

· 综 述 ·

半乳糖凝集素-3与心力衰竭相关性

陈汉蕊, 滕宗艳*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150001)

【摘要】 心力衰竭(heart failure, HF)的病理生理基础是心室重构,而心室重构的基础是炎症和纤维化。近年研究发现,半乳糖凝集素-3在心脏调节机制中起重要作用,它的表达水平反映了心力衰竭的严重程度和分层,并可作为预测心力衰竭预后的生物学指标,但它在治疗心力衰竭方面的研究尚未成熟。本文综述了半乳糖凝集素-3与心力衰竭的相关研究,为临床医生提供了新的治疗思路。

【关键词】 半乳糖凝集素-3;心力衰竭;靶向治疗

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.132

Correlation of galectin-3 and heart failure

CHEN Han-Rui, TENG Zong-Yan*

(Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 The pathophysiological basis of heart failure (HF) is ventricular remodeling on the basis of inflammation and fibrosis. In recent years, evidence shows that galectin-3 plays an important role in the mechanism of cardiac regulation and has been recognized as a biological predictor for HF prognosis because its expression level reflects the severity and hierarchical of HF. However, its effect in the treatment of HF remains unclear. This article reviewed the studies on the correlation of galectin-3 and HF in order to provide new therapy ideas for clinicians.

【Key words】 galectin-3; heart failure; targeted therapy

Corresponding author: TENG Zong-Yan, E-mail: tengzongyan@163.com

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病的终末阶段和主要死因,是一种较复杂的临床综合征。随着老龄人数的增加,以及现代治疗使得心脏病患者生存期延长,HF的发病率在逐渐增高。尽管HF的治疗方法已有很大进步,但患者的死亡率仍高得让人无法接受^[1]。有报道显示^[2],美国约510万人临床表现为HF,它的5年死亡率达50%。中国成人HF患病率为0.9%,且随着年龄迅速增长,70岁人群患病率>10%,4年死亡率高达50%。

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是HF患者最常见的血清生物标记物,但BNP有一定的局限性^[3],其诊断特异性差,急性感染、血栓、心肌梗死等疾病都会导致BNP水平升高,尤其在血浆BNP或NT-proBNP水平高而不能排除其他疾病的情况下,临床医师易误诊疾病,延误病情。而半乳糖凝集

素-3(galectin-3)对HF的诊断价值较高,已经得到国内外学者的关注^[4],成为新的血清生物标记物,本篇论文对半乳糖凝集素-3和HF的相关研究进行了综述。

1 半乳糖凝集素-3生物学特性

研究资料证实,动物凝集素家族(galectin)是一类钙的非依赖性糖结合蛋白,也称为 β -半乳糖苷酶结合凝集素超家族,有14个成员,galectin-3为其中之一,是人类基因组中唯一的嵌合型半乳糖凝集素,由单个基因LGALS3编码,位于14号染色体q21~q22,总长约17kb,5个内含子和6个外显子,251个氨基酸残基,分子量为32ku。

Galectin-3包括NH2末端结合域、糖结构识别域和富含甘氨酸和脯氨酸重复序列的三个结构域。

NH2 末端结合域包括控制细胞靶向的 12 个氨基酸残基,可与具有糖萼化合物的细胞表面结合,羧基末端的糖结构识别域可被胰蛋白酶裂解为 140 个氨基酸残基^[5]。它可表达于肿瘤细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和肥大细胞,但主要来源于活化巨噬细胞的细胞质^[6]。相关研究表明,galectin-3 一方面可调控细胞生长,参与 mRNA 剪接和细胞凋亡^[7];另一方面 galectin-3 还可通过非经典的分泌途径,识别一些配体,例如细胞内外蛋白质及糖脂糖蛋白,并且参与跨膜信号转导^[8]。galectin-3 作为一种新的生物标志物,在调节细胞增殖、抑制细胞凋亡、介导细胞黏附、参与血管形成和炎症反应等生物学功能方面发挥重要的作用^[9]。另外,多项研究显示,galectin-3 是一种强有力的促炎因子,在急性炎症反应中刺激中性粒细胞激活和黏附;在慢性炎症反应中刺激单核-巨噬细胞及纤维细胞活化,是从急性炎症到慢性炎症组织纤维化这一进程中的调节因子^[10]。总之,galectin-3 既能促进中性粒细胞和内皮细胞以及层粘连蛋白黏附、炎症介质释放,又能趋化单核-巨噬细胞,促进中性粒细胞和单核细胞活化等^[11]。

