

# 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与冠状动脉 临界病变患者 FFR 的相关性\*

曹健<sup>1</sup> 郭昭军<sup>2</sup> 周升<sup>1</sup> 莫银燕<sup>2</sup>

(海南医学院第二附属医院 1. 功能诊断科; 2. 心血管内科, 海南 海口 570311)

**【摘要】** 目的 探讨血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)水平与冠状动脉临界病变患者血流储备分数(FFR)的相关性及其临床意义。方法 回顾性分析海南医学院第二附属医院 2019 年 1 月~2021 年 1 月经冠状动脉造影检查为冠状动脉临界病变(冠状动脉狭窄程度为 50%~70%)并行 FFR 检查的 244 例患者临床资料,根据冠状动脉 FFR 测得值分为 FFR<0.8 组(83 例)和 FFR≥0.8 组(161 例)。入选患者均于冠状动脉造影检查前检测血清 NGAL、总胆固醇、甘油三酯、肌酐、血糖等指标。采用相关分析、多因素 Logistic 回归分析和受试者工作特征曲线(ROC)探讨 NGAL 与 FFR 的相关性。结果 FFR<0.8 组患者血清 NGAL 水平明显高于 FFR≥0.8 组[71.93(50.12,150.45)μg/L vs 34.99(24.47,50.58)μg/L,  $P<0.001$ ], NGAL 水平与 FFR 值呈负相关( $r=-0.505, P<0.001$ ); 经多因素 Logistic 回归分析, NGAL 是冠状动脉临界病变患者心肌缺血的独立预测因子( $OR=1.029, 95\%CI:1.017\sim1.041, P<0.001$ ); ROC 曲线分析显示,最佳的截断点为 52.51 μg/L, 应用 FFR 值=0.8 作为判断冠状动脉临界病变患者有无心肌缺血的灵敏度为 79.50%, 特异度为 73.49%。结论 血清 NGAL 水平升高是冠状动脉临界病变患者 FFR 降低的独立危险因素, 其有望成为诊断冠状动脉临界病变患者心肌有无功能性缺血的潜力生物学指标。

**【关键词】** 冠状动脉临界病变; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 血流储备分数

**【中图分类号】** R541.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.10.015

## Relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and fractional flow reserve in patients with coronary intermediate lesions

CAO Jian<sup>1</sup>, GUO Zhaojun<sup>2</sup>, ZHOU Sheng<sup>1</sup>, MO Yinyan<sup>2</sup>

(1. Department of Function, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China;

2. Department of Cardiovascular, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship and the clinical significance between serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels and fractional flow reserve (FFR) in patients with coronary intermediate lesions. **Methods** Clinical data of 244 patients with coronary intermediate lesions (the degree of coronary artery stenosis ranged from 50% to 70%) diagnosed by coronary angiography and FFR was performed in The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2019 to January 2021 were retrospectively analyzed. According to the FFR, the patients were divided into two groups: the FFR<0.8 group ( $n=83$ ) and the FFR≥0.8 group ( $n=161$ ). Serum NGAL, total cholesterol, triglyceride, creatinine and blood glucose were detected before coronary angiography. The correlation between NGAL and FFR was explored by correlation analysis, multivariate logistic regression analysis and Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum NGAL in the FFR<0.8 group was significantly higher than that in the FFR≥0.8 group [71.93(50.12,150.45) μg/L vs. 34.99 (24.47,50.58) μg/L,  $P<0.001$ ], and NGAL level was negatively correlated with FFR ( $r=-0.505, P<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis was revealed that NGAL was an independent predictor for myocardial ischemia in patients with coronary intermediate lesions ( $OR=7.387, 95\%CI:1.017\sim1.041, P<0.001$ ). ROC analysis showed that the best cut-off value was 52.51 μg/L with

基金项目:海南省自然科学基金资助项目(819MLS127)

引用本文:曹健,郭昭军,周升等.中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与冠状动脉临界病变患者 FFR 的相关性[J].西部医学,2022,34(10):1481-1486. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.10.015

the biggest sum of sensitivity and specificity (79.50% and 73.49%, respectively), when FFR = 0.8 as a boundary.

