

半乳糖凝集素-3 在心力衰竭中的研究进展

张文斌 唐其柱 李 金 向仕钊 马振国

【摘要】 研究表明,半乳糖凝集素-3 在心肌纤维化过程中发挥重要作用,与心力衰竭的发生、发展密切相关。该文就半乳糖凝集素-3 在心力衰竭中的研究进行总结,为心力衰竭的诊治提供新的思路。

【关键词】 半乳糖凝集素-3;心力衰竭;标志物
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.007

心力衰竭(心衰)是高血压、心肌缺血、心脏瓣膜病等引起的心脏结构及功能改变,最终可导致全身血液灌注不足^[1]。有数据表明,心衰患者的远期生存率分别为男性 25%和女性 38%^[2]。B 型利钠肽(BNP)和 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)是心衰诊断中应用较为广泛的生物标志物,然而寻找其他更可靠的生物标志物对于心衰的诊治及预后评估仍有重要意义。半乳糖凝集素(galectin)-3 是一种可溶性 β -半乳糖苷结合蛋白,能激活巨噬细胞,并参与心肌纤维化及心室重构。研究证实,galectin-3 可作为一种新的心衰标志物^[3]。

1 galectin-3 概述

1.1 galectin-3 的结构

galectin 广泛分布于哺乳动物体内,其结构中含有对 β 半乳糖苷具有特殊亲和力的结构域,在细胞免疫等病理生理过程中发挥重要作用。目前已发现的 galectin 有 15 种,根据其糖识别域(carbohydrate-recognition domain, CRD)可分为 3 组^[4]。其中,galectin-3 较为特殊,它除了具有 CRD 外,还包含 1 个由富含脯氨酸和甘氨酸的 N-末端结构域构成的低聚物,能与多种细胞外基质结合^[5]。

1.2 galectin-3 的功能

galectin-3 广泛表达于多种组织与细胞,参与细胞生长、分化、细胞周期、信号转导、细胞凋亡以及血管生成等过程^[6]。此外,galectin-3 在肿瘤的发生、发展及转移中也发挥重要的作用,与肝纤维化、肾纤维化、肺纤维化等亦密切相关^[7-8]。

galectin-3 广泛存在于细胞质和细胞核中,还可通过非经典途径分泌到细胞膜表面^[9]。galectin-3 的功能因其所在部位不同而有所差异。细胞核内的 galectin-3 能够通过直接作用于转录因子或核前信使 RNA(mRNA)调节基因表达,影响细胞生长、迁移、凋亡等;胞浆内的 galectin-3 可通过与蛋白质的相互作用调节多条信号转导通路,并具有抗凋亡活性^[5];当分泌到细胞膜表面时,galectin-3 可作用于细胞表面受体和跨膜糖蛋白激活细胞功能信号通路^[9]。在健康人或动物模型中,血清 galectin-3 水平很低,在病理状态下,血清 galectin-3 水平大幅升高。外源性 galectin-3 可影响包括免疫细胞在内的多种细胞的生长。galectin-3 可诱导 T 淋巴细胞、外周血单核细胞和中性粒细胞凋亡^[10],抑制人嗜酸性粒细胞产生白细胞介素(IL)-5,还可促进中性粒细胞与层黏连蛋白或内皮细胞的黏附。

2 基础研究

当心脏收缩或舒张功能障碍时,心肌细胞在形态和结构上均发生适应性改变,如心肌细胞肥大、胶原沉积加重、细胞功能障碍等,同时相关信号通路的调节使心肌受损处的成纤维细胞和肌成纤维细胞活化,最终导致心肌发生纤维化重构,并引起左室功能障碍^[11],进而导致心衰的发生、发展。galectin-3 作为一种炎症因子,与心脏成纤维细胞增殖、胶原沉积以及左室功能障碍有关已得到证实^[12]。

