

血浆中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白水平 与冠心病病变严重程度的相关性研究

孙 贤

(徐州市中心医院心血管内科, 江苏 徐州 221009)

摘要: **目的** 探讨血浆中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL) 水平与冠心病病变严重程度的相关性, 以期为临床治疗冠心病提供新方向。**方法** 选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月就诊于徐州市中心医院的 68 例冠心病患者 (其中单支病变 28 例, 双支病变 17 例, 三支病变 23 例) 进行前瞻性研究, 按照临床症状与造影结果分为稳定型心绞痛 (SAP) 组 (33 例) 与急性冠脉综合征 (ACS) 组 (35 例), 另选择 50 例同期因胸痛、胸闷入院且经冠脉造影结果显示正常的人群设为对照组, 并根据所有受检者造影结果进行 Gensini 总分评估。比较对照组、SAP 组、ACS 组 3 组研究对象及不同病变支数冠心病患者血浆 NGAL 水平、Gensini 总分差异, 并分析血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分之间的相关性, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 分析血浆 NGAL 水平对冠心病病变严重程度的评估价值。**结果** ACS 组患者血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分均高于 SAP 组、对照组, 且 SAP 组高于对照组; 三支病变患者血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分均高于单、双支病变者, 且双支病变患者高于单支病变者; 经 Pearson 分析显示, 血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分呈正相关 ($r=0.742$) (均 $P<0.05$); 经 ROC 曲线分析显示, 血浆 NGAL 水平评估冠心病病变严重程度的曲线下面积 (AUC) 为 0.951, 95%CI 值为 0.903~0.998, 灵敏度为 91.30%, 特异度为 77.80%。**结论** 冠心病患者血浆 NGAL 水平明显升高, 且其水平会随着患者病变程度增加而升高, 可将其作为评估冠心病患者病变严重程度的常用指标。

关键词: 冠心病; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 病变严重程度; 相关性

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.24.0119.03

冠心病发病因素复杂, 可能与年龄、血脂异常、糖尿病、超重或肥胖、不健康饮食、饮酒等因素有关, 以胸闷、胸痛、活动后加重为典型症状, 在动脉粥样硬化的基础上, 心肌供血与需氧量失衡是引起心肌缺血缺氧, 导致冠心病发生的病理生理基础, 而中性粒细胞参与这一炎症反应^[1]。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL) 属于小分子分泌性蛋白, 由中性粒细胞激活后释放入血, 在巨噬细胞和心肌细胞中均有表达, 并可与基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9) 结合, 阻断 MMP-9 与金属蛋白酶组织抑制剂 -1 (TIMP-1) 结合, 使 MMP-9 蛋白水解酶活性增强, 参与不稳定动脉粥样硬化斑块形成, 可能影响心血管疾病的发生、进展^[2]。Gensini 积分是根据造影结果定量评定每支冠脉血管病变狭窄程度, 评分越高表示患者冠脉病变越严重^[3]。为进一步评估 NGAL 与冠心病病变严重程度的相关性, 本研究选取了 68 例冠心病患者及 50 例经冠脉造影检测正常的人群, 对其进行血浆 NGAL 水平检查, 并对其进行分析, 旨在为临床诊治冠心病提供新的思路, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月就诊于徐州市中心医院的 68 例冠心病患者 (其中单支病变

28 例, 双支病变 17 例, 三支病变 23 例) 进行前瞻性研究, 按照临床症状与造影结果分为稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 组 (33 例) 与急性冠脉综合征 (acute coronary syn-drome, ACS) 组 (35 例), 另选择 50 例同期因胸痛、胸闷入院且经冠脉造影检测正常的人群, 将其设为对照组。其中对照组研究对象中男性 34 例, 女性 16 例; 年龄 50~79 岁, 平均 (62.21 ± 4.38) 岁; 体质指数 (BMI) 18~29 kg/m^2 , 平均 $(23.41 \pm 2.10) \text{kg/m}^2$; 合并症: 高血压 32 例, 糖尿病 10 例。SAP 组患者中男性 23 例, 女性 10 例; 年龄 51~78 岁, 平均 (62.45 ± 4.46) 岁; BMI 18.5~28.5 kg/m^2 , 平均 $(23.42 \pm 2.14) \text{kg/m}^2$; 合并症: 高血压 22 例, 糖尿病 8 例。ACS 组患者中男性 23 例, 女性 12 例; 年龄 52~81 岁, 平均 (62.51 ± 4.50) 岁; BMI 19~28.5 kg/m^2 , 平均 $(23.51 \pm 2.12) \text{kg/m}^2$; 合并症: 高血压 25 例, 糖尿病 9 例。3 组研究对象一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 68 例冠心病患者均符合《临床冠心病诊断与治疗指南》^[4] 中的相关诊断标准者; 均经冠状动脉造影检查确诊者, 至少有 1 根冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$; 存在胸闷、胸痛等症状者等。排除标准: 存在自身免疫性疾病者; 有器官移植病史者; 有感染性疾病者; 合并严重心力衰竭疾病者; 合并恶