**Conclusion** The elevated serum level of NGAL is an independent risk factor for the decrease of FFR in patients with coronary intermediate lesions, and NGAL may be an potential biological index to diagnose myocardial ischemia in patients with coronary intermediate lesions.

**【Key words】** Coronary Intermediate Lesions; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Fractional Flow Reserve

冠状动脉临界病变是指冠脉造影显示冠状动脉狭窄率介于 50%~70% 的病变,在冠状动脉造影中较为常见,是否需要介入治疗仍存在广泛争议<sup>[1-2]</sup>。基于准确评价冠状动脉临界病变的血流储备功能的临床决策可显著降低这类患者主要不良心脏事件的发生率<sup>[3]</sup>。心肌血流储备分数(Fractional flow reserve, FFR)是评估特定病变血流储备的标准工具,但因检测费用昂贵、需要使用腺苷及其相关的副作用而在临床应用中受限<sup>[4-5]</sup>。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是脂质钙蛋白家族的一种蛋白,在缺血和炎症等诱导下迅速释放,为早期诊断急性肾损伤的理想生物标志物<sup>[6]</sup>。最近研究<sup>[7-8]</sup>表明,NGAL 在冠心病的发生、发展的病理生理过程中发挥着重要作用,但 NGAL 与冠状动脉临界病变患者 FFR 的关系相关研究尚少。因此,本研究旨在探讨冠状动脉临界病变患者血清 NGAL 水平与 FFR 的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2021 年 1 月于海南医学院第二附属医院住院诊断为冠心病并接受冠状动脉造影检查明确为冠状动脉临界病变(冠状动脉狭窄程度为 50%~70%),并行 FFR 检查的患者 244 例作为研究对象,其中男 194 例,女 50 例;年龄 39~85 岁,平均(63.31±10.45)岁。纳入标准:①年龄≥18 周岁。②诊断符合冠状动脉临界病变<sup>[9]</sup>。③行 FFR 检查。④临床资料完整。排除标准:①既往已行冠脉血运重建的患者。②合并先天性心脏病、器质性心脏瓣膜病、肥厚性心肌病、扩张性心肌病及心肌淀粉样病变的患者。③合并甲减、甲亢等可能影响心脏结构及功能的疾病的患者。④合并急慢性感染性疾病的患者。⑤伴有慢性器官衰竭或恶性肿瘤终末期的患者。⑥临床数据缺失的患者。参与研究的患者均告知研究目的与用途,并签署知情同意书;研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准(编号:LW2021103)。

## 1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集入选患者入院时的性别、年龄、体质量指数(BMI)、烟酒史、既往基础病史等基线资料。

1.2.2 实验室指标 冠状动脉造影检查前空腹 8~10 h 抽取静脉血 5 mL,其中 3 mL 以 3000 r/min 离心 5 min(离心半径 8 cm),分离血清后保存于-70℃医学冰箱待测;采用罗氏日立 7600 全自动生化分析仪测定血清超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)及血肌酐(Scr);采用酶联免疫吸附试验(EUSA)方法检测血清 NGAL 水平;其余 2 mL 静脉采用迈瑞全自动血液分析仪(BC-5000)测定白细胞计数(WBC)和血小板计数(PLT);上述指标测定均于海南医学院第二附属医院检验科完成。

