

## 血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与原发性高血压及高血压左心室肥厚的相关性研究

赵婧莎<sup>1</sup> 周紫微<sup>1</sup> 刘婧<sup>1</sup> 刘剑萍<sup>1</sup> 崔鹏<sup>2</sup>

(1. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院重症医学科, 四川 成都 610031; 2. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院介入科, 四川 成都 610031)

**【摘要】目的** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是一种促炎脂肪因子,已被证实与多种心血管疾病相关。而 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的关系尚不明确,现探讨血浆 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的相关性。**方法** 纳入 2017—2019 年在成都市第三人民医院心血管内科住院诊治的高血压患者以及非高血压患者,研究对象共 308 例,高血压患者 187 例,非高血压患者(对照组)121 例。采用逻辑回归模型分析血浆 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的相关性。采用左心室质量指数评估患者是否存在高血压左心室肥厚。**结果** 与对照组相比,高血压组患者的血浆 NGAL 水平明显升高[(14.97 ± 2.94) ng/mL vs (12.33 ± 2.88) ng/mL,  $P < 0.001$ ]。将 NGAL 作为连续变量分析,在单因素逻辑回归模型中,血浆 NGAL 与高血压风险增加相关( $OR = 1.35, 95\% CI 1.24 \sim 1.48, P < 0.001$ )。多因素分析显示,血浆 NGAL 是高血压的独立危险因素(Model2:  $OR = 1.35, 95\% CI 1.23 \sim 1.48, P < 0.001$ ; Model3:  $OR = 1.36, 95\% CI 1.24 \sim 1.50, P < 0.001$ )。与高血压无左心室肥厚组相比,高血压左心室肥厚组患者的血浆 NGAL 水平明显升高[(16.94 ± 2.13) ng/mL vs (13.68 ± 2.67) ng/mL,  $P < 0.001$ ]。单因素分析显示血浆 NGAL 升高与高血压患者左心室肥厚显著相关( $OR = 1.65, 95\% CI 1.42 \sim 1.91, P < 0.001$ )。多因素分析仍然显示血浆 NGAL 是高血压左心室肥厚的独立危险因素(Model2:  $OR = 1.67, 95\% CI 1.43 \sim 1.94, P < 0.001$ ; Model3:  $OR = 1.69, 95\% CI 1.43 \sim 2.00, P < 0.001$ )。受试者操作特征曲线分析显示,血浆 NGAL 对高血压左心室肥厚的预测具有很好的准确性,曲线下面积为 0.83 (95%  $CI 0.77 \sim 0.88, P < 0.001$ )。**结论** 血浆 NGAL 水平升高与高血压及高血压左心室肥厚具有相关性。

**【关键词】** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 高血压; 高血压左心室肥厚; 左心室质量指数

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.020

## Association of Elevated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin with Essential Hypertension and Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy

ZHAO Jingsha<sup>1</sup>, ZHOU Ziwei<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>1</sup>, LIU Jianping<sup>1</sup>, CUI Peng<sup>2</sup>

(1. Department of Intensive Care Unit, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Intervention, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) is a pro-inflammatory fat factor, which has been proved to be associated with various cardiovascular diseases. The association between NGAL and hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy(LVH) has not been evaluated. This study explored the association between NGAL and hypertension and the influence of NGAL on the LVH. **Methods** A total of 308 participants(including 187 hypertension patients and 121 non-hypertension patients as control group) were enrolled in Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu from 2017 to 2019. Logistic regression model was used to analyze the correlation between plasma NGAL and hypertension and hypertensive LVH. Left ventricular mass index was used to evaluate the presence of hypertensive LVH. **Results** Compared with the control group, the plasma NGAL level in hypertension group was significantly higher[(14.97 ± 2.94) ng/mL vs (12.33 ± 2.88) ng/mL,  $P < 0.001$ ]. Using NGAL as a continuous variable, plasma NGAL was associated with an increased risk of hypertension in a univariate logistic regression model( $OR = 1.35, 95\% CI 1.24 \sim 1.48, P < 0.001$ ). Multivariate analysis showed that plasma NGAL was an independent risk factor for hypertension(Model2:  $OR = 1.35, 95\% CI 1.23 \sim 1.48, P < 0.001$ ; Model3:  $OR = 1.36, 95\% CI 1.24 \sim 1.50, P < 0.001$ ). Compared with the hypertensive group without LVH, the plasma NGAL level in the

