

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

谷阳 史亚非 张刚 张东营 张清

(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 研究急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平与发生梗死后心室重构的相关性。**方法** 选择 2017 年 10 月—2018 年 10 月在本科行急诊经皮冠脉介入术(PCI)的 STEMI 患者 82 例,分为心室重构组和对照组。比较心室重构组与对照组术前、术后 30 d 的 NGAL、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的差异。比较两组术前、术后 30 d 的超声心动图相关指标。探讨 STEMI 患者发生梗死后心室重构的影响因素。行受试者工作特征(ROC)曲线分析,探讨 NGAL 预测发生梗死后心室重构的最佳界值。**结果** 术后 30 d 两组的 NGAL 水平、TNF- α 水平均低于 PCI 术前,差异有统计学意义($P < 0.05$),且心室重构组的 NGAL 水平、TNF- α 水平高于对照组($P < 0.05$)。与 PCI 术前相比,术后 30 d 两组的左室舒张末期前内径明显减小,左室射血分数明显升高。Logistic 回归分析显示 NGAL 和 TNF- α 为心肌梗死后发生心室重构的影响因素。ROC 曲线提示 NGAL 预测 STEMI 患者发生梗死后心室重构的曲线下面积为 0.855($P < 0.05$)。**结论** STEMI 患者 NGAL 水平与心室重构的发生具有显著的相关性,提示其可作为评估 STEMI 患者发生心肌梗死后心室重构的一项评估指标。

【关键词】 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;肿瘤坏死因子- α ;心肌梗死后心室重构

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.042

The Relationship Between Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Cardiac Remodeling in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction

GU Yang, SHI Yafei, ZHANG Gang, ZHANG Dongying, ZHANG Qing

(Department of Cardiology, The Affiliated Huai'an First People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cardiac remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction(STEMI). **Method** A total of 82 patients with STEMI which treated with emergency percutaneous coronary intervention(PCI), were selected in the affiliated Huai'an First People's Hospital of Nanjing Medical University from Oct 2017 to Oct 2018. The patients were divided into cardiac remodeling group and control group. The left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD), interventricular septal thickness, left ventricular posterior wall thickness and ejection fraction of all patients were measured by echocardiography before and 30 days after PCI. The difference of NGAL and tumor necrosis factor(TNF)- α was compared between the two groups before and 30 days after PCI. Multi-factor logistic regression analysis was used to find the factors of cardiac remodeling after acute myocardial infarction(AMI). Receiver operator characteristic (ROC) curve was used to find the optimal cutoff point for predicting the occurrence of cardiac remodeling after AMI. **Results** The levels of NGAL and TNF- α decreased significantly in two groups 30 days after PCI compared with those before PCI($P < 0.05$). The levels of NGAL and TNF- α in cardiac remodeling group were higher than those in control group. Meanwhile, the indexes of LVEDD decreased and left ventricular ejection fraction increased dramatically in two groups 30 days after PCI compared with those before PCI($P < 0.05$). Multi-factor logistic regression analysis showed NGAL and TNF- α were the major factors for cardiac remodeling after AMI ($P < 0.05$). The area under ROC curve of NGAL predicting cardiac remodeling

基金项目:南京医科大学科技发展基金(NMUB2018148)

通讯作者:张清, E-mail: qzhangemail@163.com

after AMI was 0.855 ($P < 0.05$). **Conclusion** The NGAL levels in patients with STEMI were associated with cardiac remodeling, suggesting it may be used as an indicator to assess cardiac remodeling after myocardial infarction.

