

· 临床医学 ·

NGAL在早发急性ST段抬高型心肌梗死患者预后评估中的应用价值

张鑫,张喜文*,谷阳*

南京医科大学附属淮安第一医院心内科,江苏淮安 223300

[摘要] **目的:**研究早发急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)的危险因素,探讨血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)水平与早发STEMI的相关性及预后评估价值。**方法:**选取2017年1月—2018年12月确诊为早发STEMI的患者166例,同期行冠脉造影且血管腔狭窄<50%的患者171例作为对照组。随访12个月,探讨早发STEMI患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiac events,MACE)的危险因素。行受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析,探讨NGAL预测患者发生MACE的最佳界值。**结果:**早发STEMI组的NGAL水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。早发STEMI患者MACE组的NGAL水平明显高于无MACE组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归结果显示,NGAL水平是早发STEMI患者发生MACE的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示,NGAL预测患者发生MACE的曲线下面积为0.897($P < 0.05$)。**结论:**早发STEMI患者的NGAL水平明显增高,且与MACE的发生密切相关,对评估早发STEMI患者的预后具有重要的临床应用价值。

[关键词] 早发急性ST段抬高型心肌梗死;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;主要不良心血管事件

[中图分类号] R542.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)10-1453-05

doi:10.7655/NYDXBNS20211005

The application value of neutrophil gelatinase - associated lipocalin in the prognosis assessment among patients with premature ST-segment elevation myocardial infarction

ZHANG Xin,ZHANG Xiwen*,GU Yang*

Department of Cardiology, the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, China

[Abstract] **Objective:** To study the risk factors of patients with premature ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and investigate the correlation between neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) and premature STEMI and its clinical value in the prognosis assessment. **Methods:** Totally 166 patients diagnosed as premature STEMI from Jan 2017 to Dec 2018 were selected and followed up for 12 months, and 171 patients underwent coronary angiography during the same period with lumen stenosis <50% were selected as the control group. The risk factors of major adverse cardiac events(MACE) occurrence in premature STEMI patients were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to find the optimal cutoff point for predicting the occurrence of MACE. **Results:** NGAL levels were significantly higher in premature STEMI group than those in control group ($P < 0.05$). NGAL levels were significantly higher in MACE group compared with non-MACE group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that NGAL was independently associated with MACE occurrence in premature STEMI patients ($P < 0.05$). ROC curve of NGAL in predicting the occurrence of MACE showed that the area under curve of NGAL were 0.897($P < 0.05$). **Conclusion:** NGAL levels which were significantly elevated in premature STEMI patients are positively related with MACE occurrence. Thus NGAL can be used as a predictor of prognosis assessment in premature STEMI patients.

[Key words] premature ST-segment elevation myocardial infarction; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; major adverse cardiac event

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(10):1453-1456, 1479]

[基金项目] 淮安市自然科学研究计划(HAB202025);南京医科大学附属淮安第一医院科研启动经费资助项目(YGRS202006)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhangxiwen303@163.com; guyang1028@163.com

早发急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是指初发STEMI的患者年龄男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁^[1]。早发STEMI患者发病年龄提前,可使青壮年患者丧失劳动能力,预后不佳,影响生活质量和个人价值的实现,对患者及家庭的危害更大。本研究从传统危险因素出发,通过对血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)水平的比较及预后随访研究,探讨早发STEMI患者的危险因素及血浆NGAL水平在早发STEMI预后评估中的应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2017年1月—2018年12月在南京医科大学附属淮安第一医院内科住院,依据《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[2]明确诊断为STEMI并行急诊冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)患者166例(年龄纳入标准:男 ≤ 55 岁,女 ≤ 65 岁)。同期连续选取行冠脉造影,血管管腔狭窄 $< 50\%$ 的年龄相匹配的患者171例作为对照组。排除标准:既往行支架植入术、陈旧性心肌梗死、扩张型心肌病、心脏瓣膜病、严重感染、严重肝肾功能不全、急性脑卒中、恶性肿瘤等。本研究通过南京医科大学附属淮安第一医院伦理委员会批准,所有入选患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 基本临床资料的采集

基本临床资料包括体重指数(body mass index, BMI)、年龄、性别、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、冠心病家族史,记录早发STEMI患者从发病到开通梗死相关动脉的时间(用Time表示)、梗死相关动脉。

1.2.2 生化指标检测

所有研究对象术前采静脉血,采用ELISA法测血浆NGAL水平,检测空腹血糖、血清肌酐和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,行超声心动图检查并记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.2.3 随访

每月1次通过门诊或电话随访早发STEMI患者出院后12个月内有无主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE)发生。MACE定义为心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管再次血运

