

心力衰竭伴心房颤动与半乳糖凝集素 3 关系的研究

于红琴 赵翠萍

摘 要 半乳糖凝集素 3 (Galectin-3) 是动物凝集素家族中的一员, 可专一的识别 β -半乳糖苷, 具有趋化巨噬细胞游走, 促进纤维细胞增生和胶原产物蓄积的生物特点。为揭示心力衰竭伴心房颤动 (以下简称房颤) 与 Galectin-3 的关系, 本文在总结 Galectin-3 的生物学特征基础上, 阐述了 Galectin-3 在心肌重构中的作用, 鉴别了 Galectin-3 与 NT-proBNP 之间的不同, 进一步探讨了 Galectin-3 与心力衰竭并发房颤的关系, 并且展望了 Galectin-3 在心力衰竭伴房颤中的临床价值。

关键词 半乳糖凝集素 3 心肌重构 心力衰竭 心房颤动

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.042

心力衰竭和心房颤动 (以下简称房颤) 常伴随发生, 其中任何一种病症的发生都增加了另一种病症发生的风险, 并且二者相互影响彼此的预后, 后者的发生又增加了前者的病死率^[1]。随着医疗水平的提高及人口平均寿命的增加, 心力衰竭合并房颤的患者不断增加, 加剧了社会经济和医疗资源的负担。

近年研究发现, Galectin-3 参与炎症及纤维化过程, 作为心肌纤维化的独立指标, 有助于心力衰竭的危险分层和病死率的预测, 同时有利于无症状的左心室功能障碍的早期识别、诊断和治疗。但是 Galectin-3 与心力衰竭并发房颤的关系还未明确, 本文在 Galectin-3 与心力衰竭关系的基础上进一步探讨了 Galectin-3 与心力衰竭并发房颤的关系。

一、Galectin-3 的生物学特征

Galectin-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^[2]。该蛋白含 251 个氨基酸残基, 是一种可溶性半乳糖苷结合蛋白, 能专一地识别糖苷, 是唯一的嵌合型动物凝集素。和其他半乳糖凝集素一样, Galectin-3 缺乏对典型囊泡介导细胞外分泌的信号肽, 故主要存在于细胞质, 少量表达在细胞核和线粒体, 或通过非经典途径分泌到细胞外间隙^[3]。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道^[4]。

Galectin-3 在炎症和纤维化过程中发挥关键作

用, Galectin-3 是一种强大的致炎因子, 而纤维化的病理生理基础就是炎症反应^[5]。炎症持续发生, 胶原就不断分泌、聚集、偶联, 最终导致纤维化发生^[6]。Galectin-3 由激活的巨噬细胞在细胞外分泌, 能够增加单核-单核细胞的相互作用, 释放大量的炎症因子, 促进炎症反应^[5]。同时 Galectin-3 激活静止的成纤维细胞分化, 活化纤维母细胞, 导致胶原产物蓄积, 引起了纤维化。Galectin-3 的结合位点主要存在于增殖的成纤维细胞的细胞核的周围, 而在静止细胞的细胞质中只有很小的结合位点, 成纤维细胞分化的标志是肌动蛋白表达的增加。简而言之, 巨噬细胞通过派生中介物质 (Galectin-3) 而引起心肌纤维化, Galectin-3 的集合体诱导心肌成纤维细胞的增殖和胶原合成以及细胞周期蛋白 D1 的表达, Galectin-3 通过激活细胞周期蛋白 D1 诱导周期纤维化^[7]。巨噬细胞的减少能显著的减少肌成纤维细胞的活化和降低纤维化 (降低肌动蛋白 α 和胶原表达)^[8]。

二、Galectin-3 在心肌重构中的作用

在心肌损伤后发生在存活的细胞以及细胞外基质中的不良改变导致了左心室的病理重构以及伴随的收缩和舒张功能障碍^[9-12]。这种恶化若不被及时处理, 交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统全身性反应的激活都会加重这种病理重构。收缩性心力衰竭患者有限的心脏储备取决于心房收缩和左心室收缩的同步性, 任何影响这种储备功能的事件以及增加心力衰竭患者血流负荷事件都会引起心脏功能的急剧恶化, 增加的血流压力和心肌损伤可加重心肌重塑。在心肌中醛固酮是巨噬细胞分泌 Galectin-3 中一种主要的刺激物, Galectin-3 反过来又作为一种旁分泌信号作用于成纤维细胞帮助转化生长因子 β

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (D2012-51); 黑龙江省卫生厅基金资助项目 (2010-011)

