

脂质运载蛋白-2 在急性心力衰竭中诊断价值的 Meta 分析

熊浩伟 郭志刚

【摘要】 目的 采用 Meta 分析评估脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2, LCN-2)在急性心力衰竭患者中的表达水平及特点,进一步揭示 LCN-2 在急性心力衰竭方面的诊断价值。方法 检索数据库中与“LCN-2、NGAL、急性心衰”等相关的文献,根据标准进行筛选,提取文献数据。建立分析模型,并探索异质性的来源。结果 采用随机效应模型发现实验组的 LCN-2 水平高于对照组。采用地区亚组分析发现,欧美人群中实验组的 LCN-2 水平高于对照组。结论 急性心衰合并主要心血管事件(Major Adverse Cardiac Events, MACEs)人群的 LCN-2 水平高于急性心衰无 MACEs 人群,LCN-2 可以作为预测急性心衰合并 MACEs 事件的指标。

【关键词】 脂质运载蛋白-2,心力衰竭;急性;MACEs

中图分类号:R541.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2016.12.002

脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2, LCN-2)又名中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil gelatinase-associated Lipocalin, NGAL),是由脂肪细胞和多种上皮细胞分泌的一种分泌蛋白,分子量约为 25 kDa^[1]。既往研究多集中于 LCN-2 在急、慢性肾损伤中的表达和诊断应用。肾近曲小管细胞在损伤后可在肾皮质小管和血液中高表达 LCN-2,提示 LCN-2 对急、慢性肾损伤的发生具有早期诊断价值^[2]。

心力衰竭(Heart Failure, HF)是指由各种原因引起的心室充盈和射血能力受损,并导致心室泵血能力降低的一种临床综合征。心衰是多种神经内分泌机制、炎症因子和心室重构等因素共同作用的结果^[3]。因此,选择准确、合适的生物标记物有利于对心衰的诊断和治疗提供临床指导。

LCN-2 除了在肾损伤中作为诊断指标外,研究还显示,LCN-2 的水平与心力衰竭的发生与转归关系密切,在急性心力衰竭(Acute Heart Failure, AHF)中,LCN-2 水平显著升高^[4]。目前存在的问题是:LCN-2 与急性心力衰竭的关系仍不明确,关于 LCN-2 在临床心衰中表达含量和诊断价值的报道存在一定的差异。所以本文通过电子检索国外相关研究,采用系统方法探讨 LCN-2 在急性心衰中的表达水平及诊断价值,为临床工作提供新的依据和参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

依据“流行病学中观察性研究的 Meta 分析指南(MOOSE)”制定的策略进行检索^[5]。分别由两位独立的研究者进行文献检索。在线文献检索范围包括:PubMed、Embase、Cochrane、ScienceDirect 等数据库,检索时间截止到 2016 年 6 月 30 日。检索词包括:①与 LCN-2 相关:“Lipocalin-2” or “LCN-2” or “Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin” or “NGAL”。②与心衰相关:“Heart Failure” or “HF” or “Acute Heart Failure” or “Chronic Heart Failure” or “Cardiac”。此外,由三名独立的研究者检索入选文章的参考文献,并取消了检索文献出版形式和语言的限制,从而可以获取更全面的文献资料。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 急性心衰纳入标准 ①实验组临床确诊为急性心衰^[6]合并主要心血管事件(Major Adverse Cardiac Events, MACEs)^[7]。②对照组为急性心衰无 MACEs 事件。③两组均测定血清 LCN-2 (NGAL),单位是 ng/mL。④研究人群年龄≥18 岁。⑤随访时间≥1 个月。⑥均为前瞻性队列研究。

1.2.2 急性心衰排除标准 ①利用相同数据重复发表的文献,排除重复文献中较早发表或小样本量的文献。②研究对象例数过少,其中实验组 AHF≤10 例。③文献中无法提取有效、准确的研究数据。

1.3 文献质量评价

两位独立的研究者分别使用 QUADAS-2^[8]进行文献质量评价,如出现不一致的结果,则需通过课题组协商解决。

基金项目:广东省自然科学基金(编号:S2013010014739)

