

• 心力衰竭 •

慢性心力衰竭患者血浆 NGAL 水平变化
及与 NT-proBNP 相关性的研究*陈薇¹ 胡汉宁¹ 黎安玲¹ 刘艳源¹

【摘要】目的:观察 97 例慢性充血性心力衰竭(CHF)患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和 N-末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)等指标水平变化,并探讨两者间的相关关系。**方法:**收集 97 例 CHF 患者(CHF 组)的临床资料,进行回顾性分析。同期年龄相同体检为健康者 50 例作为对照组。比较分析 CHF 组与对照组血浆中 NGAL、NT-proBNP、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、肾小球滤过率(eGFR)以及左心功能指标左心室射血分数(LVEF)。**结果:**CHF 组患者血 NGAL、血 NT-proBNP、BUN 和 Cr 水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$),而 LVEF、eGFR 低于对照组($P < 0.05$),血 NGAL、NT-proBNP 在各组中水平依次是 NYHA-IV 级 > NYHA-III 级 > NYHA-II 级 > NYHA-I 级,各级间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CHF 组患者血清 NGAL 与 NT-proBNP 呈正相关($r = 0.79, P < 0.05$),LVEF 与血浆 NGAL、NT-proBNP 水平呈负相关($r = -0.36, P < 0.05$; $r = -0.39, P < 0.05$)。**结论:**CHF 组患者血浆 NGAL 和 NT-proBNP 水平升高与心力衰竭、肾损伤的发展进程有关。

【关键词】慢性充血性心力衰竭;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;N-末端 B 型脑钠肽前体;肾功能损伤

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.08.016

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Relationship of neutrophil gelatinase associated lipocalin and N- terminal pro-B-type natriuretic peptide in chronic heart failure

CHEN Wei HU Hanning LI Anling LIU Yanyuan

(Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430071, China)

Corresponding author: HU Hanning, E-mail: hhn_2296@sina.com

Abstract Objective: To observe the changes of concentrations of NGAL and NT-proBNP in patients with chronic heart failure and investigate the relationship between these two testing items. **Method:** The clinical data of 97 patients with CHF were retrospectively analyzed. A total of 50 patients in the same age were selected as health control group who did health examination. Plasma NGAL, NT-proBNP levels, BUN, Cr, eGFR and LVEF were compared between study group and control group using statistical analysis, $P < 0.05$ means the difference is statistical significant. **Result:** Serum NGAL, NT-proBNP, BUN and Cr levels were higher in patients with CHF than control group ($P < 0.05$), while eGFR and LVEF were lower in study group than control group ($P < 0.05$). Analysis of variance of blood NGAL level and NT-proBNP level in each group were NYHA-IV grade > NYHA-III grade > NYHA-II grade > NYHA-I grade, there was statistically significant difference at all levels. Serum NGAL levels were positively related to NT-proBNP ($r = 0.79, P < 0.05$) and LVEF levels were negatively related to NGAL and NT-proBNP ($r = -0.36, P < 0.05$; $r = -0.39, P < 0.05$). **Conclusion:** The development of heart failure and renal injury was closely related to the increase of NGAL and NT-proBNP levels in CHF patients.

Key words chronic heart failure; neutrophil gelatinase associated lipocalin; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; renal injury

慢性充血性心力衰竭(CHF)是一系列心脏疾病发展到严重阶段的临床综合征,其发病率持续增

长,对人类生命构成了严重威胁。目前临床诊断 CHF 公认的推荐诊断生物标记物是 N-末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)的浓度增高^[1-3]。CHF 患者出现肾功能不全越来越受到人们的重视,研究表明 CHF 患者常常伴有肾功能损害,而且预后不良^[4-5],故及早发现心力衰竭(心衰)患者早期肾损

* 基金项目:湖北省自然科学基金(No:2012FFB04411)

¹ 武汉大学中南医院检验科(武汉,430071)

通信作者:胡汉宁, E-mail: hhn_2296@sina.com

害十分重要。近年来研究发现中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)对肾脏具有保护作用,可作为肾损伤早期监测指标及急性肾衰竭治疗的一种手段^[6-7]。据此笔者检测了 97 例 CHF 患者血中 NGAL、NT-proBNP 等指标水平,探讨各指标与 CHF 的关系,评估心功能变化对肾功能的影响及心肾功能的相互关系,确定 CHF 患者早期肾损伤的诊断指标。

