

慢性肾脏病患者血清 NGAL、OPN 及 MMP9 水平与左心室肥厚的关系

张 帅 谢 娟 张译元 郑东辉

摘 要 **目的** 探讨血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)及基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)水平与慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3~5 期患者发生左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)的相关性。**方法** 纳入 CKD 患者 144 例,根据患者估算肾小球滤过率(eGFR)分为 A 组(CKD3 期, $n=60$)、B 组(CKD4 期, $n=48$)、C 组(CKD5 期, $n=36$),另选取同期 30 例健康体检者作为对照组,比较不同分期 CKD 患者临床资料及血清标志物水平的差异。采用二分类 Logistic 回归分析 CKD 患者发生 LVH 的危险因素,绘制 ROC 曲线评价 NGAL、OPN、MMP9 及联合检测对 CKD 患者发生 LVH 及 LVDD 的诊断价值。**结果** CKD 患者血清 NGAL、OPN 及 MMP9 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),且 LVH 组患者的血清 NGAL、OPN 及 MMP9 水平明显高于非 LVH 组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。Logistic 回归分析显示,年龄、收缩压、CRP、NGAL、OPN、MMP9 是 CKD3~5 期患者发生 LVH 的独立危险因素;ROC 曲线分析显示,血清 NGAL、OPN 及 MMP9 水平联合预测 CKD3~5 期患者发生 LVH 的 AUC 为 0.890,敏感度、特异性分别为 87.36%、79.91%。**结论** 血清高水平 NGAL、OPN 及 MMP9 与 CKD3~5 期患者发生 LVH 密切相关。

关键词 慢性肾脏病 骨桥蛋白 基质金属蛋白酶 9 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 左心室肥厚

中图分类号 R692.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.036

Relationship between the Serum Levels of Neutrophil Gelatinase – associated Lipocalin (NGAL), Osteopontin (OPN) and Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) with Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Chronic Kindey Disease. ZHANG Shuai, XIE Juan, ZHANG Yiyuan, et al. Department of Nephrology, The Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 223001, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between the serum levels of neutrophil gelatinase – associated lipocalin (NGAL), osteopontin (OPN) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kindey disease. **Methods** This study enrolled 144 CKD non – dialysis patients. According to the level of eGFR, the patients was subdivided into three groups of A group (stage III, 60 cases), B group (stage IV, 48 cases) and C group (stage V, 36 cases), thirty individuals with healthy physical examination were enrolled as the control group. The difference of serum biomarkers levels and general data in patients with different stages of CKD were compared. Risk factors for LVH were analyzed by binary Logistic regression. ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of the every index and a combined detection for LVH in CKD patients. **Results** The serum levels of OPN, NGAL and MMP9 were significantly higher in the CKD group than in the healthy control group ($P < 0.05$), as well as in the LVH group than in the non – LVH group ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that age, systolic pressure, C – reactive protein, NGAL, OPN and MMP9 were the independent risk for LVH in CKD patients. Receiver operating characterisite curve showed that the AUC for predicting LVH and LVDD using OPN, NGAL and MMP9 was 0.890, the sensitivities was 87.36%, and the specificities was 79.91%. **Conclusion** Higher serum NGAL, OPN and MMP9 levels were closely related to LVH in CKD patients with stage 3 – 5 non – dialysis.

Key words Chronic kindey disease; Osteopontin; Neutrophil gelatinase – assoc – iated lipocalin; Matrix metalloproteinase 9; Left ventricular hypertrophy

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率逐年增高,已成为全球关注的重要公共卫生问题之

一。截至 2017 年,全球 CKD 患者数量达到 6.975 亿,其中约 1/3 患者生活在中国(1.323 亿)和印度(1.151 亿)。而心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是 CKD 患者最常见的并发症及最主要的死因,2017 年全球约 140 万患者死于因肾功能受损所致的心血管疾病,严重影响着 CKD 患者的预后^[1,2]。心血

作者单位:223002 徐州医科大学附属淮安医院肾脏内科

通信作者:郑东辉,主任医师,博士生导师,电子信箱:zddwj@

126.com

管疾病最突出的特征是心脏结构及功能的异常,尤其是左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)。左心室肥厚会导致CKD患者发生心肌缺血、心源性猝死、心律失常、心力衰竭等心血管事件的风险增加^[3]。

