

外周血半乳糖凝集素-3、N末端B型利钠肽原 在慢性心力衰竭患者中的表达及意义

顾驾云, 夏海莲, 王芳芳, 周 杨, 刘 培, 滕 燕

(江苏省南通市第三人民医院 心电图室, 江苏 南通, 226006)

摘要:目的 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者外周血半乳糖凝集素(Gal)-3、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)表达水平的变化。方法 选择89例CHF患者,采用酶联免疫吸附法、电化学发光法分别检测入选患者外周血Gal-3、NT-proBNP表达水平,分析他们在不同类型心力衰竭、心功能分级患者中的变化。结果 HFPEF、HFREF患者Gal-3、NT-proBNP水平比较,差异均有统计学意义($P=0.000$);心功能II级、III级、IV级患者Gal-3、NT-proBNP表达水平有显著差异($P=0.000$);Gal-3与NT-proBNP呈正相关($r=0.230, P=0.030$),与LVEF呈负相关($r=-0.533, P=0.000$);NT-proBNP与LVEF呈负相关($r=-0.372, P=0.000$)。结论 外周血Gal-3、NT-proBNP可作为评判CHF患者病情危重程度的重要指标。

关键词:心力衰竭;血半乳糖凝集素-3;N末端B型利钠肽原

中图分类号: R 541.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2017)05-026-03 DOI: 10.7619/jcmp.201705007

Expressions and significance of peripheral galectin-3 and N-terminal B-type brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure

GU Jiayun, XIA Hailian, WANG Fangfang, ZHOU Yang, LIU Pei, TENG Yan

(Cardiogram Room, The Third People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu, 226006)

ABSTRACT: Objective To explore the change of peripheral galectin (Gal)-3 and N-terminal B-type brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 89 patients with chronic heart failure (CHF) were enrolled. Peripheral Gal-3, NT-proBNP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or Electrochemical luminescence method. The expression levels of Gal-3, NT-proBNP in patients with different kinds of heart failure and cardiac functional grading were analyzed. **Results** There were significant differences in expression levels of Gal-3 and NT-proBNP between patients with HFPEF and patients with HFREF. There was significant differences of Gal-3 and NT-proBNP in patients with NYHA heart function class II, III and IV. Gal-3 was positively correlated with NT-proBNP ($r=0.230, P=0.030$) and negatively correlated with LVEF ($r=-0.533, P=0.000$). NT-proBNP was negatively correlated with LVEF ($r=-0.372, P=0.000$). **Conclusion** Peripheral Gal-3, NT-proBNP could be considered as two important markers for judging severity of illness in patients with CHF.

KEY WORDS: heart failure; chronic; Galectin-3; N-terminal B-type brain natriuretic peptide

心力衰竭(HF)已成为影响人类健康的主要原因。近年来,在HF的诊治方面的研究已有长足的发展,但缺乏特异性的诊断标准,即使近几年来开展的B型钠肽(BNP)、N-末端B型利钠肽原

(NT-proBNP)检测项目也仅是提示有发生HF可能^[2],且受到年龄、肾功能、血红蛋白等多种因素影响^[3]。半乳糖凝集素-3(Gal-3)是半乳糖凝集素家族中的一员,它在多种组织器官由炎症发展

收稿日期: 2016-11-04

基金项目: 江苏省南通市社会事业创新与示范计划项目(HS2014084); 江苏省南通市卫生局青年基金项目(WQ2014035)

为纤维化的过程中起到重要作用^[4]。本研究通过检测慢性心力衰竭(CHF)患者外周血 Gal-3、NT-proBNP 表达水平,探讨其对 CHF 诊断和预后的价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2005 年 1 月—2015 年 11 月住院的 89 例 CHF 患者,其中男 64 例,女 25 例,年龄(67.5±4.4)岁;心功能Ⅱ级 40 例,Ⅲ级 25 例,Ⅳ级 24 例;左心射血分数保留的心力衰竭(HFPEF)41 例,左心射血分数降低的心力衰竭(HFREF)48 例。心力衰竭的诊断标准符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》,心功能分级标准符合纽约心脏病协会(NYHA)的分级标准^[5]。同时选择 25 例体检健康患者作为对照组,其中男 18 例,女 7 例,年龄(66.8±5.2)岁。排除合并感染性疾病、肝炎肝硬化、自身免疫性疾病以及肿瘤等患者;排除肾功能不全、贫血患者。

