

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.026

# 慢性肺心病失代偿期患者血清半乳糖凝集素-3 的检测及临床意义

刘 双,李承红<sup>△</sup>

(江汉大学附属医院呼吸与危重症医学科,武汉 430015)

**摘要:**目的 观察慢性肺心病失代偿期患者血清半乳糖凝集素-3(Galectin-3)水平,探讨其在肺心病失代偿期的临床意义。**方法** 收集 2014 年 4 月至 2016 年 6 月该院呼吸与危重症医学科收治并被确诊为慢性肺心病病例 63 例,其中代偿期患者(B 组)29 例;失代偿期患者(C 组)34 例,同时收集该院体检中心健康对照组 30 例(A 组)。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测各组血清 Galectin-3 水平。**结果** C 组 Galectin-3 水平较 B 组、A 组明显增高,差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ ),B 组与 A 组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。直线相关分析显示:血清 Galectin-3 水平与脑钠肽(BNP)水平、肺动脉压(mPAP)呈正相关。**结论** 随着肺动脉压力的逐渐升高,慢性肺心病患者血清 Galectin-3 水平逐渐升高,可作为预测心功能不全标志物。

**关键词:**肺源性心脏病; 半乳糖凝集素-3; 肺动脉高压

中图分类号:R541.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1249-03

## Detection of the levels of serum galectins-3 in patients of chronic cor pulmonale decompensated period and its clinical significance

LIU Shuang, LI Chenghong<sup>△</sup>

(Department of Respiratory and Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan, Hubei 430015, China)

**Abstract: Objective** To detect the levels of serum galectins-3 in patients of chronic cor pulmonale decompensated period and investigate the clinical implication of them in chronic cor pulmonale decompensated stage. **Methods** We collected 63 patients with chronic cor pulmonale from Apr 2014 to Jun 2016. The patients were divided into 29 cases of compensated period group (group B), 34 cases of decompensated period group (group C) a. In addition, we collected 30 cases of normal people as control group (group A). The level of serum galectin-3 was detected by ELISA. **Results** Compared to group A and group B, the level of serum galectin-3 in group A was obvious higher, and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). In group A and group B, the levels of serum galectin-3 showed no significantly differences between two of them (all  $P>0.05$ ). Linear rank correlation analysis showed that there were positive correlations between the level of serum galectin-3 and level of serum BNP, level of mean PAP. **Conclusion** The levels of serum galectin-3 increased with increase of the pulmonary artery pressure in chronic cor pulmonale decompensated period patients. Also can be an biomarker for analysis and prognosis of chronic cor pulmonale heart failure.

**Key words:** chronic cor pulmonale; galectin-3; pulmonary artery hypertension

慢性肺心病是指各种不同病因损伤肺的组织及结构和功能,引起右心损害的一种心脏病。常见的肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病、限制性肺疾病、肺血管疾病等。其病理表现包括肺部病变及心脏病变,其中肺部病变表现为:肺肌型小动脉中膜肥厚、内膜下出现纵行肌束、无肌型细动脉肌化、肺小动脉炎、肺小动脉弹力纤维和胶原纤维增生、肺小动脉血栓形成和机化及肺泡壁毛细血管数量减少,从而引起肺循环阻力增加、肺动脉高压、右心负荷增加等。心脏病变表现为:心肌细胞肥大、核增大着色深、肌纤维萎缩、肌

浆溶解、横纹消失,间质水肿和胶原纤维增生,引起右心室肥厚和扩大,最后发生右心功能不全。半乳糖凝集素-3(Galectin-3)广泛表达于多种组织与细胞,参与细胞生长、分化、信号传导及血管生成等过程,在细胞黏附、细胞凋亡、炎症反应、肿瘤转移等许多生理和病理过程中发挥重要的作用<sup>[1]</sup>。Galectin-3 主要由活化的巨噬细胞分泌,通过巨噬细胞和肥大细胞的诱导作用,促进成纤维细胞的增生并活化为心肌成纤维细胞。同时可促进胶原基质的形成,可加重心肌纤维化,参与了心力衰竭的过程并发挥重要作用<sup>[2]</sup>。本研

究通过检测慢性肺心病患者血清 Galectin-3 水平,探讨其在肺心病患者中的临床意义及其与脑钠肽(BNP)、肺动脉压(mPAP)的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 4 月至 2016 年 6 月本院呼吸内科收治并被确诊为肺心病的患者 63 例,其中代偿期患者 29 例(B 组),男 16 例,女 13 例,平均年龄(69±3)岁;失代偿期患者 34 例(C 组),男 18 例,女 16 例,平均年龄(73±2)岁。肺心病诊断及分期标准,参照全国肺心病专业会议修订的《慢性肺心病诊断标准》。从同期本科健康体检人群中选取年龄、性别相匹配的健康志愿者 30 例(A 组)。

