

· 综 述 ·

半乳糖凝集素-3在心肌梗死后心室重构中作用的研究进展

刘彩红, 张倩, 张立娟, 王媛, 刘黎青

[摘要] 心肌梗死后的心室重构是心力衰竭的发病机制之一,与心力衰竭的进展和不良预后关系密切。半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)作为判断心力衰竭的生物标志物之一,主要通过诱导心肌纤维化及炎症反应等使心肌细胞发生改变,诸多研究证实其在心肌梗死后心室重构过程中发挥重要作用。作者从心肌梗死后心室重构机制、Gal-3结构和功能、Gal-3在心室重构中的作用及针对Gal-3的治疗措施作一综述,旨在为临床诊断和防治心肌梗死后心室重构提供理论支持。

[关键词] 半乳糖凝集素-3;心肌梗死;心室重构;心肌纤维化

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-3097(2020)05-0314-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2020.05.016

The role of galectin-3 in ventricular remodeling after myocardial infarction

LIU Caihong, ZHANG Qian, ZHANG Lijuan, WANG Yuan, LIU Liqing

(College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China)

[Abstract] Ventricular remodeling after myocardial infarction is one of the pathogenesis of heart failure, which is closely related to the progression and poor prognosis of heart failure. Galectin-3 (Gal-3), as one of the biomarkers for judging heart failure, mainly changes myocardium by inducing myocardial fibrosis and inflammatory response. Many studies have confirmed that it plays an important role in ventricular remodeling after myocardial infarction. This review describes the mechanism of ventricular remodeling after myocardial infarction, the structure and function of Gal-3, the role of Gal-3 in ventricular remodeling and the treatment of Gal-3, in order to provide theoretical support for clinical diagnosis or prevention and treatment of ventricular remodeling after myocardial infarction.

[Key words] Galectin-3(Gal-3); Myocardial infarction; Ventricular remodeling; Myocardial fibrosis

心肌梗死后的心室重构是心肌受损或心脏负荷增加导致心室的形状、大小及组织结构等发生变化,能够进一步损害心脏功能,影响发病率和死亡率的心血管疾病。最新研究显示,半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)可反映心肌细胞的活性,与心血管疾病密切相关,或将成为辅助心脏疾病诊断的新指标^[1-3]。2014年中国心力衰竭诊断和治疗指南提出Gal-3为判断心力衰竭及其预后的评价标准^[4]。Gal-3作为一种新的炎症反应和心肌纤维化的生物标志物,在心肌梗死及心力衰竭发生发展过程中的机制尚在探索中。本研究从心肌梗死后心室重构机制、

Gal-3结构和功能、Gal-3在心室重构中的作用及针对Gal-3的治疗措施作一综述,旨在为临床诊断和防治心肌梗死后心室重构提供理论支持。

1 心肌梗死后心室重构的病理过程

1.1 心室重构的概念 心室重构是导致心力衰竭的主要病理基础,其病理变化主要包括血管新生,心肌细胞肥大、凋亡,心肌细胞外基质沉积,胚胎基因及蛋白质的再表达等^[5]。心室重构不仅严重损害心肌功能,还会造成肺、肾、肝等其他器官的病理改变^[6],严重影响患者预后。

1.2 影响心室重构发生的因素

1.2.1 心肌细胞的自噬和凋亡 心肌梗死后,氧化应激状态激活,对线粒体的结构、功能产生影响,启动心肌细胞的自噬和凋亡^[7-8]。自噬在心肌缺血时

[基金项目] 山东省重点产业关键技术项目(2016CYJS08A01-3, 2016CYJS08A01-4)

[作者单位] 250355 山东 济南,山东中医药大学中医学院(刘彩红,张倩,张立娟,王媛,刘黎青)

[通讯作者] 刘黎青, E-mail: liuliqing0531@163.com

可以起到保护作用,但过度持久的自噬会破坏细胞器和内环境稳定加重心肌的损伤程度^[9-10];细胞凋亡是梗死区心肌细胞主要死亡形式,心肌细胞凋亡的意义既体现在心肌梗死范围的扩大,亦体现在启动心室重构^[11]。

1.2.2 炎症因子的作用 心肌梗死后,免疫机制激活,大量白细胞积聚于梗死区域,导致血流减慢,微循环障碍,诱发心肌细胞的胶原沉积,引起心肌细胞间质纤维化和胶原沉积^[12],导致心室重构。

