

· 临床研究 ·

# 血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白水平在高血压患者中的临床意义

江艳秋<sup>1</sup>, 余鹏<sup>2</sup>, 王丽满<sup>3</sup>, 林碧婷<sup>1</sup>, 邱玲慧<sup>1</sup>, 余惠珍<sup>1,2,4</sup>

1. 福建医科大学省立临床医学院, 福建 福州 350001; 2. 福建省立医院南院心内科, 福建 福州 350001;  
3. 福建省立医院南院药学部, 福建 福州 350001; 4. 福建省老年病重点实验室, 福建 福州 350001

**摘要:** **目的** 分析中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)与高血压患者相关性及其临床意义。**方法** 回顾性纳入2021年8月至2022年9月福建省立医院南院心内科住院高血压患者244例,以NGAL中位水平为界将其分为低NGAL水平组和高NGAL水平组各122例。测定患者血清NGAL水平并收集肌酐、尿酸、24h动态血压等相关临床指标,分析血清NGAL与各指标间的关系。**结果** 高NGAL水平组24h平均收缩压(24hSBP)、白天平均收缩压(dSBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、白细胞计数、中性粒细胞计数、肌酐水平、冠心病患病率高于低NGAL水平组( $P<0.05$ )。Spearman相关分析显示NGAL分别与24hSBP、dSBP、nSBP、白细胞计数、中性粒细胞计数、肌酐存在正相关性( $r=0.465, 0.632, 0.632, 0.834, 0.834, 0.632, P<0.01$ )。单因素线性回归显示,白细胞计数、中性粒细胞计数、肌酐、尿酸、eGFR、24hSBP、nSBP与NGAL相关( $P<0.05$ )。多因素线性回归分析提示,中性粒细胞计数升高是血清NGAL升高的独立影响因素( $P<0.05$ )。**结论** 高血压患者中,收缩压水平与NGAL之间存在相关性,中性粒细胞计数升高是NGAL水平升高的影响因素,提示炎症可能参与高血压发生过程,且高NGAL水平的高血压患者更易合并冠心病。

**关键词:** 高血压; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 24h动态血压; 中性粒细胞计数

**中图分类号:** R544.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)10-1513-06

## Clinical significance of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in hypertensive patients

JIANG Yanqiu\*, YU Peng, WANG Liman, LIN Biting, QIU Linghui, YU Huizhen

\* Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

Corresponding author: YU Huizhen, E-mail: yhz200333@126.com

**Abstract:** **Objective** To analyze the relationship between serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) and hypertensive patients. **Methods** The clinical data of 244 hypertensive patients hospitalized in the Department of Cardiology of the South Hospital of Fujian Provincial Hospital from August 2021 to September 2022 were retrospectively included, and they were divided into 122 cases in the low NGAL level group and 122 cases in the high NGAL level group based on the median NGAL level. The serum NGAL level of patients was measured, and relevant clinical indicators such as creatinine, uric acid, and 24-hour ambulatory blood pressure were collected, and the relationship between serum NGAL and various indexes was analyzed. **Results** The 24-hour mean systolic blood pressure (24 hSBP), daytime mean systolic blood pressure (dSBP), nighttime mean systolic blood pressure (nSBP), white blood cell count, neutrophil count, creatinine level and the prevalence of coronary heart disease in the high NGAL level group were higher than those in the low NGAL level group ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that NGAL was positively correlated with 24hSBP, dSBP, nSBP, white blood cell count, neutrophil count and creatinine, respectively ( $r=0.465,$

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.015

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81873515); 福建省自然科学基金项目(2020J011072); 福建省卫健委医学创新课题(2021CXA008); 福建省立医院“创双高”火石基金项目(2020HSJJ03)

**通信作者:** 余惠珍, E-mail: yhz200333@126.com

**出版日期:** 2023-10-20

0.632, 0.632, 0.834, 0.834, 0.632,  $P < 0.01$ ). Univariate linear regression showed that white blood cell count, neutrophil count, creatinine, uric acid, eGFR, 24hSBP and nSBP were correlated with NGAL ( $P < 0.05$ ). Multivariate linear regression analysis indicated that the increase of neutrophil count was an independent influencing factor for the increase of serum NGAL ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is a correlation between systolic blood pressure level and NGAL in hypertensive patients, and neutrophil count is an influencing factor for the increased NGAL level, suggesting that inflammation may participate in the process of hypertension, and hypertensive patients with high NGAL level are more likely to be complicated with coronary heart disease.