基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)是一种广泛存在于心肌组织中的明胶酶,通过调节心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解来影响心室重塑,从而参与LVH的形成^[4]。研究发现,骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)通过延缓MMP9降解或促进其表达、促进心肌炎性反应及纤维化等机制参与心血管疾病如LVH发生的病理生理过程^[5,6]。然而,目前尚不清楚血清OPN、NGAL及MMP9水平与CKD3~5期患者并发LVH的确切关系,因此,本研究旨在探讨血清OPN、NGAL及MMP9水平与CKD3~5期患者发生LVH的相关性,以期对CKD患者早期发现心脏损伤并干预提供理论依据。

资料与方法

1. 一般资料:本研究选择2020年7月~2021年6月就诊于徐州医科大学附属淮安医院肾脏内科且明确诊断为CKD3~5期的患者为实验组,均符合CKD诊断标准,均未行肾脏替代治疗或相关数据均在行肾脏替代治疗之前完成收集^[7]。排除标准:①合并基础心脏疾病的患者:心功能Ⅲ~Ⅳ级,先天性心脏病,严重心力衰竭、急性心肌梗死、瓣膜性心脏病、风湿性心脏病、甲状腺功能亢进性心脏病、肺心病、心脏搭桥术后等患者,或者近期发生急性心血管事件的患者;②合并严重感染;③合并严重肝胆疾病、活动性或消耗性疾病(如恶性肿瘤、重症肺结核);④妊娠及哺乳期女性;⑤近半年内使用类固醇类激素、免疫抑制治疗、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)类药物者。共144例入组,男性88例,女性56例,患者年龄29~78岁,平均年龄为 55.38 ± 15.39 岁。原发疾病:慢性肾小球肾炎72例,糖尿病肾病68例,狼疮性肾炎2例,慢性间质性肾炎2例。根据患者肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)水平将患者分为A组[eGFR为 $30 \sim 59 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$],60例、B组[eGFR为 $15 \sim 29 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$],48例、C组[eGFR小于 $15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$],36例。另纳入同期在笔者医院体检中心体检的30例健康体检者作为对照组,其中男性19例,女性11例,年龄35~63

岁,平均年龄为 48.35 ± 10.59 岁。本研究得到徐州医科大学附属淮安医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号:HEYLL202086)。

2. 方法:(1)临床资料收集:收集入组患者的临床资料,包括患者的年龄、性别、基础疾病、血压、体重指数(body mass index, BMI)、体表面积(body surface area, BSA)。(2)血清标志物水平的测定:血清为患者既往清晨空腹生化化验时 -80°C 留存的标本。采用酶联免疫吸附法检测血清OPN、NGAL、MMP9水平,试剂盒均购自泉州市睿信生物科技有限公司。(3)实验室指标:包括血红蛋白(hemoglobin, Hb)、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、钙(calcium, Ca)、磷(phosphorus, P)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。用简化肾脏病饮食改良研究(modification of diet in renal disease, MDRD)公式计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。(4)心脏超声指标:由笔者医院专职超声科医生做单盲检测,测定患者左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)。参照文献[8]计算左心室质量(left ventricular mass, LVM)及左心室质量分数(left ventricular mass index, LVMI),LVH的诊断标准为男性 $\text{LVMI} \geq 115 \text{ g}/\text{m}^2$,女性 $\text{LVMI} \geq 95 \text{ g}/\text{m}^2$ 。其中 $\text{LVM}(\text{g}) = 0.8 \times 1.04 \times [(\text{LVEDD} + \text{IVST} + \text{LVPWT})^3 - \text{LVEDD}^3] + 0.6$; $\text{LVMI}(\text{g}/\text{m}^2) = \text{LVM}/\text{BSA}$ 。

3. 统计学方法:应用SPSS 23.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料经检验均符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示。两组间差异分析采用两独立样本 t 检验,多组比较采用方差分析(ANOVA)。分类计数资料用例数百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析CKD患者血清NGAL、OPN及MMP9与其他指标的相关性,采用二分类Logistic回归分析CKD患者并发LVH的危险因素。使用ROC曲线分析NGAL、OPN、MMP9诊断LVH的效能,并计算敏感度和特异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同分期的CKD患者及对照组的基本临床资料比较:各组间年龄、性别、BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组、A组、B组及C组患者的磷、收缩压、肌酐、尿素氮、CRP、NGAL、OPN、MMP9水

