

# Galectin-3 评估冠心病预后的临床价值

秦 月 仲 琳 杨 军

**【摘要】** 目的:探讨血清半乳糖凝集素-3(Galectin-3)水平在评估冠心病患者预后方面的价值。 方法:收集确诊为冠心病的患者 161 例,检测 Galectin-3 及相关指标,随访 1 年,记录主要不良心血管事件(MACE),包括急性心肌缺血、心力衰竭、严重心律失常及死亡。根据随访结果分为 MACE 组和无 MACE 组。采用 Logistic 回归模型校正混杂因素进行统计分析。 结果:随访期内 19 例患者出现 MACE。与无 MACE 组相比,MACE 组 Galectin-3、B 型利钠肽(BNP)水平升高( $P<0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线分析表明,Galectin-3 预测 MACE 的最佳临界值为 8.04 ng/mL[ROC 曲线下面积(AUC)=0.71,95% CI:0.61~0.81,敏感性 94.7%,特异性 53.2%, $P=0.003$ ]。多因素 Logistic 回归分析表明,Galectin-3(OR=1.100, 95% CI:1.011~1.196,  $P=0.027$ )、BNP(OR=1.020, 95% CI:1.000~1.043,  $P=0.032$ )是冠心病不良预后的独立预测因子。 结论:血清 Galectin-3 水平与冠心病患者不良预后呈正相关,可作为其不良预后的独立预测因子。

**【关键词】** Galectin-3;冠心病;炎症反应;不良预后

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.03.019

**Prognostic value of plasma Galectin-3 in patients with coronary artery disease** QIN Yue, ZHONG Lin, YANG Jun. Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong 264000, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the prognostic value of plasma Galectin-3 in patients with coronary artery disease. **Methods:** A total of 161 patients with coronary heart disease (CHD) were consecutively enrolled, whose plasma Galectin-3 levels were determined. Major adverse cardiovascular events (MACE) including acute ischemic events, heart failure, serious cardiac arrhythmia and death were recorded during the one-year follow-up. Patients were divided into 2 groups: MACE group and non-MACE group, and Logistic regression models with adjustment for confounding factors was performed.

**Results:** Compared with non-MACE group ( $n=141$ ), plasma Galectin-3 and brain natriuretic peptide (BNP) levels were higher in MACE group ( $n=19$ ) ( $P<0.05$ ). ROC curve showed the optimal cut-off level of Galectin-3 in prediction for MACE was 8.04 ng/mL [area under curve (AUC)=0.71, 95% CI: 0.61~0.81, sensitivity: 94.7%, specificity: 53.2%,  $P=0.003$ ]. In multivariable Logistic regression models, plasma Galectin-3 (OR=1.100, 95% CI: 1.011~1.196,  $P=0.027$ ) and BNP (OR=1.020, 95% CI: 1.000~1.043,  $P=0.032$ ) levels were positively correlated with poor prognosis in CHD. **Conclusion:** Galectin-3 is an independent prognostic marker for outcome in CHD.

**【Key words】** Galectin-3; Coronary artery disease; Inflammation response; Poor prognosis

冠心病(coronary heart disease, CHD)患者可能发生缺血事件,陈旧性心肌损伤还可导致心力衰竭和死亡<sup>[1]</sup>。近年研究发现,半乳糖凝集素-3

(Galectin-3)作为一种炎症因子,能特异性识别  $\beta$ -半乳糖苷,在动脉粥样硬化(AS)病变中表达增加,并通过刺激单核细胞趋化、巨噬细胞活化以及分泌炎症因子加速 AS 进程<sup>[2]</sup>,且与斑块不稳定及心力衰竭有关<sup>[3-4]</sup>。本研究主要探讨血清 Galectin-3 水平与冠心病患者不良预后的相关性。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取我科住院治疗确诊为冠心病的患者 161 例,包括急性心肌梗死、不稳定型心绞痛及稳定型心绞痛。排除标准:合并有明确的感染、肝肾功能不全、恶性肿瘤、创伤、风湿病等引起 Galectin-3 水平升高,以及不方便随访的患者。本研究所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 冠状动脉(冠脉)造影

患者入院后行选择性冠脉造影,并采用单盲法由 2 位心内科专科医师根据冠脉造影三维重建定量分析(QCA)标准对造影结果进行评估。根据冠脉病变支数分为单支、双支病变(包括左主干)、三支病变,以 $\geq 1$ 支冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 为有意义病变。

### 1.3 检测指标及收集资料

所有入选患者于住院治疗次日清晨空腹抽取肘部静脉血 4 mL,离心后抽取上清液置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,采用 ELISA 试剂盒(购自美国 Novus Biologicals 公司)检测血清 Galectin-3 水平,其余相关指标由我院临床检验科测定。详细记录患者一般临床资料。