**Keywords:** Hypertension; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; 24-hour ambulatory blood pressure; Neutrophil count

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81873515); Natural Science Foundation of Fujian (2020J011072); Medical Innovation Project of Fujian Provincial Health Commission Innovation Fund Project (2021CXA008); "Creating Double High" Huoshi Fund Project of Fujian Provincial Hospital (2020HSJJ03)

由于人口老龄化,高血压患病率在全球范围内不断增加。高血压是影响心血管疾病发病率和死亡率的主要危险因素<sup>[1]</sup>。根据2018年中国高血压防治指南,18岁以上居民高血压患病率为27.9%,我国人群高血压的患病率仍呈升高趋势<sup>[2]</sup>。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一种小的循环蛋白,在急性肾衰竭、慢性肾脏病、肠道炎症、恶性肿瘤等病理状态下高度表达<sup>[3-6]</sup>。NGAL目前被认为是早期急性肾损伤(AKI)的诊断标志物<sup>[7]</sup>。但有学者认为NGAL同时也参与高血压发展过程中<sup>[8]</sup>。近年来,NGAL被认为在诊断高血压肾病方面具有较好的灵敏度和特异度,可用于临床辅助诊断高血压肾病<sup>[9]</sup>。但NGAL在高血压患者中的临床意义需要进一步探究。本研究探讨NGAL与高血压患者血压水平、肾功能损害、高血压性心脏病、高血压伴随疾病等之间的相关性,旨在为高血压的诊断、预后提供临床参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为回顾性分析方法,纳入2021年8月至2022年9月福建省立医院南院心内科住院高血压患者244例。根据所纳入人群NGAL中位水平112.65 ng/mL,分为低NGAL水平组和高NGAL水平组,各122例。患者均符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》关于原发性高血压的诊断标准。排除标准:严重肾功能不全[估算肾小球滤过率(eGFR) < 15 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)]、严重肝功能不全[丙氨酸氨基转移酶(ALT) > 1 000 u/L]、继发性高血压、急性心力衰竭、遗传性心肌病、急慢性心包炎。本研究系回顾性研究,符合伦理学原则,并经医院伦理委员会批准知情同意豁免。

**1.2 方法** 所有研究对象于入院次日抽取空腹静脉

血,检测血清NGAL(采用磁微粒化学发光免疫分析法,北京热景生物技术)、肌酐、尿酸、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白、肌钙蛋白I、氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)水平。收集年龄、性别、BMI等一般临床资料。根据CKD-EPI公式计算eGFR<sup>[10]</sup>。用便携式动态血压监测仪(美国伟伦动态血压监测仪ABPM6100),根据《中国血压测量指南》<sup>[11]</sup>及《动态血压监测临床应用中国专家共识》<sup>[12]</sup>中的操作标准,监测患者的24 h平均收缩压(24 hSBP)、24 h平均舒张压(24 hDBP)、白天平均收缩压(dSBP)、白天平均舒张压(dDBP)、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)。

**1.3 统计学方法** 所有资料均通过SPSS 26.0软件进行分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或其校正法。采用Spearman分析评估NGAL与其影响因素之间的相关性。NGAL与其影响因素之间的关系采用线性回归模型进行单因素和多因素分析。检验结果采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料和实验室指标比较** 本研究共纳入高血压患者244例,低NGAL水平组及高NGAL水平组各122例。其中男性138例,女性106例,年龄(62.16 ± 13.42)岁。血清NGAL水平114.55(78.81, 157.85) ng/mL。其中,高NGAL水平组24hSBP、dSBP、nSBP、白细胞计数、中性粒细胞计数、肌酐水平、冠心病患病率较低NGAL水平组高( $P < 0.05$ ),eGFR水平较低NGAL组水平低( $P < 0.05$ )。两组间年龄、性别、24hDBP、dDBP、nDBP、糖尿病患

