

· 临床医学 ·

血清 NGAL 与 NLR 在代谢综合征中的预测价值

钱唯韵*, 马冰沁, 严 淑, 何俊波, 袁一铭, 陆亚华, 汪良芝

苏州大学附属第三医院全科医学, 江苏 常州 213000

[摘要] 目的: 观察血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)水平与中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)的相关性, 探讨NGAL联合NLR对代谢综合征(metabolic syndrome, MS)诊断的预测价值。方法: 选取本院非MS(Non-MS)组及MS组各60例, 所有研究对象行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)和胰岛素释放试验, 检测NGAL、NLR、血糖、血脂等相关生化指标。结果: MS组血清NGAL水平高于Non-MS组($P < 0.01$)。NGAL与体重指数(BMI)、腰围(WC)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、OGTT 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、HOMA-IR、NLR呈正相关, 与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及胰岛 β 细胞功能(HOMA- β)呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Logistic回归分析显示, 随着血清NGAL及NLR水平升高, MS的发病风险呈上升趋势($P < 0.05$)。ROC曲线分析提示, NGAL联合NLR预测MS的曲线下面积(AUC)为0.683(95%CI: 0.592~0.765), 优于单用NGAL(AUC=0.664, 95%CI: 0.573~0.748)]NLR(AUC=0.598, 95%CI: 0.505~0.687)($P < 0.01$)。结论: MS患者NGAL水平与NLR呈正相关, NGAL联合NLR预测MS优于单独使用NGAL及NLR。

[关键词] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 中性粒细胞-淋巴细胞比值; 代谢综合征

[中图分类号] R589

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)05-725-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20210515

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是丹麦科学家Kjeldsen等^[1]利用免疫沉淀法及免疫印迹法在中性粒细胞中发现的, 其与明胶酶B即基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)功能密切相关。由于它是脂质运载蛋白lipocalin家族的2号成员, 因此也被称为lipocalin-2。NGAL广泛分布于人体各种组织, 包括肺、肝脏、胸腺、肾脏、小肠、中性粒细胞、巨噬细胞以及脂肪细胞, 是新发现的一类脂肪细胞因子。既往研究主要围绕其与感染性疾病、肿瘤和肾功能损害间的关系, 近年来的研究发现其与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)相关的肥胖、胰岛素抵抗密切相关, 研究显示MS患者血清NGAL水平上升, 血清NGAL可预测MS的发生风险^[2-3]。

中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)反映了中性粒细胞与淋巴细胞计数的相对变化。近年来作为新兴的炎症标志物, 因其检测简便、非侵入性和低成本在多领域受到国内外

学者关注, 已被广泛应用于肿瘤、心血管系统、呼吸系统等领域^[4]。

慢性炎症状态是MS主要的病理生理机制^[5], 有研究显示NLR水平在MS患者中升高, 其与MS的发生及严重程度密切相关^[6]。综合上述研究结果表明, NGAL与NLR均是MS的危险因素, 两者通过不同的机制促进MS的发生发展。然而目前国内国外未见有关NGAL联合NLR预测MS的报道。基于此, 本研究旨在探讨NGAL及NLR在MS风险预测中的价值, 为MS的早期临床防治提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年1月—2018年12月于苏州大学附属第三医院体检或就诊的汉族患者共120例, 根据2005年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)诊断标准分为MS组及非MS(Non-MS)组各60例, 其中, 男79例, 女41例, 平均年龄(46.29 ± 11.41)岁。MS诊断标准参考2005年IDF全球共识定义, 即必须具备中心型肥胖[腰围(waist circumference, WC)切点男 ≥ 90 cm, 女 ≥ 80 cm]及下列4个因素中的任意2项: ①甘油三酯(triglyceride,

[基金项目] 常州市卫生人才培养工程(2016CZBJ019); 常州应用基础研究(CJ20200117)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: winter_1988524@126.com