### 1.4 随访

所有患者通过再入院记录、门诊复诊或电话随访 1 年,记录主要不良心血管事件(MACE),包括急性冠脉事件(ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死、不稳定型心绞痛)、新发心力衰竭或原有心力衰竭加重、严重心律失常(心室颤动、室性心动过速)及死亡。以上事件由至少 2 位参与本研究的医师评定。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计分析。符合正态分布的定量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,非正态分布资料采用中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用  $t$  检验或 Mann-Whitney 检验;定性资料采用百分比表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验(理论频数 $<5$ 时,应用 Fisher's 确切概率法);应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MACE 发生的 Galectin-3 最佳界值;单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 Galectin-3 水平与冠心病不良预后是否独立相关。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MACE

1 年随访期内,1 例患者失访,19 例(11.8%)发

生 MACE。2 例死亡,5 例新发心力衰竭或原有心力衰竭加重,其中 1 例经历 2 次 MACE;11 例出现急性缺血事件,其中 1 例为 ST 段抬高型心肌梗死,6 例为不稳定型心绞痛,4 例为非 ST 段抬高型心肌梗死,其中 1 例经历 2 次事件;2 例发生严重心律失常,1 例发生室性心动过速、室性颤动后死亡,1 例发生室性心动过速。

### 2.2 一般临床资料

两组的性别、体质指数(BMI)、吸烟、高血压患病率、血脂、空腹血糖、血肌酐、左室射血分数(LVEF)、冠脉病变支数及除硝酸酯类以外的药物使用率均无显著差异;与无 MACE 组相比,MACE 组 Galectin-3、B 型利钠肽(BNP)水平、年龄、糖尿病患病率、硝酸酯类药物使用率较高,支架置入率较低( $P<0.05$ ,见表 1)。

### 2.3 ROC 曲线分析

Galectin-3 预测 MACE 发生的最佳界值为  $8.04\text{ ng/mL}$ ,ROC 曲线下面积(AUC) =  $0.71$ ,95% CI:  $0.61\sim 0.81$ ,敏感性:94.7%,特异性:53.2%, $P=0.003$ ,见图 1。

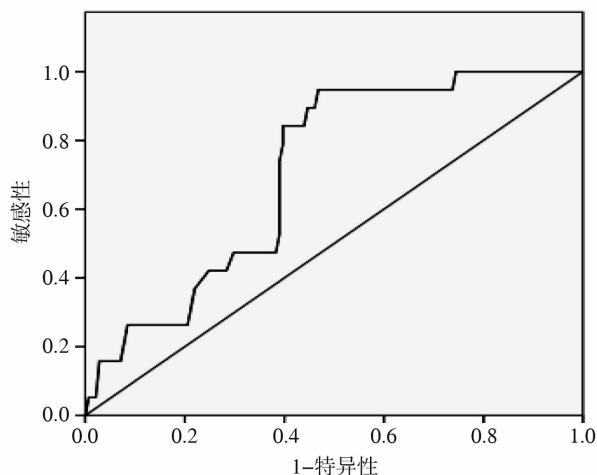


图 1 血清 Galectin-3 水平预测 1 年内 MACE ROC 曲线

### 2.4 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析表明,年龄、糖尿病、BNP、Galectin-3 以及应用硝酸酯类药物是冠心病患者 MACE 发生的危险因素,而冠脉内支架置入是减少 MACE 发生的保护因素。校正上述因素后进行多因素 Logistic 回归分析表明, Galectin-3(OR = 1.100, 95% CI: 1.011~1.196,  $P=0.027$ )、BNP(OR = 1.020, 95% CI: 1.000~1.043,  $P=0.032$ )与冠心病患者 MACE 发生呈

正相关,可作为冠心病不良预后的独立预测因子;冠脉内支架置入(OR = 0. 167, 95% CI: 0. 030~0. 922,  $P = 0. 040$ )为改善冠心病患者预后的保护因素(见表 2)。