**1.2 方法** 所有研究对象均取空腹静脉抗凝血 4 mL,室温静置 2 h 后以 2 000 r/min 离心 15 min,留取血清,-70 ℃ 冷藏保存待测。应用美轩生物科技公司生产的合格酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒,检测各组标本血清 Galectin-3 及 BNP 水平。所有患者均行心脏彩超检查,选择心尖部四腔心切面观察三尖瓣反流情况,将测得的返流压差加右房收缩压(平均值为 1.06 kPa≈7.9 mm Hg)作为 mPAP;每次检查尽量由同一专业 B 超医师检测,以减少测量误差。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析。所有数据均行正态性和方差齐性检验。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD 法。计数资料以频数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性研究采用直线相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清 Galectin-3、BNP 及 mPAP 水平** 3 组试验对象血清 Galectin-3、BNP 及 mPAP 检测结果提示,C 组 Galectin-3 水平较 A 组、B 组明显增高,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ );B 组与 A 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组血清 Galectin-3、BNP 及 mPAP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Galectin-3(ng/mL)	BNP(pg/mL)	mPAP(mm Hg)
A 组	30	8.66±1.24	31.76±10.51	10±2
B 组	29	9.24±1.74	54.22±21.15	22±7
C 组	34	18.72±1.17	655.17±90.24	46±5
F		6.682	12.922	5.420
P		0.023	0.035	0.046

**2.2 血清 Galectin-3 与 BNP、mPAP 的相关性分析** 直线相关分析显示,慢性肺心病失代偿期患者血清 Galectin-3 与 BNP、mPAP 呈正相关( $r = 0.714$ 、 $0.719$ , $P$  均  $< 0.05$ )。

## 3 讨论

凝集素是可以与特定糖结构结合的蛋白质,Ga-

lectin-3 是凝集素家族中重要一员,主要分布于人、大鼠、小鼠及狗等哺乳动物体中,具有特有的氨基酸序列,对  $\beta$ -半乳糖苷具有高亲和性。人 Galectin-3 定位于 22 号染色体 1p13 区,其表达的调节有多种转录因子和信号通路参与其中。巨噬细胞和肥大细胞的激活及分化与 Galectin-3 的合成和表达明显相关,其他参与 Galectin-3 表达的细胞包括嗜碱性细胞、胃上皮细胞、肠上皮细胞及一些感觉神经元。增生的成纤维细胞与休眠细胞相比,Galectin-3 在信使核糖核酸(mRNA)与蛋白质水平均有一定程度增加<sup>[3]</sup>。多项基础及临床研究证实,Galectin-3 参与心肌成纤维细胞增殖、胶原沉积及心脏泵血功能紊乱,引起动脉粥样硬化,并与动脉粥样斑块的稳定性有关,并可能降低左室射血分数和早期心室收缩相。MATUTE 等<sup>[4]</sup>在动脉粥样硬化的动物模型研究中发现,动脉内的泡沫细胞中 Galectin-3 表达明显升高,参与低密度脂蛋白(LDL)的胞吞和泡沫细胞的形成。SHARMA 等<sup>[5]</sup>研究通过在正常小鼠心包内注入 Galectin-3 观察小鼠心肌结构的变化,结果显示 Galectin-3 可诱导小鼠心室重构,而且心室重构的严重程度与其心肌细胞 Galectin-3 表达呈正相关,观察截止至注药后 3.0~3.5 个月,心肌细胞 Galectin-3 表达高水平的小鼠均出现了心力衰竭的症状,但心力衰竭的程度不一。CHEN 等<sup>[6]</sup>一项采纳了 62 例慢性心力衰竭患者的研究表明,中晚期心力衰竭患者血清 Galectin-3 的水平高于早期心力衰竭患者,血清 Galectin-3  $> 7.52$  ng/mL 的受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)为 0.798,对慢性心力衰竭的灵敏度为 62.9%,特异度为 90.0%。本研究中肺心病失代偿期患者血清 Galectin-3 较代偿期患者高,证实了 Galectin-3 与心力衰竭程度明显相关。