1.2.3 超声心动图检查 心脏超声心动图检查由超声诊断科有经验的高年资医师专人操作。采用美国 GE 公司的 LOGIQ7 彩色多普勒超声诊断仪, S5-1 成人探头,频率 3~5 MHz,患者采取左侧卧位,测量左房内径(Left atrial diameter, LAD)、左室壁厚厚度(Left Ventricular Posterior Wall Thickness, LVPWT)、室间隔舒张末期厚度(Interventricular septal thickness, IVST)、左心室舒张末期直径(Left ventricular end-diastolic dimension, LVDD)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF),测量四个不同心动周期取平均值;使用组织多普勒计算二尖瓣内、外环速度的平均值,并计算舒张早期二尖瓣血流峰速度(Early diastolic mitral inflow velocity, E)和舒张早期二尖瓣环峰速度(Early diastolic mitral annular inflow velocity, E')的比值(E/E')。采用 Devereux 公式计算左心室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI),  $LVMI(g/m^2) = \{0.8 \times 1.04 \times [(IVST + LVPWT + LVDD)^3 - LVDD^3] + 0.6\} / \text{体表面积}$ (body surface area, BSA);采用 DuBois 公式计算 BSA:  $BSA(m^2) = 0.20247 \times \text{身高}(m)^{0.725} \times \text{体质量}(kg)^{0.425}$ <sup>[10]</sup>。

1.2.4 冠状动脉造影检查 由心内科有丰富导管介入经验的高年资医师专人操作,采用美国 GE 公司血管造影机(GE2000),根据术者经验选择造影入径,送入导管后分别进行左右冠状动脉造影,由两名介入医师对冠状动脉病变支数、狭窄部位及狭窄程度进行评估。

1.2.5 FFR 测量与分组 采用 FFR 测量系统(美国圣犹达医疗用品有限公司提供)检测 FFR,在静脉输注腺苷诱发冠脉最大充血后通过压力导丝在分析仪上读取 FFR,FFR 定义为病变冠脉中最大充血状态下的狭窄远端冠脉内平均压与冠脉口部主动脉平均压之比,以  $FFR=0.8$  为界判定冠脉是否有功能性缺血<sup>[11]</sup>。根据 FFR 值将 244 例患者分为两组:FFR<0.8 组 83 例,FFR $\geq$ 0.8 组 161 例。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;偏态分布的计量资料以中位数和四分间距  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关分析探讨 FFR 值与部分临床指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归探讨冠状动脉临界病变患者心肌缺血的危险因素,并计算各危险因素的优势比(OR)及 95% 的可信区间(95% CI)。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 NGAL 水平对冠状动脉临界病变患者心肌缺血的预测价值,计算 ROC 曲线下面积(AUC)及 95% CI,确定截断值,计算灵敏度、特异度。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较 两组患者在性别构成、年龄、BMI、LVEF、LVMI、E/E'及吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病比例方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups

项目	FFR<0.8 组 (n=83)	FFR $\geq$ 0.8 组 (n=161)	t/ $\chi^2$	P
性别(男/女)	67/16	127/34	0.114	0.736
年龄(岁)	64.34 $\pm$ 10.27	62.79 $\pm$ 10.53	-1.098	0.273
吸烟史	40(48.19)	67(41.61)	0.962	0.327
饮酒史	23(27.71)	40(24.84)	0.235	0.628
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	23.40 $\pm$ 2.46	23.38 $\pm$ 2.81	-0.046	0.963
高血压	39(46.99)	75(46.58)	0.004	0.952
糖尿病	13(15.66)	21(13.04)	0.313	0.576
LVEF	54.40 $\pm$ 8.59	55.89 $\pm$ 8.32	1.598	0.111
LVMI(g/m <sup>2</sup> )	91.76 $\pm$ 19.60	88.98 $\pm$ 19.07	-1.070	0.286
E/E'	10.57 $\pm$ 3.07	10.13 $\pm$ 3.21	-1.001	0.318

2.2 两组患者实验室数据比较 FFR<0.8 组患者的 WBC、Scr、NGAL 水平明显高于 FFR $\geq$ 0.8 组( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者实验室数据比较 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

