·临床研究·

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

杨帆[1]，王玉蓉[2]，许培培[3]

1. 南京市江北新区公共卫生服务中心妇幼保健所检验科，江苏 南京 210048；2. 南通大学附属南京江北医院检验科，江苏 南京 210048；3. 南京市六合区疾病预防控制中心，江苏 南京 211500

摘要：目的　探讨冠心病慢性心力衰竭患者尿中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）水平变化及临床意义。**方法**　选择南京江北医院于 2017 年至 2018 年收治的冠心病慢性心力衰竭患者 163 例作为观察对象；另选择 2017 至 2018 年期间健康体检者 50 例作为对照组。所有研究对象均采集晨起中段尿，采用胶体金方法测定 NGAL 含量。比较两组尿 NGAL 含量和心功能指标变化及不同心功能分级尿 NGAL 含量和心功能指标变化，分析尿 NGAL 与心功能指标相关性。**结果**　研究组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于对照组，LVEF 低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。Ⅳ级组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于Ⅲ级组和Ⅱ级组，LVEF 低于Ⅲ级组和Ⅱ级组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；Ⅲ级组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于Ⅱ级组，LVEF 低于Ⅱ级组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。NGAL 与 LVEF 呈线性负相关，而与 LVEDD 呈线性正相关（$P<0.05$）。**结论**　冠心病慢性心力衰竭患者尿中 NGAL 水平明显升高，且随着病情加重升高越明显，可作为判断其病情一项辅助性指标。

关键词：冠心病慢性心力衰竭；中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白；心功能；肾损害

中图分类号：R541.6　**文献标识码：**B　**文章编号：**1674-8182(2022)12-1709-04

Changes of urinary neutrophil gelatinase associated lipid transporter in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

YANG Fan*, WANG Yu-rong, XU Pei-pei

** Laboratory Department, Maternal and Child Health Care Institute of Nanjing Jiangbei New District Public Health Service Center, Nanjing, Jiangsu 210048, China*

Corresponding author: WANG Yu-rong, E-mail: 17705199472@189.cn

Abstract: Objective　To investigate the changes and clinical significance of urinary neutrophil gelatinase associated lipid transporter (NGAL) in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. **Methods**　One hundred and sixty-three patients with coronary heart disease and chronic heart failure admitted from Nanjing Jiangbei Hospital from 2017 to 2018 were selected as observation objects. In addition, 50 healthy people from 2017 to 2018 were selected as the control group. All subjects collected morning urine and determined NGAL content by colloidal gold method. The changes of urinary NGAL content and cardiac function indexes were compared between the two groups, and the changes of urinary NGAL content and cardiac function indexes were compared between different concentric function grades. The correlation between urinary NGAL and cardiac function indexes were analyzed. **Results**　Urine NGAL and LVEDD in the study group were higher than those in the control group, while LVEF was lower than those in the control group, with significant difference ($P<0.05$). The urine NGAL content and LVEDD in grade Ⅳ group were higher than those in grade Ⅲ and grade Ⅱ groups, and LVEF was lower than those in grade Ⅲ and grade Ⅱ groups ($P<0.05$). The urine NGAL content and LVEDD in grade Ⅲ group were higher than those in grade Ⅱ group, and LVEF was lower than those in Grade Ⅱ group, with significant difference ($P<0.05$). NGAL was negatively correlated with LVEF and positively correlated with LVEDD ($P<0.05$). **Conclusion**　The level of NGAL in urine of patients with chronic heart failure caused by coronary heart disease is

DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2022.12.016

通信作者：王玉蓉，E-mail：17705199472@189.cn

出版日期：2022-12-20

significantly increased, and the increase is more obvious with the aggravation of the disease. It can be used as an auxiliary indicator to judge the condition of patients with chronic heart failure.

Keywords: Chronic heart failure in coronary heart disease; Neutrophil gelatinase-related lipoprotein; Cardiac function; Renal damage

