

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与心血管疾病

李 超 彭 瑜 张 钲

【摘要】 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是脂质运载蛋白家族成员。NGAL 除了作为急性肾损伤的早期标志物外,可与基质金属蛋白酶 9 形成复合物,参与血管重构和动脉粥样硬化不稳定性斑块的形成,具有判断心力衰竭和冠状动脉粥样硬化性心脏病患者预后和评估疾病严重程度的能力。

【关键词】 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;标志物;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.005

心血管疾病的发病率和死亡率逐年上升,需要更多的新型指标协助在疾病早期进行危险分层,指导选择合理的治疗方案,评估疾病预后。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)具有评估心血管疾病严重程度、预测不良心血管事件发生的作用,有望成为新型评价指标。

1 NGAL 的生物学特性

NGAL 是炎症反应急性时相的糖蛋白,最初从中性粒细胞颗粒中纯化得到,可与基质金属蛋白酶(MMP)9 形成异二聚体。NGAL 是脂质运载蛋白(lipocalin)家族成员,也称为 lipocalin-2^[1]。人类 NGAL 是含 178 个氨基酸的单体分子,是由 8 个 β -转角形成的 1 个杯状花萼结构,此结构可连接并转运多种亲脂性低分子物质^[2]。

NGAL 由激活的中性粒细胞分泌,在炎症损伤情况下由肾小管细胞、肝细胞释放,也可由上皮细胞在应对细菌感染、缺血及毒性损伤时合成^[1]。NGAL 通过与细菌的铁载体结合,抑制细菌从周围环境中摄取铁,从而发挥抑菌作用^[3]。NGAL 还存在于脂肪细胞,在肥胖人群中与胰岛素抵抗有潜在相关性^[4]。人类的多种肿瘤也可诱导 NGAL 的合成,NGAL 可能与肿瘤的侵袭性有关^[5]。在急性肾小管损伤早期,血清和尿中 NGAL 水平升高,可作为急性肾损伤(AKI)的早期标志物^[2,6]。

研究证实,NGAL 在心力衰竭(心衰)心肌细胞和动脉粥样硬化斑块中的表达上调,可能参与血管重构和动脉粥样硬化不稳定斑块的形成;在急慢性心衰、冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病(冠心病)患者的循环中,NGAL 水平也明显升高,并与不良预后密切相关^[7]。

2 NGAL 在心血管疾病中的病理生理作用

炎症反应在动脉粥样硬化的发生、发展、斑块不稳定中发挥重要作用。急性心肌梗死(AMI)后,缺血心肌触发强烈的炎症反应,中性粒细胞和单核细胞被 CC 类趋化因子配体 2、补体和其他炎性介质诱导至心肌梗死区,以清除坏死细胞,并通过激活 MMP 促进细胞外基质降解。单核细胞/巨噬细胞产生的细胞因子如白细胞介素(IL)-10、转化生长因子- β (TGF- β)可减弱炎症信号,调控肉芽组织形成,促进新生血管形成和纤维母细胞生成新的细胞外基质。最终,细胞外基质重构,纤维母细胞和血管细胞凋亡,胶原成熟,瘢痕形成^[8-10]。

在左冠脉结扎致心肌梗死后的急性心衰(AHF)大鼠模型中,研究发现 Toll 样受体(TLR)-2、TLR-4、白血病抑制因子(LIF)和 IL-1 β 可使大鼠心肌中 NGAL mRNA 表达水平明显升高,提示固有免疫应答可调控心肌 NGAL 水平^[11]。在动物和人类的研究中证实,NGAL 与 MMP9 在心衰心肌和粥样硬化斑块中共表达,两者形成的复合物可以延缓 MMP9 的降解,增强 MMP9 的蛋白水解活性,有促血管生成和促侵袭作用^[7]。NGAL 与 MMP9 的相互作用可能与急性冠脉综合征和动脉粥样硬化斑块易损性的病理生理紧密相关,MMP