【Key words】 ST-segment elevation myocardial infarction; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Tumor necrosis factor- α ; Cardiac remodeling after myocardial infarction

急性心肌梗死是临床上常见的危急重症之一。心肌梗死发生后,增加了非梗死区功能正常心肌的额外负荷,发生代偿性肥厚,左心室大小、厚度、形态发生改变,即为心肌梗死后心室重构,易导致心力衰竭、恶性心律失常甚至猝死,预后极差^[1-2]。早期发现和积极抑制心室重构,对预防心力衰竭的发生发展和改善患者的预后具有非常重要的意义。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是脂质运载蛋白超家族中一种新的糖蛋白,在肾脏病学中研究发现其可作为肾损伤的敏感标志物^[3-4]。越来越多的研究发现,NGAL 在心血管疾病领域也扮演着重要的角色^[5-6]。本研究旨在探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者 NGAL 水平与心肌梗死后心室重构的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 10 月—2018 年 10 月在本院明确诊断为 STEMI 的患者 82 例。纳入标准:入选 STEMI 患者诊断和治疗依据中华医学会 2015 年《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》;具有急诊经皮冠状介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)手术指征并均行急诊 PCI。排除标准:存在手术禁忌证;陈旧性心肌梗死;既往行冠状动脉支架植入术;心脏瓣膜病;心肌病;急或慢性心力衰竭;发热;甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症;脑卒中;肿瘤;肝肾功能不全;血液系统疾病;免疫风湿性疾病。

1.2 临床资料

收集研究对象基本临床资料:年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI),高血压病史[定义为非同日测量三次血压值收缩压均 ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa)和/或舒张压均 ≥ 90 mm Hg],糖尿病史(定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和/或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L),发病到开通梗死相关动脉时间(从患者发病到急诊 PCI 术中球囊扩张、梗死相关动脉恢复 TIMI 3 级血流的时间,用 Time 表示)。

1.3 GRACE 风险评分

根据患者年龄、收缩压、心率、血清肌酐、就诊时心功能 Killip 分级、入院时心跳骤停、心肌酶升高、心电图 ST 段变化,计算 GRACE 风险评分进行危险分层评估。

1.4 急诊 PCI 治疗

所有患者采用 Judkins 法行急诊冠状动脉造影 + 介入治疗,按照指南^[7]积极行血运重建及术后药物治疗。将病变血管分为左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉,每支血管根据狭窄程度进行分值设定:管腔狭窄 $< 25\%$ 、 $25\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $76\% \sim 90\%$ 、 $91\% \sim 99\%$ 、 100% 分别计 1、2、4、8、16、32 分。不同节段冠状动脉乘以相应系数:左主干病变 $\times 5$,左前降支近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段 $\times 1$;第一对角支 $\times 1$,第二对角支 $\times 0.5$,左回旋支近段 $\times 2.5$,远段 $\times 1$,左心室后侧支 $\times 1$;右冠状动脉近、中、远段和后降支均 $\times 1$ 。Gensini 积分为各节段病变血管所测分值之和。计算 Gensini 积分,评估患者冠状动脉病变的严重程度。

1.5 实验室检查

所有研究对象入院后采静脉血 5 mL,检测肌酐、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。于 PCI 术前、术后 30 d 采集静脉血 5 mL,1500 r/min 离心,置于 -80°C 冰箱统一检测。采用 ELISA 法测血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 NGAL 水平。

1.6 超声心动图检查和分组

所有研究对象于 PCI 术前、术后 30 d 行超声心动图检查,采用 PHILIPS 公司超声诊断仪,探头频率为 2.0~3.5 MHz。测量左室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPWT)和左室射血分数(LVEF)。术后 30 d 行超声心动图检查,依据左心室肥厚诊断标准^[8],按 Devereux 修正公式^[9-10]计算左心室质量指数(LVMI),LVMI 男性 ≥ 125 g/m²,女性 ≥ 120 g/m²为左心室肥厚。按照是否出现左心室扩大、左心室肥厚及室壁瘤,将研究对象分为心室重构组与对照组。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。正态分布计量资料的比较使用独立样本 t 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。以发生梗死后心室重构为因变量,以年龄、性别、高血压病、糖尿病、BMI、肌酐、空腹血糖、LDL-C、Gensini 积分、GRACE 风险评分、IVST、LVPWT、LVEF、NGAL、TNF- α 、发病至开通梗死相关动脉时间为应变量,使用 logistic 回归分析心肌梗死后心室重构发生的