冠心病慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,是引起老年人群死亡的一个主要原因[1]。近年来,临床调查显示冠心病慢性心力衰竭发病率呈不断上升趋势,严重影响人们生活质量[2]。肾功能不全是冠心病慢性心力衰竭常见并发症,是冠心病慢性心力衰竭发生心脏事件的独立危险因素[3]。因此,准确评估冠心病慢性心力衰竭风险,早期发现肾功能损害且采取及时有效的治疗方法,对改善其预后尤为重要[4]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是新型的一种脂质运载蛋白,该蛋白病理状态下主要由肾小管上皮细胞表达和分泌,能够作为肾损害早期监测指标[5-6]。本研究旨在探讨冠心病慢性心力衰竭患者尿中 NGAL 水平变化及临床意义。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择南京江北医院于 2017 年至 2018 年收治的冠心病慢性心力衰竭患者 163 例作为观察对象,依据《慢性心力衰竭诊断治疗指南》[7]中相关诊断标准。纳入标准:(1) 符合冠心病慢性心力衰竭诊断标准;(2) 年龄≥40 岁;(3) 签订知情同意书者。排除标准:(1) 血液系统疾病者;(2) 合并恶性肿瘤、糖尿病者;(3) 合并肝、心肺功能严重异常者;(4) 精神疾病者;(5) 入院前 1 周内服用肾毒性药物。纳入的 163 例患者中,男性 89 例,女性 74 例;年龄 41~79(63.24±4.61)岁;心功能分级:Ⅱ级 58 例,Ⅲ级 62 例,Ⅳ级 43 例。另选 2017 年至 2018 年期间健康体检者 50 例作为对照组,其中男性 27 例,女性 23 例;年龄 40~79(62.43±5.13)岁。两组一般资料差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究通过南京江北人民医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　尿 NGAL 检测　所有研究对象均采集晨起中段尿,离心,分离上清液,离心半径为 15 cm,离心转速为 2 500 转/min,离心时间 10 min,采用胶体金方法检测 NGAL 含量,人 NGAL 试剂盒(上海康朗生物科技有限公司),严格依据试剂盒说明书标准测定。

1.2.2　心功能监测　包括左室射血分数(LVEF)和左心室舒张末期内径(LVEDD),采用彩色超声诊断仪(GE VibidE9)测定。

1.3　观察指标　观察两组尿 NGAL 水平和心功能指标变化;观察不同心功能分级组别尿 NGAL 水平和心功能指标变化;观察尿 NGAL 与心功能指标相关性。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 19.0 软件处理数据,计数资料采用χ^2检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验。相关性采用 Pearson 分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组尿 NGAL 和心功能比较　研究组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于对照组,LVEF 低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

2.2　不同心功能分级组尿 NGAL 水平和心功能比较　Ⅳ级组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于Ⅲ级组和Ⅱ级组,LVEF 低于Ⅲ级组和Ⅱ级组,差异有统计学意义(P<0.05);Ⅲ级组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于Ⅱ级组,LVEF 低于Ⅱ级组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.3　NGAL 与心功能指标相关性　NGAL 与 LVEF 呈线性负相关(r=−0.738,P<0.05),而与 LVEDD 呈线性正相关(r=0.819,P<0.05)。

表 1　两组尿 NGAL 水平和心功能比较　($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1　Comparison of changes urine NGAL level and heart function in the two groups　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NGAL(ng/ml)	LVEF(%)	LVEDD(mm)
研究组	163	96.38±13.31	46.89±3.24	51.32±3.80
对照组	50	20.47±2.95	57.31±4.26	43.56±2.09
t 值		11.833	18.398	13.799
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

表 2　不同心功能分级组尿 NGAL 水平和心功能比较　($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2　Comparison of urine NGAL level and heart function in different heart function grading group　($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NGAL(ng/ml)	LVEF(%)	LVEDD(mm)
Ⅱ级组	58	45.49±8.34	52.39±3.51	46.38±3.75
Ⅲ级组	62	97.12±15.56[a]	47.13±3.06[a]	50.97±3.46[a]
Ⅳ级组	43	156.57±24.55[ab]	42.82±3.20[ab]	55.37±3.98[ab]
F 值		18.571	15.482	9.356
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与Ⅱ级组相比,[a]P<0.05,与Ⅲ级组相比,[b]P<0.05。

3 讨　论

心力衰竭主要是心脏功能或者结构异常导致射血能力收缩或者心室充盈而造成一系列的临床综合征。在慢性心力衰竭状态下,患者血流动力学异常,从而导致人体失代偿,造成交感神经系统过度激活,引起肾功能受损、肾小球滤过率下降、肾灌注减少以及肾血管收缩[8-9]。冠心病慢性心力衰竭不仅是造成老年人群死亡的一个主要原因,且常伴其他器官功能损害,从而使患者生活质量受到严重影响。慢性心、肾疾病常存在相互影响,其中肾功能不全是冠心病慢性心力衰竭的一种常见并发症[10-12]。因此,及早发现冠心病心力衰竭肾损害,采取有效的预防措施,对改善其预后具有重要意义。

