

半乳糖凝集素 3 对慢性心力衰竭的诊断价值

梅松涛

(泸州医学院附属医院 ICU, 四川 泸州 646000)

[摘要] 目的:考察半乳糖凝集素 3(galectin-3)与慢性心力衰竭分级、治疗和预后之间的相关性。方法:选取泸州医学院附属医院 2011 年 1 月—2013 年 1 月心血管内科就诊的患者 140 例,按心功能分级分为 II 级组(47 例)、III 级组(50 例)、IV 级组(43 例),检测患者血 galectin-3、超敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein,hs-CRP)、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)、左室舒张末期径(left ventricular end-diastolic dimension,LVEDD)、左心室射血分数(ejection fraction,EF),比较治疗有效患者与无效患者 galectin-3 表达差异,分析 galectin-3 与预后之间的关系。结果:galectin-3 与 hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 呈正相关($r=0.912, P < 0.05$; $r=0.772, P < 0.05$; $r=0.564, P < 0.05$),与 EF 呈负相关($r=-0.612, P < 0.05$);治疗有效组 galectin-3 显著高于无效组($t=3.81, P < 0.01$);发生心脏事件组 galectin-3 显著高于未发生心脏事件组($t=3.04, P < 0.01$)。结论:galectin-3 与慢性心力衰竭密切相关,可用于慢性心力衰竭的临床诊断。

[关键词] 半乳糖凝集素 3;慢性心力衰竭;预后;治疗

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)09-1238-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20150911

The diagnostic value of galectin-3 in patients with chronic heart failure

Mei Songtao

(Department of ICU, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between galectin 3 and chronic heart failure classification, treatment and prognosis. **Methods:** Total of 140 patients with chronic heart failure in our hospital were selected from January 2011 to January 2013, and divided into NYHA class II group (47 cases), III level group (50 cases), IV level group (43 cases). Serum galectin-3, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were detected. Left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD) and ejection fraction (EF) were also observed. Serum galectin-3 level was compared between patients with ineffective and effective treatment results. Correlation between prognosis and galectin-3 was analyzed. **Results:** Galectin-3 was positively correlated with hs-CRP, lnNT-proBNP, LVEDD, respectively ($r=0.912, P < 0.05$; $r=0.772, P < 0.05$; $r=0.564, P < 0.05$), and negative correlated with EF ($r=-0.612, P < 0.05$). Serum galectin-3 level of effective treatment group was significantly higher than that of ineffective treatment group ($t = 3.81, P < 0.01$). And serum galectin-3 level of group with cardiac events was significantly higher than that of group without cardiac events ($t = 3.04, P < 0.01$). **Conclusion:** Galectin-3 is closely related to chronic heart failure, and could be used for clinical diagnosis of chronic heart failure.

[Key words] galectin-3; chronic heart failure; prognosis; treatment

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(09): 1238-1241]

心力衰竭是由于心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症等任何原因引起的心肌损伤,造成心肌结构和功能的变化,最后导致心室泵血或充盈功能低下。目前针对心力衰竭的治疗有了显著进步,但仍有 65% 的男性患者和 70% 的女性患者会在初期诊断心衰后的 8 年内死亡^[1]。如何早期诊断、预判治疗效果、评估预后对于心力衰竭具有重要意义。研究证实半乳糖凝集素 3(galectin-3)在

心肌重塑和心力衰竭的病理发展过程中具有重要作用^[2-3]。galectin-3 是否可作为慢性心力衰竭的诊断指标,为此本研究分析了 galectin-3 在不同心功能分级慢性心力衰竭患者、不同治疗效果和不同预后患者中的表达。

1 对象和方法

1.1 对象

选取泸州医学院附属医院 2011 年 1 月—2013 年 1 月心血管内科就诊的患者 140 例,慢性心力衰竭的诊断标准参照 2005 年欧洲心脏病学会(ESC)成人慢性心力衰竭的诊断与治疗指南^[4]。下述患者不得入选:重度瓣膜狭窄、肥厚或限制性心肌病、缩窄性心包炎、心肌炎、急性心肌梗死患者,血容量不足患者,库欣氏综合征、原发性醛固酮增多症、阿迪森病等内分泌系统疾病患者,严重肝肾功能不全者及各种恶性肿瘤、外伤、结缔组织病患者,妊娠、哺乳者。

