左束支阻滞、病理性 Q 波; 心脏标志物检查出现至少一次超过上限; 影像学检查显示心肌活力丧失或区域性室壁运动异常。

1.3 检查方法

1.3.1 一般资料

详细询问病史, 记录性别、年龄、身高、体重、吸烟史、高血压史、糖尿病史、心脑血管疾病史及其他慢性病史, 既往用药史。

1.3.2 血液学指标

患者入院后次日采集空腹静脉血标本, 采用罗氏 P800 全自动分析仪测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C、血肌酐 (Serum creatinine, SCr)、中性粒细胞计数 (Neutrophil, N)、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)。另取 5ml 血液标本, 室温静置 15min 后, 3000rpm 离心 10min, 分离血清保存于 -20°C 冰箱中备用。NGAL 的检测采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), 试剂盒购自美国 R&D 公司, 操作严格按照说明书进行。

1.3.3 心脏彩超和冠状动脉造影

所有研究对象入院后择期行心脏彩超检查, 采用 Simpson 法测定左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF); 所有患者在入院后择期行冠状动脉造影术, 采用 Judkins 法经桡动脉或股动脉穿刺, 行左右冠状动脉造影, 常规多体位投照, 冠状动脉病变程度采用 SYNTAX 评分^[8]系统进行评价。依据 SYNTAX 评分将 STEMI 患者分为轻度病变组 (SYNTAX 评分 ≤22, 88 例) 和中重度病变组 (SYNTAX 评分 > 22, 21 例)。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS17.0 进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 计数资料以百分率表示, 组间比较用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析, 危险因素分析采用 logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

观察组患者 TG、LDL-C、N、WBC、hs-CRP、NGAL 均显著高于对照组 (均 P<0.05), 对照组 LVEF 显著高于观察组 (P<0.05), 其余指标两组间比较差异无统计学意义 (均 P>0.05)。STEMI 患者 SYNTAX 评分为 (15.68±7.69), 对照组无此评分, 故未进行统计学分析。详见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

指标	对照组 (n=80)	观察组 (n=109)	t/ χ^2	P
年龄	62.09±10.26	62.46±9.83	0.251	0.802
性别 (男, %)	51 (63.75)	67 (61.47)	0.102	0.749
高血压 (%)	49 (61.25)	71 (65.14)	0.301	0.5834
糖尿病 (%)	9 (11.25)	18 (16.51)	1.044	0.307
吸烟 (%)	27 (45.00)	38 (34.86)	0.025	0.874
TC (mmol/L)	3.98±1.06	4.13±1.04	0.972	0.332
TG (mmol/L)	1.47±0.82	1.88±0.96	3.082	0.002
LDL-C (mmol/L)	2.15±0.73	2.47±0.79	2.840	0.005
HDL-C (mmol/L)	1.26±0.31	1.18±0.36	1.559	0.111
SCr (μ mol/L)	74.58±16.28	72.84±15.85	0.737	0.462
N (10^9 /L)	3.62±1.09	4.38±1.28	4.290	0.000
WBC (10^9 /L)	5.22±1.42	6.38±1.67	5.021	0.000
hs-CRP (mg/L)	0.59±0.22	2.87±0.85	26.808	0.000
NGAL (ng/L)	41.37±20.35	95.72±38.59	12.522	0.000
LVEF (%)	64.28±8.25	58.69±9.41	4.248	0.000
SYNTAX	—	15.68±7.69	—	—

2.2 影响 STEMI 患者冠脉病变程度的单因素分析
中重度病变组患者糖尿病、吸烟比例、N、WBC、hs-

CRP、NGAL 均显著高于轻度病变组 (均 $P < 0.05$)，其余指标两组间比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。详见表 2。