表 1 患者的一般特征

变量	无 MACE 组( $n = 141$ )	MACE 组( $n = 19$ )	$P$ 值
年龄/岁	62. 25 ± 10. 21	67. 36 ± 8. 58	0. 027
女性/例	59	9	0. 650
BMI/kg · m <sup>-2</sup>	23. 15 ± 2. 38	23. 42 ± 2. 72	0. 310
吸烟/例(%)	32(22. 7)	7(36. 8)	0. 178
高血压/例(%)	65(46. 0)	11(57. 8)	0. 330
糖尿病/例(%)	36(25. 5)	10(52. 6)	0. 014
阿司匹林/例(%)	134(95. 0)	18(94. 7)	0. 990
氯比格雷/例(%)	122(86. 5)	14(73. 6)	0. 141
他汀类/例(%)	141(100. 0)	18(94. 7)	0. 119
血管紧张素转化酶抑制剂/例(%)	127(90. 0)	14(73. 6)	0. 054
β-受体阻滞剂/例(%)	137(97. 1)	17(89. 4)	0. 150
硝酸酯类/例(%)	89(63. 1)	17(89. 4)	0. 020
药物洗脱支架/例(%)	125(88. 6)	13(68. 4)	0. 016
Galectin-3/ng · mL <sup>-1</sup>	6. 53(3. 50~13. 50)	10. 39(9. 73~19. 13)	0. 003
总胆固醇/mmol · L <sup>-1</sup>	4. 72 ± 1. 07	4. 64 ± 1. 18	0. 780
高密度脂蛋白/mmol · L <sup>-1</sup>	1. 09 ± 0. 21	0. 94 ± 0. 13	0. 150
低密度脂蛋白/mmol · L <sup>-1</sup>	2. 73 ± 0. 84	2. 70 ± 0. 83	0. 900
空腹血糖/mmol · L <sup>-1</sup>	5. 56 ± 1. 43	5. 83 ± 1. 42	0. 790
血肌酐/mmol · L <sup>-1</sup>	63. 42 ± 10. 84	66. 15 ± 9. 45	0. 360
BNP/pg · mL <sup>-1</sup>	78. 26(35. 85~167. 32)	482. 24(126. 38~838. 15)	<0. 001
LVEF/%	63. 88 ± 6. 01	61. 47 ± 5. 64	0. 210

表 2 多因素 Logistic 回归分析

	OR	95% CI	$P$ 值
年龄	—	—	—
糖尿病	3. 007	0. 926~8. 213	0. 067
BNP	1. 020	1. 000~1. 043	0. 032
硝酸酯类	4. 263	1. 012~21. 015	0. 122
药物洗脱支架	0. 167	0. 030~0. 922	0. 040
Galectin-3	1. 100	1. 011~1. 196	0. 027

3 讨论

Galectin-3 作为心肌纤维化标记物之一,已成为欧美国家临床诊断与评估心力衰竭患者近期预后的重要指标。与 BNP 不同的是,Galectin-3 与心室容量负荷无关,它直接参与心力衰竭的病理生理过程,可诱发心肌纤维化和心室重构。Galectin-3 对心力衰竭,尤其是 LVEF 保留的心力衰竭的预后评估具有重要价值。有学者认为,Galectin-3 可反映机体炎症状态,且其与动脉粥样硬化斑块的稳定

性及面积有关<sup>[3]</sup>。既往多项临床试验表明,Galectin-3 可独立预测普通人群的心血管死亡率及全因死亡率<sup>[5-7]</sup>。目前 Galectin-3 与冠心病预后关系的研究尚少。本研究通过对冠心病患者 1 年的随访,初步探讨冠心病患者血清 Galectin-3 水平与不良预后的相关性。

本研究显示,血清 Galectin-3 水平是冠心病患者 1 年内发生 MACE 的预测因子。Szadkowska 等<sup>[8]</sup>研究表明,血清 Galectin-3>18. 1 ng/mL 是介入治疗后 6 个月内再发心肌梗死的独立危险因素。Tsai 等<sup>[9]</sup>研究发现,血清 Galectin-3 水平升高可作为 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后 30 d MACE 发生的生物标志物。

Galectin-3 是由巨噬细胞分泌的 β-半乳糖苷动物凝集素,广泛表达于多种炎症细胞,可调节炎症细胞浸润、激活和清除等,在炎症细胞转运、激活和释放细胞因子的过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。

Galectin-3 可激活动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞等相关细胞,使单核细胞不断涌入血管壁内,促进促炎介质的释放<sup>[2]</sup>。炎症反应加剧与局部蛋白水解、斑块破裂、血栓形成相关,可引起心肌缺血<sup>[11]</sup>。传统的生物标志物如肌钙蛋白是心肌损伤发生时的代谢产物,但它们本身不再对心脏产生影响,而 Galectin-3 本身也能诱导心肌损伤,因此 Galectin-3 可用于评估心肌损伤程度,还可用于预测患者预后(Galectin-3 水平越高,预后越差)<sup>[12]</sup>。我们的研究显示,Galectin-3 预测 MACE 的敏感性较高、特异性较差,原因可能是 Galectin-3 是一种炎症因子,在多种炎症性疾病中发挥作用。