2 Galectin-3 在心脏中的作用机制

Galectin-3 参与各器官纤维化的发生和发展,如心脏、肝脏、肾脏以及甲状腺等组织^[6]。研究表明,正常心肌层中,心肌细胞几乎不表达 galectin-3,而成纤维细胞中其表达水平却很高。HF 动物模型中,心肌细胞 galectin-3 表达水平升高。心包内注入 galectin-3,可导致心肌的胶原沉积和重塑。经过自然产生的抗纤维化蛋白处理的老鼠模型,galectin-3 对肌成纤维细胞的分化有干预作用^[12]。同时不同心血管疾病动物模型的研究表明,galectin-3 不仅可以诱发纤维化,而且也是心肌重塑的生物学标志^[13],它主要参与心肌纤维化、心室重构及细胞外基质胶原蛋白的产生。同时,慢性炎症反应中 galectin-3 可刺激单核-巨噬细胞及成纤维细胞活化,介导器官瘢痕形成、组织纤维化以及修复受损组织。活化的巨噬细胞分泌 galectin-3,诱导细胞外基质的成纤维细胞增殖和 I 型胶原蛋白沉积。

3 Galectin-3 与心力衰竭相关性研究

Galectin-3 参与心力衰竭的病理性心肌纤维化。研究表明^[14],galectin-3 表达水平和左心室肥大呈正相关,左心室肥大最主要的发病机制是心肌纤维化。

动物模型研究表明^[15],通过横向主动脉缩窄术敲除 galectin-3 基因的小鼠(对照组)和野生型小鼠(实验组),注入血管紧张素 II 诱导心肌重构,实验结果显示对照组不表达 galectin-3,实验组 galectin-3 的表达水平较高,实验组和对照组小鼠的左心室都肥大,但是对照组小鼠心肌间质纤维化程度较实验组轻。

大部分 HF 患者 galectin-3 表达水平高,尤其是严重 HF 患者^[16],随着病情发展 galectin-3 表达水平会持续增高,预后很差。马伟利等^[17]选取 118 例射血分数保留的 HF(HFPEF, LVEF > 40%)患者作为 HFPEF 组,并根据美国纽约心脏病协会心功能分级标准将其分级;同时取 40 名健康者为对照组。研究结果表明 HFPEF 组患者血清 galectin-3 水平 $(7.20 \pm 1.66) \text{ ng/ml}$ 明显高于对照组 $(1.12 \pm 0.32) \text{ ng/ml}$;血清 galectin-3 水平随着 HFPEF 组心功能恶化呈逐渐上升趋势[心功能 II 级组 $(4.36 \pm 1.16) \text{ ng/ml}$,心功能 III 级组 $(7.35 \pm 1.86) \text{ ng/ml}$,心功能 IV 级组 $(9.65 \pm 2.80) \text{ ng/ml}$],差异均有统计学意义($P < 0.01$)。因此随着 HF 程度的加重,HFPEF 患者的 galectin-3 表达水平上升。

Galectin-3 对于 HF 的分层预后评价也有一定价值,目前监测血清 galectin-3 水平用于指导临床用药已成为研究热点。通过对 galectin-3 抑制剂选择性及高亲和性的认识^[18],galectin-3 已经成功用于癌症的治疗^[19]。某些碳水化合物如存在膳食纤维中(柑橘、蔬菜等)的果胶^[20],已被确定为半乳糖凝集素抑制剂,并且在醛固酮诱发心血管纤维化试验中^[21],它和螺内酯有同样的作用,可逆转心肌纤维化,达到治疗效果。galectin-3 抑制剂如缬沙坦用于 HF 患者,可以减少住院率,但对于血清 galectin-3 值 $> 16.2 \text{ ng/ml}$ 患者来说没有意义。Gullestad 等^[18]研究发现,缺血原因导致的收缩性 HF 患者 galectin-3 值 $< 19.0 \text{ ng/ml}$ 可能得益于他汀类药物。然而,这种数据分析结果并没有显示出正面效应。另外,目前也没有证据表明盐皮质激素治疗效果和 galectin-3 之间的相关性^[22]。