重建、卒中等。随访期间24例研究对象发生MACE,发生率为14.46%。根据是否发生MACE,分为无MACE组142例和MACE组24例。

1.3 统计学方法

所有数据的处理均采用SPSS19.0统计软件进行。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立样本 t 检验进行两组间比较。计数资料用百分比表示,比较使用 χ^2 检验。独立相关因素分析采用多变量Logistic回归。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,探讨NGAL对预测MACE发生的灵敏度和特异度,并计算出最佳界值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和早发STEMI组的比较

两组入选对象的年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),早发STEMI组男性偏多,具有高血压病史、糖尿病史、冠心病家族史和吸烟史的比例较高,BMI、肌酐、空腹血糖、LDL-C和NGAL水平明显高于对照组,LVEF明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 早发STEMI中无MACE组和MACE组的比较

无MACE组和MACE组的年龄、性别、高血压病史、家族史、吸烟史、BMI、空腹血糖、LDL-C比较差异无统计学意义($P > 0.05$),MACE组糖尿病发病率高,罪犯血管以左前降支为主,肌酐、NGAL、发病到开通梗死相关动脉时间明显高于无MACE组,LVEF明显低于无MACE组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.3 早发STEMI患者发生MACE的影响因素的Logistic回归分析

以早发STEMI发生MACE为因变量,纳入自变量先进行单因素分析,取 $P < 0.1$ 为具有统计学意义(表2),筛选出以下因素:糖尿病史、肌酐、LVEF、NGAL、Time、梗死相关动脉,再进行多因素Logistic回归分析,结果提示肌酐、NGAL、Time与早发STEMI患者MACE的发生具有明显相关性($P < 0.05$,表3)。

2.4 NGAL预测早发STEMI患者发生MACE的ROC曲线分析

NGAL正常值的参考范围为0~145.00 ng/mL,绘制ROC曲线分析NGAL对患者发生MACE的预测价值,曲线下面积为0.897($P < 0.05$),95%CI为0.831~0.963,NGAL 241.00 ng/mL为最佳诊断分界点,灵敏

表1 对照组和早发STEMI组的临床资料比较

Table 1 Clinical data between the control group and the premature STEMI group

项目	对照组(n=171)	早发STEMI组(n=166)	t或χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.65 ± 7.45	52.29 ± 6.25	0.855	0.393
性别(男/女, n)	109/62	123/43	4.210	0.040
高血压病[n(%)]	89(52.0)	108(65.1)	5.874	0.015
糖尿病[n(%)]	37(21.6)	70(42.2)	16.385	<0.001
家族史[n(%)]	65(38.0)	86(51.8)	6.482	0.011
吸烟史[n(%)]	68(39.8)	91(54.8)	7.659	0.006
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.09 ± 2.08	23.55 ± 2.06	2.073	0.039
肌酐(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	58.26 ± 10.80	65.25 ± 13.83	5.161	<0.001
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.08 ± 0.93	6.39 ± 1.44	2.354	0.019
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.93 ± 1.04	3.16 ± 0.80	2.316	0.021
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	60.49 ± 5.43	47.33 ± 8.39	-17.035	<0.001
NGAL(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	120.57 ± 26.02	183.47 ± 54.93	13.370	<0.001

表2 无MACE组和MACE组的临床资料比较

Table 2 Clinical data between the non-MACE group and the MACE group

项目	无MACE组(n=142)	MACE组(n=24)	t或χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.25 ± 6.27	52.54 ± 6.25	-0.214	0.831
性别(男/女, n)	108/34	15/9	1.966	0.161
高血压病[n(%)]	92(64.8)	16(66.7)	0.032	0.858
糖尿病[n(%)]	55(38.7)	15(62.5)	4.756	0.029
家族史[n(%)]	73(51.4)	13(54.2)	0.063	0.802
吸烟史[n(%)]	79(55.6)	12(50.0)	0.263	0.608
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.54 ± 2.09	23.62 ± 1.88	-0.164	0.870
肌酐(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	62.46 ± 11.26	81.73 ± 16.23	-5.591	<0.001
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.32 ± 1.40	6.81 ± 1.64	-1.552	0.123
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.09 ± 0.66	3.56 ± 1.31	-1.686	0.104
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	48.06 ± 8.48	42.96 ± 6.44	2.813	0.006
NGAL(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	171.30 ± 46.71	255.45 ± 44.13	-8.224	<0.001
Time(h, $\bar{x} \pm s$)	6.66 ± 2.25	9.71 ± 2.59	-6.000	<0.001
梗死相关动脉(LAD/LCX/RCA, n)	58/40/44	17/3/4	7.488	0.024

LAD:左前降支;LCX:左回旋支;RCA:右冠状动脉。

表3 早发STEMI患者发生MACE的影响因素的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of risk factors of MACE in premature STEMI patients

