

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与脓毒症器官功能损伤关系的研究进展

邓排^{1,2} 徐存莲^{2,3} 王泽钤^{2,3} 刘冬梅^{2,4}

¹西北民族大学临床医学院,兰州 730030; ²解放军联勤保障部队第九四〇医院重症医学科,兰州 730050; ³甘肃中医药大学第一临床医学院,兰州 730000; ⁴解放军联勤保障部队第九四〇医院高原医学科,兰州 730050

通信作者:刘冬梅,Email:liudongmeilz@163.com

【摘要】 脓毒症致多器官功能障碍的严重程度与预后直接相关,其病理生理机制研究和器官保护措施探索是提升脓毒症救治成功率的关键环节。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)最早被发现是 AKI 的生物标志物之一。近年来研究显示,NGAL 在活化后的中性粒细胞及多个器官和组织中表达,与脓毒症导致的多器官功能障碍的发生发展具有一定关联,被认为是多器官功能障碍和脓毒症预后判定的生物标志物之一。本文系统阐述 NGAL 的生物学特征和细胞来源及其在脓毒症多器官功能损伤中扮演的角色,以期对脓毒症多器官功能损伤研究提供一定参考。

【关键词】 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;脓毒症;多器官功能障碍综合征

基金项目: 中央高校基本科研专项(31920240061)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250723-00697

Research progress on neutrophil gelatinase-associated lipocalin and sepsis-induced organ dysfunction

Deng Pai^{1,2}, Xu Cunlian^{2,3}, Wang Zeqian^{2,3}, Liu Dongmei^{2,4}

¹Clinical Medical College, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; ²Department of Critical Care Medicine, The 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; ³The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ⁴Department of High Altitude Medicine, The 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Liu Dongmei, Email: liudongmeilz@163.com

【Abstract】 The severity of multiple organ dysfunction caused by sepsis is directly associated with prognosis. Research into its pathophysiological mechanisms and exploration of organ protection strategies are key to improving the success rate of sepsis treatment. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was initially identified as one of the biomarkers for acute kidney injury (AKI). Recent studies have shown that NGAL is expressed in activated neutrophils and multiple human organs and tissues. It is associated with the development of multiple organ dysfunction in sepsis and is regarded as a biomarker for prediction of sepsis prognosis and assessment of multiple organ dysfunction. This review systematically elaborates on the biological characteristics and cellular sources of NGAL, as well as its role in sepsis-induced multiple organ injury, aiming to provide reference for research on multiple organ dysfunction in sepsis.

【Key words】 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Sepsis; Multiple organ dysfunction syndrome

Fund program: Fundamental Research Funds for the Central Universities of China (31920240061)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250723-00697

脓毒症是一种机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,是全球健康负担的主要因素之一。据估计,全世界每年大约有 4 890 万例脓毒症病例和 1 100 万例相关死亡病例^[1]。尽管近年来在抗感染治疗和器官支持技术方面取得了进展,但脓毒症相关病死率仍居高不下,其原因可能在于脓毒症诱发全身性炎症反应和免疫代谢紊乱,最终导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2]。

心脏、肾脏、肝脏、肺脏等器官功能损伤是脓症患者预后不良的重要驱动因素,而早期识别器官功能损伤标志物并阐明其病理机制,已经成为改善临床预后的关键因素之

一。脓毒症器官功能损伤的核心机制涉及炎症浸润、氧化应激、微循环障碍、细胞凋亡等多重病理过程^[2]。其中,肾脏是脓毒症器官功能损伤的“前哨”器官,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生发展与多器官功能障碍的发生密切相关^[3]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)最早被发现是 AKI 的生物标志物之一^[4-5],近年来研究显示其在脓毒症预后判定和多器官功能损伤中也具有一定的生物学作用^[6]。现系统阐述 NGAL 的生物学特征、组织分布及其在脓毒症器官功能损伤中作用的研究进展,以期对脓毒症 MODS 的防治研究提供一定参考。

