

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与心血管疾病的 关系

张英, 刘晓腾, 金凤表, 刘秋梅, 刘慧卿, 高宇 综述, 侯瑞田 审校

(承德医学院附属医院心脏电生理科, 河北省承德市 067000)

[关键词] NGAL; 冠心病; 高血压; 心力衰竭; 靶向治疗

[摘要] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)也被称为 Lcn2, 或癌基因 24p3, 是成熟嗜中性粒细胞特异性颗粒中储存的明胶酶复合的糖蛋白, 也由其他细胞类型产生, 包括心肌细胞。NGAL 是急性肾损伤的早期生物标志物。最近发现 NGAL 可能是主要不良心血管事件和死亡率的独立预测因子, 但关于 NGAL 与心血管疾病(CVD)的关系尚未达成一致, 文章就 NGAL 与冠心病、高血压、心力衰竭的关系及 NGAL 与心血管疾病相关靶向治疗做一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cardiovascular diseases

ZHANG Ying, LIU Xiaoteng, JIN Fengbiao, LIU Qiumei, LIU Huiqing, GAO Yu, HOU Ruitian

(Department of Cardiorespiratory Physiology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] NGAL; coronary heart disease; hypertension; heart failure; targeted therapy

[ABSTRACT] Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), also known as Lcn2 (lipocalin 2), or oncogene 24p3, is a gelatinase complex stored in mature neutrophil-specific particles. Glycoproteins are also produced by other cell types, including cardiomyocytes. NGAL is an early biomarker of acute kidney injury. Recently, NGAL has been found to be an independent predictor of major adverse cardiovascular events and mortality, but the relationship between NGAL and cardiovascular disease (CVD) has not been agreed. This article reviews the relationship between NGAL and coronary heart disease, hypertension and heart failure, and the targeted therapy of NGAL and CVD.

在中国心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的负担日渐加重, 已成为重大的公共卫生问题。据推算中国心血管疾病现患人数 2.9 亿, 其中冠心病 1 100 万, 心力衰竭 450 万, 高血压 2.7 亿, 据统计, 2015 年中国心血管疾病死亡率仍居首位, 2015 年农村、城市居民心血管疾病死亡占全部死因的比例分别为 45.01% 和 42.61%, 每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管疾病^[1]。因此, 加强心血管疾病相关研究, 改善心血管疾病的病死率成为亟待解决的问题。研究表明, 炎症反应几乎贯穿心血管疾病发生、发展的全过程。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL) 是人脂质运载蛋白家族中的一种 25 kDa 糖

蛋白, 其由存储在嗜中性粒细胞颗粒中的 178 个氨基酸残基的单个二硫化物桥状多肽链组成^[2]。NGAL 主要是急性肾损伤的标志物, 近年来研究发现 NGAL 在心血管疾病的发生、发展中起着重要作用。本文就 NGAL 与冠心病、高血压、心力衰竭的关系以及 NGAL 与心血管疾病相关靶向治疗做一综述。

1 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白概述

NGAL 是人脂质运载蛋白家族中的一种 25 kDa 糖蛋白, 其由存储在嗜中性粒细胞颗粒中的 178 个

[收稿日期] 2018-12-04

[修回日期] 2019-02-21

[基金项目] 承德市技术研究与发计划项目 (201801A026)

[作者简介] 张英, 硕士研究生, 研究方向为冠心病与高血压临床相关研究, E-mail 为 1092423450@qq.com。通信作者侯瑞田, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病临床相关研究, E-mail 为 525915174@qq.com。