熊浩伟:民航广州医院 广东广州 510406

郭志刚:南方医科大学南方医院 广东广州 510400

1.4 文献数据提取

以上两位独立的研究者确定纳入的文献后,使用预制的表格提取以下信息:第一作者、发表时间、国家地域、样本量、平均年龄、实验组和对照组的 LCN-2 数值、随访时间等。

1.5 统计学处理

采用 Revman 5.2 软件进行统计分析。采用 I² 检验法进行异质性检验,如 P > 0.1, I² < 50% 时认为各项研究具有同质性,选用固定效应模型进行分析;如 P ≤ 0.1, I² ≥ 50% 时认为各项研究具有异质性,选用随机效应模型进行分析。根据样本存储条件和水平,进行敏感性分析以检验结果的稳定性。以 P < 0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 急性心衰纳入文献的基本特征

2.1.1 文献检索结果 初步得到 545 篇文献,排除

29 篇重复文献后,通过阅读文章摘要,剔除 505 篇文献,主要原因为:与急性心衰无关及缺乏相应的 MACEs。仔细阅读剩下的 11 篇文献全文,进一步排除 5 篇文献。主要原因为:2 篇无法提取有效 LCN-2 数据,2 篇入选人群包括 < 18 岁,1 篇对照组包括心功能 I 级的轻度心衰人群。最终纳入 6 项文献^[9-14]进行 Meta 分析。两位独立的文献阅读者均对研究纳入结果没有分歧。纳入研究的急性心衰文献基本特征见表 1。

2.1.2 文献研究特点 ①最终纳入 6 项研究,共 826 名参与者,其中实验组 291 人,对照组 535 人。②实验组为急性心衰合并 MACEs^[15]。对照组为急性心衰无 MACEs。③3 项研究来自美国^[9,11-12],2 项研究来自欧洲^[10,13],1 项研究来自亚洲^[14],其中欧美人群占研究人群的 87.8%。④随访时间最短 1 个月^[9],随访时间最长 2 年^[10]。

表 1 纳入研究的急性心衰文献基本特征

($\bar{x} \pm s$)

研究	年龄 (实验组 vs 对照组)	国家	实验组(心衰有 MACEs)		对照组(心衰无 MACEs)		随访
			数量	LCN-2	数量	LCN-2	
Alan S 2011	68.2 ± 15.3 vs 70.8 ± 14.1	USA	29	131.25 ± 77.0	159	102.25 ± 34	1 个月
Arne Yndestad 2009	56 ± 12 vs 56 ± 7	Norway	108	101 ± 24	128	90 ± 22	2 年
Benedetta B 2014	75.6 ± 9.9 vs 74.2 ± 12	USA	26	248 ± 170	75	179 ± 151	3 个月
Katherine B 2014	53 ± 11.2 vs 53.5 ± 11	USA	40	158.7 ± 74.8	40	137.3 ± 66.3	4.8 个月
Margarida A 2011	77.8 ± 12 vs 73.1 ± 12.8	Portugal	53	120.50 ± 73.33	67	95.75 ± 58.52	3 个月
Masamichi I 2015	72.9 ± 10.4 vs 66.2 ± 13.4	Japan	35	332.8 ± 327.7	66	173.1 ± 136.8	6 个月

2.1.3 纳入文献的质量评价 使用 QUADAS-2 进行文献质量评价,结果显示,病例纳入是产生偏倚(异质性)的主要原因,待评价试验是产生偏倚的次要原因。

2.2 文献统计分析结果

2.2.1 LCN-2 浓度分析 共纳入符合要求的研究 6 个。检验异质性结果表明:纳入的研究存在异质性($\chi^2 = 11.45, P \leq 0.1, I^2 = 56% > 50%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。合并效应量发现, SMD = 25.29(95% CI = 7.77 ~ 42.8)。两组间存在统计学差异($Z = 2.83, P < 0.05$)。说明实验组 LCN-2