1 对象与方法

1.1 对象与分组

选取 2012-12-2014-04 在武汉大学中南医院心内科就诊的 97 例 CHF 组,其中男 58 例,女 39 例;年龄(62.2±13.1)岁。基本病因:原发性高血压 31 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 42 例,先天性心脏病(先心病)8 例,风湿性心脏病 9 例,老年退行性心脏病 7 例;根据纽约心脏病协会修订的心衰诊断标准,分析各患者心功能状况(NYHA),其中 NYHA-I 级 21 例, NYHA-II 级 30 例, NYHA-III 级 28 例, NYHA-IV 级 18 例。排除标准:急性心肌梗死,急、慢性肾炎等各种肾脏疾病,糖尿病及糖尿病肾病,严重内分泌疾病,脑血管病,恶性肿瘤,休克和全身感染等疾病。同时选择年龄、性别匹配的同期体检健康者 50 例作为对照组进行研究,其中男 31 例,女 19 例;年龄(61.9±9.71)岁。CHF 组与对照组间年龄、性别构成比差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 基本资料 CHF 组患者临床资料收集包括性别,年龄,体重,身高,记录入院或体检时收缩压、舒张压,吸烟史及糖脂代谢疾病史等;吸烟指数计算:吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数, BMI, NYHA 功能水平等。采用西门子 SC-2000 型心脏彩色超声仪测量左心室射血分数(LVEF)。

1.2.2 标本采集与测定 研究对象均空腹 12 h 后采集静脉血 5 ml,在全自动生化免疫分析仪(美国强生,5600)上,以化学发光法测定 NT-proBNP 水平,试剂盒为原装配套试剂。在全自动生化分析仪(美国 BECKMAN-COULTER, AU5400)上,以免疫增强比浊法检测血 NGAL 水平,试剂盒为北京九强生物技术有限公司提供;以酶法检测血中尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平,试剂为宁波瑞源公司提供;根据血清 Cr 水平、年龄、性别,用简化肾病饮食改良(MDRD)方程计算 eGFR^[7]。

1.3 统计学处理

所有数据均应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理。计量资料进行正态性检验,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间差异分析采用 t 检验,多组间均数比较采用方差分析,并在此基础上进行 LSD 两两比较分析。偏态分布计量资料用中位数

和四分位距表示,组间差异分析采用非参数检验。计数资料的频数(率)表示,可采用 χ^2 检验。各检测指标间的相关关系采用 Pearson's 相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料、实验室检测指标及 LVEF 比较

两组在年龄、性别、吸烟指数及舒张压方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但 BMI、收缩压、BUN、Cr、肾小球滤过率(eGFR)、NGAL、NT-proBNP、LVEF 差异均有统计学意义($P<0.05$ 、 <0.01)(表 1)。

2.2 CHF 组中不同心功能分级各项指标方差分析比较

根据单因素方差分析,各指标均存在统计学差异($P>0.05$),在此基础上各组间进行 LSD 两两比较分析, NYHA-II 级、NYHA-III 级、NYHA-IV 级血中 NT-proBNP、NGAL 水平以及 LVEF 与 NYHA-I 级比较差异均存在统计学意义($P<0.05$)。血 NGAL、NT-proBNP 在级别中水平依次是 NYHA-IV 级>NYHA-III 级>NYHA-II 级>NYHA-I 级;LVEF 水平是依次降低, NYHA-I 级>NYHA-II 级>NYHA-III 级>NYHA-IV 级, LVEF<50%患者依次增加,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。NYHA-III 级、NYHA-IV 级患者 BUN、Cr、eGFR 水平与 NYHA-I 级比较差异均存在统计学意义($P<0.05$);NYHA-III 级患者与 NYHA-II 级比较, Cr、eGFR 水平差异均存在统计学意义($P<0.05$), BUN 除外。NYHA-IV 级患者与 NYHA-II 级比较,所有指标均差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析

汇总各组所用 CHF 患者各指标进行相关分析:①以血清中 NT-proBNP、BUN、Cr 为因变量, NGAL 为自变量分别进行相关性分析,结果显示 NT-proBNP、BUN、Cr 分别与 NGAL 呈正相关关系($r=0.79$, $r=0.23$, $r=0.22$;均 $P<0.05$)。②以 eGFR、NT-proBNP、NGAL 为因变量, LVEF 为自变量分别进行相关性分析,结果显示 NT-proBNP、NGAL 与 LVEF 之间分别呈负相关关系($r=-0.36$, $r=-0.39$;均 $P<0.05$),而 eGFR 与 LVEF 之间无相关性($r=0.139$, $P>0.05$)。

3 讨论

CHF 发生过程中由于机体血液流变学发生改变和肾脏灌注量减少,极易发生肾损伤,研究认为是心脏与肾脏之间存在的互相影响的病理生理变化,以神经激素以及肾素-血管紧张素-醛固酮轴的激活为中心环节,心脏与肾脏同时发生且互相影响的功能障碍形成恶性循环,并常可互为因果关系称为心肾综合征^[4,9]。

