Galectin-3 在慢性心力衰竭中的作用

苏妙玲¹, 陈 灿², 许锦荣^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属第二医院心血管内科, 广东湛江 524003)

摘 要: Galectin-3 (Gal-3) 拥有多种生理功能。研究发现Gal-3 通过抑制其合成与分泌减少诱导心肌纤维化、延缓心肌重构, 改善预后, 有辅助心衰诊断及判断预后的临床价值。该文就Gal-3 在参与慢性心衰的相关机制及其临床价值作一综述。

关键词: 慢性心力衰竭; 半乳糖凝集素-3; 纤维化; 心肌重构; 氧化应激

中图分类号: R 541 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2022) 05-0589-04

Effect of galectin-3 in chronic heart failure

SU Miao-ling¹, CHEN Can², XU Jin-rong^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

Abstract: Galectin-3 (Gal-3) has various physiological functions. Studies have shown that Gal-3 can reduce myocardial fibrosis, delay myocardial remodeling, and improve prognosis by inhibiting its synthesis and secretion, and it has clinical value in assisting the diagnosis and prognosis of heart failure. This paper reviews the mechanism and clinical value of Gal-3 in chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure; gal-3; fibrosis; cardiac remodeling; oxidative stress

近年研究发现在心力衰竭病理生理过程中, Galectin-3 (Gal-3) 参加了关键的纤维化和心肌重构的过程, 其稳定性强, 与年龄、性别等因素无关。Gal-3 作为新型心衰标志物受到广泛关注。因此, 本文就Gal-3 在慢性心力衰竭的发病机制及临床研究现状进行综述, 以期心力衰竭研究提供新思路。

1 Gal-3 的生理特性

Gal-3 属于 β -半乳糖苷结合凝集素家族, 它位于染色体1p13 上的LGALS3 基因编码, 由 251 个氨基酸残基组成, 相对分子质量为 29~35 Kd, 具有一个碳水化合物识别结构域(CRD) 和一个氨基端多肽尾部区域的特征。Gal-3 可发挥细胞生长、分化、细胞粘附和修复等多种生理功能^[1-2]。它在多种组织和不同类型的细胞中表达, 包括巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和肥大细胞^[3]。随着分布的位置不同, 其功能也有相对的差异, 比如细胞内的Gal-3 主要与pre-mRNA 的剪接、细胞增殖、

分化和凋亡有关, 而细胞外的Gal-3 具有调节晚期糖基化终末产物受体功能、肿瘤转移、细胞粘附和炎症的能力^[4]。Gal-3 是一个稳定的生物标志物, 在正常情况下, Gal-3 低表达, 与年龄、性别等因素无关, 但在体内发生病变时, 表达异常活跃。目前, 经研究证明Gal-3 的血清浓度在房颤、心肌纤维化、急性冠脉综合征和心力衰竭等疾病中明显升高^[5-7]。因此, Gal-3 可能是各种心脏疾病的诊断、分析和预后的一个新的候选生物标志物。

2 Gal-3 参与慢性心力衰竭的可能机制

2.1 Gal-3 与心脏纤维化

心脏纤维化是一种组织修复机制, 是由细胞外基质在损伤、炎症或应激反应中逐步积累引起^[8]。在心肌损伤急性期, Gal-3 具有促进心肌愈合作用。在此过程, 心肌细胞释放肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-18 等细胞因子, 引起巨噬细胞活化^[9]。活化的巨噬细胞分泌Gal-3, 通过转化生长因子- β 1 依赖性或非依

收稿日期: 2022-03-09

基金项目: 湛江市资助科技攻关计划项目(2021A05090)

作者简介: 苏妙玲(1995-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: suml133@163.com

通信作者: 许锦荣, 男, 学士, 主任医师, E-mail: zjeyxjr@163.com

赖性途径使成纤维细胞转化成肌成纤维细胞^[10],同时活化的巨噬细胞激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,诱导肌成纤维细胞的形成。Gal-3和血管紧张素II促进I型和III型胶原的合成,最终导致纤维化瘢痕^[11]。该过程可使受损的组织修复,促进心肌愈合,但保护心脏同时也会引起组织修复受损,导致组织瘢痕、损伤,进而降低或丧失原有的生理功能。有研究表明,心肌损伤可刺激单核巨噬细胞系统分泌大量的Gal-3,一方面激活细胞周期蛋白D1,诱导心脏成纤维细胞活化,导致纤维化;另一方面Gal-3影响组织抑制金属蛋白酶和基质蛋白酶作用减少细胞外基质(ECM)降解,促进纤维化发生^[12]。综上,Gal-3在心肌纤维化发展中起着重要作用,可诱导心肌成纤维细胞分裂增生、胶原沉积,导致心肌重构^[13]。