平均逐渐增高,钙、血红蛋白水平逐渐下降,且两两比较差异均有统计意义($P < 0.05$)。在 CKD 患者中,LVMI 随着 CKD 的进展逐渐增高,两两比较差异

均有统计意义($P < 0.01$)。C 组患者合并 LVH 的比例高于 A 组,差异有统计意义($P < 0.01$),详见表 1。

表 1 入组患者的临床资料 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组($n=30$)	A 组($n=60$)	B 组($n=48$)	C 组($n=36$)	F/χ^2	P
年龄(岁)	48.35 ± 10.59	52.32 ± 13.47	59.54 ± 11.52	58.37 ± 15.76	1.050	0.175
男性	19(52.78)	38(63.33)	30(62.50)	20(55.56)	1.935	0.059
BMI(kg/m ²)	22.36 ± 1.58	23.82 ± 3.81	24.15 ± 2.94	23.98 ± 2.25	1.589	0.097
收缩压(mmHg)	109.12 ± 10.46	126.92 ± 15.21 [*]	135.87 ± 12.41 ^{**}	147.16 ± 10.81 ^{**Δ}	15.038	<0.001
血红蛋白(g/L)	137.26 ± 14.28	128.03 ± 13.82 [*]	116.05 ± 15.21 ^{**}	103.75 ± 11.44 ^{**Δ}	11.130	<0.001
钙(mmol/L)	2.25 ± 0.21	2.14 ± 0.25 [*]	2.06 ± 0.19 ^{**}	1.91 ± 0.27 ^{**Δ}	29.521	<0.001
磷(mmol/L)	1.09 ± 0.14	1.19 ± 0.22 [*]	1.45 ± 0.28 ^{**}	1.95 ± 0.61 ^{**Δ}	24.753	<0.001
CRP(mg/L)	0.59 ± 0.19	1.51 ± 0.51 [*]	1.91 ± 0.72 ^{**}	2.55 ± 0.40 ^{**Δ}	13.128	<0.001
肌酐(μmol/L)	55.14 ± 13.41	78.62 ± 13.31 [*]	232.43 ± 40.92 ^{**}	496.48 ± 145.86 ^{**Δ}	189.215	<0.001
尿素氮(mmol/L)	4.56 ± 0.98	10.19 ± 5.41	15.98 ± 7.98	30.29 ± 11.13	96.464	<0.001
LVMI(g/m ²)	—	89.61 ± 7.66	103.95 ± 15.44 [#]	139.86 ± 21.18 ^{#Δ}	41.256	<0.001
LVH(%)	—	28(46.67)	25(52.08)	25(69.44) [#]	13.518	<0.001

与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与 A 组(CKD3 期)比较,[#] $P < 0.05$;与 B 组(CKD4 期)比较,^Δ $P < 0.05$;1mmHg = 0.133kPa

2. LVH 组和非 LVH 组相关资料水平比较:CKD 3~5 期患者中 LVH 组的年龄、性别、BMI、舒张压和 CRP 与非 LVH 组比较,差异无统计意义($P >$

0.05)。LVH 组的收缩压、肌酐、LVMI、NGAL、OPN 及 MMP9 均高于非 LVH 组,血红蛋白、eGFR 低于非 LVH 组,差异有统计意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 LVH 组和非 LVH 组标志物水平比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	LVH 组($n=60$)	非 LVH 组($n=84$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	54.58 ± 13.29	52.89 ± 15.32	0.076	0.940
男性	42(60.00)	39(61.90)	0.466	0.497
BMI(kg/m ²)	24.12 ± 3.50	23.93 ± 3.77	0.882	0.226
收缩压(mmHg)	140.48 ± 13.62	132.45 ± 15.77	2.496	0.020
舒张压(mmHg)	83.93 ± 10.24	82.71 ± 11.95	0.403	0.611
血红蛋白(g/L)	110.78 ± 18.94	123.85 ± 15.43	-2.675	0.014
CRP(mg/L)	1.67 ± 0.54	1.74 ± 0.59	-0.094	0.922
肌酐(μmol/L)	256.89 ± 79.72	158.92 ± 61.83	9.421	<0.001
eGFR[ml/(min · 1.73m ²)]	19.20 ± 5.93	26.03 ± 6.37	-3.081	<0.010
LVMI(g/m ²)	120.28 ± 11.71	88.74 ± 9.42	18.214	<0.001
NGAL(ng/ml)	84.30 ± 14.63	43.45 ± 19.24	16.129	<0.001
OPN(ng/ml)	43.92 ± 8.41	22.16 ± 7.04	12.146	<0.001
MMP9(ng/ml)	49.16 ± 9.47	24.01 ± 7.52	19.726	<0.001