1 文献检索策略及结果

1.1 文献检索策略:通过中国知网,以(“中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白”OR“NGAL”)AND(“脓毒症”OR“sepsis”)AND(“多器官功能衰竭”OR“多器官功能障碍”OR“MODS”)及(“NGAL”AND“肾”)OR(“NGAL”AND“心”)OR(“NGAL”AND“肺”)OR(“NGAL”AND“肝”)作为检索式,检索相关中文文献;通过PubMed,以(“neutrophil gelatinase-associated lipocalin”OR“NGAL”OR“lipocalin-2”OR“LCN2”)AND(“sepsis”OR“septic”)AND(“multiple organ failure”OR“multiple organ dysfunction”OR“MODS”OR“multi-organ failure”)及(“NGAL”AND“Kidney”)OR(“NGAL”AND“Heart”)OR(“NGAL”AND“Lung”)OR(“NGAL”AND“Liver”)作为检索式,检索相关英文文献。

1.2 文献纳入标准:①脓毒症器官功能损伤相关临床研究、基础研究、二次研究[包括综述(叙述性综述、系统综述)、Meta分析等];②检测或探讨了NGAL的表达、功能、机制或临床价值;③内容明确涉及NGAL与脓毒症器官功能障碍的关联。

1.3 文献排除标准:①重复发表;②病例报告、会议摘要、评论等无法提取原始数据;③研究数据不完整或缺失,且联系作者后仍无法获取;④NGAL仅作为一般资料描述,未将其与目标结局指标进行统计分析。

1.4 文献检索结果:通过数据库检索初步获得脓毒症器官功能损伤相关文献11 653篇,中文6 354篇、英文5 299篇;剔除重复文献并初筛阅读标题和摘要获得相关文献494篇,中文198篇、英文296篇;复筛阅读全文,最终纳入综述的文献共56篇,中文5篇、英文51篇。

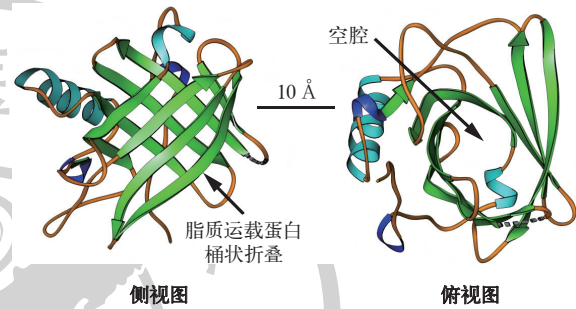
2 NGAL 的蛋白质结构

人NGAL蛋白具有脂质运载蛋白家族成员典型的八链反向平行对称β-桶状折叠,被认为能够允许结合多种多样的庞大配体(图1)。图中所示的人NGAL脱辅基形式的结构,通过X射线衍射在2 Å分辨率下测定,使用Ribbons XP软件(3.0版)生成,其结构坐标存于RCSB蛋白质数据库,编号为3BX8,尺寸标记为10 Å^[7]。

3 NGAL 的生物学特征和组织器官分布

NGAL又名脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)、癌基因24p3蛋白(oncogene 24p3 protein, 24p3)、p25(指代其相对分

子质量约为25 000的蛋白)、迁移刺激因子抑制剂(migration-stimulating factor inhibitor, MSFI)、噬铁蛋白,是一种由198个氨基酸组成的糖蛋白,也是脂钙蛋白超家族成员之一^[8]。研究表明,脂质运载蛋白家族成员参与脂肪酸、类固醇、前列腺素等疏水性分子运输^[9-10]。NGAL结构由一个八链β桶构成,以反平行方向形成闭合的杯状结构。这一内部配体结合位点使得脂质运载蛋白基团能够与配体结合。与其他同家族成员相比,NGAL的结合腔更大且极性更强,能够通过结合更大、疏水性更弱的哺乳动物蛋白配体,与质膜表面的受体结合形成大分子复合物,使细胞在分裂与调控过程中执行关键功能^[11-12]。



注:NGAL为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

图1 NGAL的蛋白质结构^[7]

NGAL最初被认为是一种由活化的中性粒细胞分泌的蛋白质^[13]。在肾脏、心脏、肝脏、肺、结肠及上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞等多种人体器官、系统或组织中,都可表达NGAL^[14]。NGAL主要以相对分子质量为25 000的单体、相对分子质量为45 000的同源二聚体及相对分子质量为135 000的异源二聚体形式存在^[13, 15-16],其受体包括24p3R,参与铁调节、细胞增殖、纤维化等,而且低密度脂蛋白受体相关蛋白2(low-density lipoprotein receptor-related protein 2, LRP2)受体可能与癌症的发生发展过程有关^[17-18]。NGAL通过干扰细菌对铁离子的吸收抑制细菌生长的机制已得到证实^[19-20]。目前大多关于NGAL的研究集中在肾脏损伤。在受损的肾小管上皮中,NGAL的表达升高,参与炎症及肾小管损伤修复^[21]。随着研究的不断深入,NGAL在炎症浸润、氧化应激、器官损伤中的作用及其预测疾病发生发展的功能逐渐被揭示(表1)。