Table 2 Comparison of laboratory data between the two groups

项目	FFR<0.8 组(n=83)	FFR $\geq$ 0.8 组(n=161)	t/Z <sup>2</sup>	P
WBC( $\times 10^9/L$ )	10.69 $\pm$ 4.03	8.37 $\pm$ 3.55	-4.610	<0.001
PLT( $\times 10^9/L$ )	197.65 $\pm$ 48.52	193.62 $\pm$ 53.82	-0.572	0.568
FBG(mmol·L <sup>-1</sup> )	8.05 $\pm$ 3.11	8.09 $\pm$ 4.92	0.073	0.943
Scr(umol/L)	78.66 $\pm$ 14.47	74.27 $\pm$ 13.53	-2.344	0.020
TC(mmol/L)	4.52 $\pm$ 1.24	4.42 $\pm$ 1.20	-0.642	0.522
TG(mmol/L)	1.60 $\pm$ 1.17	1.61 $\pm$ 0.89	0.028	0.978
HDL-C(mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.23	1.11 $\pm$ 0.23	-0.067	0.946
LDL-C(mmol/L)	2.91 $\pm$ 1.00	2.80 $\pm$ 0.97	-0.803	0.423
hsCRP[mg/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	1.33(0.59, 3.37)	1.04(0.39, 2.03)	-1.915	0.056
NGAL[ $\mu$ g/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	71.93(50.12, 150.45)	34.99(24.47, 50.58)	-8.515	<0.001

2.3 FFR 值与部分临床基线资料的相关性分析 Spearson 简单相关分析显示, WBC、Scr、hsCRP、NGAL 与冠状动脉临界病变患者 FFR 值呈负相关( $P<0.05$ ),而年龄、BMI、PLT、FBG、TC、HDL-C、LDL-C 与冠状动脉临界病变患者 FFR 值无相关性

( $P>0.05$ )(见表 3)。偏相关分析显示,排除这些危险因素的影响后,血清 NGAL 水平与冠状动脉临界病变患者 FFR 值之间仍呈负相关( $r=-0.505, P<0.01$ )。所有患者所做的散点图显示血清 NGAL 水平与冠状动脉临界病变患者 FFR 值呈直线负相关。见图 1。

表 3 FFR 值与部分临床基线资料的相关性

Table 3 Correlation between FFR value and panial clinical baseline data

项目	年龄	BMI	WBC	PLT	FBG	Scr	TC	TG	HDL-C	LDL-C	hsCRP	NGAL
$r_s$	-0.022	0.010	-0.341	-0.046	-0.057	-0.133	-0.093	0.011	-0.069	-0.118	-0.142	-0.583
P	0.727	0.881	<0.001	0.471	0.244	0.038	0.147	0.083	0.287	0.066	0.026	<0.001

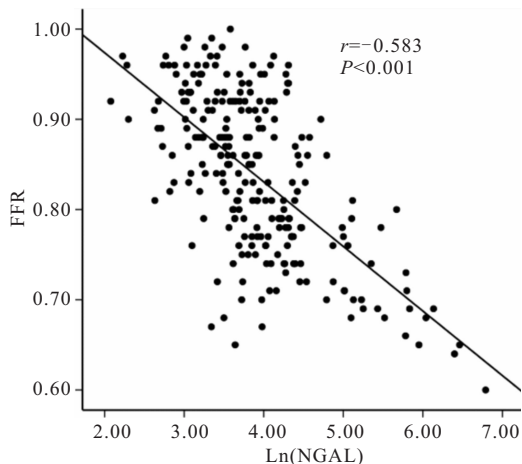


图 1 血清 NGAL 与冠状动脉临界病变患者 FFR 值散点分布图及线性走势图( $R^2$  线性=0.403)

Figure 1 The scatter diagram and linear trend chart about NGAL and FFR value in patients with coronary intermediate lesions

2.4 冠状动脉临界病变患者心肌缺血相关因素的多因素 Logistic 回归分析 以是否存在心肌缺血为因变量(赋值:否=0,是=1),以单因素分析有意义的指标( $P<0.1$ )(见表 2),包括 WBC、Scr、hsCRP 和 NGAL 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,经校正其他危险因素后,NGAL 是冠状动脉临界病变患者心肌缺血的独立危险因素( $OR=1.029, 95\%CI: 1.017\sim 1.041, P<0.001$ ),见表 4。

表 4 冠状动脉临界病变患者心肌缺血相关因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of related factors of myocardial ischemia in patients with critical coronary artery disease

