

慢性心力衰竭老年患者血、尿 NGAL 水平与心功能及预后的关系

李 敏¹, 张荣林^{1,2}

(¹ 南京大学医学院附属鼓楼医院集团宿迁市人民医院老年科, 江苏 宿迁 223800; ² 南京大学医学院附属鼓楼医院心内科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:探讨慢性心力衰竭(CHF)老年患者血、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平与心功能恶化及预后的关系以及它与传统的肾功能标记物和心室壁压力标记物之间的相关性。方法:CHF 老年患者 129 例,30 例正常患者作为对照组。测定血浆和尿液 NGAL 水平,血常规、生化、左心室舒张末期内径(LVDd)、左室射血分数(LVEF),并在患者出院后随访 12 个月。分析血浆和尿液 NGAL 水平与心功能参数的相关性,多元线性回归分析影响 CHF 患者预后的相关因素。结果:①CHF 组血浆和尿液 NGAL 水平分别为 37.0(12.85,91.5)ng/mL 和 2.98(1.52,5.60)ng/mL,明显高于对照组的 15.31(8.98,35.42)ng/mL 和 1.17(0.76,3.27)ng/mL,差异具有统计学意义,而且随着心功能分级增加,血浆和尿液 NGAL 水平逐渐升高,不同心功能分级组之间差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);②血浆和尿液 NGAL 水平与 LVDd 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而与 LVEF 呈负相关($P < 0.05$),血浆 NGAL 水平与血 NT-proBNP 呈正相关($P < 0.05$);③多因素 COX 回归模型分析结果显示血浆和尿液 NGAL 水平是 CHF 患者再入院的独立预测因素。结论:CHF 患者血浆和尿液 NGAL 水平明显升高,而且随着心功能分级增加,血浆和尿液 NGAL 水平逐渐升高,NGAL 在 CHF 病情评估和预后预测中具有重要的临床价值。

[关键词] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;慢性心力衰竭;肾肾综合征

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1496-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20161222

慢性心力衰竭(CHF)发生在各种心脏疾病的终末阶段,是一种复杂的临床症候群,是影响老年患者最常见的疾病之一,成为老年患者失能和衰弱的重要原因,并导致住院率和病死率增加。心肾综合征(CRS)即心脏或肾脏对另一器官的损害不能代偿时,互为因果,形成恶性循环,最终加速心脏和肾脏功能的共同损害和衰竭,其发病率、病死率高^[1]。目前对心肾综合征的认识有限,因此,早期识别 CHF 的肾损害并对患者进行早期诊断、危险评估、判断预后,对于患者的早期干预、早期治疗,从而降低病死率,是非常重要的。

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是脂钙蛋白超家族中的一员,在肾脏、呼吸道和胃肠道上皮、血管内皮细胞和心肌细胞中均存在 NGAL 的表达,当上皮细胞受到刺激时 NGAL 表达显著增加^[2]。大量研究表明,NGAL 是反映肾损伤的敏感标记物,但有关 NGAL 在心脏疾病中的作用,以及能否作为反映心脏疾病严重程度和预测预后的生物学标记,目前尚不明确。本研究通过检测 CHF 老年患者血浆和尿液中 NGAL 含量,旨在探讨 CHF 患者血、尿 NGAL 水平与心功能恶化及预后的

关系,为心肾综合征的有效防治提供有用的生物学标记。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2014 年 10 月—2015 年 1 月在本院心内科及老年科住院的 129 例慢性老年心衰患者,男 70 例,女 59 例,同时选择 30 例同期在心内科及老年科住院的心功能正常的患者作为对照组,男 19 例,女 11 例。入选标准:年龄 60~95 岁,CHF 按照欧洲心脏病学会的标准进行诊断,CHF 的临床严重性根据 NYHA 标准进行分级,应用超声心动图描记术来评估心脏功能和左心室射血分数(LVEF),诊断标准为 $LVEF \leq 40\%$ 。排除标准:①年龄 < 60 岁;②恶性肿瘤、原发性肾脏疾病、血液病、自身免疫性疾病、急性感染、应用非甾体抗炎药或免疫抑制剂的患者等。

1.2 方法

所有入选者均详细记录病史和进行体格检查,记录一般临床资料,包括患者的年龄、性别、吸烟及饮酒史、基础疾病、入院时心功能分级、血压、心率等。

实验室检查包括患者入院时的血常规、肝肾功

能、血糖、血脂、尿微量白蛋白(mAlB)、NT-proBNP,上述各项临床指标均由本院临床、生化和免疫实验室进行检测。尿白蛋白浓度 25~200 mg/L 定义为微量白蛋白尿。采用简化的 MDRD (modification of diet in renal disease Trial,MDRD) 公式计算肾小球滤过率(eGFR)。

