

半乳凝集素 3 与心房纤颤的关系

谈颖 综述, 唐惠芳 审校

(南华大学附属第一医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 半乳凝集素 3; 心房纤颤; 心房结构重构

[摘要] 半乳凝集素 3 是一类能选择性识别糖结构并与之非共价结合的蛋白质, 心房纤颤的危险因素可以有效的促进从巨噬细胞释放半乳凝集素 3, 而半乳凝集素 3 通过参与调节成纤维细胞的激活和增殖, 最终导致心脏纤维化、心脏重构、心脏功能障碍, 最终诱发及维持心房纤颤。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Galectin-3 and Atrial Fibrillation

TAN Ying, and TANG Hui-Fang

(Cardiovascular Internal Medicine, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Galectin-3; Atrial Fibrillation; Atrial Structural Remodeling

[ABSTRACT] Galectin-3 belongs to a family of β -galactoside-binding proteins, which is characterized by highly conserved sequences in specific carbohydrate-recognition domains. A number of conventional risk factors for atrial fibrillation may be effective to promote the release of galectin-3 from macrophages, which in turn contributes to increasing accumulation of inflammatory cells in cardiac tissue and perpetuates their activation, promotes fibroblast activation and proliferation, thus leading to cardiac fibrosis, cardiac remodeling, myocardiocyte dysfunction and ultimately predisposing to atrial fibrillation.

心房纤颤(atrial fibrillation, AF)是目前临床上最常见的心律失常之一。在世界范围内,心房纤颤总的发病率为 0.4%。随着年龄增长,心房纤颤的发病率不断增加,75 岁以上人群可达 10%。心房纤颤具有高致残率、高病死率及高复发率的特点^[1-2]。有研究表明,心房纤颤可使脑卒中(cerebrovascular accident, CVA)风险增加 5 倍,20%以上的 CVA 归因于心房纤颤^[3-4],给家庭、社会及国家带来显著的经济及医疗负担^[5]。心房纤颤的形成机制复杂多样,而心房结构重构(atrial structural remodeling)被认为是心房纤颤发生和维持的关键所在。近年来越来越多的研究发现,半乳凝集素 3(galectin-3, Gal-3)通过参与调节炎症反应促进心肌纤维化、心房结构重构影响心房纤颤的发生、发展^[6-7]。本文就半乳凝集素 3 与心房纤颤相关性研究与进展作一综述。

1 半乳凝集素 3 概述

半乳凝集素 3 是 β -半乳糖苷结合蛋白(β -galactoside-binding proteins, Galectin)家族中的一员,是一类能选择性识别糖结构并与之非共价结合的蛋白质,是唯一的嵌合型半乳糖凝集素,分子量大小为 32 kDa,在人类基因组中由单个基因编码,位于 14 号染色体 q21-22 位点,总长约 17 kb^[8]。

半乳凝集素 3 在巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及肥大细胞内均有表达,其主要定位于细胞质,但在细胞核和细胞表面也有表达^[9],并通过非经典途径分泌到细胞外间隙^[10]。半乳凝集素 3 大量表达的组织包括心脏、肾脏、胰腺及肝脏等,与组织纤维化密切相关。它是一种强大的炎症信号,是活跃于炎症反应各个阶段的分子调节剂,参与急性和慢性炎症反应,调节细胞生长、细胞黏附、免疫调

[收稿日期] 2015-11-03

[修回日期] 2016-02-23

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30900625)

[作者简介] 谈颖,硕士研究生,主治医师,研究方向为心房纤颤,E-mail 为 24101613@qq.com。通讯作者唐惠芳,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心房纤颤,E-mail 为 1132226235@qq.com。

节、肿瘤转化转移以及细胞凋亡等过程^[11-13]。有研究报道,半乳凝集素 3 可介导心肌中的巨噬细胞、肥大细胞浸润,增加心肌间质、血管周围纤维化及心脏胶原沉积,引起心肌肥厚、心肌顺应性下降而导致心肌重构、心力衰竭发生,最终影响心房颤颤的发生、发展^[14-16]。