表 1 两组基本资料、实验室指标及超声心动图参数比较

Table 1 The difference of clinical features, laboratory items and echocardiographic parameters between the CHF and control groups

项目	CHF 组(97 例)	对照组(50 例)	t/χ^2	P 值
年龄/岁	62.2 ± 13.1	61.9 ± 9.71	0.71	>0.05
男性/例(%)	58(59.8)	31(62.0)	0.90	>0.05
吸烟指数	187(0,318)	179(0,336)	0.082 [△]	>0.05
BMI	22.7 ± 2.9	25.5 ± 3.1	5.55	<0.01
收缩压/mmHg	102 ± 17	121 ± 25	3.03	<0.05
舒张压/mmHg	71 ± 14	70 ± 13	1.23	>0.05
LVEF/%	48.95 ± 19.8	65.17 ± 10.1	45.87	<0.01
NGAL/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	159 ± 36	27 ± 16	21.78	<0.01
NT-proBNP/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	1 463(370, 3 916)	87(55, 125)	9.916 [△]	<0.01
Cr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	101.8 ± 35.7	69.3 ± 22.7	7.89	<0.01
BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	7.19 ± 3.55	5.87 ± 2.11	3.39	<0.05
eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	61.5 ± 15.7	91.5 ± 11.8	8.97	<0.01

△非参数检验 Z 值

表 2 CHF 组中不同心功能分级各项指标方差分析比较

Table 2 The variance analysis of laboratory items among the different NYHA groups from CHF patients

级别	例数	LVEF<50%/例	LVEF/%	NGAL/ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	NT-proBNP/ ($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Cr/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	eGFR/ml
NYHA-I	21	5	58.36 ± 9.93	106.00 ± 45.8	271(186, 371)	80.30 ± 16	5.80 ± 1.77	101 ± 17
NYHA-II	30	18	51.07 ± 5.55 ¹⁾	159.60 ± 35.8 ¹⁾	509(336, 805) ¹⁾	89.10 ± 9.8	6.00 ± 2.08	98 ± 21
NYHA-III	28	24	41.19 ± 8.95 ¹⁾²⁾	181.70 ± 41.9 ¹⁾²⁾	2 083(1598, 2912) ¹⁾²⁾	111.30 ± 21.5 ¹⁾²⁾	6.60 ± 2.98 ¹⁾	86 ± 12 ¹⁾²⁾
NYHA-IV	18	18	37.01 ± 10.90 ¹⁾²⁾³⁾	283.30 ± 66.9 ¹⁾²⁾³⁾	2 961(1939, 4465) ¹⁾²⁾³⁾	137.30 ± 51.5 ¹⁾²⁾³⁾	9.11 ± 3.58 ¹⁾²⁾	54 ± 13 ¹⁾²⁾³⁾
F 值/K 值 [△]			10.89	16.61	74.387 [△]	15.89	6.15	8.98
P 值			<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与 NYHA-I 级比较,¹⁾ P<0.05;与 NYHA-II 级比较,²⁾ P<0.05;与 NYHA-III 级比较,³⁾ P<0.05;△非参数检验 Z 值。

BNP 主要由心室分泌的具有生物学活性的循环激素,其释放的主要原因是心室壁牵张力增加而导致心肌细胞进行分泌。BNP 前体(proBNP)释放到血液后被裂解为无活性的 NT-proBNP 片段和有活性的 BNP 片段,由于 NT-proBNP 具有半衰期长、浓度较高、个体变异小和体外稳定性高等优点,测定方法更简便,因此反映心脏功能受损的情况更敏感。本研究发现,CHF 组患者 NT-proBNP 水平显著高于对照组,在心功能分级各级中 NT-proBNP 水平依次是 NYHA-IV 级>NYHA-III 级>NYHA-II 级>NYHA-I 级,并与心功能的状况呈正相关性,LVEF 水平呈递减状态 NYHA-I 级>NYHA-II 级>NYHA-III 级>NYHA-IV 级,且与 NT-proBNP 负相关性,由此说明 NT-proBNP 水平是心脏功能状态非常有效的观察指标,这与有关报道一致^[2,10]。

NGAL 是脂质运载蛋白家族的一个 21 kDa 大小的蛋白,在肺、肾、气管、胃和结肠组织中通常是少量分泌的,是一类新的急性期反应蛋白,作为介导铁离子向胞内运输的新型载体,通过竞争性夺取螯合物中的铁来阻止细菌对铁的吸收,从而具有抑

