

心衰新标记物——半乳糖凝集素 3

朱雪峰 赵翠萍

【摘要】 半乳糖凝集素 3 与心力衰竭有密切关系,它有助于早期识别及诊断无症状的左心室功能障碍,有利于早期治疗,它对心力衰竭预后的预测价值较 B-型利钠肽更高。干预半乳糖凝集素 3 的表达可能是治疗心力衰竭的一种新途径。

【关键词】 半乳糖凝集素 3;心力衰竭;标记物;重构;预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.03.014

半乳糖凝集素(galectins)属于动物凝集素家族,它含有一段长约 135 个氨基酸的糖类识别区(carbohydrate recognition domains,CRD),对 β -半乳糖苷具有特殊亲和力。哺乳动物体内发现了 15 种半乳糖凝集素,它们在炎症、免疫力及癌症中起重要作用。Galectins-3 在心力衰竭的病理生理过程中也起重要作用,它能够趋化巨噬细胞游走,促进纤维细胞增生,诱导心肌纤维化,从而导致心室重构。

1 结构和分布

Galectins-3 在人类基因组中由单个基因 LGALS3 编码,位于 14 号染色体,q21-q22,总长约 17 kb,包含 5 个内含子和 6 个外显子^[1]。产物蛋白含 251 个氨基酸残基,相对分子质量为 30 000,广泛分布于肿瘤细胞、上皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞及其他炎性细胞^[2]。半乳糖凝集素-3 在肾脏、心脏、大脑、肝脏、胰腺中也有少量表达^[3]。在病理生理条件下,半乳糖凝集素-3 表达水平会大幅升高,左室功能障碍和心衰的动物模型的半乳糖凝集素-3 表达明显增高^[4,5]。

和其他 galectins 一样,galectin-3 因为缺乏对典型囊泡介导细胞外分泌的信号肽,所以它主要存在于细胞质,偶尔也存在于细胞核和线粒体,或通过非经典途径分泌到细胞膜表面。当分泌到细胞膜表面时,galectin-3 作用于细胞表面受体和跨膜糖蛋白而引起不同的细胞功能的信号通路。

2 Galectin-3 在纤维化过程中作用

2.1 心肌细胞

在正常鼠类及人类心肌中,galectin-3 表达通常

很低,然而随着病情发展,galectin-3 水平迅速升高^[6]。对行冠状动脉旁路移植术(CABG)并且伴有心肌肥大的患者进行心肌活检发现,galectin-3 mRNA 的表达明显增加^[5]。另一项研究中,他们通过对后期发展为心肌纤维化及心衰的小鼠心肌病理检测发现,galectin-3 水平明显升高,在 48 个可以预测心衰不良结果的基因中,galectin-3 基因是最强的一种^[7],其表达在失代偿心衰组比代偿组高 5 倍以上。虽然 galectin-3 在心肌的确切作用靶点还不清楚,但是通过对鼠肥大心肌细胞进行免疫组织化学和共聚焦显微镜分析发现,galectin-3 结合位点主要位于心肌基质、纤维母细胞和巨噬细胞,而其他 47 个基因大多是编码细胞外基质蛋白,如前胶原蛋白、波形蛋白和键糖蛋白^[8]。

2.2 巨噬细胞

Galectin-3 一般位于巨噬细胞的吞噬体及吞噬颗粒中。在肥厚型心肌病和急性心肌炎中,galectin-3 在巨噬细胞中随其分泌物一起被发现^[5]。galectin-3 依赖刺激效应促进巨噬细胞迁移。在体外研究发现,通过外源重组 galectin-3 能显著增加巨噬细胞迁移,而这一效应则可以被血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的降解产物:N-乙酰-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸(Ac-SDKP)所抑制。Ac-SDKP 可以阻止大鼠骨髓细胞向巨噬细胞转化,并能减慢心室纤维化及左室组织 galectin-3 表达^[8]。在鼠的肾纤维化模型中,Henderson 等^[9]也同样发现有丰富的 galectin-3 存在于巨噬细胞核和细胞质中。