1.2 研究方法

在 CHF 确诊后随即抽取静脉血 3~5 mL,静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 4 min,分离出血清, -80 ℃ 保存,统一检测 Gal-3、NT-proBNP。Gal-3 采用酶联免疫吸附法进行检测,试剂由 BG medicine 公司提供;NT-proBNP 采用点化学发光法检测,试剂由美国 ROCHE 公司提供。采用 Philips 彩色多普勒超声诊断仪测量左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)。入组患者治疗方案以及疗效评判均参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》进行^[5]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。入组患者资料在进行统计学分析前均进行正态分布、方差齐性分析,正态分布或近似正态分布的计量资料以均数±标准差表示。两组均数比较用

t 检验,多组均数比较用方差分析,组间比较采用 LSD-L 法进行,变量间相互关系采用 Pearson 直线相关分析;计数资料采用 Chi-square 检验;如理论频数<1,或 1<理论频数<5 的格子≥2 个,采用 Fisher 确切概率法;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者一般情况比较

入组 41 例 HFPEF 患者以及 48 例 HFREF 患者中,在诱发 CHF 的基础疾病为高血压心脏病、冠心病构成比、心功能分级、收缩压方面差异有统计学意义(P<0.01),在性别、年龄、饮酒史、吸烟史等其他方面差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

表 1 入组患者一般情况比较[n(%)]

一般资料	HFPEF 组(n=41)	HFREF 组(n=48)
男	30(73.2)	34(70.8)
女	11(26.8)	14(29.2)
年龄/岁	67.2±5.2	67.9±4.1
饮酒	19(46.3)	20(41.7)
吸烟	15(36.6)	16(33.3)
心率/(次/min)	82.3±9.1	80.5±10.1
高血压心脏病	26(63.4)	16(33.3)**
冠心病	10(24.4)	25(52.1)**
扩张型心肌病	2(4.9)	3(6.3)
心瓣膜病	2(4.9)	2(4.2)
肥厚性心肌病	1(2.4)	2(4.2)
收缩压/mmHg	128.9±22.4	110.5±22.7**
舒张压/mmHg	79.1±11.9	76.6±13.1
心功能 NYHA Ⅱ级	30(73.2)	10(20.8)**
心功能 NYHA Ⅲ/Ⅳ级	11(26.8)	38(79.2)**

与 HFPEF 组相比, **P<0.01。

2.2 外周血 Gal-3、NT-proBNP 在 HFPEF、HFREF 患者中表达水平的比较

外周血 Gal-3、NT-proBNP 在 HFPEF、HFREF 以及对照组中表达水平差异均有统计学意义(P=0.000);HFREF 患者 LVEF 与 HFREF、对照组相比,差异有统计学意义(P=0.000),见表 2。

表 2 Gal-3、NT-proBNP 在 HFPEF、HFREF 患者中的比较

组别	n	Gal-3/(ng/mL)	NT-proBNP/(pg/mL)	LVEF/%
HFPEF 组	41	8.39±3.97***	1 510.52±617.42***	60.83±7.30##
HFREF 组	48	13.63±2.89**	2 127.42±778.56**	38.66±4.26**
对照组	25	1.96±0.54	83.03±24.42	61.32±4.56

与对照组相比, **P<0.01;与 HFREF 组相比,##P<0.01。

2.3 心功能不同分级患者中外周血 Gal-3、NT-proBNP 比较

外周血 Gal-3、NT-proBNP 在不同心功能分级

患者中表达水平的差异均有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 心功能不同分级患者中外周血 Gal-3、NT-proBNP 比较

NYHA 分级	n	Gal-3/(ng/mL)	NT-proBNP/(pg/mL)
Ⅱ级	40	6.54 ± 3.26**	1 700.70 ± 343.37**
Ⅲ级	25	10.67 ± 3.14*	2 110.71 ± 646.33*
Ⅳ级	24	12.71 ± 2.43	2 460.80 ± 634.60

与Ⅳ级相比, * $P < 0.05$; 与Ⅲ级相比, # $P < 0.05$ 。

2.4 外周血 Gal-3 与 NT-proBNP、LVEF 的相关性分析

在入选的 89 例 CHF 患者中,外周血 Gal-3 与 NT-proBNP 呈正相关($r = 0.230, P = 0.030$), 与 LVEF 呈负相关($r = -0.533, P = 0.000$), NT-proBNP 与 LVEF 呈负相关($r = -0.372, P = 0.000$)。