同时,Galectin-3 可进行心力衰竭短期预后的预测,一项包含了 599 例对象的研究显示,在 60 d 死亡预测方面,Galectin-3 的受试者工作特征曲线的曲线下面积为 0.74,高于 NT-proBNP(AUC 为 0.76),多因素 Logistic 回归分析显示 Galectin-3 是 60 d 病死率的独立预测因素,如果结合 NT-proBNP 能更好地预测病死率<sup>[7]</sup>。另外,在探讨 Galectin-3 与 mPAP 的研究中,先天性心脏病患者 mPAP 正常组,以及合并轻中度肺动脉高压组,其血清 Galectin-3 水平无明显升高;而在先天性心脏病合并重度肺动脉高压组血清 Galectin-3 水平明显升高;提示在先天性心脏病患者中 mPAP 正常及合并轻中度肺动脉高压患者中,虽然 mPAP 存在一定程度的升高,但尚未出现心肌的重构<sup>[8-9]</sup>。心肌肥大的原因:(1)机械牵张刺激促进心肌细胞蛋白的合成;(2)与神经体液有关。在 mPAP 正常或轻中度升高时,心脏扩张遵循 Frank-Starling 机

制,即在一定限度内,心室舒张末期容积与心室收缩力呈正相关。而在先天性心脏病合并重度肺动脉高压组,可能存在心肌细胞表型的改变、心肌细胞重塑及外基质的变化,因而出现心室的重构。

慢性肺心病在我国的患病率为 0.46%,在住院患者器质性心脏病的构成中占 5%~37%,而且随着年龄的增长其比例逐渐增加。在肺心病失代偿期,存在呼吸衰竭和(或)心力衰竭,导致病死率极高。传统的抗心力衰竭治疗包括利尿药、血管扩张剂、增加心脏输出量药物及抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物等<sup>[10]</sup>。近年来,钙增敏剂左西孟旦、血管加压素受体拮抗剂托伐普坦、肾素抑制剂阿利吉仑及他汀类药物等也被证实有一定临床疗效。现已证实, Galectin-3 是心肌纤维化的独立危险因素,并与心力衰竭程度相关, Galectin-3 抑制剂则可发挥抗心力衰竭的作用<sup>[11]</sup>。N-乙酰丝-天冬-赖-脯氨酸(Ac-SDKP)可通过阻止 Smad 蛋白和细胞外信号调节酶途径而抑制心脏成纤维蛋白增殖、胶原蛋白合成,还能阻止 Galectin-3 诱导引起的心脏肥大,从而发挥抗心脏纤维化功能<sup>[12]</sup>。它能够提高左心室内压力变化速率(LV dp/dt)对异丙肾上腺素的敏感性和 E/A 值,增加心脏收缩和舒张功能<sup>[13]</sup>。其他 Galectin-3 抑制剂如天然多糖(MCP),可由柑橘的果肉及果皮中提取,经试验证明可降低的 Galectin-3 表达,显著降低炎症发生及肾纤维化<sup>[14-15]</sup>。

综上所述,肺心病患者随着 mPAP 的逐渐升高,血清 Galectin-3 水平逐渐升高,可作为预测心功能不全标志物。Galectin-3 抑制剂有望应用于肺心病心力衰竭的临床治疗中。

### 参考文献

[1] DUMIC J, DABELIC S, FLOGEL M. Galectin-3: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(4): 616-635.

[2] HRYNICHYSHYN N, TOURDAIN 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.

[3] PAPPASPYR M, MICHELL E, DEBNO J P, et al. Galectin 3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemotaxis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc*

*Biol*, 2008, 28(3): 433-440.

[4] MATUTE J, LINDHOLT J S, FEMANDEZ GARCIO C E, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patient with atherothrombosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): 85-86.

[5] SHARMA U C, POKHAREL S, VAN BRAKEL T J, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. [J]. *Circulation*, 2004, 110(19): 3121-3128.

[6] CHEN K, JIANG R J, WANG C Q, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patient with chronic heart failure [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(8): 1005-1011.

[7] VAN KIMMENADE R R, JANUZZI J L J R, ELLINOR P T, 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.

[8] 朱永芝, 申强. 先天性心脏病合并肺动脉高压患者血清半乳糖凝集素-3 的检测及临床意义[J]. *医学与哲学*, 2015, 35(1): 33-35.

[9] HADDAD F, DOYLE R, MURPHY D J, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance and management of right ventricular failure [J]. *Circulation*, 2008, 117(13): 1717-1731.

[10] 黄震华. 心力衰竭治疗现状和展望[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(5): 321-326.

[11] 徐向勇. 血浆半乳糖凝集素 3 和 N 末端 B 型钠尿肽在冠心病合并心力衰竭患者中的表达及临床意义[J]. *海南医学*, 2017, 28(7): 1098-1100.

[13] GRUSON D, KO G. Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(10/11): 719-726.

[14] LIU Y H, DAMHROSIO M, LIAO T D, et al. N-acetylseryl-aspartyl-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): 404-412.

[15] HO J E, 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.