2.2 Gal-3与氧化应激

氧化应激是机体内源性产生的一种负面作用,其指活性氧(ROS)的形成增多与抗氧化防御能力减弱,使ROS处于不平衡状态下引起的机体损伤。ROS是体内正常代谢产物,大多数细胞如心肌细胞都含有酶促抗氧化防御机制,可迅速将ROS转化为水,这些抗氧化系统包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽氧化还原系统。在心力衰竭中,抗氧化系统成分减少^[14],维持氧化代谢平衡,与正常情况相比之下功能降低,ROS增加的氧化应激导致心肌损伤、功能障碍。

现有研究显示Gal-3参与氧化应激反应,Gal-3通过在培养的肥大细胞中释放氧气来诱导氧化应激,这种作用可被超氧化物歧化酶所阻断^[15]。Gal-3水平可随着心衰的进展而升高,可能通过调节氧化应激反应途径参与心衰进展。Ibarrola等^[16]探讨Gal-3对人心脏成纤维细胞氧化应激的影响,发现Gal-3下调心脏成纤维细胞中的抗氧化剂过氧还原蛋白-4(Prx-4)。Prx-4分布在产生ROS的细胞器和酶中,如细胞质、线粒体和过氧化物酶体等,可控制心脏细胞内的过氧化物水平。Prx-4低表达会引起氧化代谢失衡,代谢产物导致组织损伤。Gal-3还诱导心肌成纤维细胞的总抗氧化能力下降,增加过氧化物水平。同时,对Gal-3基因进行敲除处理,发现Prx-4水平增强,总体的抗氧化水平提升,降低氧化应激反应。

Gal-3降低了Prx-4对心脏抗氧化保护作用的表达,导致氧化应激产物的升高。因此,改变抗氧化系统与活性氧生成之间的平衡可能是Gal-3诱导心衰心脏损伤的一种新的致病机制,靶向降低心肌细胞ROS是有必要考虑纳入心衰治疗。Gal-3可作为一种新的氧化调节因子,但Gal-3参与心脏氧化应激作用及其机

制的研究尚少,仍需更多的研究证实氧化应激在心衰中致病影响。

2.3 Gal-3在慢性心衰治疗中的意义

研究发现,抑制Gal-3的合成和分泌可以减少心肌纤维化的发生发展,从而延缓心肌重构和心衰的发生发展。许多潜在的治疗性抑制剂陆续被开发,目前研究发现抑制剂有改性柑橘果胶(MCP)、N-乙酰丝氨酸-天冬氨酸-脯氨酸(Ac-SDKP),是通过结合Gal-3的CRD来抑制其蛋白活性作用^[17]。

据报道,在异丙肾上腺素诱导的心力衰竭小鼠模型中,小鼠的Gal-3表达显著增强、心肌间质纤维化增多、左室收缩末期内径增加,但舒张末期内径未有改变。使用了MCP治疗后降低了Gal-3的表达,小鼠的左室收缩末期内径减少,心脏切片中的纤维化组织数量下降,表明MCP抑制Gal-3活性作用,可逆转左室重塑和收缩功能障碍,减少心脏间质纤维化形成^[18]。Liu等^[19]为了解AC-SDKP是否可以预防Gal-3诱导的心脏炎症、重构和功能障碍进行相关实验,发现单独使用Gal-3处理的大鼠,左室胶原含量、心肌间质和血管周围胶原沉积显著增加,但AC-SDKP治疗组上述变化则受到了抑制,表明AC-SDKP抑制Gal-3引起的心脏病变。同时AC-SDKP可抑制转化生长因子- β (TGF- β)/信号蛋白3(Smad3)通路,可降低Gal-3诱导的纤维化前因子和炎症因子的表达,缓解心脏重构和功能障碍,并且也提示Gal-3诱导的心肌重构可能与TGF- β /Smad3蛋白信号转导通路的激活有关。

基于上述的研究发现,抑制Gal-3能减缓心脏重构的进程,针对Gal-3的治疗是一种潜在心衰治疗方法,可从Gal-3的CRD、诱导的信号转导通路等各阶段影响Gal-3功能。但目前发现的相关抑制剂试验是在动物实验阶段,暂未有临床试验。针对心衰治疗抑制剂的有效剂量问题仍未有确切的报道,与传统心衰药物治疗效果是否达到相辅相成仍是未知数,尚需具体的实验证明。