病率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

2.2 血清 NGAL 与其影响因素的相关性分析 在所纳入高血压人群中, Spearman 相关分析显示 NGAL 分别与 24hSBP、dSBP、nSBP、白细胞计数、中性粒细胞计

数、肌酐存在正相关关系( $r=0.465、0.632、0.632、0.834、0.834、0.632, P<0.01$ ); 而与 24hDBP、dDBP、nDBP、尿酸、eGFR 无显著相关性( $P>0.05$ )。见表2。

表1 两组一般资料和实验室指标比较  
Tab. 1 Comparison of general data and laboratory indexes between two groups

项目	低 NGAL 水平组 (n=122)	高 NGAL 水平组 (n=122)	$\chi^2/U$ 值	P 值
年龄(岁) <sup>a</sup>	62.49±12.78	61.84±15.97	0.378	0.709
吸烟(例) <sup>b</sup>	36(29.50)	47(38.52)	2.209	0.137
男性(例) <sup>b</sup>	66(54.10)	72(59.02)	0.600	0.438
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	24.95(22.29, 27.38)	25.06(22.82, 27.59)	0.349	0.727
入院时 SBP(mmHg) <sup>c</sup>	136.00(126.00, 149.00)	139.00(129.00, 155.25)	1.549	0.121
入院时 DBP(mmHg) <sup>a</sup>	79.75±13.92	81.32±15.01	0.845	0.428
24hSBP(mmHg) <sup>c</sup>	121.00(115.00, 131.00)	125.00(118.00, 137.00)	2.608	0.009
24hDBP(mmHg) <sup>c</sup>	71.00(67.00, 78.00)	74.00(66.50, 78.00)	1.526	0.127
dSBP(mmHg) <sup>c</sup>	123.00(116.00, 132.00)	127.00(119.00, 132.00)	2.501	0.012
dDBP(mmHg) <sup>c</sup>	72.00(67.00, 79.00)	76.00(68.00, 82.50)	1.442	0.149
nSBP(mmHg) <sup>c</sup>	117.00(107.00, 127.50)	122.00(114.00, 133.50)	2.919	0.004
nDBP(mmHg) <sup>c</sup>	66.00(61.00, 74.00)	69.00(62.50, 77.00)	1.426	0.154
白细胞计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>c</sup>	5.50(4.70, 6.70)	6.75(5.70, 8.00)	5.541	0.001
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>c</sup>	2.95(2.40, 3.70)	4.10(3.20, 5.20)	6.619	<0.001
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>c</sup>	1.80(1.50, 2.45)	1.90(1.40, 2.30)	0.723	0.470
血小板计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>c</sup>	223.20(191.00, 267.25)	230.50(195.25, 276.25)	0.658	0.658
血红蛋白(g/L) <sup>a</sup>	136.30±14.79	138.25±17.53	0.943	0.346
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>c</sup>	68.00(60.00, 77.25)	74.00(62.00, 88.00)	2.750	0.006
eGFR[ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] <sup>c</sup>	93.07(83.48, 100.09)	86.35(72.69, 99.76)	2.428	0.015
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>a</sup>	342.93±97.53	361.18±99.68	1.446	0.150
肌钙蛋白 I (ng/mL) <sup>c</sup>	0.00(0.00, 0.001)	0.00(0.00, 0.01)	1.869	0.062
NT-proBNP (pg/mL) <sup>c</sup>	198.02(30.45, 124.35)	351.81(30.03, 243.25)	1.076	0.282
左室射血分数(%) <sup>c</sup>	62.00(60.00, 65.00)	62.00(60.00, 64.00)	1.315	0.188
左室舒张末期容积(mL) <sup>c</sup>	65.00(56.00, 79.00)	69.00(59.00, 79.00)	1.367	0.172
短轴收缩率(%) <sup>c</sup>	36.00(33.00, 37.00)	35.00(32.83, 37.00)	1.386	0.166
2型糖尿病 <sup>b</sup>	30(24.59)	41(33.61)	2.404	0.121
冠心病 <sup>b</sup>	37(30.33)	53(43.44)	4.507	0.034
血管紧张素转化酶抑制剂 <sup>b</sup>	78(63.93)	81(66.39)	0.162	0.687
$\beta$ 受体阻滞剂 <sup>b</sup>	55(45.08)	79(64.75)	9.535	0.002
钙通道阻滞剂 <sup>b</sup>	76(62.30)	71(58.20)	0.428	0.513
螺内酯 <sup>b</sup>	4(3.28)	5(4.10)	0.000	1.000
NGAL(ng/mL) <sup>c</sup>	114.50(78.81, 157.85)	157.80(132.85, 211.05)	13.500	<0.001