基金项目:四川省医学科研青年创新课题(Q19056)

通信作者:赵婧莎, E-mail: zhaojingshasos@hotmail.com

hypertensive LVH group was significantly higher [ (16.94 ± 2.13) ng/mL vs (13.68 ± 2.67) ng/mL,  $P < 0.001$  ]. Univariate analysis showed that the increase of plasma NGAL was significantly correlated with LVH in patients with hypertension ( $OR = 1.65$ , 95%  $CI$  1.42 ~ 1.91,  $P < 0.001$  ). Multivariate analysis still showed that plasma NGAL was an independent risk factor for hypertensive LVH (Model2:  $OR = 1.67$ , 95%  $CI$  1.43 ~ 1.94,  $P < 0.001$ ; Model3:  $OR = 1.69$ , 95%  $CI$  1.43 ~ 2.00,  $P < 0.001$  ). The receiver operating characteristic curve analysis showed that plasma NGAL had a good accuracy in predicting the LVH in hypertensive subjects, and the area under the operating characteristic curve was 0.83 (95%  $CI$  0.77 ~ 0.88,  $P < 0.001$  ). **Conclusion** Elevated NGAL is associated with hypertension and hypertensive LVH.

**【Key words】** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Hypertension; Hypertensive left ventricular hypertrophy; Left ventricular mass index

高血压是心脑血管疾病最常见的危险因素,发病率逐年升高<sup>[1]</sup>。2015 年调查<sup>[2]</sup>发现全球 11.3 亿成年人患有高血压,超过 19% 的死亡归因于高血压。Kearney 等<sup>[3]</sup>研究显示预计到 2025 年,全球成人高血压的总人数将增加到 15.6 亿。高血压的病理生理机制复杂,病因尚未完全阐明。目前的研究<sup>[4]</sup>已表明内皮功能障碍、氧化应激、交感神经系统的激活、血管张力的改变、血管紧张素 II 或醛固酮合成增加以及遗传易感性等机制参与了高血压的发生和发展。近年来研究<sup>[5]</sup>显示,炎症参与高血压的发生和发展,包括炎症细胞因子、黏附分子、炎性酶、趋化因子及其受体等与高血压的发生和发展密切相关。

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), 也称脂质运载蛋白 2, 是一种新发现的促炎因子, 其主要的功能作用包括诱导心肌细胞凋亡、中性粒细胞浸润和血管炎症等。研究<sup>[6-8]</sup>发现 NGAL 与冠心病、心力衰竭和心室重塑等具有一定的相关性。但 NGAL 与原发性高血压以及高血压左心室肥厚的发生和发展是否相关尚不清楚。本研究旨在探讨血浆 NGAL 与原发性高血压以及高血压左心室肥厚的相关性, 进而为人群原发性高血压疾病的病情评估及治疗带来一定的启发与帮助。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究对象为 2017 年 11 月—2019 年 11 月, 在成都市第三人民医院心内科住院诊治的高血压患者和非高血压患者 308 例, 其中高血压组 187 例, 非高血压组(对照组) 121 例。年龄 30 ~ 80 岁。原发性高血压的诊断标准: 在未使用抗高血压药的情况下, 非同日 3 次测量诊室血压, 收缩压(systolic blood pressure, SBP)  $\geq 140$  mm Hg 和/或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)。患者既往有高血压史, 目前正在使用抗高血压药, 虽然血压  $< 140/90$  mm Hg, 仍应诊断为高血压<sup>[9]</sup>。非高血压组为健康查体人群。排除标准: 各类继发性高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)(采用冠状动脉 CT 血管成像或冠状动脉造影排除冠心病)、NYHA 心功