2.1 galectin-3 与心肌重构

galectin-3 由活化的巨噬细胞分泌,参与调控炎症、肿瘤生长和心肌纤维化等过程^[13]。在血管紧张素 II (Ang II)诱导的大鼠心衰模型中发现,大鼠血清 galectin-3 水平明显升高;也发现在各种病因导

致的急、慢性心衰患者血浆中 galectin-3 显著升高^[14]。研究证实,向健康大鼠的心包注入 galectin-3 可诱导大鼠心肌重构及心功能障碍;而已发生心肌纤维化和心衰的大鼠血清 galectin-3 水平较对照组也有大幅升高^[15]。多项研究证实,galectin-3 参与了心肌成纤维细胞增殖、胶原沉积以及心脏泵血功能紊乱,并可能降低左室射血分数和早期左心室收缩期心房收缩相,因此,阻断 galectin-3 可能有助于降低心衰发病率及死亡率。

2.2 galectin-3 抑制剂

N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸(N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline, AcSDKP)是一种具有生理调控活性的肽类因子,对心肌梗死、心衰后炎症和胶原沉积有阻断、逆转作用。Liu 等^[16]向 4 组大鼠心包分别注射生理盐水、AcSDKP、galectin-3、galectin-3 + AcSDKP。用药 4 周后发现,galectin-3 能引起心肌炎症、纤维化和功能障碍,AcSDKP 可能通过影响转化生长因子- β (TGF- β)/Smad3 信号通路阻断 galectin-3 引起的炎症、心肌重构及功能障碍。

3 临床研究

galectin-3 可参与心肌成纤维细胞生长、活化及相关信号通路转导,有望成为新的心衰标志物。

3.1 galectin-3 可作为新的心衰标志物

Chen 等^[17]对 62 例慢性心衰患者的研究发现,中、晚期心衰患者的血清 galectin-3 水平明显高于早期心衰患者;血清 galectin-3 水平与患者的左房内径和左室舒张末期内径呈正相关,与左室射血分数呈负相关,与血清 NT-proBNP 水平呈正相关;血清 galectin-3 > 7.52 ng/mL 的受试者工作特征曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.798,对慢性心衰的敏感性为 62.9%,特异性为 90%;而血清 NT-proBNP > 1.143 ng/mL 的 AUC 为 0.901,对慢性心衰的敏感性为 92.8%,特异性为 85%。这表明 galectin-3 可能参与了慢性心衰患者的左室重构,且随着病情进展,其血清水平逐渐升高,它预测慢性心衰的特异性高于 NT-proBNP,但敏感性较低。

Milting 等^[18]对 55 例需机械循环支持(mechanical circulatory support, MCS)的终末期心衰患者血清 galectin-3、BNP 水平的研究发现,经 30 d MCS 后,患者的血清 galectin-3 水平无明显下降,而 BNP 水平明显降低,这证实 galectin-3 与心衰的关系是非容量性的。

Lin^[19]等研究发现,在调整年龄、性别及纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级后,galectin-3 与细胞外基质的相关标志物 I 型和 III 型前胶原氨基端、基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 等有明显的相关性,证明细胞外基质与巨噬细胞的活化有关,可导致心肌细胞纤维化,进而引起心肌重构、心衰。

3.2 galectin-3 与心衰短期预后

van Kimmenade 等^[20]对因急性呼吸困难就诊的患者分别采用 galectin-3 和 BNP 进行短期预后的预测,结果用 galectin-3 作为预测依据的 599 例患者中有 209 例确诊为急性心衰,NT-proBNP (AUC 为 0.94)优于 galectin-3 (AUC 为 0.72),心衰组 galectin-3 水平(9.2 ng/mL)高于非心衰组(6.9 ng/mL);在 60 d 死亡率预测方面,galectin-3 (AUC 为 0.74)优于 NT-proBNP (AUC 为 0.67);多因素 Logistic 回归分析显示,galectin-3 是 60 d 死亡率的最佳独立预测因素。生存分析也表明,同时监测 galectin-3 与 NT-proBNP 比单独监测某一项能更好地预测死亡率。galectin-3 是比 NT-proBNP 更好的心衰预后预测因子。秦月等^[21]收集了 161 例确诊为冠心病患者的临床资料,随访 1 年后发现,患者的血清 galectin-3 水平与不良预后呈正相关;可将 galectin-3 作为冠心病患者 1 年内发生主要不良心血管事件(MACE)的独立预测因子。