研究发现,Galectin-3 基线水平高于中位数的急性冠脉综合征患者出现心力衰竭的风险是低于中位数水平患者的 2 倍。多项研究得出了一致结论,即心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平升高与心力衰竭发病率及死亡率增加有相关性,且与病情严重性有关<sup>[4,13-14]</sup>。本研究显示,高 Galectin-3 水平与冠心病患者发生心力衰竭、死亡事件呈正相关,校正 BNP 后,Galectin-3 与 MACE 发生的相关性减弱,提示 Galectin-3 与 BNP 存在交互作用,间接表明 Galectin-3 对心力衰竭的评估价值。

Galectin-3 在肝、肾纤维化过程中调节巨噬细胞功能,促进成纤维细胞增殖和胶原合成<sup>[15-17]</sup>,可促进纤维化,调节免疫反应,参与心脏重构的关键过程<sup>[18]</sup>。近期的研究表明,Galectin-3 可能是醛固酮诱导的血管纤维化的调节因子<sup>[19]</sup>。在心肌梗死后,坏死或未坏死心肌发生炎症和纤维化反应,促进了心脏重构和心室功能障碍<sup>[20]</sup>。Galectin-3 在心室重构过程中通过阻止自身的产生从而延缓甚至逆转心室重构,被称为靶标记物,因而能反映心力衰竭严重程度并预测长期预后<sup>[21]</sup>。

Tuñón 等<sup>[1]</sup>纳入 1 年内发生非 ST 段抬高或 ST 段抬高型心肌梗死后存活者,随访约 2.2 年。结果显示,Galectin-3 水平升高是急性冠脉事件后发生心力衰竭及死亡的独立预测因子,而非急性缺血事件的预测因子。Szadkowska 等<sup>[8]</sup>研究显示,Galectin-3 水平升高与再发心肌梗死显著相关,而与死亡和心力衰竭无关。Felker 等<sup>[22]</sup>用单因素分析证实 Galectin-3 与心力衰竭患者长期预后相关;校正 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)后,两者无相关性。MacKinnon 等<sup>[23]</sup>发现,Galectin-3 可作为急性冠脉综合征的生化标志物。上述研究结论不

一致,可能与纳入人群、治疗措施、患者依从性以及随访时间不同有关。

本研究发现 Galectin-3 是冠心病不良预后的独立预测因子,预测 MACE 的最佳界值为 8.04 ng/mL,但样本量小、随访时间短、仅在单一时间点检测 Galectin-3 水平,存在局限性。

## 参 考 文 献

- [1] Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2014, 113(3):434-440.
- [2] Papaspyridonos M, McNeill E, de Bono JP, et al. Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3):433-440.
- [3] Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24(4):905-913.
- [4] 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.
- [5] Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, et al. Galectin-3 is independently associated with cardiovascular mortality in community-dwelling older adults without known cardiovascular disease: The Rancho Bernardo Study[J]. Am Heart J, 2014, 167(5):674-682. e1.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Szadkowska I, Wlazel RN, Migala M, et al. The association between galectin-3 and occurrence of reinfarction early after first myocardial infarction treated invasively[J]. Biomarkers, 2013, 18(8):655-659.
- [9] Tsai TH, Sung PH, Chang LT, et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(12):1073-1082.
- [10] Gao P, Simpson JL, Zhang J, et al. Galectin-3: its role in asthma and potential as an anti-inflammatory target [J]. Respir Res, 2013, 14:136.
- [11] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Cell, 2011, 145(3):341-355.

- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Paclik D, Werner L, Guckelberger O, et al. Galectins distinctively regulate central monocyte and macrophage function[J]. Cell Immunol, 2011, 271(1): 97-103.
- [17] de Oliveira SA, de Freitas Souza BS, Sá Barreto EP, et al. Reduction of galectin-3 expression and liver fibrosis after cell therapy in a mouse model of cirrhosis[J]. Cytotherapy, 2012, 14(3): 339-349.
- [18] Ahmad T, Felker GM. Galectin-3 in heart failure: more answers or more questions? [J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(5): e004374.
- [19] Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(1): 67-75.
- [20] Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors [J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(3): 482-490.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] MacKinnon AC, Liu X, Hadoke PW, et al. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Glycobiology, 2013, 23(6): 654-663.

(收稿: 2014-11-29 修回: 2015-04-02)

(本文编辑: 孙 雯)

## • 敬告读者 •

为了更好地服务读者和作者, 提高稿件的处理速度和效率, 缩短文章发表周期, 《国际心血管病杂志》编辑部启用远程采编系统(网址: <http://gjxxgz.paperopen.com>)。进入网站, 点击左上侧“作者投稿”栏, 登记作者信息, 注册成功后即可在线投稿。请作者以实名、常用电子邮箱和移动电话登记, 以便于后续与您联系。

本刊编辑部