影响因素。使用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 NGAL 的预测价值, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

对照组中男 21 例,女 18 例,年龄(65.95 ± 10.72)岁。

心室重组组中男 29 例,女 14 例,年龄(66.47 ± 9.93)岁,两组研究对象的年龄、性别、高血压病、糖尿病、BMI、肌酐、空腹血糖、LDL-C、Gensini 积分、GRACE 风险评分比较无统计学差异($P > 0.05$),心室重组组的患者发病到开通梗死相关动脉时间明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 心室重组组与对照组临床资料及实验室检查结果比较

项目	对照组($n=39$)	心室重组组($n=43$)	t 或 χ^2	P
年龄(岁)	65.95 ± 10.72	66.47 ± 9.93	-0.226	0.821
性别(男/女)	21/18	29/14	1.589	0.208
高血压病($n, \%$)	21, 53.8	27, 62.8	0.674	0.412
糖尿病($n, \%$)	12, 30.8	17, 39.5	0.687	0.407
BMI(kg/m^2)	23.30 ± 1.90	23.54 ± 1.83	-0.581	0.563
肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	63.57 ± 14.48	62.27 ± 12.79	0.432	0.667
空腹血糖(mmol/L)	5.56 ± 0.75	5.70 ± 1.03	-0.670	0.505
LDL-C(mmol/L)	2.54 ± 0.59	2.66 ± 0.60	-0.909	0.366
Gensini 积分(分)	56.21 ± 28.90	60.16 ± 32.71	-0.578	0.565
GRACE 风险评分(分)	150.77 ± 34.16	152.72 ± 29.00	-0.280	0.780
Time(h)	6.25 ± 2.07	7.92 ± 2.09^b	-3.638	0.000

注:与对照组相比,^b为 $P < 0.05$ 。

2.2 两组术前、术后超声心动图指标比较

与 PCI 术前相比,术后 30 d 两组的 LVEDD 均减小 ($P < 0.05$),LVEF 均增加 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,而 IVST、LVPWT 无统计学差异($P > 0.05$)。两组间比较,

两组在 PCI 术前的 LVEDD、IVST、LVPWT 和 LVEF 均无统计学差异($P > 0.05$);而在术后 30 d,心室重组组的 LVEDD、IVST、LVPWT 均大于对照组 ($P < 0.05$),LVEF 小于对照组 ($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 2。

表 2 两组术前、术后超声心动图指标比较

指标	对照组		心室重组组	
	PCI 术前	PCI 术后 30 d	PCI 术前	PCI 术后 30 d
LVEDD(mm)	59.62 ± 3.98	51.08 ± 2.88^a	61.53 ± 5.28	59.79 ± 3.24^{ab}
IVST(mm)	9.24 ± 0.31	9.15 ± 0.35	9.41 ± 0.43	9.51 ± 0.43^b
LVPWT(mm)	9.10 ± 0.40	9.02 ± 0.44	9.25 ± 0.32	9.33 ± 0.38^b
LVEF(%)	45.56 ± 7.26	52.26 ± 10.15^a	41.95 ± 9.22	43.74 ± 7.76^{ab}

注:与 PCI 术前相比,^a为 $P < 0.05$;与对照组相比,^b为 $P < 0.05$ 。

2.3 两组术前、术后 NGAL、TNF-α 水平比较

与 PCI 术前相比,术后 30 d 两组的 NGAL 水平和 TNF-α 水平明显下降 ($P < 0.05$);且心室重组组的 NGAL 水平和 TNF-α 水平都高于对照组 ($P < 0.05$),见表 3 和表 4。