表 2 STEMI 患者冠脉病变程度的单因素分析

指标	轻度病变组 (n=88)	中重度病变组 (n=21)	t/x ²	P
年龄	61.97±8.81	64.51±9.13	1.179	0.241
性别 (男, %)	53 (60.22)	14 (66.67)	0.297	0.586
高血压 (%)	55 (62.50)	16 (76.19)	1.399	0.237
糖尿病 (%)	11 (12.50)	7 (33.33)	5.337	0.021
吸烟 (%)	25 (28.41)	13 (61.90)	8.377	0.004
TC (mmol/L)	4.11±0.91	4.21±0.88	0.455	0.650
TG (mmol/L)	1.85±0.76	2.01±0.82	0.854	0.395
LDL-C (mmol/L)	2.44±0.72	2.60±0.69	0.922	0.359
HDL-C (mmol/L)	1.17±0.29	1.22±0.33	0.691	0.491
SCr (μmol/L)	72.35±15.17	74.89±14.69	0.693	0.490
N (10 ⁹ /L)	4.16±1.01	5.30±0.92	4.723	0.000
WBC (10 ⁹ /L)	6.16±1.28	7.30±1.58	3.845	0.000
hs-CRP (mg/L)	2.44±0.82	4.67±0.96	10.829	0.000
NGAL (ng/L)	86.79±33.27	133.14±41.75	5.451	0.000
LVEF (%)	59.48±9.51	55.38±10.17	1.752	0.083

2.3 多因素分析

以冠状动脉是否发生中重度病变为因变量，将单因素分析有统计学意义的因素纳入多因素 logistic 回归分析，结

果显示仅 hs-CRP、NGAL 为冠脉病变程度的危险因素。详见表 3。

表 3 多因素 logistic 分析

因素	Wald	OR	95%CI	P
糖尿病	3.351	0.115	0.056-1.173	0.106
吸烟	2.472	1.392	1.057-2.119	0.249
N	0.547	0.956	0.473-2.427	0.839
WBC	0.827	0.629	0.171-2.852	0.603
hs-CRP	4.637	3.172	1.151-5.877	0.013
NGAL	6.430	1.265	1.072-1.483	0.001

2.4 相关性分析

将 STEMI 患者 SYNTAX 评分与血清 hs-CRP 和 NGAL 进行 Pearson 相关性分析，结果显示与 hs-CRP 呈正相关 ($r=0.526$, $P=0.001$)，与 NGAL 呈正相关 ($r=0.547$, $P=0.001$)。

3 讨论

AC 是临床的危急重症，致死率非常高，在欧美发达国家，每年约有 700 万冠心病患者，每分钟就有一个死亡^[9]。动脉粥样硬化和粥样斑块形成是 ACS 和冠心病共同的病理基础，不同的表现只是在此基础上的继发病理过程不同，ACS 由于血栓形成，病情进展迅速，如果及时发现早期治疗能够大大降低死亡率^[10]。因此寻找理想的心脏标志物，针对心血管疾病的预防和早期治疗成为研究者关注的热点。

Ross 等^[11]的研究发现多种炎症因子在动脉粥样硬化过程发挥重要作用，当血管内皮细胞受到损伤后，循环中的脂质聚集在血管内膜损伤处，随着动脉粥样斑块形成炎症因子不断聚集和释放。斑块释放的炎症因子又刺激血管内皮细胞合成更多炎症因子参与到炎症反应中，形成级联循环，导致血管内皮细胞抗凝和抗粘附作用降低，同时慢性炎症反应不断破坏细胞外基质的合成，降低斑块稳定性^[12]。大量研究显示中性粒细胞及其分泌物参与了动脉粥样硬化过程，如髓过氧化物酶被认为是预测弥漫性动脉粥样硬化潜在的标志物^[13]。NGAL 同样作为中性粒细胞的产物，最

初是研究 MMP-9 时发现的一种蛋白质，在发现后的很长一段时间里作为肾脏损伤的指标进行研究，并且被认为是急性肾损伤最有前途的生物标志物^[14]。随着研究深入，有研究者血管壁细胞受损时也会过度表达 NGAL，随后 Bu 等^[15]在大鼠模型上证实牵拉血管内膜会引起大鼠血管内皮细胞释放大量 NGAL。随后的研究在破裂的动脉粥样斑块碎片中发现 NGAL/MMP-9 的复合体表达增加^[16]，证实 NGAL 参与了动脉粥样硬化过程，甚至有可能与不稳定斑块破裂造成栓塞有关。本研究结果显示 STEMI 患者血清 hs-CRP 和 NGAL 水平显著高于非心肌梗死患者，白细胞和中性粒细胞水平也显著高于对照组，提示炎症反应在 STEMI 患者病理过程中发挥了重要作用。在 Sahinarlan 等^[17]对不同 ACS 患者的研究中发现，STEMI 患者和 NSTEMI 患者血清 NGAL 水平差异无统计学意义。