2.3 成纤维细胞

在鼠肝纤维化模型中,galectin-3 和增生的成纤维细胞一同被发现^[10]。对正常大鼠心脏成纤维细胞添加外源重组 galectin-3 后,纤维母细胞会明显

增生,而后者导致胶原蛋白的大量产生^[5]。在肥厚型心肌病中,galectin-3 的结合位点主要位于增生的成纤维细胞细胞核周围,而静止细胞只在细胞质周围存在极少量结合位点^[5]。当组织发生损伤时,galectin-3 分泌到细胞外间隙,激活细胞周期蛋白 D1,引起细胞骨架蛋白(α -SMA)和细胞外 1 型胶原 α -1 链(COL1A1)的增生进而激活静止的成纤维细胞,导致心肌纤维化^[11]。galectin-3 不仅能影响很多小型元件的合成(如 I 型胶原蛋白)还能通过组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)和基质金属蛋白酶(MMPs)来减少细胞外基质成分降解,进一步引起纤维化。

2.4 纤维化

心肌纤维化和瘢痕组织形成是心肌对损伤的不能适应的表现,成纤维细胞和纤维母细胞及巨噬细胞在组织瘢痕形成过程中起关键作用^[12],galectin-3 在人类纤维化组织中表达水平明显升高^[13],galectin-3 mRNA 表达水平和纤维化程度相关。同样在动物肝脏、肾脏和心脏纤维化模型中也发现 galectin-3 水平明显升高。Henderson 等^[12]发现 galectin-3 表达水平随纤维化程度而变化,逆转纤维化后其水平明显降低,推断降低 galectin-3 水平可能控制纤维化的进展。Liu 等^[8]甚至发现灌注 galectin-3 导致的心肌纤维化可以通过 Ac-SDKP 来逆转。

3 Galectin-3 与心衰

在高血压 Ren-2 小鼠模型实验中发现,与代偿的左室高电压心肌相比,失代偿心肌中 galectin-3 明显升高,说明 galectin-3 可能参与心衰开始阶段^[5,14]。给予野生大鼠心包腔内注射 galectin-3 时能导致大量心肌纤维化。心包腔内注射血管紧张素 II 导致的心室重构动物模型中,galectin-3 水平明显升高^[6]。将 Ac-SDKP 和 galectin-3 一起注入心包腔内,不仅能阻止心肌纤维化和炎症,还能改善心功能^[8]。以上研究都说明 galectin-3 在心室重构中发挥重要作用,减少 galectin-3 水平能有效逆转心室重构。

4 Galectin-3 可以作为心衰诊治的新指标

以往对心衰治疗主要是减轻症状,随着对心室重构的认识,减缓或逆转心室重构已经变成干预心衰的重要治疗目标。血清中 B 型利钠肽(BNP)及 N 末端-B 型利钠肽原(NT-proBNP)是现在临床最常用于检测心衰的指标,其水平和心衰程度呈正

比。然而,BNP 和 NT-proBNP 水平变化很大且与心脏疾病发展过程无关。通过对 240 例慢性稳定性心衰患者 3、4 年的随访发现,galectin-3 水平对心衰的预后具有重要预测价值^[15]。对 895 例心衰患者的研究发现,galectin-3 水平与心衰严重程度有密切关系并能预测长期预后,但是 BNP 对预后作用不大^[16]。有学者对 599 例呼吸困难入院的急诊患者进行研究,发现其中诊断为急性心衰的 209 例患者血浆中 galectin-3 水平高于非心衰患者。对于 60 d 病死率的预测 galectin-3 的 ROC 曲线下面积(0.74)大于 BNP(0.67)^[17]。Milting 等^[18]对 55 例需要机械循环支持(MCS)的终末期心衰患者与 40 例健康者进行了比较,结果心力衰竭组 galectin-3 血浆水平高于健康对照组,MCS 后死亡者血浆中 galectin-3 的水平明显高于存活者,且发现心肌的重构指标如组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、腱蛋白和 galectin-3 在 30 d 的 MCS 后无明显下降,而容量依赖指标如 BNP 则下降明显,这提示 galectin-3 与心衰的关系是非容量依赖性的。