氨基酸残基的单个二硫化物桥状多肽链组成,最初从小鼠肾细胞和人类中性粒细胞中分离出来,并在缺血再灌注损伤早期通过内皮细胞、平滑肌细胞、肾小管细胞和活化的中性粒细胞迅速释放,具有共同的反平行 β -桶状三级结构^[2]。其由多种细胞类型表达,包括肾细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞和各种免疫细胞群,如中性粒细胞、巨噬细胞和核细胞^[3]。在生理条件下,在肾脏、心脏、胃、肺和结肠在内的几种人体组织中能检测到低水平的NGAL^[4]。NGAL主要是急性肾损伤的标志物,血清和尿中NGAL比血肌酐提前24 h诊断急性肾损伤,因此尿液和血清NGAL水平为急性肾损伤更敏感和早期的生物标志物^[5]。NGAL通过心肌缺血再灌注损伤期间诱导肾小管上皮细胞的自噬而起到肾保护作用,外源性NGAL可以增强自噬并维持细胞存活,以防止肾损伤^[6]。另外,NGAL在肿瘤发展中起作用并且可能对细菌感染、细胞凋亡和氧化应激具有保护作用。NGAL是免疫系统的一个组成部分,分泌的NGAL通过与细菌结合进而限制细菌生长^[7]。NGAL水平与糖尿病和胰岛素抵抗有关^[8]。

近年来NGAL的研究主要集中在与心血管疾病之间的关系。在动物模型和急性或慢性炎症性疾病患者的炎症反应中发现血浆NGAL水平升高^[9],这表明NGAL参与炎症反应过程。多项研究表明,NGAL参与冠心病、高血压、心力衰竭的发生发展及相关治疗。

2 NGAL与心血管疾病的关系

2.1 NGAL与冠心病

NGAL被认为是心血管疾病的致病因素^[10]。多项研究表明,NGAL水平升高与心血管疾病的严重程度相关^[11]。动脉粥样硬化(As)是冠心病最常见的病理基础,被认为是疾病进展的潜在因素。炎症在As斑块发展中起主要作用^[12]。据报道,NGAL的表达与炎症相关,并与As斑块形成呈正相关,NGAL可能在冠心病的发展中发挥重要作用^[6]。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的NGAL水平高于稳定型心绞痛患者,并且与炎细胞浸润、血栓形成、斑块破裂出血和坏死相关。在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者中不仅发现NGAL升高,而且血浆NGAL升高与冠状动脉病变的严重程度相关^[13]。

众所周知,血清基质金属蛋白酶9(matrix met-

alloproteinase 9, MMP-9)是一种参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑的蛋白,参与As的形成^[14]。研究表明,NGAL表达与巨噬细胞和MMP-9在As斑块中共定位,提示NGAL可能在MMP-9介导的重塑中发挥作用^[15]。MMP-9可导致冠状动脉斑块破裂,进而可导致心肌梗死(MI)的发生。NGAL与MMP-9结合,导致持续的MMP-9活性,从而增加斑块的易损性,进而产生进一步的炎症和心脏损伤^[16]。

另外,在心血管系统中,盐皮质激素受体(MR)在心血管疾病进展中起着重要作用,NGAL在冠心病中免疫细胞MR的作用正在逐渐显现,最近的研究表明,免疫细胞类型的NGAL表达在炎症过程的调节中起着重要作用^[17]。NGAL是一种促炎/纤维化糖蛋白,是心血管中MR的主要靶点,在炎症反应过程的免疫细胞中增加,已经表明树突细胞分泌的NGAL参与T细胞向促炎性表型的激活和极化,进而促进炎症、纤维化和心肌肥大^[18]。Buonafina等^[19]研究表明,肾切除术醛固酮盐(NAS)诱导免疫细胞特异性地产生NGAL,NGAL在MR诱导的高血压和心脏损伤的调节中发挥重要作用,并且NGAL在心脏损伤中的致病作用,除外其作为肾损伤生物标志物的相关性^[19]。另外,重组人NGAL通过增加I型胶原在人心肌纤维母细胞中发挥直接促纤维化作用,而NGAL敲除阻止了醛固酮诱导的I型胶原合成。因此,MR靶标NGAL是引起心脏损伤的关键介质。NGAL是通过炎症和促纤维化特性引起醛固酮诱导的心脏损伤的重要介质^[2]。在NGAL培养基中培养的人类心肌成纤维细胞具有促纤维化、促炎和增生作用。醛固酮已经被证明可以诱导中性粒细胞中NGAL/MMP-9复合物形成,其参与斑块破裂,基质金属蛋白酶在血管重塑和As的病理生理过程中起重要作用^[20]。因此NGAL是心血管中MR的主要靶点。