水平高于对照组,见图 1。

2.2.2 亚组分析 为了探究异质性发生的原因,本研究根据文献研究人群所在地区进行亚组分析,分为亚洲(如 JAPAN)人群和欧美(USA&Euro)人群。在欧美人群中,实验组 LCN-2 含量与对照组比较,差异有统计学意义(SMD = 17.21, 95% CI = 6.84 ~ 27.57, P < 0.05),见图 2。

2.2.3 敏感性分析 在 6 篇文献中,剔除每一篇文献前后的合并效应量均无显著变化,这说明本研究得出的结果比较稳定。

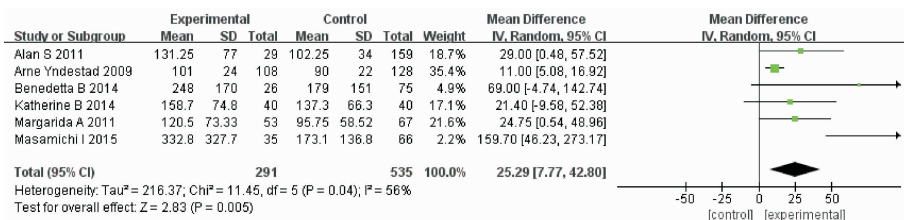


图 1 急性心衰中 LCN-2 水平的 Meta 分析

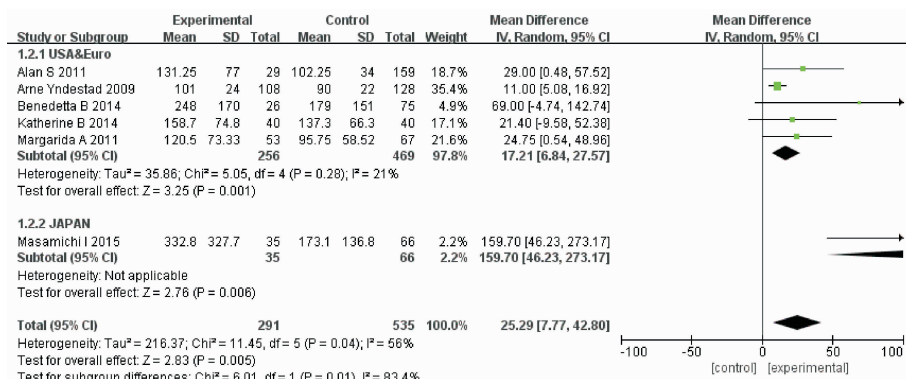


图2 急性心衰中 LCN-2 水平亚组分析的森林图(地区亚组)

3 讨论

自从 1993 年 Kjeldsen 等^[16]在中性粒细胞次级颗粒中分离出一种新型脂质运载蛋白—LCN-2 以来,它在肿瘤和肾脏疾病等方面的表达特征受到广泛关注,并对肾脏和肿瘤等疾病的早期诊断具有一定的临床价值^[17-18]。

LCN-2 在心血管疾病中的应用越来越受到广泛关注。在动脉粥样硬化患者中,血 LCN-2 水平比健康人群显著升高,且 LCN-2 水平与颈动脉、股动脉、髂动脉内—中膜厚度呈正相关^[19]。在此过程中,LCN-2 可能通过二硫键与 MMP-9 形成复合物,增加蛋白水解活性,使斑块不稳定;并增加炎症因子(如 IL-6、CRP)活性,起到促动脉硬化的作用。

本研究通过文献检索并根据纳入和排除标准共入选 6 篇文章 826 名参与者进行 Meta 分析。结果显示,急性心衰合并 MACEs 组的 LCN-2 水平高于急性心衰无 MACEs 组。因 $I^2 = 56% > 50%$,提示存在较大的异质性,故采用亚组分析探讨急性心衰部分异质性的来源。考虑到地域、人种差异可能造成研究异质性,所以根据研究人群所在地域进行亚组分析。在欧美人群的 5 篇文章中,急性心衰合并 MACEs 组的 LCN-2 水平高于急性心衰无 MACEs 组,且异质性较低,说明了结论的可靠性。对纳入的急性心衰文献进行敏感性分析表明,文献数据均较稳定,此为急性心衰部分 Meta 分析的准确性提供保证。