基金项目:国家重点临床科室项目(2013);甘肃省重点实验室项目(2012)

作者单位:730000 兰州大学第一医院心血管内科

通信作者:张 钲,Email:zhangccu@163.com

活性过强可以减弱血管和粥样斑块稳定性,导致斑块破裂风险增加^[2,7]。

3 NGAL 与心血管疾病的相关性

3.1 NGAL 与冠心病的相关性

Soylu 等^[12]的研究中入选经冠脉造影证实的 47 例非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者和 45 例冠脉正常者,使用 GRACE、SYNTAX 和 Gensini 评分对患者进行评估,分析患者临床和冠脉造影风险评分与血清 NGAL 水平的相关性。研究显示,入院时 NSTE-ACS 组血清 NGAL 水平显著高于对照组,血清 NGAL 水平与 GRACE、SYNTAX 和 Gensini 评分呈正相关,SYNTAX 评分 >22 分组血清 NGAL 水平显著高于 SYNTAX 评分 ≤ 22 分组,说明 NSTE-ACS 患者血清 NGAL 基线水平与冠脉疾病的严重程度呈正相关。在一项回顾性研究中,研究者纳入无心衰和慢性肾脏病的 213 例经冠脉造影诊断的冠心病患者,发现患者入院时 NGAL 的基线水平与 SYNTAX 评分显著相关,升高的血清 NGAL 水平是高 SYNTAX 评分的独立危险因素^[13]。Sahinavslan 等^[14]的研究纳入 53 例 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者,38 例非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者和 37 例稳定性冠心病患者,发现 AMI 组血浆 NGAL 水平显著高于稳定性冠心病组,且血浆 NGAL 水平与 AMI 独立相关,但在 AMI 的亚组中 NGAL 水平并没有显著性差异。以上临床研究结果进一步证明炎症标志物 NGAL 在冠脉疾病中表达增加,可能参与动脉粥样硬化的发病过程。

NGAL 还具有重要的预后价值。一项前瞻性研究纳入 768 例经冠脉造影诊断为急性冠脉综合征或稳定性心绞痛的患者,检测在 1 年随访中发生主要不良心血管事件(MACE)的 88 例患者和未发生 MACE 的 167 例患者的血浆标志物,发现 NGAL/MMP9 复合物浓度与随访期内 MACE 发生独立相关;将其加入到含有传统危险因素的风险评估模型中,可以显著提高风险评估模型对患者进行危险分层的能力^[15]。同样,一项关于 NGAL 对 STEMI 患者预后价值的研究也得出了相似结论,该研究纳入 584 例行经皮冠脉介入术(PCI)的 STEMI 患者,研究终点为全因死亡和 MACE,平均随访 23 个月,结果显示 NGAL 基线水平高的患者较 NGAL 基线水平低的患者在随访期间全因死亡风险更高,高 NGAL 基线水平是随访期间发生全因死亡和

MACE 的独立预测因素^[16]。另一项前瞻性队列研究也证明了 STEMI 患者的 NGAL 水平对 PCI 后 MACE 有预测作用^[17]。

3.2 NGAL 与心衰的相关性

NGAL 参与心衰的发病过程。激活的中性粒细胞释放 NGAL 参与炎症反应和左室重构,导致心衰进展。心肌梗死后心衰大鼠在心肌梗死后第 2、7、28、64 天左室非缺血区 NGAL/lipocalin-2 表达水平明显升高,反应了疾病的慢性迁延^[11]。在一项研究尿 NGAL 水平与 STEMI 后心衰相关性的前瞻性研究中,纳入 61 例行 PCI 的 STEMI 患者,患者入院时均检测尿 NGAL 水平,结果显示在随访过程中发生心衰的患者尿 NGAL 基线水平显著高于未发生心衰的患者^[18]。一项关于血浆 NGAL 水平与扩张型心肌病致儿童心衰严重程度相关性的病例对照研究,纳入 30 例年龄 <16 岁且无糖尿病的心衰儿童和 30 例健康对照儿童,结果显示病例组血浆 NGAL 水平明显高于对照组,但没有发现血浆 NGAL 水平与心功能指标之间存在相关性,研究进一步扩大了 NGAL 作为心血管疾病标志物的应用人群^[19]。