性肿瘤者；行腹膜透析、血液透析治疗者等。本研究经院内医学伦理委员会审核批准，且所有纳入研究的对象均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 血浆指标检测 所有研究对象采血前均禁食 8~10 h，采集其空腹外周静脉血 5 mL，抗凝后于室温下静置 30 min，以 4 000 r/min 的转速离心 5 min，提取血浆，保存于 -80 ℃ 环境中待检。使用酶联免疫吸附实验法测定血浆 NGAL 水平，试剂盒购自丹麦 Bio Porto 公司。

1.2.2 冠脉血管病变程度 根据所有研究对象动脉造影结果，采用 Gensini 积分系统^[5]定量评定冠脉血管病变程度，狭窄程度为 0%~25% 为 1 分；26%~50% 为 2 分，51%~75% 为 4 分，76%~90% 为 8 分，91%~99% 为 16 分，100% 为 32 分；病变部位×相应系数（右冠状动脉近、中、远段和后降支均×1；左回旋支近段×2.5，中段×1.5，远段和后降支均×1，后侧支×0.5；第一对角支×1；第二对角支×0.5；左前降支近段×2.5，中段×1.5，远段×1；左主干病变×5），Gensini 总分为各节段冠脉评分之和。

1.3 观察指标 ①比较对照组、SAP 组、ACS 组 3 组研究对象血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分的差异。②比较不同病变支数冠心病患者血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分的差异。③采用 Pearson 分析血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分之间的相关性。④绘制受试者工作特征曲线（ROC）分析血浆 NGAL 评估冠心病病变严重程度的价值。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据，计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组比较采用 *t* 检验，多组间比较用单因素方差分析；相关性分析用 Pearson 分析，用 Medcalc 软件对数据行 ROC 曲线分析，并计算曲线下面积（AUC），AUC>0.9 时提示准确性较高，0.7~0.9 时提示有一定准确性，0.6~0.7 时提示准确性较低，<0.5 提示无诊断价值，越接近于 1 提示诊断准确性越高。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分比较 ACS 组患者血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分均高于 SAP 组、对照组，且 SAP 组高于对照组，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 1。

2.2 不同病变支数冠心病患者血浆 NGAL 水平、Gensini 总分比较 三支病变患者血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分均高于单、双支病变者，且双支病变患者高于单支病变者，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 2。

2.3 血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分相关性分析 经 Pearson 分析显示，血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分呈正相关（*r*=0.742，*P*<0.05）。

表 1 3 组研究对象血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆 NGAL(ng/mL)	Gensini 总分 (分)
对照组	50	25.89±4.67	3.10±0.89
SAP 组	33	34.10±5.08*	20.52±3.76*
ACS 组	35	42.82±6.95**	38.10±6.80**
<i>F</i> 值		96.533	708.816
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注：与对照组比，**P*<0.05；与 SAP 组比，***P*<0.05。NGAL：中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白；SAP：稳定型心绞痛；ACS：急性冠脉综合征。

表 2 不同病变支数冠心病患者血浆 NGAL 水平、Gensini 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

病变支数	例数	血浆 NGAL(ng/mL)	Gensini 总分 (分)
单支病变	28	27.15±4.88	19.65±3.45
双支病变	17	39.74±6.05 [△]	27.42±7.85 [△]
三支病变	23	48.66±7.78 ^{△▲}	42.61±5.67 ^{△▲}
<i>F</i> 值		75.516	108.761
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注：与单支病变比，[△]*P*<0.05；与双支病变比，[▲]*P*<0.05。

2.4 血浆 NGAL 水平评估冠心病病变严重程度的价值 经 ROC 曲线分析血浆 NGAL 水平对冠心病病变严重程度的评估价值发现，AUC 为 0.951，95%CI 值为 0.903~0.998，灵敏度为 91.30%，特异度为 77.80%，见图 1。

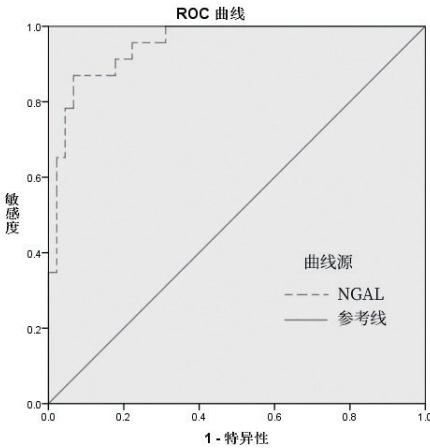


图 1 血浆 NGAL 水平评估冠心病病变严重程度的 ROC 曲线图

3 讨论

冠心病是因冠状动脉受多种因素影响而出现粥样硬化，促使血管管腔狭窄甚至闭塞，或冠状动脉壁出现粥样硬化，降低冠状动脉血流量，减少冠状动脉供应心肌的血量，促使心脏缺血，可导致心肌缺乏营养、萎缩，促使其发生痉挛，引起心排量减少、心律失常，进而诱发心力衰竭，甚至死亡^[6]。冠心病具有治疗难度大、发病率高、预后较差等特点，早期准确评估患者冠状病变严重程度，