3. 各标志物水平的相关性分析:经 *Pearson* 相关分析显示,CKD3~5 期患者血清 NGAL、OPN 及 MMP9 之间呈显著正相关($P < 0.01$),详见表 3。

表 3 各标志物水平的相关性分析(r)

项目	NGAL	OPN	MMP9
NGAL	1.000	0.587	0.679
OPN	0.587	1.000	0.555
MMP9	0.679	0.555	1.000

4. 标志物水平与超声心动图参数的相关性分析:二分类 *Logistic* 回归分析显示,年龄、收缩压、CRP、

NGAL、OPN、MMP9 是 CKD3~5 期患者发生 LVH 的独立危险因素(OR 值分别为 1.511、1.480、1.115、1.392、2.573、2.217;95% CI 分别为 1.027~2.124、1.101~1.939、1.025~1.414、1.140~1.675、1.796~2.701、1.646~2.967; P 值分别为 <0.001、0.044、0.027、<0.001、0.007、<0.001),详见表 4。

5. 血清 OPN、NGAL 及 MMP9 水平诊断左心室肥厚的敏感度和特异性分析:ROC 曲线分析结果显示,3 种标志物联合预测 CKD3~5 期患者发生 LVH 的 AUC 为 0.890,敏感度、特异性分别为 87.36%、79.91%,详见表 5。

表 4 Logistic 回归分析发生 LVH 的危险因素

项目	β	Wald	OR	95% CI	P
年龄	0.413	11.830	1.511	1.027 ~ 2.124	<0.001
收缩压	0.392	3.727	1.480	1.101 ~ 1.939	0.044
血红蛋白	0.032	1.981	1.033	0.421 ~ 1.427	0.527
CRP	0.109	6.724	1.115	1.025 ~ 1.414	0.027
肌酐	0.009	0.649	1.009	0.985 ~ 1.039	0.422
NGAL	0.331	24.963	1.392	1.140 ~ 1.675	<0.001
OPN	0.945	7.160	2.573	1.796 ~ 3.701	0.007
MMP9	0.796	13.852	2.217	1.646 ~ 2.967	<0.001

表 5 血清 OPN、NGAL 及 MMP9 诊断 LVH 的
敏感度和特异性分析

项目	AUC	95% CI	最佳截断值 (ng/ml)	敏感度 (%)	特异性 (%)
NGAL	0.836	0.672 ~ 0.879	46.22	79.25	73.19
OPN	0.647	0.624 ~ 0.722	33.27	64.64	62.75
MMP9	0.749	0.615 ~ 0.851	32.18	71.23	72.33
联合	0.890	0.856 ~ 0.935	-	87.36	79.91

讨 论

NGAL 最初从中性粒细胞颗粒中纯化得到,也称为脂质运载蛋白 2 (lipocalin - 2),是脂质运载蛋白家族成员之一,作为急性肾损伤的早期标志物而受到广泛研究。NGAL 其自身结构中 β - 桶状结构封闭末端的 β 4 ~ β 5 环附近有游离的巯基,可以与配体结合形成二硫键,从而调节蛋白的活性和功能,也成为其与 MMP9 相结合并调节其代谢的结构基础^[9]。

MMP9 是一种明胶酶,隶属于基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 家族,具有降解间质蛋白的作用,是降解心肌细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的主要介质,广泛存在于心肌组织中^[10]。ECM 则对维持左心室形状、心肌细胞的排列和协调心肌收缩性起重要作用。ECM 成分合成或降解代谢失衡是引起左心室扩大及心肌重构的主要因素之一。MMP9 则通过影响 ECM 降解来影响心室重塑^[10]。研究发现,NGAL 与 MMP9 的结合并不影响后者的活性,但起到稳定及延缓 MMP9 分解的作用,故 NGAL 通过延缓 MMP9 的降解而起到促进心室重塑的作用^[9]。

研究发现在大鼠平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 的培养基中发现其分泌的 NGAL 与 MMP9 以复合物的形式存在,并与 MMP9 共定位于小鼠的动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块中,都证实了在心肌等组织中 MMP9 与 NGAL 共表达^[4]。OPN 也称为骨涎蛋白、分泌性磷蛋白,是一种分泌型多功能糖基化