3 Gal-3对慢性心力衰竭的诊断及预后价值

Gal-3在心力衰竭的诊断、预后具有良好的临床价值。研究表明Gal-3在诊断心力衰竭的价值上并不劣于BNP。Yin等^[20]比较射血分数保留性心衰患者(HFpEF)和射血分数保留性无心衰患者的Gal-3和BNP血浆水平,结果呈现Gal-3水平诊断的敏感性明显高于BNP。在探讨Gal-3与慢性心衰患者心室重构及预后关系中,邓虹等^[21]发现慢性心衰患者Gal-3及

左心室质量指数水平与NYHA 心功能分级呈正比; 预后良好组的Gal-3 与左心室质量指数水平明显低于预后不良组, 提示Gal-3 能够有效反映出慢性心衰患者心室重构及预后情况。另外, De Boer 等^[22] 对心衰的住院患者进行Gal-3 与其他生物标志物测定与随访, 结果显示Gal-3 水平加倍升高与不良预后呈相关性, 联合BNP 与单独两者相比明显增加了预后价值, 且与射血分数保留性心衰(HFpEF) 患者关系较为密切。因此, Gal-3 在2017年ACC/AHA/HFSA HF 管理指南中已被批准作为心衰患者风险分层和预后评估的诊断指标^[23]。依据指南BNP ≥ 35 ng/L 或NT-proBNP ≥ 125 ng/L 协助诊断慢性心衰, 但Gal-3 血清水平数据尚未与BNP、NT-proBNP 具体罗列可得, 风险分层、判断预后的诊断血清水平未有确切报道。

Gal-3 不仅在慢性心衰患者中血清水平升高, 也在心肌梗死、房颤等心血管疾病中高表达, 慢性心衰通常伴随其他心血管疾病出现。刘晓娟等^[24] 发现Gal-3 在慢性心衰、房颤、慢性心衰合并房颤患者中呈高表达, 但慢性心衰合并房颤患者Gal-3 水平最高, 可能与房颤发生有关, 表明Gal-3 在慢性心衰患者合并房颤时可提供预测性的临床意义。然而, 引起Gal-3 升高的疾病并非只有心血管疾病, 且在慢性心衰合并各种引起Gal-3 升高疾病情况下, 如何判断其临床意义, 有待进一步的临床探讨。

4 展望与结语

Gal-3 水平与心衰的发生发展密切相关, 主要参与心脏纤维化和心脏重构的环节。Gal-3 介导引起心肌成纤维细胞增殖、胶原沉积引起心脏功能障碍是最重要的机制。氧化应激诱导的心衰心脏损伤, 机制尚未研究成熟, Gal-3 增加心脏成纤维细胞中氧化应激相关分子, 减少抗氧化介质, 这表明Gal-3 可能是一种新的心脏氧化应激调节因子, 但目前在这方面的作用研究相对缺乏, 仍需大量的实验研究。对于心肌纤维化和心脏重构而言, Gal-3 是潜在的治疗靶点。Gal-3 抑制剂可能是一种延缓心肌重构和心衰的发生发展的新治疗方法, 与治疗心衰的药物使用有无影响与冲突, 需更多的临床试验证实。研究表明Gal-3 提供心衰的临床意义, 可运用到临床工作中, 单独与BNP、NT-ProBNP 协助诊断与判断预后尚有一定的争议, 具体的确切参考水平仍未知, 需要开展新思路与大量临床研究数据阐明。

参考文献:

- [1]BLANDA V, BRACALE U M, DI TARANTO M D, et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. INT J MOL SCI, 2020, 21(23): E9232.
- [2]HARA A, NIWA M, KANAYAMA T, et al. Galectin-3: A potential prognostic and diagnostic marker for heart disease and detection of early stage pathology[J]. Biomolecules, 2020, 10(9): E1277.
- [3]BOER R A D, YU L, VANVELDHUISEN D J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2010, 7(1): 1-8.
- [4]CAO Z Q, YU X, LENG P. Research progress on the role of gal-3 in cardio/cerebrovascular diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 111066.
- [5]LI P, LIU S, LU M, et al. Hematopoietic-derived Galectin-3 causes cellular and systemic Insulin resistance[J]. Cell, 2016, 167(4): 973-984.
- [6]YU L, RUIFROK W P T, 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.
- [7]UELAND T, AUKRUST P, BROCH K, et al. Galectin-3 in heart failure: High levels are associated with all-cause mortality[J]. Int J Cardiol, 2011, 150(3): 361-364.
- [8]LI L, LI J, GAO J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 351(2): 336-343.
- [9]YALTA K, YILMAZ M B, YALTA T, et al. Late versus early myocardial remodeling after acute myocardial infarction: A comparative review on mechanistic insights and clinical implications[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2020, 25(1): 15-26.
- [10]SUTHAHAR N, MEIJERS W C, SILLJÉ H H W, et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: An update[J]. Theranostics, 2018, 8(3): 593-609.
- [11]MEIJERS W C, VAN DER VELDE A R, PASCUAL-FIGAL D A, et al. Galectin-3 and post-myocardial infarction cardiac remodeling[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 763(Pt A): 115-121.
- [12]DE BOER R A, VOORS A A, MUNTENDAM P, et al. Galectin-3: A novel mediator of heart failure development and progression[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(9): 811-817.
- [13]GHEHLKEN C, SUTHAHAR N, MEIJERS W C, et al. Galectin-3 in heart failure: An update of the last 3 years[J]. Heart Failure Clinics, 2018, 14(1): 75-92.
- [14]KHAPER N, KAUR K, LI T, et al. Antioxidant enzyme gene expression in congestive heart failure following myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2003, 251(1-2): 9-15.
- [15]SUZUKI Y, INOUE T, YOSHIMARU T, et al. Galectin-3 but not galectin-1 induces mast cell death by oxidative stress and