本研究结果还发现 hs-CRP 和 NGAL 水平与冠状动脉病变程度 (SYNTAX 评分) 呈正相关，提示患者冠状动脉可能存在高血栓负荷和炎症反应状态。与 Katagiri 等^[18]对稳定性冠心病患者观察的结果一致，贾方等^[19]发现 ACS 患者血清 NGAL 水平与冠脉病变血管数量和 Gensini 评分均呈正相关，也与本研究结果相似。冠状动脉病变血管数量和 Gensini 评分对于了解血管病变程度具有重要意义，但是在评估 ACS 患者治疗策略和预后方面有所欠缺，SYNTAX 积分系统不仅能评估冠状动脉病变程度，还能反映病变复杂程度，预测不同患者的预后情况^[20]。本研究还

对影响 STEMI 患者冠脉病变程度的因素进行多因素 logistic 回归分析, 以 SYNTAX > 22 为冠脉中重度病变, 结果显示 hs-CRP 和 NGAL 是其危险因素, 表明 NGAL 与冠状动脉病变程度密切相关。Aksan 等^[21]还发现 NGAL 水平是冠状动脉血流变缓的独立危险因素, 提示 NGAL 与血流动力学改变相关, 结合本研究结果, 虽然目前尚不清楚 NGAL 参与冠状动脉病变的具体机制, 但可以肯定其在不同类型冠心病中均发挥了作用。

综上所述, 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆 NGAL 水平升高, L 是影响冠脉病变程度的独立危险因素, 值得进一步研究确认其临床应用价值。

参考文献

- [1] 裴强, 秦永文, 吴弘等. 血清脂联素水平与冠状动脉病变程度的关系 [J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(10): 619-621.
- [2] 郭继鸿. 急性冠脉综合征心电图 [J]. 临床心电学杂志, 2006, 15(2): 128-137.
- [3] 李硕, 马青变, 郑亚安等. 心肌型脂肪酸结合蛋白与 cTnT、CK-MB 组合诊断早期急性冠脉综合征的比较 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(3): 299-303.
- [4] Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, et al. Association of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin With the Severity of Coronary Artery Disease [J]. Am J Cardiol, 2009, 104(7): 917.
- [5] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [J]. J Bio Chem, 1993, 268(14): 10425-32.
- [6] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery [J]. Lancet, 2005, 365(9466): 1231-8.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [8] Serruys P, Morice MA, Colombo A, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2009, 360(10): 961-972.
- [9] Roger. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2012, 125(22): 188-197.
- [10] 孙金芳, 刘树业, 杜卫杰等. IMA、h-FABP 联合检测在急性冠脉综合征诊断中的意义 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(19): 1948-1950.
- [11] Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans [J]. Genomics, 1997, 45(1): 17.
- [12] Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury [J]. J Clin Invest, 2005, 115(3): 610-621.
- [13] Nambi V. The use of myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2005, 7(2): 127-131.
- [14] Adalsteinsson JE, Toumi M. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality [J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 2016-2017.
- [15] Gabrielsen A. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB [J]. Am J Pathol, 2006, 169(6): 2245-2253.
- [16] Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, et al. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology [J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40(3): 273-276.
- [17] Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2011, 22(5): 333-338.
- [18] Katagiri M, Takahashi M, Doi K, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease [J]. Heart Vessels, 2016, 31(10): 1-8.
- [19] 贾方, 王彦军, 朱琳, 等. 冠心病患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的表达及其临床意义 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2015, 25(6): 508-511.
- [20] Lemesle G, Bonello L, De LA, et al. Prognostic value of the Syntax score in patients undergoing coronary artery bypass grafting for three-vessel coronary artery disease [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 73(5): 612-617.
- [21] Aksan G, Soyulu K, Aksoy O, et al. The relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels and the slow coronary flow phenomenon [J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(6): 505-509.