一些研究表明,NGAL结合于铁偶联的铁载体(holo-NGAL),通过其膜受体(megalin或24p3R)进入细胞内,从而使铁释放到细胞质中。细胞质铁水平的增加诱导了铁依赖基因的表达,并促进氧化应激,进而激活核因子 κ B(NF- κ B)通路,NF- κ B是心血管系统中炎症、血栓形成和增殖的关键调节因子^[21]。多种促炎细胞因子以及NF- κ B途径可诱导NGAL的激活。同时,NGAL本身具有促炎效应,诱导各种促炎细胞因子的表达和NF- κ B途径的激活。NGAL也参与巨噬细胞向促炎症表型的极化。NGAL通过诱导促炎介质、NF- κ B的表达来增强炎

症,反过来在炎症条件下进一步促进 NGAL、NF- κ B 的过度表达,导致心室重塑及 As,最终导致疾病的恶性循环^[22]。因此,其共同作用,最终导致了冠心病的发生。

然而,一些研究存在分歧,Horckmans 等^[23]的研究表明,嗜中性粒细胞通过分泌 NGAL 参与小鼠模型中心肌梗死的修复,嗜中性粒细胞通过将巨噬细胞朝向修复表型极化而参与心肌梗死后的心脏修复。因此,有待进一步研究其相关性。

2.2 NGAL 与高血压

全球约有 25% 的成年人患有高血压^[22],在中国,高血压患病率为 29.6%,所有高血压患者的知晓率、治疗率和控制率分别为 42.6%、34.1% 和 9.3%^[24]。高血压相关并发症给高血压患者带来了沉重负担。高血压是导致肾功能下降的一种病理因素,早期识别和治疗高血压可以预防肾脏疾病的进展。众所周知,NGAL 是急性肾损伤早期敏感的标志物,然而,Mironova 等^[25]研究显示,血清 NGAL 升高也可以反映高血压病相关肾损伤,是高血压导致的肾脏损伤的潜在早期和更敏感的生物标志物。Gharishvandi 等^[26]研究结果表明,与高血压患者的血肌酐(Scr)相比,NGAL 是高血压患者早期肾脏损害的较好指标。由此表明,NGAL 可能成为高血压继发性肾脏损害有前景的炎症因子。

醛固酮通过激活 MR 成为血压和电解质平衡的关键调节器^[27],NGAL 在醛固酮/MR 依赖性高血压中起关键作用。MR 的活化促进血压升高、炎症和纤维化^[28]。Amador 等^[29]研究发现,NGAL 对受到 NAS 刺激的小鼠引起的高血压作用至关重要,实验表明受到 NAS 刺激的小鼠出现高收缩压以及心脏和肾脏肥大。同时发现 NGAL 缺失阻止了免疫应答因子的过度表达,因此,NGAL 诱导的醛固酮依赖性高血压在炎症中发挥关键作用。Woitas 等^[20]研究表明 NGAL 在高血压患者中显著升高,并且与血肌酐、表皮生长因子受体(EGFR)和肌钙蛋白 C 显著相关。血浆 NGAL 浓度与血压呈正相关,Park 等^[8]发现血清 NGAL 水平在实验组中为 $(85.0 \pm 37.6) \mu\text{g/L}$,在正常血压对照组中为 $(43.8 \pm 13.1) \mu\text{g/L}$,差异有统计学意义。此外,血清 NGAL 水平与所有血压值(SBP,DBP 和平均血压)之间存在显著相关性。Giaginis 等^[30]证实 NGAL 水平在高血压患者中为 64.21 ~ 118.29(中位数:81.71) $\mu\text{g/L}$,在血压正常者中为 56.01 ~ 94.55(中位数:75.41) $\mu\text{g/L}$ 。Gharishvandi 等^[31]对 42 例高血压患者和 30 例健康