按美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级标准^[5]分为 II 级组(47 例)、III 级组(50 例)、IV 级组(43 例)。II 级组男:女为 26:21; III 级组男:女为 25:25; IV 级组男:女为 20:23。

3 组患者年龄、性别、病因差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者的一般情况见表 1。患者均签署知情同意书,了解试验内容。基础疾病包括缺血性心脏病 70 例,高血压性心脏病 43 例,扩张型心肌病 21 例,心脏瓣膜病 6 例。

研究所用试剂和仪器:galectin-3 试剂盒、超敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 试剂盒(Beckman 公司,美国),N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 试剂盒(南京建成生物医学工程研究所)。生化分析仪(Beckman 公司,美国),TGL-16G 型台式高速离心机(上海市医用分析仪器厂),彩色多普勒超声诊断仪(Philips 公司,荷兰),ELIZAMAT3000 酶标仪(DRG 公司,德国)。

表 1 3 组患者一般资料

Table 1 Comparison of clinical baseline in three groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Cr(mmol/L)	BUN(mmol/L)
II 级组(n=47)	69.2 ± 12.5	27.13 ± 1.92	5.24 ± 0.56	4.79 ± 0.61	2.94 ± 0.51	108.35 ± 19.55	6.94 ± 1.13
III 级组(n=50)	68.4 ± 11.3	26.13 ± 2.15	4.92 ± 0.78	4.63 ± 0.74	2.71 ± 0.57	86.32 ± 22.54	5.84 ± 1.42
IV 级组(n=43)	72.2 ± 10.5	25.84 ± 1.93	5.16 ± 0.84	4.95 ± 0.95	2.83 ± 0.61	99.87 ± 19.85	6.11 ± 1.26

BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;Cr:肌酐;BUN:尿素氮。

1.2 方法

详细记录所有入选对象的一般情况,如年龄、性别、BMI、高血压病史、糖尿病病史及吸烟史等基本临床资料。取患者静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)法检测 galectin-3 和 hs-CRP,电化学发光免疫法测定 NT-proBNP,采用 Philips 彩色多普勒超声诊断仪测量左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室射血分数(ejection fraction, EF)。所有入选患者给予正规抗心力衰竭治疗(包括血管紧张素转化酶抑制剂 ACEI、 β 受体阻滞剂、利尿剂、硝酸酯类、洋地黄类强心剂等)。治疗效果判定标准参考卫生部颁布的《新药临床研究指导原则》。有效:心功能改善 1 级,呼吸困难较前缓解,尿量增多,双肺湿啰音减少、水肿减轻。无效:呼吸困难症状无明显改善或病情较前加重或死亡。慢性心力衰竭患者出院后随访 60 d,记录主要心脏事件;因心衰加重再次住院或死亡。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较先行方差分析,有统计学差异再两两比较行 SNK- q 检验;计数资料组间率的比较用 χ^2 检验,galectin-3 与 hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 及 EF 的相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 NYHA 心功能分级间 galectin-3、hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD、EF 比较

血清 galectin-3、hs-CRP、NT-proBNP 水平及超声心动图 LVEDD 随着心功能分级增高而增高,III、IV 级组高于 II 级组($P < 0.05$),IV 级组亦高于 III 级组($P < 0.05$)。超声心动图 EF 随着心功能分级增高而降低,心功能 IV 级组 EF 低于心功能 II、III 级组($P < 0.05$),心功能 III 级组亦低于心功能 II 级组($P < 0.05$,表 2)。

2.2 galectin-3 与 hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 及 EF 的相关性分析

galectin-3 与 hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD 呈正相关($r=0.912, P < 0.05; r=0.772, P < 0.05; r=0.564, P < 0.05$),与 EF 呈负相关($r=-0.612, P < 0.05$)。