- mitochondrial permeability transition[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(5): 924-934.
- [16] IBRROLA J, ARRIETA V, SÁDABA R, et al. Galectin-3 down-regulates antioxidant peroxiredoxin-4 in human cardiac fibroblasts: A new pathway to induce cardiac damage[J]. *Clin Sci (London)*, 2018, 132(13): 1471-1485.
- [17] LI M, YUAN Y, GUO K, et al. Value of Galectin-3 in acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4): 333-342.
- [18] VERGARO G, PRUD'HOMME M, FAZAL L, et al. Inhibition of Galectin-3 pathway prevents isoproterenol-induced left ventricular dysfunction and fibrosis in mice[J]. *Hypertension*, 2016, 67(3): 606-612.
- [19] LIU Y-H, D'AMBROSIO M, LIAO T, et al. N-acetyl-seryl-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): H404-412.
- [20] YIN Q-S, 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.
- [21] 邓虹, 王旭, 闻建帆, 等. 血清半乳糖凝集素-3、正五聚体蛋白-3水平与慢性心力衰竭患者心室重构及预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(19): 4057-4059.
- [22] DE BOER R A, LOK D J A, 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.
- [23] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2017, 70(6): 776-803.
- [24] 刘晓娟, 刘雪, 崔泽岩. 慢性心力衰竭合并心房颤动患者CA125、sST2及Galectin-3水平变化与临床意义[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21(4): 4037-4040.

新冠肺炎疫情下4C延续性护理对神经官能症患者的影响

黄敏 (茂名市人民医院心血管内二科, 广东茂名 525000)

摘要: 目的 新冠肺炎疫情下评估4C延续性护理对神经官能症患者的疗效。方法 125例心脏神经官能症患者随机分为对照组(63例)和治疗组(62例),分别采用常规护理和4C延续性护理。采用症状自评量表SCL-90、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、抑郁、焦虑自评量表(SDS、SAS)及依从性比较两组的效果。结果 治疗组SCL-90、SDS与PSQI评分均低于对照组($P<0.05$ 或 0.01),依从性高于对照组($P<0.05$)。结论 4C延续性护理能改善心脏神经官能症患者精神状态,提高治疗依从性。

关键词: 4C延续性护理;神经官能症;生活质量

中图分类号: R 473.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)05-0592-04

Effect of 4C continuous nursing on neurosis during COVID-19 pandemic

HUANG Min (Department II of Cardiovasology, Maoming People's Hospital, Maoming 525000, China)

Abstract: Objective To study the effect of 4C continuous nursing on neurosis during COVID-19 pandemic. Methods A total of 125 patients with cardiac neurosis were randomly treated with routine care (control group, $n=63$) and 4C continuous care (treatment group, $n=62$). Clinical efficacy and compliance were compared between two groups using self-rating symptom scale SCL-90, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Self-rating Depression and Anxiety Scale (SDS, SAS). Results Compared with control group, SCL-90, SDS and PSQI scores were lower ($P<0.05$ or 0.01), while compliance was higher ($P<0.05$) in treatment group. Conclusion 4C continuous nursing can improve the psychiatric symptom and compliance in patients with cardiac neurosis.

Key words: 4C continuous nursing; neurosis; quality of life

收稿日期: 2022-04-25

基金项目: 茂名市人民医院专项基金项目(ZX2020003)

作者简介: 黄敏(1977-),女,本科,主管护师, E-mail: 418708240@qq.com