志愿者进行了研究,前者平均 NGAL 水平明显高于对照组,血浆 NGAL($\geq 32.2 \mu\text{g/L}$)的敏感性和特异性分别为 96% 和 100%,表明 NGAL 在高血压患者中的敏感性及其特异性均较高。Aksan 等^[32]行多因素分析发现血清 NGAL 水平是非杓型高血压的独立危险因素,血清 NGAL 浓度与夜间血压值之间存在显著正相关。血清 NGAL 水平在确定非杓型高血压方面可能具有前景预测价值,血清 NGAL 浓度升高可以解释为非杓型高血压患者内皮功能障碍,炎症和肾损伤的综合结局。Sachan 等^[33]对妊娠期高血压(HDP)妇女进行了研究,表明血清 NGAL 与疾病严重程度呈正相关,NGAL 在评估 HDP 时具有较好的敏感性和特异性。综上可知,NGAL 不仅与高血压继发性肾损伤有关,而且 NGAL 浓度与血压呈正相关。

2.3 NGAL 与心力衰竭

在动物模型和临床研究中,越来越多的证据表明 MR 激活在心脏重构和传导过程中起着重要的病理生理学作用,最终导致心力衰竭(HF)^[34]。NGAL 水平与心力衰竭呈正相关,即使 NGAL 水平低于 $137 \mu\text{g/L}$ (通常报道的正常临界值),也对心力衰竭具有高度特异性^[35]。同时也被认为是急性心力衰竭患者心脏事件的总体风险标志^[36]。NGAL 有望成为预测心力衰竭有前景的炎症因子。另外,心肌肥大、功能障碍容易引发心衰,Sung 等^[22]实验研究表明,在心肌缺血的小鼠模型中,NGAL 水平增加有助于减弱心脏自噬,增加细胞死亡和功能障碍,缺乏 NGAL 的小鼠能够在局部缺血后引起更高的自噬反应并且免于细胞死亡和心脏功能障碍。因此,NGAL 是心肌细胞自噬的重要抑制因子,并且能导致内在细胞凋亡、增强缺血诱导的细胞死亡和心脏功能障碍。在实验大鼠中,心肌肥大和心力衰竭在发生之前、之中和之后,心脏和循环中的 NGAL 显著过表达。在宫内生长受限的小鼠模型中,心肌肥大中的 NGAL 表达增加,而敲除 NGAL 的小鼠具有较小的心脏。在培养的心肌细胞中,NGAL 激活分子肥大通路并增加细胞大小,但减少增殖和细胞数量,该研究支持 NGAL 在心肌细胞肥大和减少心肌细胞增殖起源中的直接作用^[15]。Marques 等^[37]研究证实成人心肌肥大与心脏 NGAL mRNA 显著升高有关,并且认为 NGAL 的作用时间也很重要,在围产期,NGAL 可以降低心肌细胞数量,在成年后,NGAL 会增加心肌细胞肥大,最终导致心力衰竭。

3 预 后

Lindberg 等^[38-39]多项研究认为 NGAL 是主要不良心血管事件和死亡率的独立预测因子。Helanova 等^[7]研究表明 NGAL 升高超过第 75 百分位 (170 ng/L) 是全因死亡率和心血管终点事件的独立预后因素。评估 NGAL 单独预测 1 年死亡率和心力衰竭再入院的能力, 结果表明非幸存者的 NGAL 水平显著升高与 1 年死亡率 (20%) 相关。可知 NGAL 是 STEMI 患者 1 年死亡率的强预后因子^[6]。Daniels 等^[40]对 1 393 例无心血管疾病者血浆 NGAL 水平平均随访 11 年, 结果表明 NGAL 是该成人队列中死亡率和心血管疾病的显著预测因子, 与传统危险因素和肾功能无关。最近, Marques 等^[37]评估了接受 PCI 的 STEMI 患者 NGAL 的预后价值, 结果表明与 NGAL 水平较低的患者相比, NGAL 水平较高的患者发生院内和 1 年死亡及主要不良心血管事件的发生率更高。此外, NGAL 可能与 STEMI 患者 PCI 术后更多不良心血管事件相关, 未来 NGAL 水平可能用于对患有高危风险的 STEMI 患者进行危险分层。由此可知, NGAL 与心肌梗死患者预后不良和死亡率相关。据报道, NGAL 也是急性心力衰竭 (AHF) 患者 30 天预后的有力预测指标, 心力衰竭中 NGAL 水平与脑钠肽的 N 末端激素原 (NT-proBNP) 呈正相关, 但它被认为比 BNP 风险预测的标准更强^[36]。综上所述, NGAL 与炎症相关, 在心血管疾病的预后中发挥重要作用。