2 半乳凝集素 3 和心房颤颤的临床研究

目前国内外多项研究显示半乳凝集素 3 通过参与心肌纤维化进程,促进心力衰竭(heart failure, HF)的进展^[17]。Galectin-3 浓度增高提示心力衰竭事件发作风险增高,并对于评估心力衰竭预后,评估心力衰竭后再住院率、死亡率、优化治疗方案有重要意义^[18]。而众所周知,心力衰竭引起心肌细胞神经内分泌、电生理和结构改变,触发并维持心房颤颤;另一方面,心房颤颤通过心率异常、节律异常、心房收缩功能丧失、神经体液机制异常激活四种机制影响心功能,并可使心力衰竭恶化,两者之间相互促进对方发生和发展^[19-20]。因此近年来越来越多临床及基础试验研究心房颤颤与半乳凝集素 3 之间的关系。

最早由 Ho 等^[21]报道,他们在美国弗雷明汉心脏研究项目(Framingham Heart Study, FHS)中筛选 3450 个符合研究条件(无心脏瓣膜病、慢性肾功能不全及左心室收缩功能异常等)的弗雷明汉第四代当地居民并进行为期 10 年的随访研究。通过对随访者血清半乳凝集素 3 值、脑钠尿肽(BNP)和 C 反应蛋白及心脏彩超跟踪检查及心房颤颤发生事件进行统计学分析,发现随访者中 10 年间有 250 例新发心房颤颤(心房颤颤发生率为 7.6%)。由此第一次得出血清半乳凝集素 3 浓度高的患者 10 年随访过程中心房颤颤发生率明显升高的结论。

随后,一系列临床研究均表明半乳凝集素 3 与心房颤颤密切相关。Szadkowska 等^[22]筛选出 145 例首发急性心肌梗死并接受经皮冠状动脉血管成形术和支架植入的患者(其中有 41 例男性和 104 例女性,平均年龄 62 ± 10 岁),测量其心肌梗死症状出现后 3~5 天内血清半乳凝集素 3 值。发现心房颤颤患者的半乳凝集素 3 平均值明显高于窦性心律者($P < 0.05$)。Sonmez 等^[23]选出 52 例诊断为非瓣膜性心房颤颤患者(其中有 18 例男性和 34 例女性,平均年龄 70 ± 10 岁)及 33 例窦性心律患者(其中有 13 例男性和 34 例女性,平均年龄 70 ± 10 岁),分别测

定他们血清半乳凝集素 3 值,结果显示,心房颤颤患者半乳凝集素 3 平均值明显高于窦性心律患者($P = 0.001$)。因此我们进一步得知发生心房颤颤患者血清半乳凝集素 3 值明显高于窦性心律患者。

研究者们进一步假设半乳凝集素 3 通过参与炎症反应及左心房心肌纤维化,致心房颤颤发生,并促进心房颤颤的进展。为证实该假设, Gurses 等^[24]对 76 例阵发性或持续性心房颤颤且保留左心室收缩功能的患者(其中有 36 例男性及 40 例女性,平均年龄 59 ± 9 岁)及 75 例窦性心律患者(其中有 35 例男性及 40 例女性,平均年龄 58 ± 11 岁)进行研究,将研究对象分为阵发性心房颤颤组、持续性心房颤颤组及对照组,该研究除了发现心房颤颤患者血清半乳凝集素 3 水平比窦性心律患者明显升高外,还发现心房颤颤持续时间与半乳凝集素 3 值成正相关($P < 0.01$),并且半乳凝集素 3 值与左心房内径成正相关($P < 0.05$)。