因素	回归系数(B)	S.E.	Wald	P值	OR	95%可信区间
肌酐(μmol/L)	0.127	0.034	14.012	0.000	1.135	1.062~1.213
NGAL(ng/mL)	0.037	0.009	15.711	0.014	1.038	1.019~1.057
Time(h)	0.535	0.162	10.932	0.001	1.708	1.244~2.346

度为79.2%,特异度为90.8%,正确诊断指数为0.7(图1)。

3 讨论

STEMI是因不稳定的粥样斑块破溃引起冠状动

脉管腔闭塞的急性冠脉综合征,是心血管疾病中致死的主要病种之一。动脉粥样硬化的进展与年龄增长密切相关,然而,随着现代化社会的发展,人们的饮食结构和生活方式较过去发生了显著的变化,如肥胖、吸烟、高血压病、糖尿病等可控因素使STEMI发

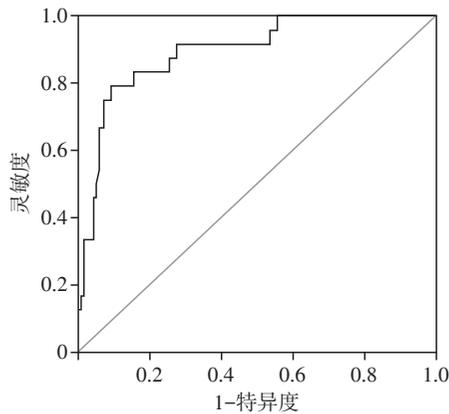


图1 NGAL预测患者发生MACE的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of NGAL in predicting the occurrence of MACE in patients

病年轻化。有研究表明,1980—2009年的30年来,年轻冠心病患者的死亡率并没有明显下降^[3]。与老年患者不同,大多数早发STEMI患者起病急骤,在发病前并没有出现过心绞痛、心肌梗死或是充血性心力衰竭症状^[4]。Egiziano等^[5]研究表明,只有约25%的早发STEMI患者在发病前1个月内发生过胸痛,而在女性中,这一比例更低。Risgaard等^[6]研究显示,早发STEMI患者的死亡率是同龄人群的74倍^[6]。因此,研究早发STEMI患者的人群特点及临床特征,寻找并积极干预其危险因素,对早发STEMI的防治和预后有着重要的临床意义。

有文献报道,早发STEMI患者男性的发病率为51.1/1 000,女性为7.4/1 000^[7]。本研究发现,早发STEMI患者中男性偏多,与既往文献报道一致。雌激素通过调节脂质代谢和抑制血小板聚集,具有保护血管内皮功能和抗动脉粥样硬化作用^[8],故在早发STEMI患者中女性的比例较低。王华等^[9]研究发现,LAD严重狭窄是心肌梗死患者死亡的独立危险因素。本研究对早发STEMI患者进行随访发现,MACE组的梗死相关血管以LAD为主,且LVEF明显降低,预后差,这与既往的研究结果^[9]一致。从发病到开通梗死相关动脉时间越长,越容易发生MACE,证实我国目前各级医院胸痛中心的建设意义重大而深远。除了冠心病的传统危险因素之外,本研究中纳入血清NGAL水平进行分析。NGAL作为一种新的炎症标志物,在心血管疾病中具有重要作用^[10-11]。本课题组前期研究发现,血浆NGAL水平与心肌梗死后心室重构的发生具有一定的相关性,有利于评估患者的预后^[12-13]。STEMI患者在PCI术前处于血管炎症反应高峰期,故在术前采取静脉血,测得血清NGAL更能反映患者的炎症因子水

平。本研究发现,NGAL和血清肌酐水平在早发STEMI组明显升高,且Logistic回归分析结果显示,NGAL、血清肌酐水平和发病至开通罪犯动脉时间是早发STEMI患者发生MACE的独立危险因素。NGAL预测早发STEMI患者发生MACE的ROC曲线下面积为0.897,说明NGAL水平对于早发STEMI患者的预后评估具有重要的临床预测价值。

前期我们在细胞实验中发现,缺氧诱导细胞内活性氧水平显著升高,而NGAL则进一步使缺氧心肌细胞内活性氧水平升高,通过整合素 β 3/Akt信号通路加重缺氧损伤,NGAL在心肌缺血缺氧状态下具有直接促心肌细胞凋亡的作用^[14]。炎症反应在动脉粥样硬化发生发展的进程中起重要作用,NGAL可被炎症因子诱导表达上调并正反馈作用于炎症因子^[15]。中性粒细胞在坏死的心肌中释放NGAL,使基质金属蛋白酶(MMP)-9的表达水平增高,MMP-9通过降解细胞外基质的胶原蛋白,使动脉粥样斑块破溃、出血,从而导致STEMI的发生^[16-17]。因此,NGAL是预测早发STEMI患者预后的独立危险因素,对患者的风险评估意义重大。合并肾功能不全、高NGAL水平和发病至开通罪犯血管时间较长的早发STEMI患者,有着更高的MACE发生率,临床中应予以高度重视。本研究为单中心回顾性研究,随访时间较短,结论证据仍需要大规模多中心的临床数据支持。