BNP(或 NT-proBNP)被公认为是预测心衰危险程度和预后事件的指标之一^[20]。目前有研究认为 LCN-2 和 BNP 类似,可以预测心衰的 MACEs 事件。心衰患者多合并其他心血管疾病,如缺血性心脏病、原发性心肌病、瓣膜疾病或肺栓塞等,使用 BNP 联合 LCN-2 可以提高预测心衰 MACEs 事件的准确性。与 BNP 主要由心室受到牵拉刺激分泌不同,LCN-2 是肾小管损伤的标志物,GALLANT 研究^[9]发现两者联合不但可以提高心血管事件的预测准确率,还可以预测心衰中常见的心肾综合征的程度和预后。推测原因,一方面是在心衰患者中,

LCN-2 可以反映患者肾小管受损的情况和心肾综合症的严重程度,这和心衰预后密切相关;另一方面,LCN-2 和 MMP-9 共同作用,造成斑块不稳定,增加心肌梗死的发生率,加速心室重构,对患者的预后产生重大的影响^[21]。因此,在急性心衰中,不论是否合并肾功能不全,LCN-2 都可以作为预测急性心衰 MACEs 事件的指标。

本研究 Meta 分析仍存在一定的不足之处。首先,经检索而纳入的文献未排除病例—对照类研究,这样可能造成了一定的偏倚。其次,纳入研究的人群随访时间仍较短,这样可能存在一定的统计学误差。再次,不能对每一个研究对象的病情资料作出详细的调查,排除干扰因素,这样无法避免一定的偏倚。

综上所述,本研究通过对 LCN-2 在急性心力衰竭人群中表达水平进行 Meta 分析。结果显示:急性心衰合并 MACEs 人群的 LCN-2 水平高于急性心衰无 MACEs 人群,说明 LCN-2 可以作为预测急性心衰合并 MACEs 事件的可靠指标之一,这为临床上心力衰竭的诊断和治疗提供有力参考。

参考文献

- [1] MEI X, HANG C C, WANG S, et al. Renal Doppler and Novel Biomarkers to Assess Acute Kidney Injury in a Swine Model of Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest[J]. Chin Med J(Engl), 2015, 128(22):3069-3075.
- [2] DONADIO C. Effect of glomerular filtration rate impairment on diagnostic performance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic peptide as markers of acute cardiac and renal failure in chronic kidney disease patients[J]. Crit Care, 2014, 18(1):39.
- [3] 李戈雄,张进鹏. 贝那普利联合螺内酯治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床分析[J]. 现代医院, 2014, 14(2):32-33.
- [4] YNDESTAD A, LANDRO 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, 30:1229-1236.
- [5] STROUP D F, BERLIN J A, MORTON S C, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group[J]. JAMA, 2000, 283(15):2008-2012.