2.4 分析 STEMI 患者发生梗死后心室重构的影响因素

先行单因素分析对自变量筛选,结果显示

IVST、LVPWT、LVEF、NGAL、TNF-α、发病至开通梗死相关动脉时间为梗死后心室重构的相关因素 ($P < 0.05$),纳入上述相关因素行多因素 logistic 回归分析,结果显示,LVEF、NGAL、TNF-α、发病至开通梗死相关动脉时间与梗死后心室重构具有明显相关性 ($P < 0.05$,见表 5)。

表 3 两组术前、术后 NGAL 水平比较

组别	PCI 术前	PCI 术后 30 d	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	181.01 ± 37.51	169.54 ± 25.67 ^a	-2.329	0.025
心室重构组	269.70 ± 61.61 ^b	216.26 ± 36.75 ^{ab}	-6.234	0.000
<i>t</i>	-7.947	-6.723	-	-
<i>P</i>	0.000	0.000	-	-

注：与 PCI 术前相比，^a为 $P < 0.05$ ；与对照组相比，^b为 $P < 0.05$ 。

表 4 两组术前、术后 TNF-α 水平比较

组别	PCI 术前	PCI 术后 30 d	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	52.23 ± 16.82	47.29 ± 12.11 ^a	-2.530	0.016
心室重构组	69.45 ± 15.49 ^b	60.13 ± 11.41 ^{ab}	-3.750	0.001
<i>t</i>	-4.826	-4.941	-	-
<i>P</i>	0.000	0.000	-	-

注：与 PCI 术前相比，^a为 $P < 0.05$ ；与对照组相比，^b为 $P < 0.05$ 。

表 5 梗死后心室重构的影响因素的 logistic 回归分析

因素	回归系数 (B)	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	Exp (B) 的 95% CI	
							下限	上限
LVEF	-0.178	0.058	9.375	1	0.002	0.837	0.746	0.938
NGAL	0.064	0.016	15.218	1	0.000	1.066	1.032	1.100
TNF-α	0.076	0.033	5.423	1	0.020	1.079	1.012	1.150
Time	0.553	0.241	5.284	1	0.022	1.738	1.085	2.785
常量	-11.634	4.000	8.460	1	0.004	0.000	-	-

2.5 NGAL 预测 STEMI 患者发生梗死后心室重构的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析提示,曲线下面积为 0.855,95% CI 为 0.775 ~ 0.935,NGAL 190.3 ng/mL 为最佳诊断分界点,灵敏度为 76.7%,特异度为 84.6%,约登指数为 0.613,见图 1。

3 讨论

本研究发现,血浆 NGAL 和 TNF-α 水平在术后 30 d 较术前明显下降,且心室重构组的 NGAL 水平无论在术前、术后均明显高于对照组。这表明 NGAL 对评估 STEMI 患者发生梗死后心室重构具有一定的临床价值,能有效评估患者心肌损伤情况和预后。Hemdahl 等^[6]发现 NGAL 在调节基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9 介导的斑块重构和心肌梗死后重构中发挥重要作用。既往有研究表明,NGAL 对冠状动脉造影对比剂引起的肾功能损害具有

很高的敏感性^[11-12]。因此本研究选取对象排除了肾功能不全,并在 PCI 术前采集血样,以避免造影剂肾病可能引起的误差。当急性心肌梗死发生时,TNF-α 促使炎性因子分泌和聚集,损伤内皮细胞,介导心室重构的发生^[13-14]。Hirschl 等^[15]研究证实,检测 TNF-α 水平有利于评估心肌梗死患者心肌损伤的严重程度。对于部分急性心肌梗死患者,超声心动图未见左心室扩大,但已发生左心室肥厚,而且在急诊 PCI 术前,因发病时间短,可能尚未发生心室重构。LVMI 对评估左心室未扩大患者的心室重构情况具有更高的敏感性,能更好地预测风险及预后^[9]。本研究发现,急诊 PCI 术后 30 d 随访两组的 LVEDD 均减小,LVEF 增加,心室重构得到逆转,心功能得以改善。研究发现,发病至开通梗死相关动脉时间与心室重构呈正相关,提示从发病至开通罪犯血管的时间越短,患者发生梗死后心室重构的风险越低。