然而, Lindberg 等^[9,41-42]多项研究表明 NGAL 不能独立预测冠心病患者的死亡率或再住院率。Woitats 等^[20]发现 NGAL 与死亡率之间存在 U 型关系, 无论患者是 ACS、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 或 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI), 对于所有患者来说都是如此。也有研究表明血浆 NGAL 与脑钠肽 (BNP) 之间无关联, NGAL 只是增加了 BNP 的预测价值, 即 2 种生物标志物不相关, 反映不同的病理生理机制^[13,43]。或许, 与单一生物标志物的结果相比, NGAL 与 BNP 及其他生物标志物相结合 (如 CRP、cystatin C、KIM-1 等) 能对冠心病患者预后有更好的预测价值。

4 治 疗

有研究表明他汀治疗减少了循环中 NGAL 和 MMP-9/NGAL 对 As 狭窄程度的影响^[44]。在使用

ARB 之前, 与健康对照相比, 高血压患者的尿 NGAL 水平显著上升。治疗 3 个月后, 平均血压从 $(158 \pm 3)/(92 \pm 2)$ mmHg 降至 $(143 \pm 2)/(82 \pm 2)$ mmHg^[45]。另外, 像脑啡肽酶、内啡肽酶抑制剂也会干扰锌依赖性金属蛋白酶的切割, 这在临床试验中已被证明可以改善死亡率并保护心脏和肾功能^[15]。盐皮质激素受体拮抗剂对心肌梗死后左心室功能障碍患者有益。Finerenone 是一种高选择性的非甾体盐皮质激素受体拮抗剂, 这种由 NGAL 介导的研究已经证明了 Finerenone 的有益作用, 可改善心肌梗死后左心室功能。研究显示, 心肌梗死后通过给予小鼠 Infirerenone 治疗 7 天内检测 NGAL 水平没有增加, 实验结果表明, 用 Finerenone $[1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 治疗可以预防 NGAL 的产生。与野生型小鼠相比, 心肌梗死后 3 个月 NGAL 敲除小鼠具有更低的左心室间质纤维化和炎症, 左心室收缩性和顺应性更好, 每搏输出量和心输出量更大^[46]。精细烯酮是一种高选择性的非甾体盐皮质激素受体拮抗剂, 并且其电解质紊乱风险低于其他盐皮质激素受体拮抗剂^[46]。最近的一项研究表明, 非甾体盐皮质激素受体拮抗剂精益尼龙改善了心肌梗死后的左心室和冠状动脉功能。另外, 用特异性 NF- κ B 途径抑制剂 BAY 11-7082 预处理阻断了由 hNGAL 诱导的 I 型胶原蛋白水平增加, 能够防止醛固酮在人心脏成纤维细胞中诱导的 I 型胶原蛋白水平增加, 进而有效防止心肌细胞纤维化^[47]。NGAL 是醛固酮作用的新型介质, 是心血管疾病的一个令人兴奋的潜在治疗靶点。目前, 心肌梗死后心脏中的 NGAL 过量表达正成为与心肌梗死相关的有害序列的潜在治疗靶标。NGAL 缺失阻止心肌梗死心脏功能障碍和纤维化, 需要进一步的研究来确定 NGAL 抑制对 MI 患者的潜在治疗益处。NGAL 是醛固酮诱导的心脏损伤重要介质, 在这些机制中免疫细胞产生 NGAL 的重要性凸显了 NGAL 在盐皮质激素过量下介导炎症过程中的关键作用。因此, NGAL 可能是涉及 MR 的心血管病理情况中潜在的治疗靶标。

5 小结与展望

NGAL 已经成为心血管疾病严重程度、预后及其相关靶向治疗的一个有前景的生物标志物, 有望成为治疗心血管疾病的新靶点。NGAL 在人体内同样存在一些有利的影响, 因此, 关于 NGAL 在心血管疾病中的应用前景, 我们需要权衡利弊, 在治疗疾病的同时最大限度的保障患者的安全性。目前,