因素	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
WBC	0.086	0.043	4.096	1.090	1.003~1.185	0.043
Scr	0.016	0.012	1.667	1.016	0.992~1.040	0.197
hsCRP	-0.033	0.020	2.596	0.968	0.930~1.007	0.107
NGAL	0.028	0.006	23.922	1.029	1.017~1.041	<0.001

2.5 血清 NGAL 预测冠状动脉临界病变患者心肌缺血的 ROC 曲线分析 ROC 曲线下面积为 0.833,面积的标准误为 0.026,以 FFR=0.8 为判断冠状动脉临界病变心肌有无缺血的临界值,最适宜的截断点为  $52.51\mu\text{g/L}$ ,灵敏度为 79.50%,特异度为 73.49%,提示血清 NGAL 用于判断冠状动脉临界病变 FFR 值有显著意义( $P<0.001$ ),NGAL 水平越高,其冠状动脉临界病变的 FFR 检查阳性可能性越高,面积的 95%CI 为 0.413~0.610。见图 2。

### 3 讨论

冠心病在我国具有高发病率、高病死率的特点,且呈逐年增高趋势<sup>[12-13]</sup>。其中,冠状动脉临界病变是

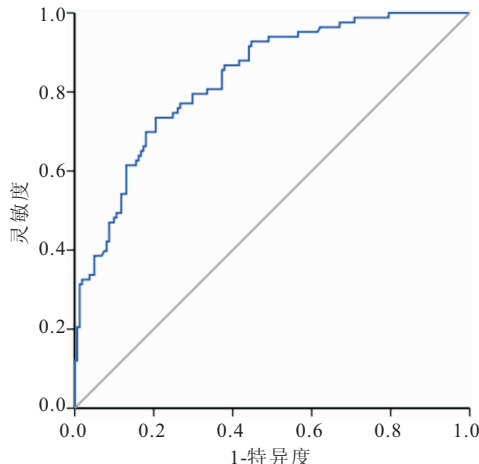


图 2 血清 NGAL 水平预测 FFR 值的 ROC 曲线图

Figure 2 ROC curve of predicted FFR value of serum NGAL level

冠心病发生、发展的重要阶段,被公认为导致功能性心肌缺血的独立危险因素,并明显增加心血管不良事件发生风险<sup>[14-15]</sup>。本研究以  $FFR<0.8$  作为判定功能性心肌缺血的界限,结果发现 244 例患者中 83 例(34.02%)患者达到功能性心肌缺血标准,与蔡海军等<sup>[16]</sup>研究结果类似。由此可见,在冠脉临界病变患者中,存在功能性心肌缺血的现象并不少见,应引起临床医生重视,早期评估冠脉临界病变患者是否合并功能性心肌缺血对于指导这类患者的治疗具有重要的临床意义。目前,彩超、冠脉 CT 血管造影、冠脉介入造影等手段均已广泛应用诊断和筛查冠状动脉临界病变,但反映血流动力学的意义有限,对于判定和诊断冠脉临界病变是否存在功能性心肌缺血的方面具有局限性<sup>[17-20]</sup>。FFR 是指狭窄冠状动脉供血区域获得的最大血流与同一区域理论上获得的最大血流的比值<sup>[21]</sup>。研究<sup>[22]</sup>表明,FFR 检测能够有效评估冠状动脉病变严重程度和心肌缺血情况,可以判定冠状动脉病变是否已导致功能性心肌缺血,并在指导制定冠心病患者是否需要接受冠脉血运重建的临床决策方面具有重要价值。但由于 FFR 检查属于有创操作,需要额外应用腺苷等辅助药物,且检查费用较高,一定程度上限制了它在临床上的广泛应用<sup>[4-5]</sup>。