受试者禁食 12 h,次日清晨抽取肘静脉血,留过夜晨尿,血尿标本被放入真空采血管并在离心机中迅速离心取上清液,样本保存在-80℃冰箱,统一送至南京医科大学第二附属医院基础实验室,血浆和尿液 NGAL 的测定采用 ELISA 法,试剂盒为丹麦 BioPorto 公司,测定步骤严格按照试剂盒说明书进行。采用 Philip HP15 型、GE-VV7 心脏彩色多普勒超声诊断仪采集患者超声心动图数据,检测左心室舒张末期内径(LVDd)和 LVEF,由同一心脏专科医师按常规方法测定。

通过定期门诊随访、电话询问等多种方式随访患者病情变化,随访期 1 年,每 2~3 周随访 1 次,复合的临床终点参数为无论是死亡还是因心衰再次入院。

1.3 统计学方法

采用 spss19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料服从正态分布者用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,根据方差齐性情况,选择独立 t 检验或 t' 检验;计数资料用卡方检验;不同心功能组间比较采用单向方差分析(One-Way ANOVA),各组均数的多重比较采用 SNK 法;等级/频数资料用秩和检验。以 Pearson 积差或 Spearman 等级相关分析评价 NGAL 与其他变量间的关系。CHF 组中,根据患者存活或死亡的转归,先进行单因素分析,然后对影响 CHF 组再入院和死亡事件的因素进行 COX 回归模型多因素分析,筛选出对判断预后有意义的指标。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CHF 组不同心功能分级与对照组一般临床资料比较

129 例 CHF 患者,平均年龄(70.02 ± 11.25)岁。NYHA 心功能分级:Ⅱ级 29 例、Ⅲ级 49 例、Ⅳ级 51 例。心衰的病因依次为冠心病 56 例(43.4%)、心肌病 29 例(22.5%)、高血压心脏病 14 例(10.8%)、退行性心瓣膜病 13 例(10%)、风湿性心脏病 10 例(7.8%)、肺心病 5 例(3.9%) 和其他病因 2 例(1.6%)。对照组年龄、性别构成比和吸烟史方面与

CHF 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 CHF 组不同心功能分级与对照组血常规、生化指标之间的比较

CHF 组患者白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白方面与对照组之间差异均无统计学意义。在不同心功能级别组之间,血常规参数和血生化参数之间的差异均无统计学意义。

2.3 血、尿 NGAL、NT-proBNP、心脏超声参数及肾功能指标检测结果比较

与对照组相比,CHF 组血浆和尿液 NGAL、心功能指标血 NT-proBNP、LVEF、LVDd 及肾功能指标血肌酐(Cr)、尿酸(UA)、估算的肾小球滤过率(eGFR)和 mAlB 均有显著性差异($P < 0.01$,表 1)。随着心功能分级的增高,血浆和尿液 NGAL、血 NT-proBNP、LVDd 逐渐升高,而 LVEF 随着心功能分级的增高而逐渐降低,在不同心功能分级组间差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。不同心功能分级组之间肾功能指标血 Cr、UA、eGFR 和 mAlB 的差异均无统计学意义。

2.4 血、尿 NGAL 与心功能指标的相关性分析

血浆 NGAL 水平与血 NT-proBNP($r=0.335, P < 0.051$)、LVDd 呈正相关($r=0.260, P < 0.01$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.188, P < 0.05$)。尿液 NGAL 水平与 LVDd 呈正相关($r=0.433, P < 0.01$),而与 NT-proBNP 无相关性($r=0.131, P > 0.05$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.320, P < 0.05$)。血浆和尿液 NGAL 水平与肾功能指标 Cr、UA、eGFR 和尿 mAlB 之间无相关性($P > 0.05$)。

2.5 CHF 患者预后影响因素的多元回归分析

为期 12 个月的随访结果显示,129 例中死亡 17 例,因心血管事件再入院 42 例,存活组与死亡组在血浆和尿液 NGAL、NT-proBNP、LVEF、LVDd 方面的差异具有统计学意义(表 2)。对影响 CHF 组再入院和死亡事件的因素采用 COX 回归模型进行多因素分析,结果提示 NT-proBNP、血 NGAL 和尿 NGAL 均能很好预测再入院事件的发生,每增加一个四分位距其再入院的相对危险度分别增加 1.725 (95%CI: 1.219~2.440, $P=0.045$)、1.392 (95%CI: 1.068~1.816, $P=0.038$)、1.353 (95%CI: 1.001~1.829, $P=0.042$),血 NGAL 和尿 NGAL 对于死亡事件的预测无统计学意义。NT-proBNP 对死亡事件的发生同样具有很好的预测,每增加一个四分位距死亡的相对危险增加 3.21(95%CI: 1.100~9.402, $P=0.033$)。