表1 NGAL的组织器官分布及表达诱因

| 器官/系统 | 表达细胞 | 表达诱因 |
|--------------------------|---------------------------|------------------------------|
| 循环系统 ^[22] | 心肌细胞、血管平滑肌细胞 | 心肌梗死、心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压 |
| 消化系统 ^[23-24] | 肝细胞、胆管细胞、库普弗细胞、肠上皮细胞、潘氏细胞 | 肝炎、肝纤维化、肝细胞癌、炎症性肠病、肠道感染、结直肠癌 |
| 泌尿系统 ^[25] | 肾小管细胞、足细胞 | AKI、慢性肾病、肾小球疾病 |
| 呼吸系统 ^[26] | 气道上皮细胞、肺泡巨噬细胞 | 哮喘、COPD、肺炎、ALI、肺癌 |
| 神经系统 ^[27] | 星形胶质细胞、小胶质细胞 | 中风、神经退行性疾病、神经炎症、脑肿瘤 |
| 生殖系统 ^[28-29] | 子宫内膜细胞、乳腺上皮细胞、前列腺上皮细胞 | 子宫内膜异位症、乳腺癌、前列腺癌 |
| 血液系统 ^[18, 30] | 中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞 | 感染、全身性炎症、脓毒症 |
| 内分泌系统 ^[31-32] | 胰腺腺泡细胞、脂肪细胞 | 急性胰腺炎、胰腺癌 |

注:NGAL为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白,AKI为急性肾损伤,COPD为慢性阻塞性肺疾病,ALI为急性肺损伤

3.1 NGAL 与肾损伤: NGAL 被发现以来,其在 AKI 中的作用是最受关注的研究方向。在临床试验方面,朱丽丽和师东武^[33]通过动态测量 56 例无基础肾脏疾病脓毒症患者的血肌酐 (serum creatinine, SCr) 和 NGAL 后发现,与 SCr 相比,NGAL 能够提前 6 h 预测脓症患者 AKI 的发生。在基础实验方面,Zou 等^[34]在肾缺血损伤小鼠中发现,NGAL 是缺血性 AKI 的一种极为敏感的标志物,其水平在尿液中升高可以先于 SCr 和 β -微球蛋白。NGAL 在尿液中的水平与肾脏缺血的严重程度及持续时间有关^[35]。在各种原因导致的 AKI 中,如缺血再灌注、肾毒性药物、脓毒症等,NGAL 均被认为是一种可靠的用于预测和诊断 AKI 的新型生物标志物^[36],其临床价值曾经被认为等同于肌钙蛋白诊断心肌梗死的特异程度^[37]。AKI 一旦发生,NGAL 在血浆中 2 h 即可被检测到,在 6 h 达到峰值,随后逐渐下降^[38]。

目前认为,当 AKI 发生时,NGAL 的主要来源为中性粒细胞和肾小管上皮的分泌,尤其是在损伤再修复的肾小管上皮中,NGAL 的表达量显著升高^[39]。Nga 等^[40]通过对 168 例急诊入院的脓症患者不同时间段尿 NGAL 及肌酐进行分析后发现,脓毒症患者的尿 NGAL 水平及尿 NGAL/尿肌酐比值均升高,且在发生 AKI 时升高更为显著;入院 24 h 内尿 NGAL、入院后 24~48 h 尿 NGAL 及入院 24 h 内尿 NGAL、入院后 24~48 h 尿 NGAL/尿肌酐比值对 AKI 均具有良好的预测价值[受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operator characteristic curve, AUC) 分别为 0.73、0.70、0.77、0.84],且入院后 24~48 h 尿 NGAL 和尿 NGAL/尿肌酐比值对患者死亡风险的预测价值显著 (AUC 分别为 0.70、0.81);该研究者还发现,尿 NGAL 的表达呈现双峰模式,第一峰值优先于 AKI 出现,并在 AKI 诊断后出现第二峰值,与 Mårtensson 等^[41]的研究结果一致,且该研究者将其归因于肾小管中贮存的中性粒细胞释放与肾小管自身分泌的差异,但是缺乏确切的证据。NGAL 可被肾小球滤过,并能在近端小管被重吸收,因此血液中的 NGAL 可来自中性粒细胞、肝、肺等非肾组织,同时肾小管自身也会分泌 NGAL,这些都是阻碍 NGAL 成为肾小管损伤特异性生物标志物的影响因素。因此,甄别 NGAL 的具体来源可能是未来研究方向之一。总之,血液或尿液中 NGAL 的检测都极为敏感,同时又显著早于 SCr、 β -微球蛋白及尿量的变化,因此 NGAL 在 AKI 的预测和诊断中仍具有一定临床价值。