NGAL 与心血管疾病相关的研究较多,很多实验结果仍然存在分歧,NGAL 与心血管疾病的相互关系需要更多的研究去证实,以便更好的造福人类。

[参考文献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.
- [2] Buonafina M, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation[J]. J Mol Cell Cardio, 2018, 115: 32-38.
- [3] Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives proinflammatory state in vitro[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 51: 623-631.
- [4] Mostafa S, Tawfeek K, Doaa M, et al. Plasma levels of neutrophil gelatinase associated lipocalin in children with heart failure[J]. Ther Adv Cardio Dis, 2016, 10(1): 30-36.
- [5] 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.
- [6] Yan C, Yuanjie T, Zhengqun X, et al. Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin attenuates ischemia/reperfusion injury in an in vitro model via autophagy activation[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 479-485.
- [7] Helanova K, Littnerova S, Kubena P, et al. Prognostic impact of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI: a prospective observational cohort study[J]. BMJ Open, 2015, 5(10): e006872.
- [8] Park SJ, Koo H, Lee KJ, et al. Usefulness of neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) to confirm subclinical acute kidney injury and renal prognosis in patients following surgery[J]. Kosin Med J, 2017, 32(2): 212-220.
- [9] Lindberg S, Jensen JS, Hoffmann S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects both inflammation and kidney function in patients with myocardial infarction[J]. Cardiorenal Med, 2016, 6: 180-190.
- [10] Van Deursen VM, Damman K, Voors AA, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7: 35-42.
- [11] Van Deursen VM, Damman K, Voors AA, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7: 35-42.
- [12] Mikako Katagiri, Masao Takahashi, Kent Doi, 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] Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease[J]. 1440-1797.
- [14] Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): modulation of MMP-9 activity by NGAL[J]. J Biol Chem, 2001, 276: 37258-37265.
- [15] Bu D, 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: 2245-2253.
- [16] Angelini A, Castellani C, Virzi GM, et al. The role of congestion in cardiorenal syndrome type 2: new pathophysiological insights into an experimental model of heart failure[J]. Cardiorenal Med, 2016, 6(1): 61-72.
- [17] 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.
- [18] Martínez-Martínez E, Calvier L, Fernández-Celis A, et al. Galectin-3 blockade inhibits cardiac inflammation and fibrosis in experimental hyperaldosteronism and hypertension[J]. Hypertension, 2015, 66(4): 767-775.
- [19] Buonafina M, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation[J]. J Mol Cellular Cardiol, 2018, 115: 32-38.
- [20] Woitas RP, Scharnagl H, Kleber ME, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are U-shaped in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study-Impact for mortality[J]. PLoS One, 2017, 12(2): 2017.
- [21] Van der Heiden K, Cuhlmann S, Luong LA, et al. Role of nuclear factor kappaB in cardiovascular health and disease[J]. Clin Sci, 2010, 118: 593-605.
- [22] Sung HK, Chan YK, Han M, et al. Lipocalin-2 (NGAL) attenuates autophagy to exacerbate cardiomyocyte apoptosis induced by myocardial ischemia[J]. J Cell Physiol, 2016, 232: 2125-2134.
- [23] Horeckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype[J]. Eur Heart J, 2017, 38(3): 187-197.
- [24] Lai CL, Xing JP, Liu XH, et al. Relationships of inflammatory factors and risk factors with different target organ damage in essential hypertension patients[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 11: 1296-1302.
- [25] Mironova SA, Iudina IS, Ionov MV, et al. Biomarkers of kidney injury, vascular stiffness and kidney fibrosis in gender subgroups of hypertensive patients[J]. Eur Heart J, 2017, 38: 1.
- [26] Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, et al. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension[J]. Iran Biomed J, 2014, 19(2): 76-81.
- [27] Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action[J]. Steroids,