TG)水平升高(>1.7 mmol/L);②高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低(男 <1.03 mmol/L或女 <1.29 mmol/L);③空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)升高(≥ 5.6 mmol/L)或已被诊断为2型糖尿病;④血压升高[收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 130 mmHg或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 85 mmHg]或已被诊断为高血压病。排除标准:近期服用降糖或降脂或降压药物者;肝肾功能异常者;甲状腺功能异常及其他自身免疫性疾病和肿瘤等病史者;女性妊娠期及哺乳期者。本研究经伦理委员会批准并知情同意。

1.2 方法

1.2.1 人体测量

由专人测定身高、体重、WC、臀围(hip circumference, HC)及血压,计算体重指数(body mass index, BMI)及腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。

1.2.2 实验室检查

研究对象于试验前晚禁食8~12 h,次日行75 g口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),采静脉血测定FPG、OGTT 2 h血糖(2 h post-OGTT glucose, 2hPG)(葡萄糖氧化酶法)及空腹胰岛素(fasting insulin, FIns)、OGTT 2 h胰岛素(2 h post-OGTT insulin, 2hIns)(放免法)。采用高效液相层析法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c),采用酶法测定TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。NGAL水平采用胶乳增强免疫比浊法测定(浙江达美生物技术有限公司)。

1.2.3 计算各指数

采用稳态模式评估法来评估胰岛素抵抗(homeostasis model of insulin resistance, HOMA-IR)指数和胰岛 β 细胞功能(homeostasis model of β -cell function, HOMA- β)指数: $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$, $HOMA-\beta = FINS \times 20 / (FPG - 3.5)$ 。

1.3 统计学方法

所有数据统计分析均运用软件SPSS16.0。正态分布的数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。非正态分布数据以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,对非正态分布数据予对数转换,符合正态分布后行统计分析。计量资料两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。血清NGAL与各指标的相关性采用Pearson简单相关。使用Logistic回归分析相关危险因素预测MS发生风险。使用Medcalc软件绘制和分析ROC曲线,判别血清NGAL及

NLR在MS诊断中的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及生化指标比较

两组间性别构成比、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。MS组BMI、WC、WHR、FPG、2hPG、SBP、DBP、FIns、2hIns、HbA1c、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、NLR及NGAL水平高于Non-MS组,HDL-C、HOMA- β 水平低于Non-MS组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表1)。

2.2 NGAL与各临床指标的相关性分析

简单相关提示NGAL与BMI、WC、WHR、SBP、DBP、FPG、2hPG、HbA1c、TG、HOMA-IR、NLR呈正相关($r=0.228$ 、 0.278 、 0.252 、 0.239 、 0.209 、 0.230 、 0.200 、 0.232 、 0.325 、 0.199 、 0.770 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与HDL-C及HOMA- β 呈负相关($r=-0.340$ 、 -0.193 , $P < 0.05$)。

2.3 血清NGAL、NLR与MS发病风险

将NGAL、NLR进行四分位分组,以是否发生MS作为因变量,分别以NGAL、NLR作为自变量,以最低分位组(Q1组)为对照,进行Logistic回归分析,校正年龄、性别后,NGAL、NLR最高分位组(Q4组)优势比(OR)分别为11.667(3.222~42.241)、3.889(1.083~13.964), P 均 < 0.05 (表2)。

2.4 NGAL及NLR对MS发病风险的预测价值

NGAL联合NLR预测MS的ROC曲线下面积(AUC)为0.683,95% CI: 0.592~0.765,显著高于NGAL(AUC=0.664,95% CI: 0.573~0.748)、NLR(AUC=0.598,95% CI: 0.505~0.687)(P 均 < 0.01 ,表3,图1)。