[参考文献]

- [1] TONSTAD S, WESTHEIM A. Implementation of guidelines to screen relatives of patients with premature coronary heart disease in a hospital setting[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(11):1211-1214
- [2] 中华医学会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):380-393
- [3] NICHOLS M, TOWNSEND N, SCARBOROUGH P, et al. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(39):3017-3027
- [4] DOUGHTY M, MEHTA R, BRUCKMAN D, et al. Acute myocardial infarction in the young—the University of Michigan experience[J]. *Am Heart J*, 2002, 143(1):56-62
- [5] EGIZIANO G, AKHTARI S, PILOTE L, et al. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(3):e108-e114
- [6] RISGAARD B, NIELSEN J B, JABBARI R, et al. Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high

(下转第1479页)

- comparison of vascular response to biodegradable polymer sirolimus eluting and permanent polymer everolimus eluting stents: an optical coherence tomography study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258: 42-49
- [13] KURAMITSU S, KAZUNO Y, SONODA S, et al. Vascular response to bioresorbable polymer sirolimus-eluting stent vs. permanent polymer everolimus-eluting stent at 9-month follow-up: an optical coherence tomography sub-study from the CENTURY II trial [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(1): 34-40
- [14] KARJALAINEN P, PAANA T, YLITALO A, et al. Optical coherence tomography follow-up 18 months after titanium-nitride-oxide-coated versus everolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndrome [J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(9): 1077-1084
- [15] PURI R, OTAEGUI I, SABATE M, et al. Three- and 6-month optical coherence tomographic surveillance following percutaneous coronary intervention with the Angio-
lite® drug-eluting stent: The ANCHOR study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(3): 435-443
- [16] OHTANI H, KIMURA S, SUGIYAMA T, et al. Comparison of vascular responses after different types of second-generation drug-eluting stents implantation detected by optical coherence tomography [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(2): 177-186
- [17] PICARD F, PIGHI M, DE HEMPTINNE Q, et al. Comparison of the biodegradable polymer everolimus-eluting stent with contemporary drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 51-56
- [18] EL-HAYEK G, BANGALORE S, CASSO DOMINGUEZ A, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing biodegradable polymer drug-eluting stent to second-generation durable polymer drug-eluting stents [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5): 462-473
- [收稿日期] 2020-11-22

(上接第 1456 页)

- relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death [J]. *Europace*, 2013, 15(1): 48-54
- [7] SHAH N, KELLY A M, COX N, et al. Myocardial Infarction in the "young": risk factors, presentation, management and prognosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(10): 955-960
- [8] WHAYNE T F, MUKHERJEE D. Women, the menopause, hormone replacement therapy and coronary heart disease [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(4): 432-438
- [9] 王华, 方芳, 柴珂, 等. 老年急性心肌梗死死亡病例的心脏病理特点分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(7): 591-596
- [10] OIKONOMOU E, TSALAMANDRIS S, KARLIS D, et al. The association among biomarkers of renal and heart function in patients with heart failure: the role of NGAL [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(12): 1323-1330
- [11] SIASOS G, TOUSOULIS D, MICHALEA S, et al. Novel biomarkers assessing renal function in heart failure: relation to inflammatory status and cardiac remodelling [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(34): 3976-3983
- [12] 张棱, 谷阳. 血浆 sST2 和 NGAL 水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的评估价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(9): 692-695
- [13] 谷阳, 史亚非, 张刚, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平与梗死后心室重构的相关性研究 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5): 836-840
- [14] GU Y, GENG J, XU Z, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin2 exaggerates cardiomyocyte hypoxia injury by inhibiting integrin $\beta 3$ signaling [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5426-5434
- [15] BUONAFINE M, MARTINEZ-MARTINEZ E, JAISSE F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(9): 909-923
- [16] SOYLU K, NAR G, AKSAN G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels and aortic stiffness in noncritical coronary artery disease [J]. *Cardiorenal Med*, 2014, 4(3-4): 147-154
- [17] 钱唯韵, 马冰沁, 严淑, 等. 血清 NGAL 与 NLR 在代谢综合征中的预测价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(5): 725-729
- [收稿日期] 2020-11-24