磷蛋白,由 314 个氨基酸残基组成,可以通过包括磷酸化、糖基化、硫酸化、酶裂解等翻译后修饰发挥不同的功能^[11]。经过酶裂解 OPN 可以形成几种基质金属蛋白酶 (MMP2、MMP9 等) 裂解位点,正是凭借此过程 OPN 可通过提高细胞外基质中 MMP9 的表达,在心室重塑过程中起到与 NGAL 相同的作用^[12]。本研究中受试者血清 NGAL、OPN 浓度与 MMP9 浓度呈显著正相关,也从侧面证实了三者在参与心室重塑过程中的相关性。

有研究将小鼠心肌细胞与重组 NGAL 一起孵育,发现随着 NGAL 浓度的增加,心肌细胞的体积也逐渐增大,且肥大的心肌细胞中 NGAL 及 NGAL mRNA 水平均明显增加^[13]。由此推测 NGAL 参与心肌细胞肥大形成,但 NGAL 参与心肌肥大的具体病理生理机制仍未明确。此外,心肌肥大也是发生左心室肥厚及左心室舒张功能障碍的关键病理过程。还有文献报道急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 及慢性心力衰竭 (heart failure, HF) 患者的血清 NGAL 水平明显高于健康受试者^[14,15]。前者的血清 NGAL 水平也高于稳定型心绞痛患者^[14]。国内有研究显示,血清或尿 NGAL 水平和 NT - proBNP 一样均可作为诊断 HF 的标志物^[16]。血清 NGAL 水平同样可以作为 CKD 患者心血管并发症的预测因子^[17]。而关于 OPN, Giachelli 等^[18]在动脉组织中发现它并指出其可能在动脉粥样硬化斑块形成的炎症过程中发挥重要作用。

既往研究发现,心力衰竭患者血浆 OPN 水平显著升高,并与严重程度相关^[19]。对心力衰竭患者进行心肌活检,也发现 OPN 表达水平明显上调^[20]。OPN 目前已被确定为慢性心力衰竭和特发性肺动脉高压患者病死率的独立预测因子^[19,21]。此外,在高血压人群中,受试的 199 例高血压患者中发现循环中高水平的 OPN 是发生心室肥厚和心室舒张功能障碍的独立危险因素^[22]。在另外一项包含 1092 例高血压患者的大规模样本研究中也得出相似的结论^[23]。本研究在 CKD 人群中检测两种标志物并评估其与 LVH 的相关性,结果显示 CKD 患者血清 NGAL、OPN 浓度明显高于对照组,并且随着 CKD 的进展,两种标志物的水平也逐渐升高,这与 Kim 等^[3]研究结果类似。一方面,慢性肾脏病患者肾脏损伤可能会导致 NGAL 与 OPN 的排泄减少。另一方面考虑与 CKD 患者机体长期处于微炎性状态,IL - 1 β 、IL - 6 与 TGF - β 等炎性细胞因子释放增加,刺激 NGAL、OPN 产生增加^[24]。

研究结果还显示,CKD 患者合并 LVH 的比例达 41.67%,造成发生率升高的因素包括高龄、高血压等“传统因素”,以及 CKD 特异性的“非传统因素”(如贫血、微炎症状态、矿物质代谢紊乱等)。同时 LVH 组患者血清 NGAL、OPN 水平明显高于非 LVH 组,进一步表明两种标志物与 CKD 患者并发 LVH 存在密切关系,这与 Yang 等^[22]、曾艳等^[25]在高血压人群中的研究结果存在一定相似性,两项研究分别对 OPN 与 NGAL 水平与 LVH 的相关性进行了探讨,发现二者能早期评估高血压心脏损伤,是高血压患者发生 LVH 的独立危险因素。

回归分析显示年龄、收缩压及 3 种标志物水平是 CKD3~5 期患者发生 LVH 的独立危险因素,提示随着年龄的增长,因为肾血流下降与肾单位减少等因素导致三者的排泄减少,NGAL 与 OPN 分别通过延缓 MMP9 降解或促进其表达使 ECM 降解增加,引起了心室重塑,从而导致发生 LVH 的风险增加。同时随着血压升高,血管外周阻力也不断升高,心脏后负荷增加,心脏射血功能减弱致心排出量下降,心室内压力升高,最终导致左心室肥厚。NGAL、OPN 及 MMP9 预测 CKD3~5 期患者发生 LVH 的敏感度和特异性均低于联合检测,说明 3 种标志物的联合检测对 CKD 患者发生心脏损伤早期诊断与筛查发挥了较好的应用价值。