2.3 抗心力衰竭对 galectin-3 水平的影响

治疗有效组患者与治疗无效组患者使用抗心力衰竭药物分布无统计学差异($P > 0.05$),说明两组患者使用药物基本一致(表 3)。

与治疗前比较,治疗有效组 NT-proBNP 和 galectin-3 均显著改善($t=2.12, P < 0.01; t=6.35, P < 0.01$)。治疗后,治疗有效组 NT-proBNP 和 galectin-3 均优于治疗无效组($t=1.99, P < 0.05; t=3.81, P < 0.01$,表 4)。

表 2 不同 NYHA 心功能分级间 galectin-3、hs-CRP、LnNT-proBNP、LVEDD、EF 比较

Table 2 Compared galectin-3, hs-CRP, LnNT-proBNP, LVEDD and EF in different level NYHA ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDD(mm)	EF (%)	NT-proBNP(pg/mL)	galectin-3(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
II 级组	47	48.6 ± 7.6	55.1 ± 8.6	6.82 ± 0.37	4.67 ± 1.55	1.41 ± 0.48
III 级组	50	52.5 ± 7.7*	48.7 ± 8.8*	7.10 ± 0.45*	6.82 ± 1.37*	3.03 ± 0.54*
IV 级组	43	62.0 ± 7.9**	36.9 ± 8.8**	8.76 ± 0.66**	8.99 ± 1.66**	4.28 ± 0.62**
F 值		28.66	39.47	136.51	310.21	253.92
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

与 NYHA II 级组相比, * $P < 0.05$, 与 NYHA III 级组相比, ** $P < 0.05$ 。

表 3 抗心力衰竭药物治疗分布

Table 3 Distribution of anti-heart failure drug [n(%)]

组别	ACEI/ARB	β 受体阻滞剂	硝酸酯类	利尿剂	地高辛	非洋地黄类正性肌力药
治疗有效组(n=84)	62(73.8)	36(23.8)	34(40.5)	70(83.3)	18(21.4)	32(38.1)
治疗无效组(n=56)	34(60.7)	14(25.0)	22(39.3)	42(75.0)	10(17.9)	18(32.1)

表 4 抗心力衰竭对 galectin-3 水平的影响

Table 4 The impact of anti-heart failure treatment on galectin-3

组别	年龄(岁)	男/女	NT-proBNP(pg/mL)		galectin-3(ng/mL)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗有效组(n=84)	67.2 ± 12.2	44/40	8.61 ± 1.44	6.87 ± 0.89#	8.23 ± 0.61	4.65 ± 0.71#
治疗无效组(n=56)	71.2 ± 11.2	30/26	8.64 ± 0.62	8.49 ± 0.88*	8.37 ± 0.92	7.88 ± 0.92**

与治疗有效组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与治疗前相比, # $P < 0.05$ 。

2.4 galectin-3 水平与心脏不良事件

对 140 例患者进行为期 60 d 的随访, 随访期间死亡 11 例, 死亡原因主要为心源性猝死、低血压、心律失常, 因心衰加重再入院 47 例。发生心脏事件组 58 例, 未发生心脏事件组 82 例, 发生心脏事件组 galectin-3(9.27 ± 2.73)ng/mL 高于未发生心脏事件组(6.89 ± 3.16)ng/mL($t=3.04, P < 0.01$)。

3 讨论

心室重构是由于一系列复杂的分子和细胞机制导致心肌结构、功能和表型的变化。心室重构是心力衰竭临床结局的重要决定因素, 与疾病进展和不良预后相关。减慢或延缓心室重构的进展成为心力衰竭治疗的主要方向^[6]。慢性心力衰竭心血管生物标记物是与心血管疾病发生发展、病理生理变化、诊断、治疗和预后相关的血液生化物质。慢性心力衰竭生物标记物对临床的重要性日益增加, 能帮助医师筛查诊断危险分层及预后判断。

galectin-3 是半乳糖凝集素家族的重要成员之一, 参与细胞黏附、细胞凋亡、炎症反应、肿瘤转移等许多生理和病理过程^[7]。galectin-3 能够促进巨噬细胞迁移、成纤维细胞增殖和胶原合成, 而巨噬细胞迁移、成纤维细胞增殖是导致心室重构的重要原因^[8]。分析代偿和失代偿心衰小鼠的调控基因序列