能分级 III ~ IV 级、频发心律失常[24 小时动态心电图出现频发早搏( $> 500$  次/24 h)、房性心动过速、心房扑动、心房颤动、室性心动过速、心室颤动]、各类瓣膜性心脏病、各类心肌病(如扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病)、急慢性心包炎、急性和亚急性心内膜炎、病毒性心肌炎、先天性心脏病、糖尿病、自身免疫系统疾病、血液系统疾病、焦虑和抑郁等心理疾病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全、外周血管疾病、急性炎症性疾病和肿瘤。

### 1.2 资料收集

所有入组患者均进行了一般临床资料收集、生化指标检测、心电图和心脏超声检查、冠状动脉 CT 血管成像或冠状动脉造影。左心室肥厚入选标准按照经典的 Devereux 公式<sup>[10]</sup>选取清晰的胸骨旁左心室长轴切面, 测量室间隔舒张末期厚度(IVSD)、左心室后壁厚度(LVPWT)以及左心室舒张末期内径(LVIDD)。计算左心室质量(LVM)和左心室质量指数(LVMI),  $LVM = 0.8 \times 1.04 \times [(LVIDD + IVSD + LVPWT)^3 - (LVIDD)^3] + 0.6$  g, 体表面积(BSA) =  $0.006 1 \times$  身高(cm) +  $0.012 8 \times$  体质量(kg) -  $0.152 9$ ,  $LVMI = LVM/BSA$ 。取满足 LVMI 大于正常上限值的条件<sup>[11]</sup>。男性  $> 115$  g/m<sup>2</sup>, 女性  $> 95$  g/m<sup>2</sup>。

### 1.3 血浆 NGAL 的检测

所有入组患者于第 2 天采集清晨空腹静脉血, 将采集的血样本(5 mL)置于 EDTA 抗凝管内, 放置于离心机中, 以 3 000 r/min 的速度离心 15 min 后, 取上清液, 做好标记, 放置于  $-80$  °C 冰箱保存待测。采用 ELISA 试剂盒(中国武汉, 伊莱瑞特, 货号 E-EL-H0096c)检测血浆 NGAL 的浓度, 血浆其他生化指标采用全自动生化分析仪检测。

### 1.4 统计学分析

计量资料以均数  $\pm$  标准差表示, 计数资料以例数(百分比)表示。符合正态分布的组间比较采用  $t$  检验, 不符合的采用非参数检验。血浆 NGAL 与血压水平及 LVMI 的相关性采用 Spearman 相关分析。血浆 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的相关性采用二元逻辑回归模型进行单因素和多因素分析。采用 3 种

模型进行单因素和多因素校正, Model1: 未校正; Model2: 校正年龄、性别、身体质量指数和吸烟史; Model3: 校正年龄、性别、身体质量指数、吸烟史、肌酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和外周动脉粥样硬化症。血浆 NGAL 与高血压以及高血压左心室肥厚的相关性采用 Model1、Model2 和 Model3 校正。曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分析 NGAL 对高血压左心室肥

厚预测的准确性。采用 SPSS 24.0 进行统计分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本临床资料

入组患者平均年龄为  $(59.00 \pm 9.55)$  岁。与对照组相比, 高血压组的年龄、SBP、DBP、平均动脉压、IVSD、LVPWT 和 LVMI 水平较高 ( $P < 0.05$ )。两组间其余各项基线资料无明显差异, 见表 1。