虽然现阶段对于冠脉临界病变的病因尚不完全明确,但鉴于其发生、发展可能与冠脉炎症反应、血管内皮功能、粥样硬化斑块稳定性等病理生理过程有关,与此相关的血清生物学标志物是否可协助判断冠脉临界病变的心肌缺血情况已引起临床医生的广泛高度重视,也成为目前研究的热点<sup>[15-16]</sup>。蔡海军等<sup>[16]</sup>研究发现,冠脉临界病变患者血清尿酸、1-磷酸鞘氨醇水平越高,冠脉狭窄程度越严重,且在功能性心肌缺血患者中具有更高水平。周蓉等<sup>[23]</sup>研究表明,中性粒

细胞与淋巴细胞比值与冠脉临界病变患者斑块易损性有关,有望成为预测易损斑块的简易有效指标。但这些生物学标志物在诊断冠脉临界病变是否存在功能性心肌缺血方面的价值尚需进一步验证和探索。

NGAL 是一种储存在成熟中性粒细胞颗粒中的糖蛋白,最初是从中性粒细胞中分离出来的,进一步的研究发现人体的很多细胞都可以释放 NGAL,包括脂肪细胞、上皮细胞、单核细胞/巨噬细胞等,并作为急性肾损伤的生物标志物已得到广泛研究<sup>[24]</sup>。近年研究<sup>[7-8]</sup>发现,NGAL 是各种急慢性心血管疾病的强预测因子,也是独立预测心血管疾病患者预后的新指标。ŠABANOVIĆ-BAJRAMOVIĆ等<sup>[25]</sup>研究表明,NGAL 是 ST 段抬高型心肌梗死早期并发症发生的预测因子,与低 NGAL 组相比,高 NGAL 组的住院期间主要心血管不良事件发生率显著升高。NGAL 可能通过在动脉粥样硬化斑块的心肌细胞和巨噬细胞中表达,并与基质金属蛋白酶-9 结合,从而防止基质金属蛋白酶-9 降解并增强基质金属蛋白酶-9 的蛋白水解活性,参与了不稳定动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[25]</sup>。因此,血清 NGAL 水平升高是冠心病的重要危险因素。本研究主要是观察 NGAL 水平对冠状动脉临界病变患者心肌血流储备的影响,结果显示,FFR<0.8 组患者血清 NGAL 水平明显高于 FFR≥0.8 组, Spearson 简单相关分析显示冠状动脉临界病变患者 FFR 值与血清 NGAL 水平在统计学上具有相关性,在随后的偏相关分析中,控制其他可能影响 FFR 值的危险因素后仍显示相关。多因素 Logistic 回归分析结果也显示,经校正其他危险因素后,NGAL 是冠状动脉临界病变患者心肌缺血的独立危险因素。根据进一步的 ROC 曲线分析,应用 FFR=0.8 作为判断冠状动脉临界病变患者是否有心肌缺血的灵敏度为 79.50%,特异度为 73.49%,同样表明应用血清 NGAL 水平预测冠状动脉临界病变患者 FFR 值具有一定可行性。NGAL 与 FFR 之间存在关联的机制可能与以下几方面有关:首先,NGAL 可通过促炎作用造成冠脉内皮损伤,后者进一步促进炎症细胞聚集、胆固醇浸润以及脂质沉积等作用,引起冠状动脉粥样硬化的发生和发展,导致冠状动脉血管功能障碍<sup>[26-27]</sup>;其次,研究<sup>[25]</sup>发现 NGAL 在动脉粥样硬化斑块尤其是高蛋白酶活性区域表达升高,表明 NGAL 可能对冠脉斑块的发生、发展和斑块的不稳定性具有重要作用;此外,NGAL 还可促进红细胞和血小板聚集,增加血液粘度,使血流减慢,影响血液流变学,而造成冠状动脉供血、供氧减少,导致微循环障碍<sup>[8]</sup>。因此,冠状动脉临界病变患者 FFR 值是受多种因素相