- [6] KATSANOS S, BISTOLA V, PARISSIS J T. Acute Heart Failure Syndromes in the Elderly: The European Perspective [J]. Heart Fail Clin, 2015, 11(4): 637 - 645.
- [7] TIE H T, SHI R, LI Z H, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with metabolic syndrome after revascularization: A meta - analysis of eighteen cohorts with 18 457 patients [J]. Metabolism, 2015, 64(10): 1224 - 1234.
- [8] WHITING P, RUTJES A W, REITSMA J B, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 10(3): 25.
- [9] MAISEL A S, MUELLER C, FITZGERALD R, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase - associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B - type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(8): 846 - 851.
- [10] YNDESTAD A, LAND 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.
- [11] DE BERARDINIS B, GAGGIN HK, MAGRINI L. Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(4): 613 - 621.
- [12] PRONSCHINSKE KB, QIU S, WU C, et al. Neutrophil gelatinase - associated lipocalin and cystatin C for the prediction of clinical events in patients with advanced heart failure and after ventricular assist device placement [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(12): 1215 - 1222.
- [13] ALVELOS M, LOURENCO P, DIAS C, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase - associated lipocalin in acute heart failure [J]. Int J Cardiol, 2013, 165(1): 51 - 55.
- [14] ITO M, DOI K, TAKAHASHI M, et al. Plasma neutrophil gelatinase - associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge [J]. J Cardiol, 2016, 67(2): 184 - 191.
- [15] BIONDI - ZOCCHI GG, LOTRIONTE M, MORETTI C, et al. A collaborative systematic review and meta - analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug - eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease [J]. AM Heart J, 2008, 155(2): 274 - 283.
- [16] KJELDSEN L, JOHNSEN AH, SENGELOV H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase [J]. J Biol Chem, 1993, 268(14): 10425 - 10432.
- [17] BENZER M, ALPAY H, BAYKAN O, et al. Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrast - induced nephropathy in children [J]. Ren Fail, 2015, 20: 1 - 8.
- [18] DUVILLARD L, ORTEGA - DEBALLON P, BOURREDJEM A, et al. A case - control study of pre - operative levels of serum neutrophil gelatinase - associated lipocalin and other potential inflammatory markers in colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 912.
- [19] XIAO Y, XU A, HUI X, et al. Circulating lipocalin - 2 and retinol - binding protein 4 are associated with intima - media thickness and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66607.
- [20] KAWADA T. Predictive ability of B - type natriuretic peptide for cardiovascular events with reference to renal function [J]. J Cardiol, 2014, 64: 241.
- [21] 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: 136 - 142.

(上接第 1719 页)

- [3] 付文琦, 刘国祥, 吴群红, 等. 医改背景下我国基层医疗机构卫生技术人员分布变化趋势分析 [J]. 中国卫生经济, 2015, 34(7): 35 - 37.
- [4] 张培芳, 李宁秀, 任晓晖. 成都市 2008 - 2012 年社区卫生服务利用变化与影响因素研究 [J]. 中国卫生事业管理, 2014(12): 901 - 903.
- [5] 姚卫光, 崔华欠, 李红, 等. 广州市城镇居民社区卫生服务利用现状及就医意向调查 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(7): 831 - 834.
- [6] 李燕, 周小军, 李丽清, 等. 南昌市社区卫生服务机构就诊居民公共卫生服务利用现状及影响因素分析 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(28): 3321 - 3324.
- [7] 潘毅慧, 刘登, 曹海涛, 等. 上海市实施家庭医生制度的 SWOT 分析 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(4): 1146 - 1148.
- [8] 伍德威. 家庭医生制度初级医疗卫生服务的根基 [J]. 中国社区医师, 2010, 26(10): 23.
- [9] 张玮. 开展家庭医生制服务的可行性分析与对策研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(7): 2136 - 2138.
- [10] 鲍勇, 杜学礼, 张安, 等. 基于家庭医生制度的上海市社区医生认知分析与政策建议 (待续) [J]. 中华全科医学, 2012, 10(5): 665 - 666.
- [11] 马伟, 许学国. 合同视角下完善家庭医生签约式服务的思考 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(16): 1980 - 1983.
- [12] 魏威, 张尚武, 熊巨洋. 我国构建家庭医疗签约服务制度的机制探讨 [J]. 中国全科医学, 2016, 10(10): 1129 - 1132.
- [13] 崔霞. 我国医药卫生人才队伍发展策略研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [14] 冯珊珊, 王碧华. 社区卫生服务在应对老龄化社会中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(33): 5354 - 5355.
- [15] 滕海英, 许丁才, 熊林平, 等. 西安市社区老年人慢性病医疗需求与负担调查分析 [J]. 中国卫生统计, 2013, 30(2): 260 - 262.
- [16] 陈婷婷. 中国新闻网调查显示上海半数老人需要家庭病床期待家庭医生 [EB/OL]. (2011 - 08 - 17). <http://www.chinanews.com/jk/2011/08-17/3262620.shtml>.