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第一医院

(TGF- β) 的信号传递,从而增加细胞周期蛋白 D1 和肌成纤维细胞的直接增殖和胶原沉积^[13]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统在成纤维细胞的激活和胶原沉积中起中心作用,而 TGF- β 则在下游信号介导中起作用^[14]。

心肌重构是心力衰竭临床结果中的关键性因素。Galectin-3 是在动物模型中心肌肥厚和心力衰竭中最高表达的蛋白^[11]。在比较大鼠代偿性和非代偿性的左心室肥厚中,Galectin-3 被证明是最强的调节因子^[9]。Yu 等^[10]将心力衰竭小鼠心包内的 Galectin-3 注入健康小鼠的心包内会降低左心室的射血分数并且引起左心室纤维密度的增加。Reifenberg 等^[7]在野鼠的心包腔中注入 Galectin-3 可促进大量的心肌纤维化。Sharma 等^[11]将 Galectin-3 抑制剂 Ac-SDKP 与 Galectin-3 一同注入心包腔时不仅抑制了纤维化和炎症反应,还有助于缓解心脏的功能障碍。这些数据均证实 Galectin-3 在心肌重构中起关键作用。

三、Galectin-3 与心力衰竭和心房颤动的研究现状

1. Galectin-3 与心力衰竭的关系:Lok 等^[15]对 895 例左心室收缩功能障碍引起的慢性心力衰竭的患者进行分析,Galectin-3 的升高水平与心脏功能的严重程度有关,对于长期的预后也有预测价值。研究发现,由急诊收入的 599 例呼吸困难的心力衰竭患者,其中 209 例被诊断为急性心力衰竭,急性心力衰竭患者的 Galectin-3 水平明显高于其他入选患者(9.2 vs 6.9 ng/ml, $P=0.000$),对于 60 天病死率的预测,Galectin-3 ROC 曲线下面积(0.74, $P=0.000$)明显高于 NT-proBNP(0.67, $P=0.009$; 对比 Galectin-3, $P=0.050$)。Galectin-3 诊断心力衰竭的 ROC 曲线下面积为 0.72 ($P=0.000$),而 NT-proBNP 为 0.94 ($P=0.000$; 对比 Galectin-3, $P=0.000$)。研究发现,在 592 例慢性心力衰竭患者中,血清 Galectin-3 较高水平患者的住院率和病死率比其他患者高出 3 倍。这些均表明 Galectin-3 在心肌重构和心力衰竭发展中有重要的地位。

Psarras 等^[16]在鼠的心力衰竭模型中敲除骨桥蛋白基因,Galectin-3 的表达会显著减少,随后心肌纤维化的程度会明显改善,代表心功能的超声参数明显提高。Yu 等^[10]对野生鼠和 Galectin-3 的敲除鼠进行了对比,结果发现 Galectin-3 可减弱心肌纤维化、左心室功能障碍及随后心力衰竭的发展。

以上研究表明,Galectin-3 为心力衰竭发生的危

险提供预警价值,有利于早期的医疗干预。作为心肌重构和心力衰竭发展的关键因素,Galectin-3 可作为疾病预测和治疗靶点的新标志。

2. Galectin-3 与心力衰竭并心房颤动的关系:心力衰竭患者发生房颤的风险增加了 6 倍,典型特征是心房的机械电重构增加了房性心律失常的风险。心力衰竭患者中左心室功能障碍引起的左心房容积和压力的增长导致了心房重构,从而诱导了心律失常。心房容积的增加与胶原代谢的改变和心房纤维化有关^[17,18]。心房的纤维化是致心律失常性心房结构重构的标志,并且在房颤的发生和维持中起着关键作用。缝隙连接的异常分布以及胶原沉积区细胞-细胞偶合的减少导致细胞链接的减少,心房内的这些改变直接引起的局部异常传导、缓慢传导和局部传导阻滞等组成了心律失常发生的基础。引起的电重构增加了心力衰竭患者心房的不应期和房颤发生的危险。有研究发现,Galectin-3 通过纤维化定位以及引起成纤维细胞和巨噬细胞的激活已被认为是心脏重构中的促纤维化分子,重组的 Galectin-3 已被证明能增加体外心脏成纤维细胞的细胞增殖和胶原产生^[19]。同时又有研究表明血浆 Galectin-3 浓度水平与房颤的发生有关^[20]。