3 讨论

HF 均是危害老年人健康的重要疾病之一,而在 CHF 病理生理机制中,心室的重构占主导地位^[6]。本研究选择在心室纤维细胞增生、纤维化形成以及在心室重构中起到一定作用的 Gal-3 作为参数,对其在 CHF 患者中的表达水平进行了研究。

Gal-3 主要在单核细胞分化成巨噬细胞的过程中释放出,它参与了急性炎症反应的多个阶段,包括中性粒细胞达到活化、黏附,单核细胞的诱导分化,发生凋亡的中性粒细胞的调理作用以及干细胞的活化等^[7]。CHF 患者心肌损伤过程也主要是慢性炎症导致的组织损伤、纤维化的形成。因此, Gal-3 完全有作为心肌损伤标志的潜力。

既往研究^[8]表明,在代偿性 HF 向失代偿性 HF 转变过程中, Gal-3 的表达水平明显升高。病理研究也表明,外周血高 Gal-3 与心肌组织中的巨噬细胞、成纤维细胞呈正相关,且在此类患者中,细胞外基质中高水平表达 Gal-3。动物实验模型研究提示,心包内持续灌注 Gal-3 能使大鼠心脏出现重构,发生心肌纤维化,左心室泵血功能下降,心功能出现明显异常,提示 Gal-3 参与了心脏的重构以及 HF 的发生。临床研究也表明,在急性 HF 患者中, Gal-3 表达水平明显升高,对 HF 患者发生严重射血分数降低事件的发生有极高的预测价值,相关研究结果^[9]在超声心动图中得到证实,而且 Gal-3 可作为预测 HF 患者预后以及短期内再次入院的独立指标^[10],上述结果也被国内学者的研究证实^[11-12]。本研究发现, CHF 患者外周血 Gal-3 表达水平明显高于健康人群,且 HFREF 患者明显高于 HFPEF 患者;随着心功能

分级的逐步升高, Gal-3 也呈现升高趋势,与 LVEF 呈负相关。进一步证实 Gal-3 参与了心室重构、HF 的发展过程,且随着病情的加重, Gal-3 表达水平明显升高,可作为评判 CHF 患者心功能严重程度的指标之一。

脑钠肽前体主要由心室细胞分泌而成,当心室的代偿功能下降,心室壁张力随之升高,刺激心肌细胞合成分泌脑钠肽前体,其随后降解为脑钠肽和 NT-proBNP,由于 NT-proBNP 半衰期较长,机体内浓度较高,稳定性好,受其他因素影响较脑钠肽小,具有良好的临床应用价值。有研究者^[13]对 HF 患者随访发现,高 NT-proBNP 患者发生 LVEF 下降的概率明显升高, Bombelli, M. 等^[14]研究发现, NT-proBNP 对 HF 的诊断有较高的预测价值。国内学者认为,其具有较高的阴性预测价值,当其 $< 125 \text{ ng/L}$ 时,可基本排除 CHF 可能^[5]。本研究发现, CHF 患者外周血 NT-proBNP 表达水平明显高于健康人群; HFREF 患者高于 HFPEF 患者,且随着心功能衰竭分级的提高,外周血 NT-proBNP 也明显升高,与 LVEF 呈负相关。

本研究进行了相关性分析,结果发现 Gal-3、NT-proBNP 呈显著正相关,提示虽然二者在合成、分泌机制上存在明显差异,但在对疾病危重程度判断方面,二者有高度的一致性。总之, Gal-3、NT-proBNP 在 CHF 患者中表达水平明显升高,且随着心力衰竭程度的加重而进一步升高。提示 Gal-3、NT-proBNP 可作为评判 CHF 患者病情危重程度的重要指标。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3 [J]. Ann Transl Med, 2014, 2(9): 86.
- [3] Fermann G J, Lindsell C J, Storrow A B, et al. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure [J]. Biomarkers, 2012, 17(8): 706-713.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

(下转第 35 面)

患者的神经功能缺损得到显著改善 ($P < 0.05$), 且疗效比常规用药效果更为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 与对照组相比, 观察组血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6 水平降低更显著 ($P < 0.05$)。

综上所述, 奥拉西坦联合瑞舒伐他汀能显著降低 NIHSS 评分, 提高脑梗死临床疗效, 降低血清炎症因子水平, 减少炎症反应, 改善患者的病情。

参考文献

[1] 刘洛同, 周杰, 明扬, 等. 中青年脑梗死与老年脑梗死病因及危险因素的差异[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(07): 1748-1749.