NGAL 在心衰患者中也具有重要的预后价值。一项关于心衰患者血浆 NGAL 基线水平与全因死亡风险相关性的临床研究纳入 562 例心衰患者,随访 3 年中有 232 例患者(41%)死亡,结果证实伴或不伴有慢性肾脏疾病的患者血浆高 NGAL 基线水平与全因死亡风险增高独立相关^[20]。另一项关于慢性心衰患者血清 NGAL 水平与临床结局相关性的研究同样显示,不论是否调整临床变量,患者血清 NGAL 基线水平是全因死亡和心因性死亡的预测指标^[21]。

4 展望

NGAL 除了可作为 AKI 的早期标志物外,在心血管疾病的严重程度和预后方面也具有评估价值,但 NGAL 除了在心衰心肌和动脉粥样硬化斑块中表达上调,还在其他多种细胞和组织中表达,特异性不强。因此 NGAL 在临床应用时要注意适用范围和人群,可联合多个标志物进行综合评价。作为炎症标志物,NGAL 在心血管疾病的病理生理方面及与固有免疫应答各效应分子的相互调节机制还有待进一步阐明。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Bao GH, Ho CT, Barasch J. The ligands of neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(126): 104363-104374.
- [3] Paragas N, Qiu A, Hollmen M, et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(9): 1451-1458.
- [4] Kamble PG, Pereira MJ, Sidibeh CO, et al. Lipocalin 2 produces insulin resistance and can be upregulated by glucocorticoids in human adipose tissue [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 427(C):124-132.
- [5] Lv Z, Xu LY, Shen ZY, et al. Overexpression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its receptor in colorectal carcinoma: significant correlation with cell differentiation and tumour invasion[J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(1):103-108.
- [6] Ashraf MI, Schwelberger HG, Brendel KA, et al. Exogenous lipocalin 2 ameliorates acute rejection in a mouse model of renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(3):808-820.
- [7] Cruz DN, Gaiao S, Maisel A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(9): 1533-1545.
- [8] van der Laan AM, Nahrendorf M, Piek JJ. Healing and adverse remodelling after acute myocardial infarction: role of the cellular immune response[J]. *Heart*, 2012, 98(18): 1384-1390.
- [9] van der Laan AM, Hirsch A, Robbers LF, et al. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: monocytes and myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(1): 57-65.
- [10] Fang L, Moore XL, Dart AM, et al. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(3):305-312.
- [11] Yndestad A, Landrø L, Ueland T, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(10):1229-1236.
- [12] Soyulu K, Aksan G, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(6): 450-455.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Cheng JM, Akkerhuis KM, Meilhac O, et al. Circulating osteoglycin and NGAL/MMP9 complex concentrations predict 1-year major adverse cardiovascular events after coronary angiography[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5):1078-1084.
- [16] Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(4):339-345.
- [17] Helanova K, Littnerova S, Kubena P, et al. Prognostic impact of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI: a prospective observational cohort study[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(10):e006872.
- [18] Kirbiš S, Gorenjak M, Sinkovič A. The role of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in acute heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15:49.
- [19] Tawfeek MS, Raafat DM, Saad K, et al. Plasma levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in children with heart failure[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2016, 10(1):30-36.
- [20] van Deursen VM, Damman K, Voors AA, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1):35-42.
- [21] Nymo SH, Ueland T, Askevold ET, et al. The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA[J]. *J Intern Med*, 2012, 271(5):436-443.

(收稿:2017-03-15 修回:2017-05-18)

(本文编辑:胡晓静)