菌作用,在肾功能衰竭时,血清和尿中的浓度水平都上升明显,因此 NGAL 可认为是肾小球、肾小管损伤的一个标记物^[11]。近年来,研究证实 NGAL 是一种特异性高、优于 Cr 清除率的评价 eGFR^[6-7]。CRS 患者早期肾损伤的临床表现为肾小球滤过功能受损,肾小管重吸收功能尚正常。本文研究显示,CHF 组血 NGAL、BUN、Cr、eGFR 水平明显高于对照组,根据 CHF 患者 NYHA 分级分析发现,NGAL 水平依次是 NYHA-IV 级>NYHA-III 级>NYHA-II 级>NYHA-I 级,各组间均存在统计学意义。而血 BUN、Cr、eGFR 水平在 NYHA-I 比较 NYHA-II 级组间差异无统计学意义,从 NYHA-III 级开始出现水平递增状态,具有统计学差异,明显滞后于 NGAL。Scrutinio 等^[12]报道 70% 左右 CHF 患者的血 Cr 水平为正常或轻微异常。本文研究发现 CHF 患者 NGAL 水平从 NYHA-I 就开始出现增高,提示肾小球滤过功能受损,这表明 NGAL 能较 BUN、Cr、eGFR 指标更敏感,更早期的反映肾损伤,较血 BUN、Cr、eGFR 更有优势。

有临床研究显示出现 CRS 患者病死率要比无明显肾损伤患者高 1.81~3.04 倍,肾功能损伤对

慢性心衰患者预后的预测强度要好于 LVEF 和 NYHA 心功能分级^[13]。本次实验各组及项目间相关性分析发现 LVEF 与 NT-proBNP、NGAL 呈明显的负相关关系,与 eGFR 等指标不相关,表明 eGFR 对轻度肾损害不敏感,说明心功能的异常程度与 NT-proBNP、NGAL 之间相互关联;同时将心脏功能状态的有效指标 NT-proBNP 与肾损伤的早期指标 NGAL 进行相关分析,结果呈明显的正相关关系($P < 0.01$),与 BUN、Cr、eGFR 呈弱相关性($P < 0.05$),显示了血清 NT-proBNP 和 NGAL 浓度之间有着密切的关联性,这可能是受损的心肌收缩功能,导致肾功能不全的表现,两者之间预示可能存在某种促进心衰加重的共同因素,从而证实了 CHF 患者心肾之间病理变化存在着复杂的相互关系。

综上所述,血中 NT-proBNP 和 NGAL 水平关联性升高可作为心衰加重的预测指标。定期联合检测血中 NT-proBNP 和 NGAL 浓度对判断 CHF 患者的病情、指导治疗和改善预后具有很好的临床应用价值。

参考文献

- [1] PAULUS W J, TSCH C, SANDERSON J E, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28: 2539-2550.
- [2] 阮中宝,朱莉,殷屹岗,等.慢性心力衰竭患者血浆 N 末端脑钠肽前体和血清胱抑素 C 的水平及意义[J]. *中华全科医师杂志*, 2011, 10(5): 311-314.
- [3] 胡汉宁,李小明,陈薇,等.血浆脑钠肽与同型半胱氨酸的检测在急性冠状动脉综合征诊断中的应用[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(1): 64-67.
- [4] REINGLAS J, HADDAD H, DAVIES R A, et al. Cardiorenal syndrome and heart failure[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2010, 25: 141-147.
- [5] HEYWOOD J T, FONAROW G C, COSTARZO M R, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database[J]. *J Card Fail*, 2007, 13: 422-430.
- [6] BOLIGNANO D, DONATO V, COPPOLINO G, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52: 595-605.
- [7] 许文桑,鄢盛恺.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白——一种新的肾损伤标志物[J]. *临床检验杂志*, 2011, 29(4): 285-286.
- [8] SMILDE T D, VAN VELDHUISEN D J, NAVIS G, et al. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction[J]. *Circulation*, 2006, 114: 1572-1580.
- [9] KSHATRIYA S, KOZMAN H, SIDDIQUI D, et al. The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 340: 33-37.
- [10] 陆齐,景宏美,秦晓同,等.慢性心力衰竭患者脑钠肽水平与心功能的相关性[J]. *山东医药*, 2009, 49(47): 26-27.
- [11] SCHMIDT-OTT K M, MORI K, LI J Y, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 407-413.
- [12] SCRUTINIO D, PASSANTINO A, LAGIOIA R, et al. Detection and prognostic impact of renal dysfunction in patients with chronic heart failure and normal serum creatinine[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 147: 228-233.
- [13] ALEHAGEN U, DAHLSTROM U, LINDAHL R L. Cyatatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 354-360.

(收稿日期:2014-11-26;修回日期:2015-01-06)