1.2.3 血流动力学改变 心肌梗死后,为了维持心脏功能的正常,非梗死区心肌必须代偿梗死区心肌的功能,使室壁应力的不均一性增高、收缩功能减弱、心室整体扩张和扭曲,加重血流动力学障碍^[13],引发心室重构。

1.2.4 神经内分泌系统的激活 影响心室重构的神经内分泌系统主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 可促进细胞凋亡,诱发心肌细胞合成蛋白质及心肌成纤维细胞生成的胶原增加;而醛固酮在心肌重塑和血管重塑方面具有不依赖 AngII 的独立功能,可单独作用于心肌,激发心肌合成胶原,诱导心室重构^[14]。心肌梗死后,SNS 系统激活,儿茶酚胺浓度升高,促进血管收缩,增加心脏负荷导致心室重构^[15]。

2 Gal-3 与心室重构

2.1 Gal-3 的结构和分布 Gal 属于凝集素超级家族中的一分子,在真菌、昆虫、海绵动物、脊椎动物及病毒中都可以发现它们的存在。其中 Gal-3 是唯一的脊椎动物半乳糖凝集素,首次发现是在巯基乙酸引起的小鼠腹腔巨噬细胞中以细胞抗原-2 的形式,故又叫 Mac-2 抗原^[16]。Gal-3 主要存在于细胞质,少量存在于细胞核和线粒体,或者以非经典途径的方式分泌到细胞膜表面,通过作用于细胞表面受体和跨膜糖蛋白引起不同细胞功能的信号通路^[17]。

2.2 Gal-3 的功能 Gal-3 是心脏疾病中新出现的生物标志物^[18],是由巨噬细胞分泌产生,主要通过介导巨噬细胞的浸润和纤维母细胞的激活,参与细胞凋亡、粘附、增殖、迁移及炎症应答等病理生理过程^[19]。其结合点位于心肌成纤维细胞和细胞外基质中,可与细胞表面受体糖蛋白相互作用,导致心肌成纤维细胞增殖和 I 型胶原蛋白的增加,还能通过基质金属蛋白酶和其抑制剂来减少细胞外基质中成分的降解,加重心室重构^[20]。有研究表明^[21-22],在心力衰竭的患者中,心功能分级越大, Gal-3 表达水平越高,且 Gal-3 与心力衰竭患者的心室重构、预后相关性大。

Gal-3 存在于心脏、肝脏、肾脏及胰脏等组织中,正常情况下呈低表达,病理状态下,其表达水平会明显升高。Gal-3 参与了众多器官的纤维化过程。苏林红等^[23]实验研究发现, Gal-3 在肝纤维化组织中呈高表达。Mackinnon 等^[24]研究发现,用基因或者药物抑制 Gal-3 能够预防大鼠的肺纤维化。Calvier 等^[25]通过用醛固酮喂养大鼠诱导血管纤维化发现, Gal-3 基因敲除的大鼠血管未发生纤维化,而野生型大鼠发生了严重的血管纤维化。Yu 等^[26]在对大鼠实施主动脉缩窄术造成大鼠心肌纤维化和心室重构的过程中发现, Gal-3 基因敲除的大鼠比普通野生型大鼠心肌纤维化的程度显著降低。另有研究发现^[27],将 Gal-3 基因敲除的大鼠单侧输尿管结扎造成阻塞后能够抑制肾脏的纤维化进程。

2.3 Gal-3 与心室重构 Gal-3 可通过多种途径引发心室重构。如可通过 β -Smad3 通路激活巨噬细胞及心肌成纤维细胞,促使其合成并分泌大量 I 型和 III 型胶原蛋白,造成细胞外基质过度沉积,引起心肌纤维化,最终导致心室重构^[28]。或以非经典途径的方式分泌到细胞间质,激活细胞周期蛋白 D1,导致细胞骨架蛋白和 I 型胶原沉积,引发心室重构。