此后一系列临床研究还发现半乳凝集素 3 不仅与心房颤颤的发生及发展相关,与心房颤颤预后亦相关联。Clementy 等^[25]将 187 例诊断为心房颤颤且有临床症状而行射频消融术的患者分为持续性心房颤颤组及阵发性心房颤颤组,分别测定其半乳凝集素 3 值,并将被研究者分别通过 CHA₂DS₂-VASC 评分后进行半乳凝集素 3 值对比,结果发现,持续性心房颤颤患者半乳凝集素 3 水平高于阵发性心房颤颤患者;且半乳凝集素 3 与 CHA₂DS₂-VASC 评分相关,评分高的患者半乳凝集素 3 值高($P < 0.01$),表明半乳凝集素 3 值可成为心房颤颤卒中风险评价指标之一。在国内,吴晓燕等^[26]从 1600 例 2012 年 1 月至 2013 年 6 月于首都医科大学安贞医院心血管疾病研究所接受心房颤颤导管射频消融术的患者中筛选出首次行射频消融术且左心房内径小于 39 mm 的 50 例患者,将术者术后停用抗心律失常药物并进行 17~21 个月的随访,发现半乳凝集素 3 水平高的心房颤颤患者射频消融术后心房颤颤再发率比较高。

上述一系列临床研究表明心房颤颤患者半乳凝集素 3 值明显高于窦性心律患者,而持续性心房颤颤患者半乳凝集素 3 高于阵发性心房颤颤患者;且半乳凝集素 3 值较高的心房颤颤患者预后较差。虽然这些临床研究有样本量不多的局限性,但可以从初步推断出半乳凝集素 3 可能参与调控心房颤颤的发生及发展过程。

3 半乳凝集素 3 与心房纤颤的动物实验研究

有研究表明半乳凝集素 3 可以调节心脏巨噬细胞、肥大细胞浸润,刺激纤维母细胞的激活及心脏胶原沉积,引起心肌肥厚、心肌顺应性下降、心力衰竭而最终导致心房纤颤的形成^[27]。Sharma 等^[28]人将低剂量重组半乳凝集素 3 连续注入健康大鼠心包内,结果显示半乳凝集素 3 可激活巨噬细胞,促进成纤维细胞增殖及胶原沉积增多,诱发心肌肥厚,致使心肌顺应性降低,而最终加速心肌纤维化及心肌重构进程。Calvier 等^[29]通过实验证实半乳凝集素 3 在心肌纤维化中起到重要作用,并进一步证明,改良橘柑果胶(modified citrus pectin, MCP)可以结合血清半乳凝集素 3,控制醛固酮诱导半乳凝集素 3 的升高。

根据这些研究我们可以合理的假设:一系列的心房纤颤的危险因素(如高血压、冠状动脉疾病、瓣膜病)可以有效的促进从巨噬细胞释放半乳凝集素,而半乳凝集素 3 通过参与调节成纤维细胞的激活和增殖,最终导致心脏纤维化、心脏重构、心脏功能障碍,最终诱发及维持心房纤颤。心房纤颤则反过来激活巨噬细胞分泌半乳凝集素 3,从而形成一个恶性循环^[30](图 1)。这也可以合理的解释为什么持续性心房纤颤患者血清半乳凝集素 3 水平高于阵发性心房纤颤。

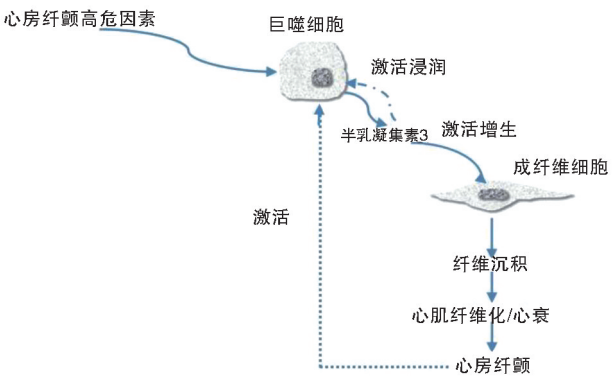


图 1. 半乳凝集素 3 的作用机制
Figure 1. Mechanism of action of galectin-3

林彦宏等^[31]将乙酰胆碱诱发心房纤颤小鼠分为两组,一组心包内注射外源性醛固酮制剂,一组为对照组,分别于注射后 7 天及 14 天检测血清半乳凝集素 3 水平,发现注射醛固酮组心房纤颤小鼠心房纤颤持续时间及心肌纤维化程度均升高。研究