注: <sup>a</sup> 表示数据为  $\bar{x}\pm s$ ; <sup>b</sup> 表示数据为例(%); <sup>c</sup> 表示数据为  $M(P_{25}, P_{75})$ 。

表2 NGAL 与各影响因素的相关性分析  
Tab. 2 Correlation analysis of NGAL and influencing factors

指标	NGAL	
	r 值	P 值
24hSBP	0.465	<0.001
24hDBP	0.055	0.420
dSBP	0.632	<0.001
dDBP	0.057	0.405
nSBP	0.632	<0.001
nDBP	0.038	0.575
白细胞计数	0.834	<0.001
中性粒细胞计数	0.834	<0.001
肌酐	0.632	<0.001
尿酸	-0.098	0.127
eGFR	0.078	0.223

2.3 血清 NGAL 影响因素的线性回归分析 以 NGAL 为因变量, 纳入 24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP、nSBP、nDBP、白细胞计数、中性粒细胞计数、肌酐、eGFR、尿酸等自变量的单因素线性回归分析提示, 白细胞计数、中性粒细胞计数、肌酐、尿酸、eGFR、24hSBP、nSBP 升高是血清 NGAL 升高的影响因素( $P<0.05$ )。见表3。多因素线性回归分析提示, 中性粒细胞计数升高是血清 NGAL 升高的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表4。

表 3 NGAL 浓度影响因素的单因素线性回归

Tab. 3 Univariate linear regression of influencing factors of NGAL concentration

因变量	自变量	R 值	R <sup>2</sup>	B 值	SE	β 值	t 值	P 值
NGAL	白细胞计数	0.394	0.155	12.926	1.926	0.394	6.674	<0.001
	中性粒细胞计数	0.435	0.189	16.760	2.232	0.435	7.507	<0.001
	肌酐	0.305	0.093	0.947	0.190	0.305	4.982	<0.001
	尿酸	0.168	0.028	0.109	0.041	0.168	2.645	0.009
	eGFR	0.234	0.055	-0.879	0.234	-0.234	-3.751	<0.001
	24hSBP	0.141	0.020	0.707	0.340	0.141	2.077	0.039
	24hDBP	0.036	0.001	-0.204	0.393	-0.036	-0.519	0.604
	dSBP	0.135	0.018	0.650	0.328	0.135	1.984	0.094
	dDBP	0.029	0.001	-0.150	0.350	-0.029	-0.427	0.670
	nSBP	0.154	0.024	0.728	0.320	0.154	2.272	0.024
	nDBP	0.018	0.00	-0.103	0.396	-0.018	-0.261	0.795

表 4 NGAL 浓度影响因素的多因素线性回归

Tab. 4 Multivariate linear regression of influencing factors of NGAL concentration

因变量	自变量	B 值	SE	β 值	t 值	P 值
NGAL	常量	50.793	2.984	—	-0.959	0.339
	白细胞计数	-2.571	6.349	-0.079	-0.405	0.686
	中性粒细胞计数	19.850	9.628	0.517	2.062	0.040
	eGFR	-0.470	0.328	-0.129	-1.431	0.154
	24hSBP	-0.130	0.594	-0.026	-0.218	0.827
	nSBP	0.408	0.542	0.086	0.753	0.543