表 1 基本临床资料

项目	总体 ( $n = 308$ )	对照组 ( $n = 121$ )	高血压组 ( $n = 187$ )	$P$ 值
年龄/岁	$59.00 \pm 9.55$	$57.36 \pm 8.63$	$60.07 \pm 9.98$	0.015
男性/[ $n(\%)$ ]	153(49.7)	67(55.4)	86(46.0)	0.108
身体质量指数/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	$24.41 \pm 3.08$	$24.17 \pm 2.64$	$24.57 \pm 3.33$	0.264
心率/(次 $\cdot \text{min}^{-1}$ )	$73.57 \pm 10.83$	$72.46 \pm 10.40$	$74.28 \pm 11.07$	0.149
SBP/mm Hg	$130.50 \pm 19.54$	$121.74 \pm 16.19$	$136.17 \pm 19.46$	$<0.001$
DBP/mm Hg	$79.33 \pm 11.79$	$76.11 \pm 10.68$	$81.42 \pm 12.02$	$<0.001$
平均动脉压/mm Hg	$96.39 \pm 13.22$	$91.32 \pm 11.68$	$99.67 \pm 13.15$	$<0.001$
吸烟史/[ $n(\%)$ ]	80(26.0)	35(28.9)	45(24.1)	0.342
尿酸/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$312.98 \pm 87.44$	$301.18 \pm 73.56$	$320.62 \pm 94.76$	0.057
肌酐/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$67.53 \pm 17.57$	$68.38 \pm 15.40$	$66.98 \pm 18.86$	0.495
甘油三酯/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$1.74 \pm 1.25$	$1.60 \pm 1.34$	$1.83 \pm 1.18$	0.122
总胆固醇/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$4.15 \pm 1.08$	$4.22 \pm 1.04$	$4.12 \pm 1.11$	0.428
高密度脂蛋白胆固醇/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$1.15 \pm 0.29$	$1.17 \pm 0.33$	$1.14 \pm 0.26$	0.375
低密度脂蛋白胆固醇/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$2.32 \pm 0.81$	$2.39 \pm 0.70$	$2.28 \pm 0.87$	0.248
IVSD/mm	$0.08 \pm 0.95$	$9.89 \pm 0.85$	$10.20 \pm 0.99$	0.006
LVPWT/mm	$9.84 \pm 0.76$	$9.71 \pm 0.76$	$9.92 \pm 0.74$	0.015
LVIDD/mm	$46.76 \pm 5.01$	$46.34 \pm 5.98$	$47.02 \pm 4.27$	0.258
左室射血分数/%	$62.88 \pm 3.84$	$63.40 \pm 3.52$	$62.54 \pm 4.00$	0.055
LVMI/( $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ )	$87.17 \pm 26.87$	$66.67 \pm 16.65$	$100.44 \pm 23.72$	$<0.001$

注: 计量资料以均数  $\pm$  标准差表示, 计数资料以百分比表示。

### 2.2 NGAL 与高血压的相关性

将 308 例研究对象分为高血压组 (187 例) 和对照组 (121 例), 比较两组血浆 NGAL 的表达水平。结果显示, 与对照组相比, 高血压组患者的血浆 NGAL 水平

明显升高 [ $(14.97 \pm 2.94)$  ng/mL vs  $(12.33 \pm 2.88)$  ng/mL] (图 1A)。相关性分析显示, 血浆 NGAL 水平与平均动脉压呈正相关 ( $r = 0.297$ ,  $P < 0.001$ ) (图 1B)。