3 讨论

MS是肥胖、高血压、高血糖、血脂异常聚集的一种代谢异常状态。肥胖特别是中心性肥胖作为MS诊断的必备条件,可能是MS的基本病因之一^[7]。Wang等^[8]研究发现肥胖糖尿病小鼠肝脏和脂肪组织中的NGAL mRNA表达水平明显高于对照组。Auguet等^[9]分别对正常体重和肥胖女性内脏及皮下脂肪组织中的NGAL mRNA及蛋白进行检测,发现后者NGAL的表达水平显著高于前者。多项人群研究^[8,10]也发现肥胖患者血清NGAL水平明显升高,其与血脂水平呈正相关,上述实验结果均提示,体脂增加者NGAL水平升高,并且可能与肥胖相关的代

tor- α , TNF- α)的表达^[15],以增强TNF- α 介导的胰岛素受体底物-1的丝氨酸磷酸化,从而影响胰岛素受体后信号转导通路并导致胰岛素抵抗。本研究发现NGAL与血糖代谢指标及HOMA-IR水平正相关,与上述研究结果基本一致。此外,NGAL与血压呈正相关,目前研究提示代谢紊乱所致的高血压伴随体内NGAL水平的升高可能与全身慢性炎症状态引起的肾损害有关^[16]。以上研究结果显示,NGAL与MS密切相关。本研究中MS组血清NGAL水平高于Non-MS组;随着血清NGAL水平升高,MS发病风险呈上升趋势。

本课题组前期研究已证实,MS的发生发展与机体慢性亚临床低度炎症状态有关^[17]。慢性炎症状态的产生与免疫系统的改变有关,慢性炎症导致的白细胞数目增加,主要为非淋巴细胞如中性粒细胞等水平升高,到达炎症或感染的部位激活后续免疫细胞的招募,淋巴细胞存在消耗及增殖不足而水平下降。因此,血细胞的变化可以作为炎症指标来评价疾病的严重程度^[18]。本研究结果发现,MS患者NLR水平明显升高,随着NLR水平的上升,MS的发病风险随之升高,与上述研究结果一致。此外,NGAL水平与NLR显著正相关。动物实验发现NGAL缺陷鼠脂肪组织中的12-脂氧合酶活性降低,TNF- α 及白介素-6(interleukin-6, IL-6)显著低表达^[19],人群研究也显示肥胖患者皮下脂肪组织NGAL mRNA及蛋白表达增加,其表达水平与某些炎症因子如TNF- α 及IL-6正相关^[9,20]。提示NGAL与慢性低度炎症相关,炎症可能是NGAL与MS之间联系的“桥梁”。

综合NGAL、NLR与MS的密切相关性,我们推测在预测MS发生风险上,联合应用NGAL与NLR比单独应用更有优势。该研究结果表明,NGAL联合NLR预测MS的AUC为0.683,显著大于NGAL(AUC=0.664)、NLR(AUC=0.598)二者单独使用。证实两者联合预测MS的能力强于单独应用,NGAL和NLR联合使用可以作为一个识别MS高危人群的生物学指标。

MS和2型糖尿病、心血管及肾脏疾病的发生,以及心血管疾病病死率、全死因死亡率密切相关^[21],且随着MS发病率的快速增加,带来了越来越多的社会、经济问题及家庭负担。因此,MS的早期预测、诊断具有重要意义。综上所述,本研究发现MS患者与Non-MS患者比较,血清NGAL及NLR水平显著上升,NGAL与NLR水平呈正相关。NGAL联合NLR

作为预测MS的生物学指标优于单独使用NGAL、NLR,为MS的临床诊断及治疗提供新依据。但也存在不足的地方,本研究为横断面研究,样本数量有限,且人群种族、地域较局限。因此,未来需要更大样本、更广泛人群及地域的前瞻性研究进一步明确血清NGAL联合NLR对评估MS的价值。

[参考文献]