- 2000, 65(2): 61-73.
- [28] Martínez-Martínez E, Calvier L, Fernández-Celis A, et al. Galec-
tin-3 blockade inhibits cardiac inflammation and fibrosis in experi-
mental hyperaldosteronism and hypertension [J]. Hypertension,
2015, 66(4): 767-775.
- [29] Amador C, Gravez B, Buonafile M, et al. Mineralocorticoid re-
ceptor (MR) activation induces the expression of neutrophil gelati-
nase-associated lipocalin (NGAL) in dendritic cells in vitro and
during the aldosterone-dependent hypertension [J]. Elsevier
Masson SAS, 2015, 7: 187-189.
- [30] Giaginis C, Zira A, Katsargyris A, et al. Clinical implication of
plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concen-
trations in patients with advanced carotid atherosclerosis [J]. Clin
Chem Lab Med. 2010, 48:7.
- [31] Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, et al. Assessment of
neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early bio-
marker for detection of renal impairment in hypertensive patients
[J]. J Paramed Sci, 2014, 5(1): 63-66.
- [32] Aksan G, Inci S, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-asso-
ciated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension [J].
Clin Invest Med, 2015, 38 (2): E53-E62.
- [33] Sachan R, Patel M, Gaurav A, et al. Correlation of serum neutro-
phil gelatinase associated lipocalin with disease severity in hyper-
tensive disorders of pregnancy [J]. Adv Biomed Res, 2014,
3: 223
- [34] Briet M, Schirin EL. Aldosterone, effects on the kidney and car-
diovascular system [J]. Nat Rev, 2010, 6: 261-273.
- [35] Kirbiš S, Gorenjak M, Sinkovic A. The role of urine neutrophil ge-
latinase -associated lipocalin (NGAL) in acute heart failure in pa-
tients with ST-elevation myocardial infarction [J]. BMC Cardiovasc
Disord, 2015, 15(1): 49.
- [36] Frogoudaki A, Andreou C, Parissis J. Clinical and prognostic im-
plications of plasma NGAL and NT-proBNP in adult patients with
congenital heart disease [J]. Int J Cardiol, 2014, 177 (3):
1026-1030.
- [37] Marques FZ, Prestes PR, Byars SG, et al. Experimental and hu-
man evidence for lipocalin-2 (neutrophil gelatinase-associated li-
pocalin [NGAL]) in the development of cardiac hypertrophy and
heart failure [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(6): e005971.
- [38] Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, et al. Prognostic utility
of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality
and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation my-
ocardial infarction treated with primary percutaneous coronary inter-
vention [J]. J Am Coll Cardiol [J]. 2012, 60(4): 339-345.
- [39] Ronco C, Chawla LS. Acute kidney injury: kidney attack must be
prevented [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(4): 198-199.
- [40] Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, et al. Plasma neutrophil
gelatinase-associated lipocalin is independently associated with car-
diovascular disease and mortality in community dwelling older
adults: the Rancho Bernardo Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012,
(59)12: 1101-1109.
- [41] Fuernau G, Poenisch C, Eitel I. Prognostic impact of established
and novel renal function biomarkers in myocardial infarction with
cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II -
trial [J]. Eur Heart J, 2013, 34(1): 159-166.
- [42] Damman K, Valente MAE, van Veldhuisen DJ, et al. Plasma
neutrophil gelatinase-associated lipocalin and predicting clinically
relevant worsening renal function in acute heart failure [J]. J Int J
Mol Sci, 2017, 18: 1470.
- [43] Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-
associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease [J].
Clin Chem Lab Med, 2017, 56(1): 5-18.
- [44] Eilenberga W, Stojkovic S, Kaider A, et al. NGAL and MMP-9/
NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in
patients with carotid atherosclerosis [J]. Clin Chem Lab Med,
2017, 56(1): 147-156.
- [45] Kasahara M, Mori K, Satoh N, et al. Reduction in urinary excre-
tion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by angiotensin re-
ceptor blockers in hypertensive patients [J]. Nephrol Dial Trans-
plant, 2009, 24(8): 2608-2609.
- [46] Gueret A, Harouki N, Favre J, et al. Vascular smooth muscle min-
eralocorticoid receptor contributes to coronary and left ventricular
dysfunction after myocardial infarction [J]. Hypertension, 2016, 67
(4): 717-723.
- [47] Martínez-Martínez E, Buonafile M, Boukhalfa I, et al. Aldosterone
target NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) is in-
volved in cardiac remodeling after myocardial infarction through
NF-κB pathway [J]. Hypertension, 2017, 70: 1148-1156.

(此文编辑 许雪梅)