### 3 讨论

NGAL 是属于脂质素-2 超级家族的一个小分子蛋白质。除了激活的中性粒细胞分泌外,NGAL 由上皮细胞、肾小管细胞、肝细胞少量释放<sup>[8]</sup>,它存在于血管内皮细胞和巨噬细胞中<sup>[13]</sup>。在肾小管损伤时,NGAL 快速释放,因此被认为是 AKI 的生物学标志物<sup>[14-15]</sup>。血浆 NGAL 可以通过肾小球自由滤过并由近端小管重吸收,当近端小管或重吸收受损时也可以在尿液中检测到 NGAL<sup>[16]</sup>。传统肾脏损伤标志物例如肌酐只有在严重肾损伤时升高,存在时间延迟,难以成为早期诊断 AKI 的最佳选择<sup>[8]</sup>。动物实验中,缺血再灌注损伤诱导尿液 NGAL 水平在缺氧后 3 h 内显著升高,而肌酐升高并不显著<sup>[17]</sup>。尿液和血清 NGAL 水平被认为是心脏术后发生 AKI 敏感性、特异性较高和具有预测性的标志物<sup>[18]</sup>。

既往有研究表明,原发性高血压患者血浆 NGAL 水平高于健康人,并且与血压相关。这可能与肾功能、年龄和高血压持续时间有关<sup>[8]</sup>。NGAL 被认为是心血管系统中醛固酮受体的主要靶目标,一项研究表明,NGAL 在醛固酮受体介导的血管纤维化所致高血压中起着至关重要的作用<sup>[19]</sup>。事实上,NGAL 在小鼠的整体遗传学失活时可防止盐皮质激素引起的血

压升高<sup>[8]</sup>。本研究单因素线性回归发现,eGFR 降低是 NGAL 升高的影响因素,进一步支持 NGAL 作为高血压肾损害的重要标志物。既往研究发现,原发性高血压患儿血清和尿液中 NGAL 升高可能比高血压肾病的典型标志物可以更早反映肾损伤<sup>[20]</sup>。本研究发现在高血压患者中,NGAL 水平与 24hSBP、dSBP、nSBP 呈正相关,且单因素线性回归发现 24hSBP 升高引起 NGAL 水平升高。Aksan 团队研究发现血清 NGAL 浓度在高血压患者中升高,尤其在非构型高血压患者中显著升高<sup>[21]</sup>。既往有研究发现血浆 NGAL 水平在高血压女性中升高,并且与舒张压具有相关性<sup>[22]</sup>。国内也有研究表明 NGAL 浓度与 24hSBP、dSBP、nSBP 呈正相关,但与舒张压水平无明显相关性<sup>[23]</sup>。本研究进一步改变分组并扩大样本量,发现 NGAL 可能与高血压患者的收缩压相关,且单因素线性回归发现 24hSBP 是 NGAL 水平升高的影响因素。

本研究发现高血压患者中,白细胞计数、中性粒细胞与 NGAL 水平相关,且中性粒细胞为 NGAL 的独立影响因素。炎症可能在高血压的发展过程中发挥作用<sup>[24]</sup>。全身性炎症参与了内皮功能障碍的发病机制,导致内皮结构和功能的改变,这一表现在高血压早期就可出现<sup>[24]</sup>。炎症标志物与高血压患者的预后和临床转归相关。Schmid-Schönbein 等<sup>[25]</sup>证实了在自发性高血压中白细胞活化;Dalekos 等<sup>[26]</sup>证实了原发性高血压患者血清白介素(IL)-1β 水平较健康人群高。虽然没有直接证据证明高血压与白细胞活化之间的关系,但有研究发现循环白细胞激活后所产生的标志物,其水平与年龄、血压相关,尤其在高血压患者中较高<sup>[22]</sup>。NGAL 是由中性粒细胞分泌的糖蛋白,其羧基末端具有多个能够结合的结构,在结合对应的肾小球基底膜细胞配体后,能够诱导下游的 IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)-α 等炎症因子聚集,进一步增加细胞炎症反应综合征的发生<sup>[9]</sup>。已经证明,NGAL 为先天性免疫系统的炎症调节剂。这是因为 NGAL 能够结合铁载体,减少细菌可用的铁载体结合铁的数量,从而消耗细菌细胞内的铁储存来抑制细菌的生长<sup>[7]</sup>。在心力衰竭和其他各种炎症病理过程中,血清或血浆 NGAL 水平被证明与其他炎症标志物(TNF-α、C 反应蛋白、IL-6 和白细胞计数)相关<sup>[27]</sup>。本研究提示高血压人群中 NGAL 水平与中性粒细胞相关,进一步支持炎症在高血压机制中的作用。