Gurse 等^[21]对心力衰竭伴有房颤的患者以及年龄、性别匹配的无房颤组对照研究发现,伴有房颤组血浆 Galectin-3 水平[平均 0.6 ng/ml(四分位间距 0.2 ~ 1.4) vs 0.5 ng/ml(四分位间距 0.1 ~ 0.7), $P=0.000$]及左房容积指数(LAVI)[平均(29.5 ± 3.5) vs 26.5 ± 2.5 ml/m², $P=0.000$]明显高于对照组。并且持续性房颤组的血浆 Galectin-3 水平明显高于阵发性房颤组[平均 0.8 ng/ml(四分位间距 0.4 ~ 1.4) vs 0.5 ng/ml(四分位间距 0.2 ~ 0.9), $P=0.000$]。多变量回归分析表明 Galectin-3 的血浆水平(OR = 87.53, 95% CI: 6.06 ~ 1265.03, $P=0.000$)和 LAVI(OR = 1.38, 95% CI: 1.19 ~ 1.60, $P=0.000$)为房颤的独立预测因子。此试验证明左心室功能正常的房颤患者中 Galectin-3 的水平明显升高并且与 LAVI 有显著相关性。Yalcin 等^[22]的研究也表明在左心室功能正常的房颤患者的血浆 Galectin-3 的水平与心房重构明显相关。然而 Galectin-3 与房颤病理生理机制关系有待于进一步研究。

四、Galectin-3 与 NT-proBNP 的对比关系

NT-proBNP 是心力衰竭诊断的可靠实验室指标,NT-proBNP 由心室壁的压力激活并且依赖于心

脏的压力和容积。但作为心肌容量负荷指标,并不能预测心室的重构。Galectin-3 作为心肌纤维化的独立危险因素,通过增加心肌纤维化诱导了心肌重构。与 NT-proBNP 相比, Galectin-3 作为炎症指标并不受容量负荷的影响,一旦升高就会维持在这一水平变化不大。Galectin-3 水平是心肌纤维化的直接反应,不会因为心力衰竭的失代偿或医疗而发生直接的变化^[15]。

五、展 望

Galectin-3 作为炎症及纤维化的指标,并不受心脏容量大小的影响,不如 NT-proBNP 对心力衰竭的诊断价值高,然而 Galectin-3 通过炎症-心肌纤维化-心肌重构这一途径引起了心力衰竭并且诱导了房颤的发生。Galectin-3 的药物抑制剂在减弱心脏纤维化和心肌重构预防心力衰竭的作用在动物研究中已被证实,抑制 Galectin-3 的生成或者阻断 Galectin-3 的基因表达,可以控制心肌纤维化,逆转心肌重构,延缓心力衰竭进展,改善预后^[23,24]。所以 Galectin-3 的抑制剂将会为临床带来曙光。

参考文献

- 1 Wang TJ, Larson MG, Levy D, *et al.* Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2003, 107(23): 2920-2925
- 2 Dumic J, Dabelic S, Fogel M. Galectins: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(4): 616-635
- 3 Djoussé L, Matsumoto C, Petrone A, *et al.* Plasma galectin 3 and heart failure risk in the Physicians Health Study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(3): 350-354
- 4 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
- 5 Chen HL, Liao F, Lin TN, *et al.* Galectins and neuroinflammation[J]. *Adv Neurobiol*, 2014(9): 517-542
- 6 Pereira AR, Falcão LM. Galectin-3, a prognostic marker - and a therapeutic target? [J]. *Rev Port Cardiol*, 2015, 34(3): 201-208
- 7 Reifenberg K, Lehr HA, Torzewski M, *et al.* Interferon - induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(2): 463-472
- 8 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
- 9 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

- 10 Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, *et al.* Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(1): 107-117
- 11 Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, *et al.* Novel antiinflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage[J]. *Am J Physiol*, 2008, 294(3): 1226-1232
- 12 McMurray JV. Systolic heart failure[J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(3): 228-238
- 13 Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(11): 1097-1157
- 14 Passino C, Andrea B, Giuseppe V, *et al.* Markers offibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 30: 29-38
- 15 Lok JA, van der Meer P, de la Porte PW. 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
- 16 Psarras S, Mavroidis M, Sanoudou D, *et al.* Regulation of adverse remodelling by osteopontin in a genetic heart failure model[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(15): 1954-1963
- 17 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
- 18 Löfsjögård J, Persson H, Díez J, *et al.* Atrial fibrillation and biomarkers of myocardial fibrosis in heart failure[J]. *Scand Cardio J*, 2014, 48(5): 299-303
- 19 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
- 20 Ho JE, Yin X, Levy D, *et al.* Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(5): 729-734
- 21 Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(5): 647-651
- 22 Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, *et al.* The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling[J]. *Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(6): 635-640
- 23 de Boer RA. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction[J]. *Ann Med*, 2011, 43(1): 60-68
- 24 Michael Felker G, Fiuzat M, Linda PD, *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

(收稿日期: 2015-06-20)

(修回日期: 2015-07-07)