综上所述,血清 NGAL、OPN 及 MMP9 水平在 CKD 患者中明显升高,三者与 CKD3~5 期患者发生 LVH 密切相关。联合检测 3 种标志物可能对 CKD 患者早期发现心脏损伤、改善患者预后具有一定的临床意义。

参考文献

- Bikbov B, Purcell C, Levey AS, *et al.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10225): 709–733
- Provenzano M, Coppolino G, Faga T, *et al.* Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(4): 209–220
- Kim JY, Lee Y, Kang HG, *et al.* Left-ventricular diastolic dysfunction in Korean children with chronic kidney disease: data from the KNOW–Ped CKD study [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 533
- Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, *et al.* Matrix metalloproteinase–9: many shades of function in cardiovascular disease [J]. *Physiology: Bethesda*, 2013, 28(6): 391–403
- 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
- Yang Y, Wang Y, Gao PJ. Osteopontin associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2020, 34(5): 388–396
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 20–29
- 孙宁玲, Chen JW, 王继光, 等. 亚洲高血压合并左心室肥厚诊治专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(7): 619–627, 600
- 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
- Cabral–Pacheco GA, Garza–Veloz I, Castruita–De la Rosa C, *et al.* The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739
- Castello LM, Raineri D, Salmi L, *et al.* Osteopontin at the crossroads of inflammation and tumor progression [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 4049098
- Dahiya S, Givvimani S, Bhatnagar S, *et al.* Osteopontin–stimulated expression of matrix metalloproteinase–9 causes cardiomyopathy in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2723–2731
- Marques FZ, Prestes PR, Byars SG, *et al.* Experimental and human evidence for lipocalin–2 in the development of cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005971
- Frydland M, Møgelvang R, Møller JE, *et al.* Neutrophil gelatinase–associated lipocalin (NGAL) measured at admission is associated with development of late cardiogenic shock and mortality in patients with ST–segment elevation myocardial infarction [J]. *Shock*, 2021, 56(2): 255–259
- Han X, Zhang S, Chen Z, *et al.* Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 298–310
- 温红静, 卢雄豪, 余光勇, 等. 缺血性心力衰竭患者尿 NGAL 水平与血清 pro–BNP 相关性及其诊断价值分析 [J]. *河北医学*, 2019, 25(5): 711–716
- Stopic B, Dragicevic S, Medic–Brkic B, *et al.* Biomarkers of uremic cardiotoxicity [J]. *Toxins: Basel*, 2021, 13(9): 639
- Giachelli C, Bae N, Lombardi D, *et al.* Molecular cloning and characterization of 2B7, a rat mRNA which distinguishes smooth muscle cell phenotypes in vitro and is identical to osteopontin (secreted phosphoprotein I, 2aR) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 177(2): 867–873
- Shirakawa K, Sano M. Osteopontin in cardiovascular diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1047
- Patel M, Rodriguez D, Yousefi K, *et al.* Osteopontin and LDLR are upregulated in hearts of sudden cardiac death victims with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes mellitus [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 610282

(转第 148 页)

癌细胞黏附、侵袭及转移,促进肿瘤细胞存活,与 Fang 等^[20]的研究结论一致。

综上所述,笔者研究证实沉默 WWP2 可抑制肝癌 BEL-7404 细胞和 Huh7 细胞增殖、黏附、侵袭和迁移,并促进细胞凋亡,其作用机制可能通过上调 PTEN、下调 p-Akt 的表达来完成。然而,其具体的机制还需要体内实验研究来进一步阐述。总之,WWP2 及其相关的分子可能成为治疗肝癌的一个潜在靶标。