指导临床制定相应的治疗措施干预,对改善患者预后至关重要^[7]。

炎症反应与动脉粥样硬化发生、斑块破裂关系密切,而动脉粥样硬化斑块破裂在冠心病发生、进展中扮演着重要的作用。NGAL 在中性粒细胞、肾小管上皮细胞、平滑肌细胞中正常表达,而血液中 NGAL 的提升与动脉粥样硬化、肾衰竭等系统性炎症反应相关,其可与细胞表面的受体相互作用,生物功能多样化,可参与细胞分化、胚胎发育、免疫与炎症反应、信号转导、细胞凋亡、肿瘤形成与转移等多种病理生理过程,相关研究表明,冠状动脉病变程度、冠状动脉粥样斑块稳定性均与血液中 NGAL 相关,其与冠心病的发生呈显著的正相关关系^[8-9]。Gensini 评分是评估冠脉病变程度的常用指标,判断结果相对真实、客观,可根据冠脉造影结果评估出患者血管狭窄程度。

本研究中,ACS 组患者血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分均高于 SAP 组、对照组,且 SAP 组高于对照组;三支病变患者血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分均高于单、双支病变者,且双支病变患者高于单支病变者,这表明血浆 NGAL 水平与冠心病患者粥样斑块的稳定性及病情严重程度均呈正相关,且可随着病变支数的增加而升高。血浆 NGAL 能够调节炎症反应,在血管损伤早期,MMP-9 的蛋白降解作用可能是血管损伤修复的重要基础,后期由于炎症的持续刺激及应激产生大量 NGAL,可增强基质金属蛋白酶活性,使斑块不稳定,易于破裂,进而导致冠心病患者病情逐渐加重,发生 ACS^[10-11];而本研究中通过 Pearson 分析显示,血浆 NGAL 水平与 Gensini 总分呈正相关,也更进一步证明了血浆 NGAL 水平与冠心病患者病情严重程度具有显著的相关性。

此外,本研究通过 ROC 曲线分析血浆 NGAL 水平对冠心病病变严重程度的评估价值发现,AUC 为 0.951,95%CI 值为 0.903~0.998,灵敏度为 91.30%,特异度为 77.80%,表明冠心病患者 NGAL 水平明显增高,其可作为预测冠心病病变严重程度的一个新的生物标志物。NGAL 可结合 MMP-9,抑制 MMP-9 与 TIMP-1 的结合,保护 MMP-9 酶的活性,抑制 MMP-9 失活,延长胶原降解时间,降低斑块稳定性,进一步引起心肌梗死或不稳定型心绞痛等急性心血管事件,加重患者病情严重程度^[12]。但冠状动脉斑块破裂时可引起心肌细胞缺血、坏死,随着白细胞介素-1 (IL-1)、内皮素-1 (ET-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等各种促炎分子刺激,可增加机体 NGAL 表达;而 NGAL 还可促使核因子 κ B (NF- κ B) 通路活化,并促使 TNF- α 、白细胞介素-6 (IL-6) 等多种炎症介质释放,致使免疫细胞极化,加剧机体炎症反应,形成恶性循环,导致患者心

肌损伤加重,也会加重患者病情严重程度^[13-14]。

综上,冠心病患者 NGAL 水平明显增高,且其水平会随着患者病变程度增加而升高,可将其作为评估冠心病患者病变严重程度的常用指标;但受本研究样本量及观察指标少的因素影响,可能导致结果存在一定偏倚,后期仍待临床扩大样本量与观察内容,进一步对比分析。

参考文献

- [1] 张云翔,杨旭明.脂联素与冠心病的研究进展[J].临床内科杂志,2017,34(10):718-720.
- [2] 李鸿渐,富路.中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在心血管疾病中的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(3):438-441.
- [3] 王鹏飞,乔海霞,王瑞鹃,等.冠心病患者 MPV、RDW、hs-CRP 表达水平及与冠脉 Gensini 积分相关性的分析[J].标记免疫分析与临床,2018,25(11):1630-1633.
- [4] 颜红兵,马长生,霍勇.临床冠心病诊断与治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2010:8-26.
- [5] 陈同生,张慎和,张纯燕,等.冠脉 CT 血管造影对冠脉临界病变血管狭窄程度的评价[J].河北医药,2015,37(3):368-370.
- [6] 梁峰,沈珠军.冠心病合并急性心力衰竭的诊治现状和展望[J].临床内科杂志,2016,33(1):16-20.
- [7] 周婷,安冬青.冠心病心绞痛中医药治法研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(9):1055-1056.
- [8] 王婷,富路.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在心血管疾病中的作用[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(11):1406-1408.
- [9] 刘远友,曾金财,揭海,等.血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在冠心病疾病评估及诊断中的作用[J].蚌埠医学院学报,2021,46(1):61-64.
- [10] 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):508-511,515.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 朱红,马丽娜,杨伟,等.老年冠心病慢性心力衰竭患者血清 NGAL 与 NT-proBNP 的水平及临床意义[J].中华全科医学,2015,13(4):523-525,555.
- [14] 焦红见,张永海,陶玲,等.慢性充血性心力衰竭患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与 N-末端 B 型脑钠肽前体的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(15):3675-3676.