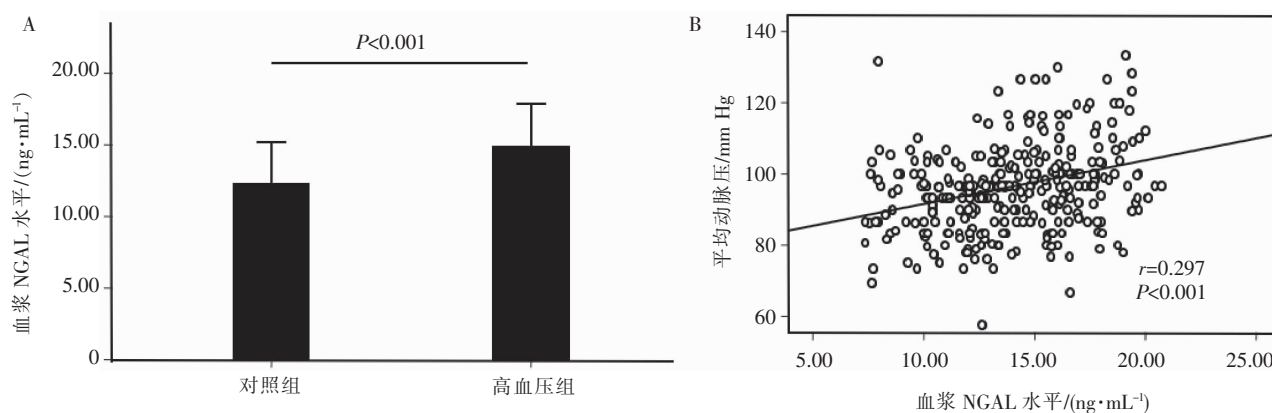


图 1 NGAL 在对照组和高血压组的表达水平及其与平均动脉压的相关性

采用逻辑回归分析,以血浆 NGAL 水平作为自变量,是否患有高血压作为因变量,探讨 NGAL 水平与高血压患病的关联性( $n = 308$ ),见表 2。首先将血浆 NGAL 作三分位,在未校正混杂因素时(Model1),与第一分位相比,第二分位和第三分位患者的高血压风险明显增加(第二分位: $OR = 1.87, 95\% CI 1.08 \sim 3.26, P = 0.026$ ;第三分位: $OR = 4.97, 95\% CI 2.68 \sim 9.22, P < 0.001$ )。进行多因素校正后(Model2),与第一分位相比,第二分位和第三分位的高血压风险比分别为 1.91 和 4.90 (Model2 第二分位: $OR = 1.91, 95\% CI 1.08 \sim 3.36, P = 0.026$ ;第三分位: $OR = 4.90, 95\% CI 2.62 \sim$

9.16,  $P < 0.001$ )。进一步行多因素校正后(Model3),第二分位和第三分位组患者的高血压风险仍然比第一分位组明显增加(第二分位: $OR = 1.81, 95\% CI 1.01 \sim 3.26, P = 0.048$ ;第三分位: $OR = 5.20, 95\% CI 2.70 \sim 10.03, P < 0.001$ )。

将 NGAL 作为连续变量分析,在校正不同的模型后,血浆 NGAL 仍然与高血压具有显著相关性 (Model1: $OR = 1.35, 95\% CI 1.24 \sim 1.48, P < 0.001$ ; Model2: $OR = 1.35, 95\% CI 1.23 \sim 1.48, P < 0.001$ ; Model3: $OR = 1.36, 95\% CI 1.24 \sim 1.50, P < 0.001$ )。

表 2 血浆 NGAL 与高血压的相关性

	NGAL/(ng·mL <sup>-1</sup> )					
	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
第一分位 (<12.40, $n = 102$ )	1.00					
第二分位 (12.40 ~ 15.55, $n = 103$ )						
Model1	0.63	0.28	4.93	0.026	1.87	1.08 ~ 3.26
Model2	0.65	0.29	4.97	0.026	1.91	1.08 ~ 3.36
Model3	0.61	0.30	4.09	0.048	1.81	1.01 ~ 3.26
第三分位 (>15.55, $n = 103$ )						
Model1	1.60	0.32	25.87	<0.001	4.97	2.68 ~ 9.22
Model2	1.59	0.32	24.77	<0.001	4.90	2.62 ~ 9.16
Model3	1.66	0.33	24.49	<0.001	5.20	2.70 ~ 10.03

### 2.3 NGAL 与高血压左心室肥厚的相关性

将高血压组按照 Devereux 公式计算 LVMI, 男性 > 115 g/m<sup>2</sup> 和女性 > 95 g/m<sup>2</sup> 为左心室肥厚。比较高血压有无左心室肥厚两组间血浆 NGAL 的表达水平。结果显示,与高血压无左心室肥厚组相比,高血压左心