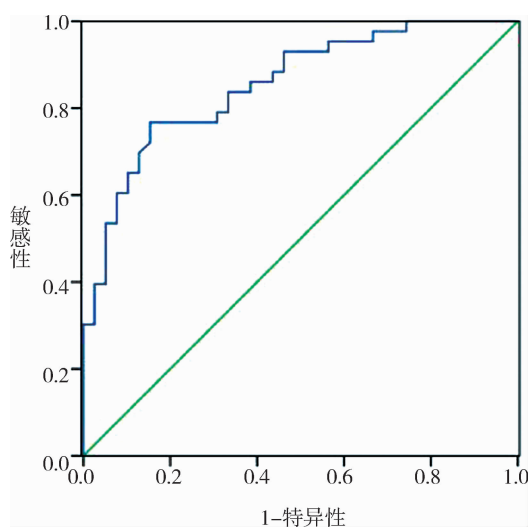


图1 NGAL 预测发生梗死后心室重构的 ROC 曲线

目前 NGAL 与心室重构发生的相关机制尚不明确。心室重构过程涉及心肌细胞和细胞外基质的变化,活化的 MMPs 是这一过程中的重要介质,MMP-9 通过降解细胞外基质在心室重构中发挥重要作用^[6],而 NGAL 参与心肌肥厚和心力衰竭的发生发展^[16]。这些研究说明,NGAL 可能作为一种炎症因子参与心室重构的发生发展。本研究中 ROC 曲线下面积 0.855,提示 NGAL 对 STEMI 患者发生梗死后心室重构具有一定的预测能力。因此,检测 NGAL 水平对评估 STEMI 患者发生心肌梗死后心室重构的情况有极高的预测价值,对选择临床治疗方案和评估患者预后具有重要的临床意义。本研究的局限性在于单中心回顾性研究,入选样本量不多。TNF- α 受个体影响因素较大,可能对研究结果产生一定的影响。NGAL 在 STEMI 患者中的临床应用价值还需大样本量、多中心研究进一步证实,其作用机制还需进一步研究。

参考文献

[1] Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (2):

117-129.
 [2] Nishida K, Otsu K. Autophagy during cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 95:11-18.
 [3] Zhang W, Yang S, Cui L, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin worsens ischemia/reperfusion damage of kidney cells by autophagy [J]. *Ren Fail*, 2016, 38 (7):1136-1140.
 [4] Maas RJ, van den Brand JA, Waanders F, et al. Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53 (pt 1):51-57.
 [5] Ding L, Hanawa H, Ota Y, et al. Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis [J]. *Circ J*, 2010, 74 (3):523-530.
 [6] Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (1):136-142.
 [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
 [8] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19 (8):701-743.
 [9] Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16 (6):577-605.
 [10] 孙宁玲, Chen JW, 王继光, 等. 亚洲高血压合并左心室肥厚诊治专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24 (7):619-627.
 [11] Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease [J]. *Kidney Blood press Res*, 2008, 31 (4):255-258.
 [12] 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.
 [13] Gu Y, Gao L, Chen Y, et al. Sanggenon C protects against cardiomyocyte hypoxia injury by increasing autophagy [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (6):8130-8136.
 [14] 王建旗, 史旭波, 马长生, 等. 炎症预测和预防动脉粥样硬化性心血管事件的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39 (5):687-690.
 [15] Hirschl MM, Gwechenberger M, Binder T, et al. Assessment of myocardial injury by serum tumour necrosis factor alpha measurements in acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 1996, 17 (12):1852-1859.
 [16] Marques FZ, Prestes PR, Byars SG, et al. Experimental and human evidence for lipocalin-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL]) in the development of cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (6):e005971.

收稿日期:2019-02-19