- [1] KJELDEN L, JOHNSEN A H, SENGELOV H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(14): 10425-10432
- [2] NA G Y, YOON S R, AN J, et al. The relationship between circulating neutrophil gelatinase-associated lipocalin and early alteration of metabolic parameters is associated with dietary saturated fat intake in non-diabetic Korean women [J]. *Endocr J*, 2017, 64(3): 303-314
- [3] BHUSAL A, RAHMAN M H, LEE W H, et al. Paradoxical role of lipocalin-2 in metabolic disorders and neurological complications [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 169: 113626
- [4] 梁利民, 徐鹤翔, 郑吉顺, 等. RDW、NLR联合MELD评分评估失代偿期肝硬化患者预后的临床价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(2): 217-222
- [5] CHEN Y, YU C Y, DENG W M. The role of pro-inflammatory cytokines in lipid metabolism of metabolic diseases [J]. *Int Rev Immunol*, 2019, 38(6): 249-266
- [6] SYAUQY A, HSU C Y, RAU H H, et al. Association of dietary patterns, anthropometric measurements, and metabolic parameters with C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan: a cross-sectional study [J]. *Nutr J*, 2018, 17(1): 106
- [7] ENGIN A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 1-17
- [8] WANG Y, LAM K S, KRAEGER E W, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(1): 34-41
- [9] AUGUET T, QUINTERO Y, TERRA X, et al. Upregulation of lipocalin 2 in adipose tissues of severely obese women: positive relationship with proinflammatory cytokines [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(12): 2295-2300
- [10] PRADEEP A R, NAGPAL K, KARVEKAR S, et al. Levels of lipocalin-2 in crevicular fluid and tear fluid in chronic periodontitis and obesity subjects [J]. *J Investig Clin Dent*, 2016, 7(4): 376-382

- [11] MOSIALOU I, SHIKHEL S, LUO N, et al. Lipocalin-2 counteracts metabolic dysregulation in obesity and diabetes[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(10):e20191261
- [12] SONG E, FAN P, HUANG B, et al. Deamidated lipocalin-2 induces endothelial dysfunction and hypertension in dietary obese mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000837
- [13] ABELLA V, SCOTECE M, CONDE J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases [J]. *Biomarkers*, 2015, 20(8): 565-571
- [14] EILENBERG W, STOJKOVIC S, PIECHOTA-POLANCZYK A, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is elevated in type 2 diabetics with carotid artery stenosis and reduced under metformin treatment [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):98
- [15] ZHANG D, YE S, PAN T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *PeerJ*, 2019, 7:e7079
- [16] SEIBERT F S, SITZ M, PASSFALL J, et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(4):1255-1262
- [17] YUAN G, QIAN W, PAN R, et al. Reduced circulating oxytocin and high-molecular-weight adiponectin are risk factors for metabolic syndrome [J]. *Endocr J*, 2016, 63(7):655-662
- [18] LIU C C, KO H J, LIU W S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019, 98(43):e17537
- [19] VICHAYA E G, GROSS P S, ESTRADA D J, et al. Lipocalin-2 is dispensable in inflammation-induced sickness and depression-like behavior [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(10):2975-2982
- [20] SINGH R G, NGUYEN N N, CERVANTES A, et al. Circulating levels of lipocalin-2 are associated with fatty pancreas but not fatty liver [J]. *Peptides*, 2019, 119:170117
- [21] JAHANGIRY L, FARHANGI M A, REZAEI F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome [J]. *J Health Popul Nutr*, 2017, 36(1):36
- [收稿日期] 2021-01-07

(上接第717页)

- hybridization in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(6):596-602
- [11] LIANG J H, LU L, ZHU H Y, et al. The prognostic role of circulating Epstein-Barr virus DNA copy number in angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1):150-157
- [12] LIANG J H, WANG L, PETER GALE R, et al. Efficacy of pegaspargase, etoposide, methotrexate and dexamethasone in newly diagnosed advanced-stage extra-nodal natural killer/T-cell lymphoma with the analysis of the prognosis of whole blood EBV-DNA [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(9):e608
- [13] KANAKRY J A, HEGDE A M, DURAND C M, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases [J]. *Blood*, 2016, 127(16):2007-2017
- [14] HOHAUS S, SANTANGELO R, GIACHELIA M, et al. The viral load of Epstein-Barr virus(EBV)DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9):2885-2892
- [15] KANAKRY J A, LI H, GELLERT L L, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial [J]. *Blood*, 2013, 121(18):3547-3553
- [16] KIM S J, YOON D H, JACCARD A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):389-400
- [收稿日期] 2020-12-23