3.2 NGAL 与肝损伤: 在脓毒症导致的多器官功能衰竭中,肝脏损伤的发病机制相对复杂,同时缺乏早期的识别手段及精准治疗方案。脓毒症相关肝损伤的发病机制可能涉及肝脏微循环障碍、菌群移位、炎症反应、氧化应激、细胞死亡等多个方面^[42-43]。而 NGAL 在上述病理生理进程中都发挥了一定作用。

在感染及炎症导致上皮细胞损伤的过程中,NGAL 水平是上升的。NGAL 可通过阻碍细菌对铁的摄取,减少细菌生长和繁殖,达到抗菌目的^[19]。NGAL 通过调节铁死亡的机制,与多种疾病进程相关。铁死亡是以脂质过氧化为特征的铁

依赖性的非细胞凋亡的死亡形式,其在肝功能损伤中的作用也受到关注。

Jiang 等^[44]研究发现,NGAL 的缺乏加剧了脓毒症小鼠的氧化应激反应,NGAL 可以通过减弱前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 依赖性铁死亡,从而对脓毒症小鼠起到肝脏保护作用。Deng 等^[45]研究显示,阻断 Maf bZIP 转录因子 G (MafbZIP transcription factor G, MafG)-LCN2 轴可以诱导铁过载介导的肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 脂质过氧化,说明 NGAL 能够抑制 HSC 细胞铁死亡,从而促进肝损伤和肝纤维化。在临床研究方面,Xu 等^[46]分析了 360 例受试者血清 NGAL 水平后发现,非酒精性脂肪肝病者血清 NGAL 水平升高,且与脂肪变性、小叶内炎症、半定量纤维化评分及非酒精性脂肪性肝病活动度评分具有相关性;同时,NGAL 诊断非酒精性脂肪肝炎及脂肪变性的特异度、敏感度均较高。由此推断,NGAL 在脓毒症相关肝损伤中也有一定的临床价值。尽管这些研究显示 NGAL 在肝损伤中呈现效应不同的生物学作用,但可以认为,NGAL 在脓毒症相关肝损伤中扮演一定的角色,其具体作用机制,以及对疾病的预测和治疗评估价值仍值得进一步探索。

3.3 NGAL 与肺损伤: 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 主要涉及炎症反应、细胞凋亡、自噬、焦亡导致的血管内皮损伤,以及发病初期肺泡上皮细胞过度自噬导致的肺泡上皮细胞损伤^[47],其特征主要表现为中性粒细胞浸润、上皮损伤和肺泡通透性改变^[48-49]。尽管目前针对 NGAL 在 AKI 中的确切作用尚不完全清楚,但 NGAL 作为一种从活化中性粒细胞中分离出的蛋白成分,其在炎症反应中的作用及对细菌的抑制作用已经得到了广泛的验证。An 等^[48]在针对脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 ALI 小鼠模型研究中证实,肺泡巨噬细胞可通过 NGAL 介导的铁过载导致 ALI 中炎症、氧化应激和吞噬作用的发生,同时 NGAL 可能通过引导炎症细胞趋化作用来募集中性粒细胞和巨噬细胞;同时该研究还表明,NGAL 的表达量可以在炎症大规模发生时显著上升,具有募集炎症细胞的能力。因此,NGAL 可能为炎症、氧化应激及由此导致的 ALI 提供预测价值。Wang 等^[50]的研究也证实,NGAL 可以通过铁死亡途径减少急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 小鼠肺部炎症和氧化应激的发生。因此,NGAL 在脓毒症导致 ALI 中的机制尚不明确,生物学效应仍需要进一步探索。目前可以认为 NGAL 参与脓毒症相关 ALI 的发生,其对 ALI 的预测价值甚至是治疗价值,也仍在探索中。尽管如此,这并不妨碍 NGAL 在临床中的价值。Son 等^[51]研究发现,基线血清 NGAL 水平 ($>240 \mu\text{g/L}$) 与 ARDS 患者的重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 病死率呈显著相关性,而且对死亡风险也显示出一定的预测能力,并有可能成为一种评估呼吸机需求的生物标志物。