结果表明,醛固酮诱导巨噬细胞分泌半乳凝集素 3,过表达的半乳凝集素 3 可促进心肌纤维化过程,使心房纤颤持续。

Liu 等^[32]将乙酰胆碱诱发心房纤颤小鼠分为四组:一组于小鼠心包中注射生理盐水;一组于心包中注射 N-乙酰基-丝氨酸-天门冬酰-赖氨酸-脯氨酸(N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro, AC-SDKP;一种可以抑制半乳凝集素 3 分泌的四肽);一组注射半乳凝集素 3;一组注射 AC-SDKP+半乳凝集素 3。研究结果显示半乳凝集素 3 增加巨噬细胞的增生和肥大细胞浸润,增加心肌间质和血管周的纤维化,从而引发心肌纤维化、心房结构重构及心肌功能障碍,最终触发和造成持续性心律失常,尤其是心房纤颤。

4 半乳凝集素 3 与心房纤颤的细胞学研究

为明确半乳凝集素 3 与心房纤颤发生及发展关系的细胞学机制,MacKinnon 等^[30]首次利用原位杂交和免疫以及化学分析,发现半乳凝集素 3 不仅由巨噬细胞分泌,同时反过来可以通过常规和替代途径激活巨噬细胞加速分泌半乳凝集素 3,形成一种恶性循环,最终造成半乳凝集素 3 的过表达。

Liu 等^[32]发现可通过使用 AC-SDKP 抑制转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/信号传导蛋白 3(Smad3)通路,而最终减少半乳凝集素 3 所诱发的前纤维化因子的表达。进一步表明半乳凝集素 3 所诱发心肌重构可能与 TGF- β /Smad3 蛋白信号转导途径激活有关。

在另一项研究中,Calvier 等^[29]经实验表明过度表达的半乳凝集素 3 能促进 I 型胶原合成增加,而抑制半乳凝集素 3 的分泌则使 I 型胶原合成及沉积减少。Lax 等^[33]研究亦显示抑制半乳凝集素 3 的表达能有效的减少心肌的纤维化和降低心肌炎性指标。

这几项细胞学研究均表明,抑制半乳凝集素 3 的合成及分泌,可减少心肌纤维化的发生及发展,进而延缓心肌重构和心房纤颤的发生及发展。

5 结 论

综上所述,以上多项半乳凝集素 3 与心房纤颤关系的研究与进展均表明半乳凝集素 3 通过参与调节炎症反应以及心肌纤维化等病理过程,参与心房纤颤的发生、发展,且对心房纤颤患者预后评估有一定参考意义。抑制半乳凝集素 3 的表达可能影响

心房纤颤的发生及进展。相信伴随着基础和临床研究的进一步开展,对于评估血清半乳凝集素 3 在心房颤动的发生、发展及转归中的作用及机制将被进一步阐明。

[参考文献]