室肥厚组患者的血浆 NGAL 水平明显升高[(16.94 ± 2.13) ng/mL vs (13.68 ± 2.67) ng/mL] (图 2A)。相关性分析显示,血浆 NGAL 水平与 LVMI 呈明显正相关( $r = 0.519, P < 0.001$ ) (图 2B)。

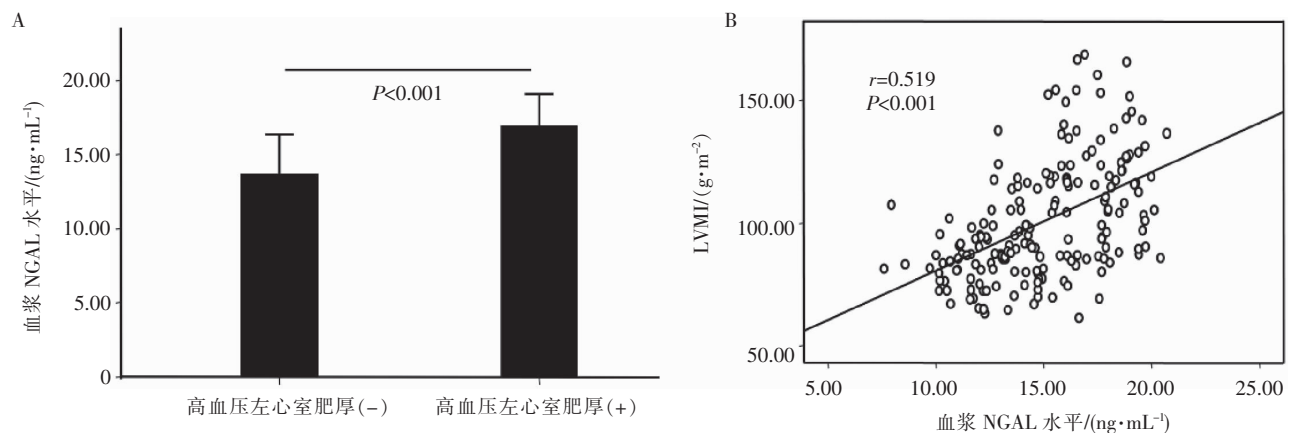


图 2 NGAL 在高血压有无左心室肥厚两组间水平及其与 LVMI 的相关性

采用逻辑回归分析,以血浆 NGAL 水平作为自变量,是否有高血压左心室肥厚作为因变量,探讨 NGAL 水平与高血压左心室肥厚的相关性( $n = 187$ )。单因素分析显示 (Model1),与第一分位相比,第二分位和

第三分位患者的高血压左心室肥厚风险明显增加(第二分位: $OR = 5.74, 95\% CI 2.15 \sim 15.36, P < 0.001$ ;第三分位: $OR = 22.82, 95\% CI 8.35 \sim 62.31, P < 0.001$ )。多因素分析显示,第二分位和第三分位组患

者的高血压风险仍然比第一分位组明显增加 (Model2 第二分位:  $OR = 5.99$ , 95%  $CI$  2.21 ~ 16.21,  $P < 0.001$ ; 第三分位:  $OR = 25.19$ , 95%  $CI$  8.94 ~ 71.03,  $P < 0.001$ ; Model3 第二分位:  $OR = 5.35$ , 95%  $CI$  1.87 ~ 15.27,  $P = 0.002$ ; 第三分位:  $OR = 23.97$ , 95%  $CI$  7.94 ~ 72.32,  $P < 0.001$ ) (见表 3)。