3.4 NGAL 与心脏损伤: 有研究者指出,血清 NGAL 水平是心力衰竭患者不良临床结局强有力的独立预测指标,可用于

风险分层和治疗决策的制定^[52]。

一项关于铁死亡和小鼠心肌损伤的研究显示,脓毒症组小鼠血清 NGAL 蛋白表达升高,而铁死亡抑制剂组小鼠血清 NGAL 蛋白表达下降;对比两组小鼠心功能发现,使用铁死亡抑制剂能够使脓毒症小鼠左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及左室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)均上升,提示 NGAL 参与铁死亡导致的脓毒症相关心肌损伤^[53]。Huang 等^[54]研究显示,敲低 Ngal 相关基因在 RNA 层面的表达水平,能够通过减少铁过载抑制铁死亡,从而减轻脓毒症小鼠心功能障碍,然而,NGAL 在心肌损伤中的具体作用机制还有待进一步研究证实。Ziv-Baran 等^[55]研究发现,在 273 例初次接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者中,高血清 NGAL 水平患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的风险显著增加,且高 NGAL 水平是此类患者发生 MACE 的独立相关因素;同时,NGAL 识别 MACE 的能力显著优于 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肌钙蛋白、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, PLR)等炎症标志物。此外, Liu 等^[56]研究发现,NGAL 过表达可以增加巨噬细胞中基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达,表明 NGAL 可能通过调节 MMP-9 介导心肌梗死后的心肌损伤。由此可以推断,NGAL 在脓毒症相关心肌损伤早期诊断及预后评估中可能具有一定的研究价值,但其在脓毒症相关心肌病中的作用机制仍需进一步探索。

4 总结和展望

综上所述,脓毒症作为多器官功能衰竭的一个重要因素,其作用机制主要涉及炎症、代谢、免疫、循环灌注等多个方面。NGAL 在中性粒细胞及肾脏、心脏、肝脏、肺脏中都有表达,并且参与免疫炎症、细胞凋亡、铁的运输、细胞迁移分化等多个环节,在器官功能损伤中的作用显著。尽管目前对于 NGAL 的研究仍处于实验探索阶段,其具体作用机制尚不明确,但现有研究表明 NGAL 在细胞中铁的运输及相关细胞铁死亡中的作用显著。同时,NGAL 活化表达后,在细胞趋化中也发挥了一定作用。因此,NGAL 作为一种新型生物标志物,有望在器官功能损伤的预测及治疗靶点的筛选中成为新的选择,为脓毒症导致的器官功能衰竭提供新的研究方向。尽管如此,NGAL 在临床上的作用仍有可能受到诸多因素的影响,例如:NGAL 作为单一生物标志物不能充分满足脓毒症多器官功能损伤的诊断及预后判断;NGAL 在疾病不同时段存在动态变化,需持续监测;如何判断 NGAL 的具体组织来源等。同时,目前仍然缺少 NGAL 与脓毒症器官功能损伤相关的大样本、多中心、随机对照试验的证据支持,可作为未来研究的方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 417–427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7.
- [3] Lee SA, Cozzi M, Bush EL, et al. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(6): 846–856. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.028.
- [4] Chen JJ, Lee TH, Lee CC, et al. Using lipocalin as a prognostic biomarker in acute kidney injury[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21(5): 455–464. DOI: 10.1080/14737159.2021.1917384.
- [5] Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 555–564. DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.019.
- [6] 殷若哲, 李龙飞, 李诗瑶, 等. PCT、MMP-9、Presepsin、NGAL 在急诊脓毒症继发多器官功能障碍综合征患者中的表达[J]. *中华保健医学杂志*, 2025, 27(5): 871–875. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2025.05.029.
- [7] Schröder SK, Gasterich N, Weiskirchen S, et al. Lipocalin 2 receptors: facts, fictions, and myths[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1229885. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1229885.
- [8] Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: an emerging player in iron homeostasis and inflammation[J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 103–130. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064559.
- [9] Flower DR. The lipocalin protein family: a role in cell regulation[J]. *FEBS Lett*, 1994, 354(1): 7–11. DOI: 10.1016/0014-5793(94)01078-1.
- [10] Xia ZR, Su XM, Xie LS, et al. Lipocalin 2: a double-edged sword in cellular ferroptosis[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2026, 42(1): 48. DOI: 10.1007/s10565-026-10145-8.
- [11] Goetz DH, Willie ST, Armen RS, et al. Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin[J]. *Biochemistry*, 2000, 39(8): 1935–1941. DOI: 10.1021/bi992215v.
- [12] Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1482(1–2): 272–283. DOI: 10.1016/S0167-4838(00)00152-7.
- [13] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv 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.
- [14] Jaberi SA, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: structure, function, distribution and role in metabolic disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112002. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112002.
- [15] Nasioudis D, Witkin SS. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2015, 204(4): 471–479. DOI: 10.1007/s00430-015-0394-1.
- [16] Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury: pathophysiological basis and clinical performance[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3): 554–572. DOI: 10.1111/apha.12764.
- [17] 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 Cardiol*, 2018, 115: 32–38. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.12.011.
- [18] Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10470. DOI: 10.3390/ijms241310470.
- [19] Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron[J]. *Nature*, 2004, 432(7019): 917–921. DOI: 10.1038/nature03104.
- [20] Clifton MC, Rupert PB, Hoette TM, et al. Parsing the functional specificity of siderocalin/lipocalin 2/NGAL for siderophores and