NGAL 是最初在激活的中性粒细胞中被发现的小分子量分泌性蛋白,该蛋白在肾脏主要表达在近端小管,同时也存在于远侧肾单位,其还存在于人体其他正常组织如胸腺、前列腺、胰腺、小肠、胃及支气管等脏器的上皮细胞内[1,13-14]。NGAL 易于在肾损伤发生不久的尿液和血液中检测出来[15]。心脏术后发生急性肾功能衰竭患儿术后 2 h 尿 NGAL 水平和血 NGAL 水平即显著上升,而血肌酐水平显著升高则在 1~3 d 后,故而 NGAL 被认为是肾损害的一种早期敏感性指标[16]。研究报道显示,血清 NGAL 升高是急性心力衰竭发生肾功能恶化的一项高危因素,同时是冠心病慢性心力衰竭合并早期肾功能不全的表现之一[17]。有研究报道显示,冠心病心力衰竭组血浆和尿液 NGAL 水平明显高于正常体检者,且随着心功能分级增加,血浆 NGAL 含量和尿液 NGAL 含量逐渐升高[18],故而认为 NGAL 在慢性心力衰竭病情评估和预后预测中尤为重要。周邠玮等[1]研究报道显示,冠心病慢性心力衰竭患者尿中 NGAL 含量上升出现在血肌酐之前,说明尿 NGAL 是判断冠心病慢性心力衰竭早期肾损害敏感而准确的一项指标。NGAL 作为肾功能损害和心功能损害生物标志物用于冠心病慢性心力衰竭和肾脏疾病患者判断预后具有良好价值。本文研究结果显示,研究组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于对照组而 LVEF 低于对照组,说明冠心病慢性心力衰竭患者尿 NGAL 水平明显升高,且患者心功能存在异常;Ⅳ级组尿 NGAL 水平和 LVEDD 高于Ⅲ级组和Ⅱ级组而 LVEF 低于Ⅲ级组和Ⅱ级组,Ⅲ组尿 NGAL 含量和 LVEDD 高于Ⅱ级组,而 LVEF 低于Ⅱ级组,说明随着冠心病慢性心力衰竭心功能分级的增加尿 NGAL 含量也随之升高,心功能越差。

综上所述,冠心病慢性心力衰竭患者尿中 NGAL 水平明显升高,且随着病情加重升高越明显,NGAL 可作为判断其病情一项辅助性指标。

利益冲突　无

参考文献

[1] 周邠玮,赵季红,刘新林.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的水平及其临床意义[J].武警医学,2016,27(8):771-773,777.
Zhou BW, Zhao JH, Liu XL. Changes and clinical significance of urinary NGAL in chronic heart failure patients with coronary heart disease[J]. Med J Chin People's Armed Police Force, 2016, 27(8): 771-773, 777.

[2] Mundal LJ, Igland J, Veierød MB, et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia[J]. Heart, 2018, 104(19): 1600-1607.

[3] 张鹏,杨祥坤,朱浩.冠心病慢性心力衰竭阴虚证与超声心动图指标的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(9):943-945.
Zhang P, Yang XK, Zhu H. Study on the correlation between Yin deficiency syndrome and echocardiographic index in chronic heart failure with coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2016, 14(9): 943-945.

[4] 姚健.冠心病慢性心力衰竭患者心律失常的临床治疗分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(25):94.
Yao J. Clinical analysis of arrhythmia in patients with coronary heart disease and chronic heart failure[J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 4(25): 94.

[5] 黄炎焱.新活素联合多巴胺对心肾综合征患者肾动脉血流、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白水平及运动耐量的影响[J].检验医学与临床,2020,17(8):1040-1043.
Huang YY. Effects of natriuretic peptide combined with dopamine on renal artery blood flow, urinary NGAL level and exercise tolerance in patients with cardiorenal syndrome[J]. Lab Med Clin, 2020, 17(8): 1040-1043.

[6] 黄显龙,周琪,许沛.血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在冠心病病变程度预测中的应用价值[J].临床和实验医学杂志,2020,19(12):1310-1313.
Huang XL, Zhou Q, Xu P. Application value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of the severity of coronary heart disease[J]. J Clin Exp Med, 2020, 19(12): 1310-1313.

[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.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(12): 1076-1095.

[8] Okutsu M, Horio T, Tanaka H, et al. Predictive performance of dual modality of computed tomography angiography and intravascular ultrasound for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary

stenting in stable coronary artery disease[J]. Heart Vessels, 2018, 33(10): 1121-1128.

[9] Yamashita M, Iwata A, Kato Y, et al. Impact of the triglyceride level on coronary plaque components in female patients with coronary artery disease treated with statins[J]. Heart Vessels, 2018, 33(10): 1175-1184.

[10] 窦灵芝,张毅刚,曹秋玫,等.叶酸和维生素 B12 辅助治疗对老年冠心病慢性心力衰竭患者血清炎性因子、Hcy 和 NT-proBNP 的影响[J].海南医学院学报,2017,23(13):1759-1761,1765.
Dou LZ, Zhang YG, Cao QM, et al. Effect of folic acid and vitamin B_12 adjuvant therapy on serum inflammatory cytokines, Hcy and NT-proBNP in elderly patients with coronary heart disease and chronic heart failure[J]. J Hainan Med Univ, 2017, 23(13): 1759-1761, 1765.