表 3 血浆 NGAL 与高血压左心室肥厚的相关性

	NGAL/(ng·mL <sup>-1</sup> )					
	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
第一分位 (<13.39, $n = 62$ )	1.00	1.00				
第二分位 (13.39 ~ 16.50, $n = 63$ )						
Model1	1.75	0.50	12.13	<0.001	5.74	2.15 ~ 15.36
Model2	1.79	0.51	12.41	<0.001	5.99	2.21 ~ 16.21
Model3	1.68	0.56	9.79	0.002	5.35	1.87 ~ 15.27
第三分位 (>16.50, $n = 62$ )						
Model1	3.13	0.51	37.22	<0.001	22.82	8.35 ~ 62.31
Model2	3.23	0.53	37.22	<0.001	25.19	8.94 ~ 71.03
Model3	3.18	0.56	31.78	<0.001	23.97	7.94 ~ 72.32

以血浆 NGAL 水平作为连续变量, 进行血浆 NGAL 水平与高血压左心室肥厚相关性的单因素和多元因素逻辑回归模型分析 ( $n = 187$ )。进行单因素分析显示血浆 NGAL 仍然与高血压左心室肥厚具有显著相关性 ( $OR = 1.65$ , 95%  $CI$  1.42 ~ 1.91,  $P < 0.001$ ), 多元因素分析仍然显示血浆 NGAL 是高血压左心室肥厚的独立危险因素 (Model2:  $OR = 1.67$ , 95%  $CI$  1.43 ~ 1.94,  $P < 0.001$ ; Model3:  $OR = 1.69$ , 95%  $CI$  1.43 ~ 2.00,  $P < 0.001$ )。

受试者操作特征曲线分析显示, 血浆 NGAL 对高血压左心室肥厚的预测具有很好的准确性,  $AUC = 0.83$  (95%  $CI$  0.77 ~ 0.88,  $P < 0.001$ ), 见图 3。诊断的灵敏性为 83.8%, 特异性为 75.2%。

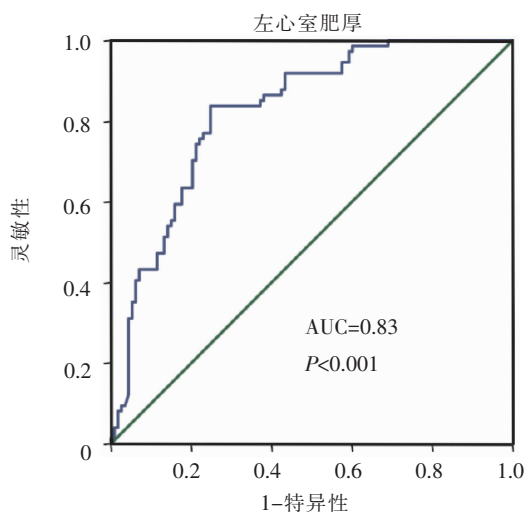


图 3 NGAL 对高血压左心室肥厚的预测准确性

### 3 讨论

本研究发现与对照组相比, 高血压患者及高血压

合并左心室肥厚的患者血浆 NGAL 水平明显升高, 并且血浆 NGAL 水平与高血压患病及高血压患者存在左心室肥厚具有显著相关性, 提示血浆 NGAL 是高血压和高血压左心室肥厚的独立危险因素, 并且对高血压左心室肥厚具有较好的预测准确性。

有研究<sup>[12]</sup>发现 NGAL 在高血压动物模型中表达显著升高, 提示其与高血压的发生和发展有一定关联。既往研究<sup>[13-14]</sup>显示, NGAL 水平在非杓型高血压患者以及肾性高血压患者中均明显升高, NGAL 水平与高血压患者血压水平呈正相关<sup>[14-15]</sup>。Leoncini 等<sup>[16]</sup>发现 NGAL 水平与 LVMI 呈正相关, NGAL 水平与高血压左心室肥厚具有相关性。同时, 血浆 NGAL 还是慢性肾病患者左心室肥厚的危险因素<sup>[17]</sup>。以上这些研究与本研究结果相一致。但既往的研究主要关注高血压及高血压左心室肥厚患者血浆 NGAL 水平的变化, 并未排除很多混杂因素的干扰。既往研究已证实 NGAL 与冠心病和心力衰竭等疾病均具有相关性。Leoncini 等<sup>[16]</sup>虽然校正了年龄、性别和血压等混杂因素, 但未完全排除冠心病、血脂和身体质量指数等混杂因素的影响。本研究为了更明确地说明血浆 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的相关性, 排除了继发性高血压、冠心病 (采用冠状动脉 CT 血管成像或冠状动脉造影排除冠心病)、心力衰竭、心房颤动以及急性炎症等混杂因素, 并且本试验还采用不同的校正模型分别证明血浆 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的相关性。