可见 galectin-3 基因改变最明显^[9]。心力衰竭大鼠模型的研究发现, 衰竭心肌组织中巨噬细胞被大量激活并且 galectin-3 的合成增加^[10]。如果心包内给予 galectin-3 灌注也将导致心肌纤维化与心力衰竭的发生^[11]。上述研究结果均暗示了 galectin-3 与慢性心力衰竭之间的相关性。hs-CRP 是反映机体非特异性炎症反应的一个敏感标志物, 可以作为判断慢性心力衰竭预后的一个指标, 心衰发生时由于左室功能失调, 心输出量减少, 全身多系统循环障碍, 这些血流动力学紊乱所引起的低灌注、低氧和淤血均可引起 IL-6 分泌增多^[12], 从而直接引起 hs-CRP 升高, 随心力衰竭程度的加重血清 hs-CRP 进一步升高, 与心力衰竭严重程度及心室重构呈显著正相关^[13]。本研究中随 NYHA 心功能分级增加, 患者 galectin-3 表达量也逐步增加, 相关性分析发现 galectin-3 与慢性心力衰竭的病理指标 (hs-CRP、NT-proBNP、LVEDD) 均呈正相关, 说明 galectin-3 在一定程度上能够反映心功能的恶化程度。

目前少见文献报道 galectin-3 与抗心力衰竭药物治疗效果的关联性, 本研究对患者采用了常规抗心力衰竭药物治疗 (ACEI、 β 受体阻滞剂、利尿剂、硝酸酯类、洋地黄类强心剂等), 随后分析了药物治疗有效和药物治疗无效患者的用药情况, 2 组之间用药差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 而治疗有效

组患者 galectin-3 显著低于治疗无效组 ($P < 0.01$), 证实了 galectin-3 与抗心力衰竭药物治疗的效果相关联。同时本研究对患者进行了随访, 发生心脏事件患者的 galectin-3 水平显著高于未发生心脏事件的患者, 本结果与国内外多项研究结果类似, 如在 1 项研究中, 对 232 例心力衰竭患者 6.5 年的随访中, 98 例死亡, 在校正了年龄、性别、严重心力衰竭及肾功能不全后, 发现 galectin-3 是反映死亡风险的有意义指标^[14-15]。

综上所述, galectin-3 与慢性心力衰竭心功能的恶化程度、近期疗效和预后均有一定关联, 有可能成为慢性心力衰竭血清诊断的标志物。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] Weir RA, Petrie CJ, Murphy CA, et al. Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3):492-498
- [3] de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. *Ann Med*, 2011, 43(1):60-68
- [4] Markowska AI, Liu FT, Panjwani N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF-and bFGF-mediated angiogenic response[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(11):990-991
- [5] Beiras-Fernandez A, Rothkopf J, Weis F, et al. Expression of myocardial Galectin-3 in patients undergoing heart transplantation:1248[J]. *Ann Transplant*, 2012, 94(10S):939
- [6] Fanqi G, Ping Y. GW25-e1165 Diagnostic and predictive value of serum galectin-3 in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 169(3):64-67
- [7] Beiras Fernandez A, Weis F, Rothkopf J, et al. Local expression of myocardial galectin-3 does not correlate with its serum levels in patients undergoing heart transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2013, 18(4):643-650
- [8] Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, et al. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(1):98-101
- [9] 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
- [10] Lopez-Andrès N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1):74-81
- [11] Sanchez-Ruderisch H. Tumor suppressor p16 INK4a: Downregulation of galectin-3, an endogenous competitor of the pro-apoptosis effector galectin-1, in a pancreatic carcinoma model[J]. *Febs J*, 2010, 277(17):3552-3563
- [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] Pinto YM. Method for identifying a subject at risk of developing heart failure by determining the level of galectin-3 or thrombospondin-2:US, 13/791,350[P]. 2013-03-08
- [14] Sherwi N, Merali S, Wong K. Personalizing biomarker strategies in heart failure with galectin-3[J]. *Future Cardiol*, 2012, 8(6):885-894
- [15] 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

[收稿日期] 2015-02-09