互作用的结果,对于同一冠状动脉狭窄病变,血清 NGAL 水平越高,血管的动脉粥样硬化程度越重,对血管内皮功能影响就越明显,血流动力学变化也越大,其导致 FFR 值降低和出现功能性心肌缺血的可能性就越高。根据血清 NGAL 水平与冠状动脉临界病变患者 FFR 值的高度相关性,可应用其作为预判这类患者是否需要进一步行冠脉介入造影和 FFR 检查,指导临床治疗,从而使患者获益。但由于本研究属于单中心研究,纳入的病例数有限,剔除了部分不符合研究标准患者,可能存在一定程度选择偏倚,结果只能代表一部分冠状动脉临界病变患者。因此,本研究尚有一些局限性,需要进一步扩大样本,多中心研究来验证冠状动脉临界病变患者血清 NGAL 水平与 FFR 值之间的关系。

#### 4 结论

血清 NGAL 水平与冠状动脉临界病变患者 FFR 值独立相关,也是这类患者发生功能性心肌缺血的独立危险因素,并具有较高的诊断效能。与 FFR 相比,检测 NGAL 经济、简便,可在临床推广应用。

#### 【参考文献】

- [1] NOGIC J, PROSSER H, O'BRIEN J, *et al.* The assessment of intermediate coronary lesions using intracoronary imaging[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020,10(5):1445-1460.
- [2] BAE J, CORBAN M, SEO Y, *et al.* Ten-year clinical outcomes of an intermediate coronary lesion; prognosis and predictors of major adverse cardiovascular events[J]. *Int J Cardiol*, 2020,299(1):26-30.
- [3] RAJA D, SUBBAN V, MATHEW R, *et al.* Comparison of resting and adenosine-free pressure indices with adenosine-induced hyperemic fractional flow reserve in intermediate coronary lesions[J]. *Indian Heart J*, 2019,71(1):74-79.
- [4] VERDOIA M, GIOSCIA R, NARDIN M, *et al.* Impact of Age on the Functional Evaluation of Intermediate Coronary Stenoses With Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve[J]. *Angiology*, 2021,72(1):62-69.
- [5] DE MARIA G, GARCIA-GARCIA H, SCARSINI R, *et al.* Novel Indices of Coronary Physiology: Do We Need Alternatives to Fractional Flow Reserve? [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020,13(4):e008487.
- [6] 唐姣琪,邓跃林. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在急性肾损伤中的最新进展[J]. *中国急救医学*, 2019,39(12):1192-1196.
- [7] 张英,刘晓腾,金凤表,等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与心血管疾病的联系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019,27(10):915-920.
- [8] CHONG J, PRINCE R, THOMPSON P, *et al.* Association Between Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cardiac Disease Hospitalizations and Deaths in Older Women [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019,8(1):e011028.
- [9] 沈迎,张瑞岩,沈卫峰. 稳定性冠心病血运重建策略进展——2018 中国稳定性冠心病诊断与治疗指南解读[J]. *心脑血管病防*

治, 2019, 19(2): 107-111.

[10] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults; an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233-237.

[11] AMIN O A, HADY Y A A, ESMAIL MANE. Myocardial perfusion imaging by single-photon emission tomography (MPI SPECT) versus Instantaneous wave-free ratio (IFR) for assessment of functional significance of intermediate coronary artery lesions[J]. *Egypt Heart J*, 2019, 71(1): 35.

[12] 王艳, 袁艺, 淡雪川. 载脂蛋白 B 编码基因突变与冠心病发病风险及传统危险因素交互作用[J]. *西部医学*, 2020, 32(10): 1542-1546.

[13] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(实践版·2020)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3): 274-280.

[14] SEO Y, KIM Y, SONG I, *et al.* Long-term clinical outcomes in patients with untreated non-culprit intermediate coronary lesion and evaluation of predictors by using virtual histology-intravascular ultrasound; a prospective cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 187.

[15] AHMADI A, LEIPSIC J, ØVREHUS K A, *et al.* Lesion-specific and vessel-related determinants of fractional flow reserve beyond coronary artery stenosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(4): 521-530.

[16] 蔡海军, 雷英, 龚心文. 冠状动脉临界病变患者血清尿酸和 1-磷酸鞘氨醇的表达意义[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(11): 1048-1051.