何东升等^[29]经过选用人工微创主动脉弓缩窄的方法创立压力超负荷心力衰竭小鼠模型,并且应用实时荧光定量 PCR 法检测小鼠心肌组织 Gal-3 表达的情况,结果发现 Gal-3 可能在压力超负荷状态所诱发的心力衰竭小鼠中参与心室重构。张跃华等^[30]通过对家兔进行前降支结扎造成心肌梗死模型,6 周后检测 mRNA 的表达和蛋白含量发现,心肌梗死后大鼠与假手术组大鼠相比 Gal-3 的 mRNA 表达和蛋白含量明显增加。Hashmi 等^[31]通过观察心肌梗死后小鼠在不同时间节点上 Gal-3 的表达情况发现,在心肌梗死早期梗死区 Gal-3 的表达即有所提高,而后向周边区的非梗死区扩展。Sanchez-Mas 等^[32]研究发现心肌梗死后大鼠心肌梗死区域 Gal-3 基因表达明显增加。Cui 等^[33]比较了在射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者中 Gal-3 和可溶性 ST2 (sST2) 的诊断价值,结果显示 Gal-3 表达明显升高,而 sST2 则无明显变化。sST2 和 Gal-3 均能预测心脏疾病的发生,但只有 Gal-3 在预测 HFpEF 中有明显优势。Meijers 等^[34]发现,大鼠和小鼠在发生心肌梗死后梗死区和非梗死区 Gal-3 表达均增加,且可通过抑制 Gal-3 的表达来减缓心肌梗死后的心室重构,证实了 Gal-3 是参与心肌梗死后心室重构的重要因素。

2.4 相关治疗措施对 Gal-3 的表达水平影响 康琪等^[35]通过冠状动脉结扎术建立心肌梗死大鼠模

型发现,心肌梗死后大鼠血浆中的 Gal-3 的表达水平显著增高,应用辛伐他汀治疗可降低 Gal-3 的蛋白表达,改善心室重构。周艳等^[36]通过对不同类型冠心病患者的研究发现,其血清中 Gal-3 含量均有不同程度的升高,而服用瑞舒伐他汀的患者 Gal-3 水平明显降低。以上研究表明他汀类药物可通过降低 Gal-3 的表达减缓心室重构。潘婷婷等^[37]发现,使用螺内酯可以降低心肌梗死后大鼠心肌 Gal-3 的表达。信业久等^[38]研究显示,心肌受损后 Gal-3 基因表达和蛋白表达均上调,应用卡托普利后可抑制 Gal-3 的表达,减缓心室重构。另有研究发现^[39], β -肾上腺素能受体活性的增强是决定 Gal-3 循环浓度和心脏表达的决定因素,使用拮抗剂可逆转这一作用,减缓心室重构的进程。

3 总结与展望

心肌梗死后心室重构是导致心力衰竭的主要病理基础,及时、准确的识别和诊断,有效的抑制心肌纤维化进程、逆转心室重构,对改善患者的预后具有重要意义。Gal-3 作为心脏疾病中新的生物标志物,与其他传统心力衰竭标志物不同的是,可直接参与到心力衰竭的病理生理过程中,诱发心肌纤维化和心室重构。加深对 Gal-3 的研究对诊断心室重构及心力衰竭具有重要的意义,在治疗上可从降低 Gal-3 的表达或抑制其基因表达方面出发。

【参考文献】

[1] Yancy CW, 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, 136(6): e137-e161.

[2] Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, et al. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2016, 64(6): 595-602.

[3] Zamilpa R, Navarro MM, Flores I, et al. Stem cell mechanisms during left ventricular remodeling post-myocardial infarction: Repair and regeneration [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(7): 610-620.

[4] 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.

[5] 肖洁. 心肌梗死后心肌重塑干预靶点及其分子机制研究 [D]. 山东大学, 2016.

[6] Du W, Piek A, Schouten EM, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production [J]. *Theranostics* 2018, 8(15): 4155-4169.

[7] 陈曦. 益气活血方对心肌梗死大鼠心肌线粒体自噬及细胞凋亡影响的研究 [D]. 北京中医药大学, 2017.

[8] 徐陶锐. 心肌细胞自噬在心肌梗死后心室重构中的作用 [D]. 山西医科大学, 2015.

[9] Nussenzweig SC, Verma S, Finkel T, et al. The role of autophagy in vascular biology [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 480-488.

[10] Gatica D, Chiong M, Lavandero S, et al. Molecular mechanisms of autophagy in the cardiovascular system [J]. *Circ Res*, 2015, 116(3): 456-467.

[11] Zhu L, Wei T, Gao J, et al. The cardioprotective effect of salidroside against myocardial ischemia reperfusion injury in rats by inhibiting apoptosis and inflammation [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(11): 1433-1443.