- related small-molecule ligands[J]. *J Struct Biol X*, 2019, 2: 100008. DOI: 10.1016/j.yjsbx.2019.100008.
- [21] 车春红, 宋国贞. NGAL 与肾脏疾病相关性的研究进展[J]. *生命科学*, 2019, 31(1): 99-105. DOI: 10.13376/j.cbls/2019015.
- [22] Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(9): 909-923. DOI: 10.1042/CS20171592.
- [23] Zhang ZX, Peng J, Ding WW. Lipocalin-2 and intestinal diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(46): 4864-4879. DOI: 10.3748/wjg.v30.i46.4864.
- [24] CANONIC Investigators, EASL CLIF Consortium. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 57-65. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.002.
- [25] Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury: a systematic review[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 536: 135-141. DOI: 10.1016/j.cca.2022.08.029.
- [26] Xiao R, Chen RC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential novel biomarker for ventilator-associated lung injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3535-3540. DOI: 10.3892/mmr.2017.6442.
- [27] Ferreira AC, Dá Mesquita S, Sousa JC, et al. From the periphery to the brain: lipocalin-2, a friend or foe?[J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 131: 120-136. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.06.005.
- [28] Metallinou D, Lykeridou K, Karampas G, et al. Postpartum human breast milk levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/NGAL complex in normal and pregnancies complicated with insulin-dependent gestational diabetes mellitus. A prospective pilot case-control study[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(4): 461-467. DOI: 10.1080/01443615.2019.1628191.
- [29] Bao YX, Yan ZL, Shi NM, et al. LCN2: versatile players in breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116091. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116091.
- [30] Kilani B, Stark K. NGAL: a new link between thrombosis and hemostasis[J]. *Blood*, 2025, 145(9): 905-906. DOI: 10.1182/blood.2024027586.
- [31] Gumpper K, Dangel AW, Pita-Grisanti V, et al. Lipocalin-2 expression and function in pancreatic diseases[J]. *Pancreatology*, 2020, 20(3): 419-424. DOI: 10.1016/j.pan.2020.01.002.
- [32] Wu GY, Li HT, Zhou M, et al. Mechanism and clinical evidence of lipocalin-2 and adipocyte fatty acid-binding protein linking obesity and atherosclerosis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(6): 447-456. DOI: 10.1002/dmrr.2493.
- [33] 朱丽丽, 师东武. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及白细胞介素-18 在脓毒症所致急性肾损伤中的早期诊断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(8): 718-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.010.
- [34] Zou CC, Wang CT, Lu L. Advances in the study of subclinical AKI biomarkers[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 960059. DOI: 10.3389/fphys.2022.960059.
- [35] Au V, Feit J, Barasch J, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) distinguishes sustained from transient acute kidney injury after general surgery[J]. *Kidney Int Rep*, 2016, 1(1): 3-9. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.04.003.
- [36] Xin Y, Liu YQ, Liu LQ, et al. Dynamic changes in the real-time glomerular filtration rate and kidney injury markers in different acute kidney injury models[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 857. DOI: 10.1186/s12967-024-05667-w.
- [37] Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(4): 419-428. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x.
- [38] Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when?[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 438: 350-357. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
- [39] Gavrić A, Kališnik JM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adults[J]. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2016, 13(1): 31-38. DOI: 10.5114/kitp.2016.58962.