既往研究发现,NGAL 与金属基质蛋白酶(MMP)-9 的活动相关,并且在动脉粥样硬化斑块中高表达<sup>[8,28]</sup>。研究表明 NGAL 在动脉粥样硬化斑块

中的巨噬细胞表达,并且与 MMP-9 结合,从而防止 MMP-9 的降解<sup>[29]</sup>。NGAL 与 MMP-9 结合导致 MMP-9 的持续激活引起动脉粥样硬化斑块破裂从而引起心肌梗死<sup>[8]</sup>。越来越多研究表明 NGAL 可能作为冠状动脉疾病严重程度的标志物。有研究观察冠心病慢性心力衰竭患者尿 NGAL 水平,发现 NGAL 明显升高,且随着病情加重升高越明显<sup>[30]</sup>。另一项研究分析不伴肾功能损害及心衰的患者中 NGAL 与冠状动脉 SYNTAX 评分之间的关系,结果也显示 NGAL 与冠状动脉疾病(CAD)的严重程度相关,并且 NGAL 的评估有助于预测不伴肾功能损害及心衰 CAD 的严重程度<sup>[31]</sup>。本研究中,血清 NGAL 高水平患者高血压合并冠心病的发病率高于低 NGAL 水平患者,可能提示了 NGAL 在冠心病发展过程中的作用,需要通过研究进一步探讨。

综上所述,高血压患者的血清 NGAL 水平升高,与收缩压呈明显相关性;中性粒细胞升高是血清 NGAL 水平升高的独立危险因素,血清 NGAL 水平升高的高血压患者更易合并冠心病。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1045-1060.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].*中国心血管杂志*,2019,24(1):24-56.  
Committee on Revision of China's Hypertension Prevention and Control Guidelines. Chinese guidelines for the prevention and treatment of hypertension (2018 revision)[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(1): 24-56.
- [3] Anderson AH, Xie DW, Wang X, et al. Novel risk factors for progression of diabetic and nondiabetic CKD: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(1): 56-73.e1.
- [4] Viau A, El Karoui K, Laouari D, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 4065-4076.
- [5] Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, et al. Lipocalin-2: a master mediator of intestinal and metabolic inflammation[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(5): 388-397.
- [6] Chakraborty S, Kaur S, Guha S, et al. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1): 129-169.
- [7] Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 56(1): 5-18.
- [8] Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(9): 909-923.
- [9] 任荣,刘颖,莫颖.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合其他肾功能损伤指标在高血压肾病诊断中的临床意义[J].*中华高血压杂志*,2022,30(12):1235-1238.  
Ren R, Liu Y, Mo Y. Clinical significance of neutrophil gelatinase-related lipocalin combined with other indexes of renal function injury in the diagnosis of hypertensive nephropathy[J]. *Chin J Hypertens*, 2022, 30(12): 1235-1238.
- [10] Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(26): 2504-2513.
- [11] 王文,张维忠,孙宁玲,等.中国血压测量指南[J].*中华高血压杂志*,2011,19(12):1101-1115,1100.  
Wang W, Zhang WZ, Sun NL, et al. Guide to blood pressure measurement in China[J]. *Chin J Hypertens*, 2011, 19(12): 1101-1115, 1100.
- [12] 王继光,吴兆苏,孙宁玲,等.动态血压监测临床应用中国专家共识[J].*中华高血压杂志*,2015,23(8):727-730.  
Wang JG, Wu ZS, Sun NL, et al. China expert consensus on clinical application of ambulatory blood pressure monitoring [J]. *Chin J Hypertens*, 2015, 23(8): 727-730.
- [13] Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases-review [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(6): 623-629.
- [14] Di Grande A, Giuffrida C, Carpinteri G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009, 13(3): 197-200.
- [15] 张素兰,陈斌,苏可.糖尿病肾病生物标志物的研究进展[J].*中华实用诊断与治疗杂志*,2022,36(3):314-316.  
Zhang SL, Chen C, Su K, et al. Biomarkers of diabetic nephropathy [J]. *J Clin Pract Diagn Ther*, 2022, 36(3): 314-316.
- [16] Leocini G, Mussap M, Viazzi F, et al. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension [J]. *Clin Chimica Acta*, 2011, 412(21/22): 1951-1956.
- [17] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(10): 2534-2543.
- [18] 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): 1231-1238.
- [19] Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids [J]. *Hypertension*, 2015, 66(1): 158-166.
- [20] Blumczynski A, Sołtysiak J, Lipkowska K, et al. Hypertensive nephropathy in children-do we diagnose early enough? [J]. *Blood Press*, 2012, 21(4): 233-239.