表 1 CHF 组不同心功能分级与对照组血尿 NGAL、NT-proBNP、心脏超声参数及肾功能指标比较

指标	CHF 组(n=129)	NYHA 心功能分级			对照组(n=30)
		II (n=29)	III (n=49)	IV (n=51)	
血 NGAL(ng/mL)	37.0(12.85, 91.5)*	33.9(12.4, 93.0)	40.5(14.1, 143.85) ^a	48.4(17.5, 112.8) ^b	15.31(8.98, 35.42)
尿 NGAL(ng/mL)	2.98(1.52, 5.6)*	2.3(0.76, 3.27)	3.11(1.79, 4.64) ^a	2.80(1.45, 6.0) ^b	1.17(0.76, 3.27)
NT-proBNP(pg/mL)	3 515(1 043, 8 526)*	1 322(624.5, 1750)	3 543(1612, 7057) ^a	6 670(2266, 14953.5) ^b	122.0(63.4, 231.2)
LVEF (%)	45.06 ± 13.43*	55 ± 18.8	47 ± 15.7 ^a	28 ± 13.6 ^b	60.79 ± 8.46
LVDd(mm)	55.31 ± 7.89*	49.5 ± 12.55	55.1 ± 9.94 ^a	59.2 ± 11.24 ^b	44.59 ± 7.62
UA(μmol/L)	472.50 ± 59.27*	328.6 ± 97.56	403.4 ± 68.84 ^c	484.8 ± 71.46 ^d	318.78 ± 43.21
Cr(μmol/L)	120.93 ± 63.60*	78.2 ± 21.31	80.7 ± 28.94 ^c	112.5 ± 70.00 ^d	88.73 ± 19.52
eGFR(ml/min)	99.2(73.15, 117.85)*	98.5(87.5, 134.1)	99.2(73.1, 120.8) ^c	92.3(66.8, 114.8) ^d	121.4(105.2, 134.3)
mAlB(mg/L)	37.80 ± 4.33*	27.9 ± 3.35	36.7 ± 4.92 ^c	45.1 ± 5.68 ^d	13.80 ± 5.90

与对照组相比, *P < 0.05; 与心功能 II 级组相比, ^aP < 0.05; 与心功能 III 级组相比, ^bP < 0.05; 与心功能 II 级组相比, ^cP > 0.05; 与心功能 III 级组相比, ^dP > 0.05。

表 2 CHF 组存活与死亡患者相关指标比较

指标	存活组(n=112)	死亡组(n=17)	χ ² /t/Z 值	P 值
年龄(岁)	69.8 ± 11.2	71.2 ± 11.8	0.32	0.746
性别(M/F)	59/53	11/6	0.86	0.353
血糖(mmol/L)	5.8 ± 2.3	5.3 ± 2.1	1.34	0.179
白细胞(×10 ⁹ /L)	6.6 ± 2.0	6.3 ± 1.8	0.48	0.628
血红蛋白(g/L)	117.4 ± 53.7	122.5 ± 74.0	0.35	0.728
血 NGAL(ng/mL)	39.6(12.7, 97.1)	52.7(30.8, 135.1)	5.86	<0.001
尿 NGAL(ng/mL)	2.93(1.6, 3.6)	6.77(1.89, 35.15)	5.95	<0.001
NT-proBNP(pg/mL)	3 811.5(1 606.8, 8 537.0)	9 370.5(5 161.8, 2 2495.0)	3.70	<0.001
LVEF(%)	46.7 ± 12.9	37.6 ± 13.8	2.30	0.023
LVDd(mm)	54.4 ± 13.6	64.0 ± 13.6	2.53	0.011
UA(μmmol/L)	395.5 ± 141.4	572.4 ± 188.1	4.18	0.065
Cr(μmmol/L)	81.1 ± 27.9	139.2 ± 105.3	2.39	0.074