3.3 galectin-3 与心衰长期预后

de Boer 等^[22]对 7 968 例老年受试者进行为期 10 年的随访,结果证实 galectin-3 与心血管疾病的危险因素密切相关。血清 galectin-3 水平最高组(中位数为 15.6 ng/mL)的 10 年生存率比血清 galectin-3 水平最低组(中位数为 7.7 ng/mL)低 15%。Shah 等^[23]评估了 115 例伴有呼吸困难的哮喘的心衰患者,发现 galectin-3 > 15 ng/mL 的患者的 4 年死亡率为 63%,而 galectin-3 < 11 ng/mL 的患者的 4 年死亡率为 37%。因此推测,患者的 galectin-3 水平越高,其死亡风险越高。Lok 等^[24]发现,galectin-3 是预测中、重度充血性心衰患者死亡率的独立因素。该研究组随访了 232 例 NYHA 心功能分级 III 或 IV 级的患者,在 6.5 年的随访期间,98 例患者死亡。在校正年龄、性别等因素后,galectin-3 的 AUC 为 0.612,NT-proBNP 的 AUC 为 0.611,galectin-3、NT-proBNP 两项指标均升高组的死亡率高于 galectin-3 升高组和 NT-proBNP

升高组。因此,在心衰晚期同时监测这两项指标的预测价值更高。

Hrynchyshyn 等^[25]研究表明,检测血清 galectin-3 可用于慢性心衰患者的分级管理。对血清 galectin-3 <17.8 ng/mL 的患者,给予常规护理并定期门诊随访;对血清 galectin-3 在 17.9~25.9 ng/mL 的患者,需加强护理,缩短随访间隔,并进行药物检测与调整;对于血清 galectin-3 >25.9 ng/mL 或升高 1 倍的患者,其住院率为 28%,18 个月死亡率为 43%,需给予积极治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):79-96.
- [2] González A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(18):1833-1843.
- [3] Coburn E, Frishman W. Comprehensive review of the prognostic value of galectin-3 in heart failure[J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(4):171-175.
- [4] Viguier M, Advedissian T, Delacour D, et al. Galectins in epithelial functions[J]. *Tissue Barriers*, 2014, 2:e29103.
- [5] Funasaka T, Raz A, Nangia-Makker P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis[J]. *Glycobiology*, 2014, 24(10):886-891.
- [6] Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(4):616-635.
- [7] Krzeslak A, Lipińska A. Galectin-3 as a multifunctional protein[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2004, 9(2):305-328.
- [8] Jiang JX, Chen X, Hsu DK, et al. Galectin-3 modulates phagocytosis-induced stellate cell activation and liver fibrosis in vivo[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(4):G439-G446.
- [9] 朱雪峰,赵翠萍.心衰新标记物——半乳糖凝集素 3 [J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(3):170-172.
- [10] Stillman BN, Hsu DK, Pang M, et al. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death[J]. *J Immunol*, 2006, 176(2):778-789.
- [11] Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(2):265-272.
- [12] 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.
- [13] Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(10):541-546.
- [14] de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2010, 7(1):1-8.
- [15] 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(19):3121-3128.
- [16] Liu YH, D' Ambrosio M, Liao TD, et al. N-acetylserylaspartyl-lysyl-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.
- [17] Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(8):1005-1011.
- [18] Milting 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] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal 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.
- [21] 秦月,仲琳,杨军. Galectin-3 评估冠心病预后的临床价值[J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(3):207-211.
- [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*, 2012, 272(1):55-64.
- [23] Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(8):826-832.
- [24] 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.
- [25] Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(10):541-546.

(收稿:2015-04-17 修回:2015-06-01)

(本文编辑:丁媛媛)