高血压的发生与内皮功能障碍、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和炎性血管损伤等密切相关。NGAL 可导致内皮功能障碍、肾素-血管紧张素-醛固酮

系统激活和炎性血管损伤<sup>[12,18-19]</sup>,提示 NGAL 可能通过促进内皮功能障碍、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和血管炎症的机制导致高血压。NGAL 还可与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 结合抑制 MMP-9 的降解,MMP-9 的主要功能是降解和重塑细胞外基质的动态平衡,NGAL 通过抑制 MMP-9 的降解参与心室重塑及动脉粥样硬化的形成<sup>[20-21]</sup>。既往研究还发现,NGAL 可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,引起血压升高和细胞外基质重塑<sup>[12]</sup>以及心肌纤维化。这可能是 NGAL 引起高血压左心室肥厚的原因。

本研究还存在一定局限性,首先本研究为横断面研究,虽然建立了 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的联系,但还需前瞻性研究进一步证实 NGAL 与高血压及高血压左心室肥厚的关系。其次,本研究为单中心研究,样本量偏小,这对研究结果可能产生一定偏倚。

本研究表明,血浆 NGAL 升高与高血压及高血压左心室肥厚具有相关性,血浆 NGAL 是高血压及高血压左心室肥厚的独立危险因素。本研究建立了 NGAL 与高血压及左心室肥厚的联系。在低危原发性高血压患者中,NGAL 的检测可能在识别高血压患者早期心脏损害中起到作用。

### 参 考 文 献

- [1] Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA versus ESC/ESH on hypertension guidelines: JACC guideline comparison[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 3018-3026.
- [2] Dzau VJ, Balatbat CA. Future of hypertension[J]. *Hypertension*, 2019, 74(3): 450-457.
- [3] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 217-223.
- [4] Mancia G. Introduction to a compendium on hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 923-924.
- [5] Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, et al. Plasma inflammatory markers and the risk of developing hypertension in men[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9): e001802.
- [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] Yndestad A, Landrø 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.
- [8] Martínez-Martínez E, Buonafina M, Boukhalfa I, et al. Aldosterone target NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is involved in cardiac remodeling after myocardial infarction through NFκB pathway[J]. *Hypertension*, 2017, 70(6): 1148-1156.
- [9] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): e127-e248.
- [10] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings[J]. *Am J Cardiol*, 1986, 57(6): 450-458.
- [11] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18(12): 1440-1463.
- [12] Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids[J]. *Hypertension*, 2015, 66(1): 158-166.
- [13] Eirin A, Gloviczki ML, Tang H, et al. Chronic renovascular hypertension is associated with elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(11): 4153-4161.
- [14] Aksan G, İnci S, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension[J]. *Clin Invest Med*, 2015, 38(2): E53-E62.
- [15] Park CG, Choi KM. Lipocalin-2, A-FABP and inflammatory markers in relation to flow-mediated vasodilatation in patients with essential hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36(7): 478-483.
- [16] Leoncini G, Mussap M, Viazi F, et al. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(21-22): 1951-1956.
- [17] Kim IY, Kim JH, Kim MJ, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205848.
- [18] Gupta K, Shukla M, Cowland JB, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(10): 3326-3335.
- [19] Giaginis C, Zira A, Katsargyris A, et al. Clinical implication of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentrations in patients with advanced carotid atherosclerosis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(7): 1035-1041.
- [20] Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(6): 2245-2253.
- [21] Yan AT, Yan RT, Spinale FG, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(7): 514-519.

收稿日期: 2021-11-21