- [1] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. “中国心房颤动现状流行病学研究”结果解读[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(3): 198-199.
- [2] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study [J]. *Circulation*, 2014, 129: 837-847.
- [3] Go AS, Hylek EM, Phillips Ka, et al. Ptevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study [J]. *JAMA*, 2001, 285: 2 370-375.
- [4] Dunic J, Dabetic S, Fogel M. Galectins: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760 (4): 616-635.
- [5] Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevakebce of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007 [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 85-93.
- [6] Elola MT, Wolfenstein-Todele, Troncoso MF, et al. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion migration, and survival[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(13): 1 679-700.
- [7] Filipe MD, Meijers WC, Rofier van der veldeA, et al. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, Prediction Clinical utility [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443: 48-56.
- [8] Gruon D, Ko G. Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45: 719-726.
- [9] Henerson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by Galectin-3[J]. *Immunol Rev*, 2009, 230(1): 160-171.
- [10] Elola MT, Wolfenstein-Todele, Troncoso MF, et al. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion migration, and survival [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(13): 1 679-700.
- [11] Laltner H, Solis D, Kopitz J, et al. Prototype Chicken galectins revisited: characterization of a third protein with distinctive hydrodynamic behavior and expression pattern in organs of adult animals[J]. *Biochem J*, 2008, 409 (2): 591-599.
- [12] Rabinovich GA, Gruppi A. Galectins as immunoregulators during infectious process: from microbial invasion to the resolution of the disease[J]. *Parasite Immunol*, 2005, 27(4): 103-104.
- [13] Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, et al. An emergine role for galectins in turning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer [J]. *Scand J Immunol*, 2007, 66 (2-3): 143-158.
- [14] Sharma U, Rhaleb NE, Pokhare S, et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-acetyl-ser-asp-lys-pro in hypertension-induced target organ damage [J]. *Am J Physiol*, 2008, 294: H1 226-232.
- [15] Lok DJ, Vam Der, Meer P, et al. 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: 323-328.
- [16] Wu AH, Wians F, Jaffe A. Biological variation of Galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results [J]. *Am Heart J*, 2013, 165: 995-999.
- [17] 张丽苇, 卢新政, 李兵. 外周血 Apelin-12 及 Galectin-3 与慢性心力衰竭的关系[J]. *广东医学*, 2012, 30(11): 1 706-708.
- [18] 陈亚南, 王岚峰. 心力衰竭相关生物学标记物的研究近况[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 14: 211-213.
- [19] 于胜波, 赵庆彦, 崔红营, 等. 心房颤动对慢性收缩性心力衰竭患者远期预后影响分析[J]. *中华心律失常学杂志*, 2013, 16(1): 39-45.
- [20] 栗全玲. 左房异常与心房颤动相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 10(5): 622-623.
- [21] Ho JE, Yin X, Levy D, et al. Galectin-3 and incident atrial fibrillation in the community [J]. *Am Heart J*, 2014, 167: 729-734.
- [22] Szadkowska L, Wlazi RN, Migala M, et al. The association between Galectin-3 and clinical parameters in patients with first acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty [J]. *Cardiol J*, 2013, 20: 577-582.
- [23] Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 463-470.
- [24] Gurses KM, Yalcin Mu, Kocyigit D, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum Galectin-3 leber [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 647-651.
- [25] Clementy N, Priver E, Benhenda N, et al. Galectin-3 and incident atrial fibrillation in the community [J]. *Am Heart J*, 2014, 167: 729-734.
- [26] WU XY, Li SN, Wen SN, et al. Plasma Galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heartdisease [J]. *Europace Advance Access J*, 2015, 152: 182-196.
- [27] 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: 107-117.
- [28] Sharma UC, Pokhare S, Van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hyoertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction [J]. *Circulation*, 2004, 110: 3 121-128.
- [29] Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 67-75.
- [30] MacKinnon AC, Farnworth SL, Hodgkinson PS, et al. Regulation of alternative macrophage activation by Galectin-3 [J]. *J Immunol*, 2008, 180: 2 650-658.
- [31] Lin YH, Chou CH, Wu XM, et al. TAIPEI Study Group Aldosterone induced galectin-3 secretion in vitro and in vivo: from cells to humans [J]. *PLOS One*, 2014, 9: e95 254
- [32] Liu YH, Liao TD, Peng H, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by Galectin-3, amammaalian adhesion/ growth-regulatory lectin [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296: H404-412.
- [33] Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez MC, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and int-Elrleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dys-Function after acute myocardial infarction [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3: 50-58.

(此文编辑 许雪梅)