[2] 郑江环. 血浆同型半胱氨酸与急性脑梗死关系的临床观察[J]. 贵州医药, 2011, 35(06): 547-548.

[3] 张俊华, 于明, 苏建华, 等. 瑞舒伐他汀对脑梗死合并颈动脉粥样硬化患者神经功能缺损及血清炎症因子水平的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2014(03): 196-198.

[4] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

[5] Tsinaslanidou Z, Tsaligopoulos M, Angouridakis N, et al. The Expression of TNF α , IL-6, IL-2 and IL-8 in the Serum of Patients with Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: Possible Prognostic Factors of Response to Corticosteroid Treatment [J]. *Audiology Neurotology Extra*, 2016, 6: 9-19.

[6] 刘卫芳, 艾敏, 张俊豪, 等. 急性脑梗死血清 IL-1 β 、TNF- α 的变化与意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(23): 24-25.

[7] 张健平, 刘巍. 炎症因子表达及凝血相关指标检验在急

性进展性脑梗死中的应用价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 92-93.

[8] 高艳秋. 奥拉西坦对急性脑出血患者 Hcy、hs-CRP、尿酸、半胱氨酸蛋白酶抑制剂及血脂指标水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 66-68.

[9] 王飞. 颈动脉内膜剥脱术治疗症状性颈动脉狭窄的几个重要问题[J]. 外科研究与新技术, 2012, 21(2): 23-26, 86.

[10] 吴磊, 许辉, 程晓玲. 奥拉西坦联合高压氧治疗急性期脑梗卒中后抑郁的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17): 110-111.

[11] 余野, 石滴坚, 陈建波. 丹红注射液对大鼠急性脑梗死保护作用的实验研究[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(17): 5-7.

[12] 王玉满. 丹红注射液联合辛伐他汀治疗冠心病合并高血脂症 98 例临床疗效观察[J]. 华南国防医学杂志, 2014(5): 496-497.

[13] 朱锦莉. 尤瑞克林联合曲克芦丁脑蛋白水解物对急性脑梗死患者凝血功能及神经功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(9): 17-20.

[14] 蒋娟莉, 张建. 急性脑梗死介入治疗后应用丁苯酞联合依达拉奉改善神经功能恢复的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1884-1886.

[15] 柯莉, 高丹, 陈秋霞, 等. 急性脑梗死患者血浆巯基丙酮酸硫基转移酶及 β -淀粉样蛋白 42 的水平及其临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(7): 743-746.

[16] 贾丽娜, 宋友. 阿托伐他汀联合叶酸、甲钴胺对脑梗死患者血同型半胱氨酸及血脂的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(1): 93-93.

(上接第 28 面)

[6] Miller W L, Saenger A K, Grill D E, et al. Prognostic Value of Serial Measurements of Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 and Galectin-3 in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure[J]. *J Card Fail*, 2015: 311-316.

[7] Henderson N C, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3[J]. *Immunol Rev*, 2009, 230(1): 160-171.

[8] 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.

[9] de Boer R A, Lok D J, 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.

[10] Carrasco-Sanchez F J, Aramburu-Bodas O, Salamanca-Bautista P, et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection frac-

tion[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(3): 177-182.

[11] 梅松涛. 半乳糖凝集素 3 对慢性心力衰竭的诊断价值[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2015, 35(9): 1238-1241.

[12] 施冰, 张健, 尹秋生. 半乳糖凝集素 3 在心肌梗死后心力衰竭患者中的表达水平[J]. 中国询证心血管医学杂志, 2015, 7(1): 41-42.

[13] Siva Sankara C, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, et al. Prognostic significance of NT-proBNP, 3D LA volume and LV dyssynchrony in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous intervention[J]. *Indian Heart J*, 2015, 67(4): 318-327.

[14] Bombelli M, Maloberti A, Rossi S, et al. Clinical value of NT-proBNP assay in the emergency department for the diagnosis of heart failure (HF) in very elderly people[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2015, 61(2): 296-300.