[11] 田茂琼.对老年慢性充血性心力衰竭患者进行血浆脑钠肽检测的临床价值[J].当代医药论丛,2020,18(2):97-99.
Tian MQ. Clinical value of plasma brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic congestive heart failure[J]. Contemp Med Symp, 2020, 18(2): 97-99.

[12] 周磊,张晓红.血浆氨基末端脑钠肽前体、左心室质量指数与老年射血分数保留性心力衰竭患者预后的相关性研究[J].中国综合临床,2020,36(2):144-149.
Zhou L, Zhang XH. Study on the relationship between Plasma Pro amino terminal brain natriuretic peptide, left ventricular mass index and the prognosis in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. Clin Med China, 2020, 36(2): 144-149.

[13] 李艳艳,王旁,李飞.D-二聚体和肌酸激酶同工酶与 N 末端 B 型脑钠肽前体在老年慢性心力衰竭患者血浆中的表达及与患者预后的相关性[J].中国医药,2022,17(5):646-650.
Li YY, Wang P, Li F. Expressions of D-dimer, creatine kinase isoenzyme and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in plasma of elderly patients with chronic heart failure and their correlation with prognosis[J]. China Med, 2022, 17(5): 646-650.

[14] 倪悦,蒋俊,彭燕飞,等.血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与冠心病严重程度的相关性[J].天津医药,2021,49(1):50-54.
Ni Y, Jiang J, Peng YF, et al. Correlation between plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and severity of coronary heart disease[J]. Tianjin Med J, 2021, 49(1): 50-54.

[15] 古丽斯亚木·阿布都外力,赵利,依尔夏提·吐合塔苏尼,等.不同射血分数慢性心力衰竭患者踝臂指数与 N 末端-B 型脑钠肽前体和同型半胱氨酸的相关性研究[J].中国临床保健杂志,2020,23(5):636-639.
Gulisiyamu Abuduwaili, Zhao Li, Yierxiati Tuhetasuni, et al. Study on the correlation of ABI with NT-proBNP and Hcy in patients with chronic heart failure with different ejection fractions[J]. Chin J Clin Healthc, 2020, 23(5): 636-639.

[16] 胡克诚,杜向阳,路晓波.充血性心力衰竭患者血清心肌营养素 1、细胞间黏附分子 1、N-末端脑钠肽原水平变化及与心功能关系[J].心脑血管病防治,2021,21(4):346-349.
Hu KC, Du XY, Lu XB. Levels of serum cardiotrophin-1, intercellular adhesion molecule 1 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and their relationship with cardiac function[J]. Cardio Cerebrovasc Dis Prev Treat, 2021, 21(4): 346-349.

[17] 陈薇,胡汉宁,黎安玲,等.慢性心力衰竭患者血浆 NGAL 水平变化及与 NT-proBNP 相关性的研究[J].临床心血管病杂志,2015,31(8):864-867.
Chen W, Hu HN, Li AL, et al. Relationship of neutrophil gelatinase associated lipocalin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in chronic heart failure[J]. J Clin Cardiol, 2015, 31(8): 864-867.

[18] 王沛,马颖.沙库巴曲缬沙坦与培哚普利叔丁胺片治疗慢性充血性心力衰竭的效果比较[J].河南医学研究,2021,30(26):4923-4925.
Wang P, Ma Y. Clinical comparison of sacubitril valsartan and perindopril tert-butylamine tablets in the treatment of chronic congestive heart failure[J]. Henan Med Res, 2021, 30(26): 4923-4925.

收稿日期:2022-11-26　**编辑**:王宇

(上接第 1708 页)

[8] Castellant P, Fatemi M, Orhan E, et al. Patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution[J]. Europace, 2009, 11(3): 350-355.

[9] Ellenbogen KA, Huizar JF. Foreseeing super-response to cardiac resynchronization therapy: a perspective for clinicians[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(25): 2374-2377.

[10] Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(7): 885-889.

[11] Yi F, Shen M, Wu F, et al. Improving left ventricular pacing threshold using retained guidewire technique: a case report[J]. Europace, 2010, 12(12): 1792-1793.

[12] Yi FU, Liu B, Shen M. Left ventricular lead fracture 6 years after implantation with a retained guidewire[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2016, 39(4): 401-402.

[13] Sharifkazemi MB, Aslani A. Stabilization of the coronary sinus lead position with permanent stylet to prevent and treat dislocation[J]. Europace, 2007, 9(10): 875-877.

[14] Osztheimer I, Duray G, Hüttl K, et al. Fracture and lung penetration of a left ventricular lead stabilized by retained stylet[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(12): 1576. e19-1576. e20.

收稿日期:2022-08-24　**修回日期**:2022-10-08　**编辑**:李方