Galectin-3 作为预测 HF 预后的良好指标已得到公认^[23],而它用于 HF 治疗的研究目前尚不成熟。Galectin-3 抑制剂是否能治疗 HF 仍有待研究,但它为 HF 诊断、治疗及预后评价提供了新的思路,也许临床应用指日可待。

【参考文献】

- [1] Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, et al. Heart failure incidence

- and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study)[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(7): 1016–1022.
- [2] Haddad H, Mielniczuk L, Davies RA. Recent advances in the management of chronic heart failure[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27(2): 161–168.
- [3] Yin QS, Shi B, Dong L, *et al.* Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11(1): 79–82.
- [4] Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andr de la Porte PW, *et al.* Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(2): 103–110.
- [5] Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goriunova TV, *et al.* Galectin-3: a new biomarker for diagnostics and outcome of chronic heart failure[J]. *Kardiologia*, 2012, 52(3): 45–52.
- [6] Gomes TS, Oshima CT, Forones NM, *et al.* Expression of galectin-3 in gastric adenocarcinoma[J]. *Indian J Med Res*, 2014, 140(1): 69–76.
- [7] Haudek KC, Spronk KJ, Voss PG, *et al.* Dynamics of galectin-3 in the nucleus and cytoplasm[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(2): 181–189.
- [8] Gao X, Balan V, Tai G, *et al.* Galectin-3 induces cell migration via a calcium-sensitive MAPK/ERK1/2 pathway[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2077–2084.
- [9] Zhang RC, Zhang J. The clinical application of protein markers in patients with heart failure[D]. Peking Union Medical College, 2015. [张荣成, 张健. 蛋白标记物在心力衰竭患者的临床应用[D]. 北京协和医学院, 2015.]
- [10] Qin Y, Yang J, Zhong L. Research progress between galectin-3 and unstable atherosclerotic plaque[J]. *Chin Circ J*, 2015, 30(2): 184–186. [秦月, 杨军, 仲琳. 半乳糖凝集素-3与动脉粥样硬化不稳定斑块的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(2): 184–186.]
- [11] Mishra BB, Li Q, Steichen AL, *et al.* Galectin-3 functions as an alarmin: pathogenic role for sepsis development in murine respiratory tularemia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59616.
- [12] Lupon J, Gaggin HK, de Antonio M, *et al.* Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184(4): 337–343.
- [13] Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, *et al.* Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(2): 214–223.
- [14] Yilmaz H, Gurel OM, Celik HT, *et al.* Relationship of galectin-3 to left ventricular geometry and hypertrophy in chronic hemodialysis patients[J]. *Herz*, 2015, 40(4): 702–708.
- [15] 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.
- [16] Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, *et al.* Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5): 511–519.
- [17] Ma WL, Xu CC. Serum galectin-3 level in heart failure patients with preserved ejection fraction and its clinical value[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2016, 14(1): 64–67. [马伟利, 许长存. 射血分数保留心衰患者血清半乳糖凝集素-3水平变化及意义[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(1): 64–67.]
- [18] Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, *et al.* Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(18): 2290–2296.
- [19] Blanchard H, Yu X, Collins PM, *et al.* Galectin-3 inhibitors: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24(10): 1053–1065.
- [20] De Boer RA, van der Velde AR, Mueller C, *et al.* Galectin-3: a modifiable risk factor in heart failure[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(3): 237–246.
- [21] 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.
- [22] Fiuzat M, Schulte PJ, Felker M, *et al.* Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(1): 38–44.
- [23] Van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, *et al.* Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 219–226.

(编辑:王彩霞)