- [40] Nga HS, Medeiros P, Menezes P, et al. Sepsis and AKI in clinical emergency room patients: the role of urinary NGAL[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 413751. DOI: 10.1155/2015/413751.
- [41] Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(8): 1333-1340. DOI: 10.1007/s00134-010-1887-4.
- [42] Sun J, Zhang JX, Wang XF, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 614. DOI: 10.1186/s13054-020-03327-1.
- [43] Wang D, Wang X, Mu JS, et al. Prognostic indicators and outcome in patients with acute liver failure, sepsis and with and without shock: a retrospective cohort study[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2438833. DOI: 10.1080/07853890.2024.2438833.
- [44] Jiang Y, Jiang ZT, Zhao G, et al. LCN2 depletion aggravates sepsis-induced liver injury by regulating PTGS2-dependent ferroptosis[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(14): 2770-2780. DOI: 10.7150/ijms.98246.
- [45] Deng YL, Lu LQ, Zhu DD, et al. MafG/MYH9-LCN2 axis promotes liver fibrosis through inhibiting ferroptosis of hepatic stellate cells[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(9): 1127-1139. DOI: 10.1038/s41418-024-01322-5.
- [46] Xu G, Wang YM, Ying MM, et al. Serum lipocalin-2 is a potential biomarker for the clinical diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(2): 329-345. DOI: 10.3350/cmh.2020.0261.
- [47] 张宇, 卢笑晖, 连新宝. 脓毒症急性肺损伤的发生机制及治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(11): 1159-1164. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.11.16.
- [48] An HS, Yoo JW, Jeong JH, et al. Lipocalin-2 promotes acute lung inflammation and oxidative stress by enhancing macrophage iron accumulation[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1163-1177. DOI: 10.7150/ijbs.79915.
- [49] Long ME, Mallampalli RK, Horowitz JC. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(10): 747-769. DOI: 10.1042/CS20210879.
- [50] Wang XD, Zhang CH, Zou N, et al. Lipocalin-2 silencing suppresses inflammation and oxidative stress of acute respiratory distress syndrome by ferroptosis via inhibition of MAPK/ERK pathway in neonatal mice[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 508-520. DOI: 10.1080/21655979.2021.2009970.
- [51] Son E, Cho WH, Jang JH, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a prognostic biomarker of severe acute respiratory distress syndrome[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7909. DOI: 10.1038/s41598-022-12117-4.
- [52] Kumar A, Chidambaram V, Geetha HS, et al. Renal biomarkers in heart failure: systematic review and Meta-analysis[J]. *JACC Adv*, 2024, 3(2): 100765. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100765.
- [53] 黄毓慧, 张共鹏, 梁欢, 等. 抑制铁死亡可减轻脓毒症小鼠的心肌损伤: 脂钙蛋白-2 的作用[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(2): 256-262. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2022.02.13.
- [54] Huang YH, Li L, Li YP, et al. Knockdown of lncRNA Lcn2-204 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulation of iron overload and ferroptosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 192: 79-93. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2024.05.007.
- [55] Ziv-Baran T, Frydman S, Khoury S, et al. Predictive value of elevated neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels for assessment of in-hospital adverse outcomes among myocardial infarction patients[J]. *Coron Artery Dis*, 2023, 34(6): 389-394. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001261.
- [56] Liu Y, Shao YH, Zhang JM, et al. Macrophage CARD9 mediates cardiac injury following myocardial infarction through regulation of lipocalin 2 expression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 394. DOI: 10.1038/s41392-023-01635-w.

(收稿日期: 2025-07-23)

(本文编辑: 孙茜)