Lin 等^[19]监测 106 例慢性心衰患者 galectin-3 的水平和心脏细胞外基质(ECM),发现在校正年龄、性别、吸烟、NYHA 心功能分级后,galectin-3 与心脏细胞外基质仍有明显的相关性,从而证明 galectin-3 与细胞外基质有明显关系。Grandin 等^[20]对 100 例急性冠脉综合征的研究发现,缺血性心肌病导致心衰的患者与正常人比较 galectin-3 水平明显升高,且与心衰程度成正相关。因此,galectin-3 可能是预测心衰预后重要指标。Hoetal 等^[21]对 3353 名社会人群 11.2 年随访研究发现,galectin-3 水平高低能预测出患者心衰事件发生,且与以后发生心衰的风险分级有密切关系。在一般人群中随机对 7989 名正常健康人群 10 年内随访发现,galectin-3 能预测所有原因引起死亡^[22]。

5 临床应用及预后指导

在心衰患者中常规检查 galectin-3 可能具有重要意义,DEAL-HF 实验对 232 例患者 6.5 年随访中发现:galectin-3 和 NT-proBNP 共同升高组死亡率为 56.1%,单独 galectin-3 升高组死亡率 42.6%,单独 NT-proBNP 升高组死亡率 34.7%,表明两指标同时检测对高风险患者终末期更具有预测意义^[23]。大多数生物标记物如肌钙蛋白、C 反应蛋白和 BNP 是由于细胞损伤而释放入血,是细胞损伤结果,而不是细胞损伤原因,故这类标记物又叫旁观

者标记物。Galectin-3 在心室重构过程中起重要作用,通过阻止它的产生能延缓甚至能逆转心室重构,因此 galectin-3 被称为靶标记物,类似于病毒载量、低密度脂蛋白、葡萄糖。因此, Galectin-3 水平更能反映心衰的严重程度且更能预测长期预后。

参 考 文 献

- [1] Dumic J, Dabelic S, Flgel M, et al. Galectins: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(4): 616-635.
- [2] Fukumori T, Kanayama H O, Raz A, et al. The role of galectin-3 in cancer drug resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2007, 10(3): 101-108.
- [3] Kim H, Lee J, Hyun JW, et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues[J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(7): 655-662.
- [4] Thandavarayan RA, Watanabe K, Ma M, et al. 14-3-3 protein regulates Ask1 signaling and protects against diabetic cardiomyopathy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(9): 1797-1806.
- [5] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110(4): 3121-3128.
- [6] Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage[J]. *Am J Physiol*, 2008, 294(3): H1226-H1232.
- [7] Schroen B, Heymans S, Sharma U, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2004, 95(5): 515-522.
- [8] Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, et al. N-acetyl-seryl-aspartyllysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(2): H404-H412.
- [9] Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(2): 288-298.
- [10] Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(13): 5060-5065.
- [11] de Filippi CR, Felker GM. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling and progression[J]. *US Cardiology*, 2010, 7(1): 67-70.
- [12] Duffield JS, Forbes SJ, Constantinou CM, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(1): 56-65.
- [13] de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ, et al. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2010, 7(1): 1-8.
- [14] Schroen B, Heymans S, Sharma U, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2004, 95(5): 515-522.
- [15] Lok D, van der Meer P, de La Porte PB, et al. Galectin-3, a novel marker of macrophage activity, predicts outcome in patients with stable chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(Suppl A): 98A[Abstract].
- [16] Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(1): 72-78.
- [17] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(6): 1217-1224.
- [18] Miling H, Ellinghaus P, Seewald M, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(6): 589-596.
- [19] Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 409(1-2): 96-99.
- [20] Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1): 267-273.
- [21] Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(14): 1249-1256.
- [22] de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population[J]. *J Intern Med*, 2011, 272(1): 55-64.
- [23] Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study[J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(5): 323-328.

(收稿:2012-12-10 修回:2012-12-31)

(本文编辑:丁媛媛)