[17] OBAID D R, CALVERT P A, BROWN A, *et al.* Coronary CT angiography features of ruptured and high-risk atherosclerotic plaques: Correlation with intra-vascular ultrasound[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2017, 11(6): 455-461.

[18] STEGEHUIS V, WIJNTJENS G, NIJGER S, *et al.* Objective Identification of Intermediate Lesions Inducing Myocardial Ische-

mia Using Sequential Intracoronary Pressure and Flow Measurements[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(13): e015559.

[19] RUBIO M, LO K, RAM P, *et al.* Prognostic Value of Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Non-Hemodynamically Significant Intermediate Coronary Lesions[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(4): 100787.

[20] KLECZYŃSKI P, DZIEWIERZ A, RZESZUTKO Ł, *et al.* Contrast medium Pd/Pa ratio in comparison to fractional flow reserve, quantitative flow ratio and instantaneous wave-free ratio for evaluation of intermediate coronary lesions[J]. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2020, 16(4): 384-390.

[21] MEJÍA-RENTERÍA H, LAURI F, LEE J, *et al.* Interindividual Variations in the Adenosine-Induced Hemodynamics During Fractional Flow Reserve Evaluation: Implications for the Use of Quantitative Flow Ratio in Assessing Intermediate Coronary Stenoses[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(16): e012906.

[22] 刘凡, 杨树森. 血流储备分数指导冠状动脉再血管化的相关进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5): 797-800.

[23] 周蓉, 樊蓉, 沈霞蔚. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与冠状动脉临界病变患者斑块易损性的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(2): 230-233.

[24] LEDITZKE K, WAGNER M, NEUNABER C, *et al.* Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Predicts Post-traumatic Acute Kidney Injury in Severely Injured Patients[J]. *In Vivo*, 2021, 35(5): 2755-2762.

[25] ŠABANOVIĆ-BAJRAMOVIĆ N, HODŽIĆ E, IGLICA A, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of complications in the early phase of ST-elevation myocardial infarction[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2020, 17(2): 328-334.

[26] 李鸿渐. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 438-441.

[27] 刘艳红, 刘迎午. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在冠心病风险预测中的价值[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(2): 193-196.

(收稿日期: 2021-04-21; 修回日期: 2022-02-24; 编辑: 王小菊)

(上接第 1480 页)

[18] GAJENDRA S, YADAV A K, BHARGAVA M. Acute promyelocytic leukemia with t(2;3): an unusual additional chromosomal abnormality[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2022, 38(1): 202-203.

[19] LABRADOR J, LUNO E, VELLENGA E, *et al.* Clinical significance of complex karyotype at diagnosis in pediatric and adult patients with de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(5): 1146-1155.

[20] GALLAGHER R E, MOSER B K, RACEVSKIS J, *et al.* Treatment-influenced associations of PML-RAR $\alpha$  mutations, FLT3 mutations, and additional chromosome abnormalities in relapsed acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(10): 2098-108.

[21] VU M P, NGUYEN C N, VU H. Cytogenetic influence on prognosis in acute promyelocytic leukaemia; A cohort study in

Vietnam[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2021, 6(21): 1658-3876.

[22] 赖斌斌, 牧启田, 张艳丽, 等. 以亚砷酸为主的维持治疗下染色体核型对急性早幼粒细胞白血病患者预后的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(5): 1380-1386.

[23] WIERNIK P H, SUN Z, GUNDAKER H, *et al.* Prognostic implications of additional chromosome abnormalities among patients with de novo acute promyelocytic leukemia with t(15;17)[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 2095-2101.

[24] SAITOH Y, SHIRAIWA R, SHINOHARA M, *et al.* Refractory acute promyelocytic leukemia with a complex karyotype[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2021, 62(12): 1661-1665.

[25] GU S, ZI J, MA J, *et al.* Cryptic t(15;17) acute promyelocytic leukemia with a karyotype of add(11)(p15) and t(13,20)- A case report with a literature review[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, 21(2): 246-251.

(收稿日期: 2022-04-23; 修回日期: 2022-06-26; 编辑: 王小菊)