3 讨论

如何早期发现 CHF、评估其病情严重程度,对于改善 CHF 的预后,提高患者生存率具有重要意义。近年研究发现几种急性肾损伤(AKI)的生物标记,包括肾损伤分子-1(KIM-1)、NGAL、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)等^[3],其中 NGAL 被认为是更可靠的标记物,在生理状态下由中性粒细胞、肾小管上皮细胞、肺泡巨噬细胞等少量分泌。在肾损伤时,NGAL 局部由损伤的肾小管产生,并通过 Henle 髓袢升支和集合管入尿。NGAL 作为一种新的肾损伤标记物倍受关注,有关 NGAL 与临床疾病的研究多集中在其在肾脏损害中的作用。近年研究也发现,在 CHF 患者中血、尿 NGAL 水平明显升高,而且与肾功能恶化具有相关性^[4],但是有关血、尿 NGAL 在 CHF 患者病情严重程度评估和预后预测中的作用,目前尚不明确。

本研究发现,CHF 患者血、尿 NGAL 水平较对照组明显升高,并随着心功能分级的增高逐渐升

高,而且血、尿 NGAL 水平与心功能指标 LVEF、LVDd 具有相关性;而且血 NGAL 水平与血 NT-proBNP 正相关。多因素 COX 回归模型分析提示血、尿 NGAL 水平是慢性心衰患者再入院的独立预测因素,这提示 NGAL 在评估 CHF 病情和预后方面具有重要的临床价值。

NGAL 在 HF 患者病情严重程度评估中是否具有临床价值,近年来逐渐受到关注,但相关研究结论并不一致。国外为数不多的临床研究显示,在 CHF 患者中,即使仅具有轻度至中度肾功能损害,血浆和尿液 NGAL 水平也显著高于对照组^[5-7]。在本研究中,CHF 患者血浆和尿液 NGAL 水平明显高于对照组,而且随着心功能分级的增高逐渐升高,但在不同心功能分级患者之间肾功能指标并无显著性差异,这提示 CHF 患者 NGAL 不仅仅是肾功能损害的一种应激性反应,可能与心脏功能恶化之间存在一定关系。一项对 46 例老年 CHF 患者的研究显示,血浆 NGAL 水平与 LVEF 存在一定的相关性,且该研究几乎所有的患者仍保留与年龄和性别相当

的肾功能,但是未发现血 NGAL 水平与肌酐和 GFR 之间存在相关性,提示 NGAL 可能作为评估 CHF 病情的一个潜在标志物^[6]。与上述研究类似,本研究中 CHF 组患者血浆和尿液 NGAL 水平与 NT-pro-BNP 及心脏超声参数具有较强的相关性,这充分表明,NGAL 在心功能恶化进程中发挥重要作用。但也有部分研究显示 CHF 患者血浆 NGAL 水平与病情并无相关性^[7]。不同临床研究之间的结果差异,可能与研究设计、病例选择、基础病因、治疗措施等因素存在较大差异有关。

有少量研究发现,血 NGAL 水平在预测 CHF 患者预后方面具有一定价值。在本研究中,多因素 COX 回归模型分析显示血浆和尿液 NGAL 是 CHF 再入院的独立预测因素。尽管肾功能不全也是影响 CHF 患者预后的一个重要因素,甚至个别研究在调整了肾功能因素的影响之后,血浆 NGAL 并不是 CHF 患者死亡的独立预测因素^[8]。但在本研究中,存活组和死亡组患者肾功能之间并无显著差异,由此可见血浆和尿液 NGAL 水平的变化并不是肾功能恶化的结果,而是体现了 CHF 本身的疾病恶化。

由于本研究的样本量相对较小,无法对不同病因所致 CHF 患者 NGAL 表达水平与病情评估和预后的关系进行深入探讨,因此存在一定的局限性。未来还需更大样本的前瞻性临床研究,进一步明确其在 CHF 病情严重程度和预后评估中的作用,为 NGAL 作为 CHF 的生物标记物提供更多的科学依据。

[参考文献]

[1] 梁馨苓,蔡璐.心肾综合征的研究进展[J].中华肾病

研究电子杂志,2013(6):293-299

- [2] Villacorta H, Martins Santos RA, Baco Marroig M A, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with heart failure [J]. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2015, 34 (7-8): 473-478
- [3] Gianfranco Cervellin, Salvatore di Somma. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): the clinician's perspective [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(9): 1489-1493
- [4] Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3): 476-481
- [5] Yndestad A, Landro 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
- [6] Bolignano D, Basile G, Parisi P, et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure [J]. *Rejuvenation Research*, 2009, 12(1): 7-14
- [7] Damman K, Van Veldhuisen D J, Navis G, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate [J]. *Heart*, 2010, 96(16): 1297-1302
- [8] Shrestha K, Borowski A G, Troughton R W, et al. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2011, 17(6): 472-478

[收稿日期] 2016-03-29