- sis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 819-829.
- [18] Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes [J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1353.
- [19] Singh JS, Struthers AD, Lang CC. Letter by Singh et al regarding article, "effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF)" [J]. *Circulation*, 2021, 144(3): e38-e39.
- [20] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3): 722-726.
- [21] Detmar K, Steffen P, Tian YN, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 117(2): 495-507.
- [22] Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(4): 453-470.
- [23] Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 479-487.
- [24] Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis [J]. *Nature*, 2012, 487(7407): 325-329.
- [25] Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2050-2060.
- [26] Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 73-87.
- [27] Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, et al. Myocardial inflammation predicts remodeling and neuroinflammation after myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 263-275.
- [28] Berezin AE, Berezin AA. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 1-21.
- [29] Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1): e6277.
- [30] Dick SA, Eelman S. Chronic heart failure and inflammation [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 159-176.

收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-03-10 编辑:王宇

(上接第 1517 页)

- [21] Aksan G, İnci S, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension [J]. *Clin Invest Med*, 2015, 38(1): 53.
- [22] Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, et al. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors [J]. *Atherosclerosis*, 1997, 131(1): 79-84.
- [23] 余鹏,余惠珍,林庆,等.平均血压与血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白水平的相关性分析 [J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2018, 6(4): 203-207.
- Yu P, Yu HZ, Lin Q, et al. Relationship between average blood pressure and serum neutrophil gelatinase associated lipocalin [J]. *J Trauma Emerg Electron Version*, 2018, 6(4): 203-207.
- [24] Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, et al. Plasma inflammatory markers and the risk of developing hypertension in men [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9): e001802.
- [25] Schmid-Schönbein GW, Seiffge D, DeLano FA, et al. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats [J]. *Hypertension*, 1991, 17(3): 323-330.
- [26] Dalekos GN, Elisaf MS, Papagalanis N, et al. Elevated interleukin-1 beta in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study [J]. *Eur J Clin Invest*, 1996, 26(10): 936-939.
- [27] Yigit IP, Celiker H, Dogukan A, et al. Can serum NGAL levels be used as an inflammation marker on hemodialysis patients with permanent catheter? [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(1): 77-82.
- [28] Te Boekhorst BC, Bovens SM, Hellings WE, et al. Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(3): 680-688.
- [29] Li C, Zhang Z, Peng Y, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220841.
- [30] 杨帆,王玉蓉,许培培.冠心病慢性心力衰竭患者尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平变化 [J]. *中国临床研究*, 2022, 35(12): 1709-1712.
- Yang F, Wang YR, Xu PP. Changes of urinary neutrophil gelatinase associated lipid transporter in patients with coronary heart disease and chronic heart failure [J]. *Chin J Clin Res*, 2022, 35(12): 1709-1712.
- [31] 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): 1595-1602.

收稿日期:2023-05-04 修回日期:2023-06-15 编辑:王国品