参考文献

- 1 Ferlay J, Colombet M, Soeuomataram I, *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953
- 2 钱相君, 曲春枫, 鲁凤民. 肝癌肿瘤标记物在超声筛查监测早期肝细胞癌中的作用不可或缺[J]. *肝脏*, 2019, 24(8): 851-853
- 3 Singal AG, Tiro JA, Murphy CC, *et al.* Mailed outreach invitations significantly improve HCC surveillance rates in patients with cirrhosis: a randomized clinical trial[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 121-130
- 4 Qian YW, Chen Y, Yang W, *et al.* P28gank prevents degradation of oct4 and promotes expansion of tumor-initiating cells in hepatocarcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7): 1547-1558
- 5 Wang K, Liu J, Zhao XH, *et al.* WWP2 regulates proliferation of gastric cancer cells in a PTEN-dependent manner[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 521(3): 652-659
- 6 Xu SQ, Qin Y, Pan DB, *et al.* Inhibition of WWP2 suppresses proliferation, and induces G1 cell cycle arrest and apoptosis in liver cancer cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 13(1): 2261-2266
- 7 徐胜前, 秦勇, 王超君, 等. WWP2 干扰对 Huh7 肝癌细胞的增殖、凋亡及细胞周期的影响研究[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(11): 84-87
- 8 Chen HW, Yu SL, Chen JJ, *et al.* Anti-invasive gene expression profile of curcumin in lung adenocarcinoma based on a high throughput microarray analysis[J]. *Molecular Pharmacology*, 2004, 65(1): 99-110
- 9 Fan R, Hou JL. Promoting thorough a action for early screening, diagnosis and treatment of liver cancer[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2019, 27(11): 817-821
- 10 Mihor A, Tomsic S, Zagar T, *et al.* Socioeconomic inequalities in cancer incidence in Europe: a comprehensive review of population based epidemiological studies[J]. *Radiol Oncol*, 2020, 54(1): 1-13
- 11 Afshar N, English DR, Blakely T, *et al.* Differences in cancer survival by area level socioeconomic disadvantage: a population based study using cancer registry data[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): 1-13
- 12 Li HC, Zhang PF, Zhang QY, *et al.* WWP2 is a physiological ubiquitin ligase for phosphatase and tensin homolog (PTEN) in mice[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(23): 8886-8899
- 13 Andrew C. School of Biological Sciences; University of East Anglia; Norwich, UK. WWP2 ubiquitin ligase and its isoforms: new biological insight and promising disease targets[J]. *Cell Cycle*, 2011, 15(10): 2437-2439
- 14 Cavalcante GC, Schaan AP, Cabral GF, *et al.* A cell's fate: an overview of the molecular biology and genetics of apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4133-4125
- 15 高建芝, 韦立新. 原发性肝癌侵袭转移相关微小 RNA 研究新进展[J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(11): 885-887
- 16 Álvarez GV, Tawil Y, Wise HM, *et al.* Mechanisms of PTEN loss in cancer: it's all about diversity [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 66-79
- 17 Zhao C, Wang B, Liu E, *et al.* Loss of PTEN expression is associated with PI₃K pathway-dependent metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 131
- 18 Li N, Men W, Zheng Y, *et al.* Oroxin B induces apoptosis by down-regulating microRNA-221 resulting in the inactivation of the PTEN/PI₃K/AKT pathway in liver cancer[J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4384
- 19 Zhang R, Zhang J, Luo W, *et al.* WWP2 is one promising novel oncogene[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(2): 443-446
- 20 Fang SJ, Zhang DK, Weng W, *et al.* CPSF7 regulates liver cancer growth and metastasis by facilitating WWP2-FL and targeting the WWP2/PTEN/AKT signaling pathway [J]. *BBA-Molecular Cell Research*, 2020, 1867(2): 118-624
- 21 Mura M, Cecchini MJ, Joseph M, *et al.* Osteopontin lung gene expression is a marker of disease severity in pulmonary arterial hypertension[J]. *Respirology*, 2019, 24(11): 1104-1110
- 22 Yang Y, Wang Y, Gao PJ. Osteopontin associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2020, 34(5): 388-396
- 23 Hou X, Hu Z, Huang X, *et al.* Serum osteopontin, but not OPN gene polymorphism, is associated with LVH in essential hypertensive patients[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(5): 487-495
- 24 Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, *et al.* Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112002
- 25 曾艳, 匡文俐, 蒋青, 等. 尿 NGAL、KIM-1、UACR 在原发性高血压早期心血管损伤中的临床意义 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2019, 48(3): 311-316

(收稿日期: 2021-05-19)

(修回日期: 2022-02-27)

(接第 177 页)

(收稿日期: 2022-02-20)

(修回日期: 2022-03-09)