[12] Askevold ET, Gullestad L, Dahl CP, et al. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(2): 146-155.

[13] Kehat I, Molkentin JD. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation [J]. *Circulation*, 2010, 122(25): 2727-2735.

[14] Mascolo A, Sessa M, Scavone C, et al. New and old roles of the peripheral and brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): focus on cardiovascular and neurological diseases [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 734-742.

[15] Kishi T, Hirooka Y. Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure [J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012(1): 847172.

[16] 张璐, 梁蔚骏, 胡为民. 半乳糖凝集素-3 与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. *临床医药实践*, 2016, 25(4): 291-295.

[17] Fettis MM, Farhadi SA, Hudalla GA. A chimeric, multivalent assembly of galectin-1 and galectin-3 with enhanced extracellular activity [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(5): 1852-1862.

[18] Atay E, Guzel M, Amanvermez R, et al. Role of Gal-3 and H-FABP in the early diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(2): 124-130.

[19] 李军. 血清半乳糖凝集素-3 水平与心肌梗死后慢性心力衰竭患者心功能、炎症反应的相关性 [J]. *山东医药*, 2016, 56(17): 52-53.

[20] Clementy N, Piver E, Bisson A, et al. Galectin-3 in atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 976.

[21] 李小莉, 李二亮. 慢性心力衰竭病人 hs-CRP、半乳糖凝集素-3 与 hs-cTnT、Hb 水平的相关性 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(14): 2184-2185, 2214.

[22] 徐晓晓, 贾如意, 王涛, 等. 半乳糖凝集素-3、可溶性基质溶素-2 检测对心力衰竭诊断的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(9): 866-869.

- [23] 苏林红,陈达之,王春莹,等.半乳糖凝集素-3在大鼠肝纤维化组织中的表达及意义[J].医学研究杂志,2012,41(1):55-58.
- [24] Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, et al. Regulation of transforming growth factor-beta1-driven lung fibrosis by galectin-3[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(5):537-546.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis [J]. Am J Pathol, 2008, 172(2):288-298.
- [28] 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(6):995-999.
- [29] 何东升,曾小飞,胡军,等.半乳糖凝集素-3在心衰小鼠心室重构发生发展中的变化规律[J].成都医学院学报,2017,12(2):145-149.
- [30] 张跃华.半乳糖凝集素-3在缺血性心功能不全家兔中的表达及其在心室重构中的作用[D].河北医科大学,2018.
- [31] Hashmi S, Al-Salam S. Galectin-3 is expressed in the myocardium very early post-myocardial infarction [J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(4):213-23.
- [32] Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, et al. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2014, 172(1):e98-e101.
- [33] Cui Y, Qi X, Huang A, et al. Differential and predictive value of galectin-3 and soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Med Sci Monit, 2018, 24:5139-5146.
- [34] Meijers WC, van der Velde AR, Pascual-Figal DA, et al. Galectin-3 and post-myocardial infarction cardiac remodeling [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 763(Pt A):115-121.
- [35] 康琪.阿托伐他汀对急性心肌梗死大鼠心肌炎症和纤维化反应相关 Notch1 与 TGF- β -Smad 信号通路的作用以及对冠心病患者血浆炎症因子 Galectin-3 作用[D].天津医科大学,2017.
- [36] 周艳,信业久,丁铭宣,等.瑞舒伐他汀对冠心病患者半乳糖凝集素-3的影响[J].北华大学学报(自然科学版),2018,19(2):212-215.
- [37] 潘婷婷.螺内酯对心梗后大鼠半乳糖凝集素-3基因表达及改善心脏纤维化机制研究[D].苏州大学,2017.
- [38] 信业久,丁铭宣,金钡.卡托普利对心肌损伤大鼠半乳糖凝集素-3表达的影响[J].北华大学学报(自然科学版),2019(2):192-195.

(收稿日期:2019-06-20 本文编辑:李记文)

(上接第 313 页)

【参考文献】

- [1] 梁万年,路孝琴.全科医学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2018:1-2.
- [2] 王玉瑶,赵虹,常冰梅,等.精准医学时代医学生物化学与分子生物学教学改革探索[J].基础医学教育,2018,20(7):525-527.
- [3] 徐婷,黄珮珺,顾兵,等.基于PBL教学的临床微生物检验课程新型考核体系的构建与实践[J].西北医学教育,2013,21(2):332-335.
- [4] 刘畅,郭晓奎,赵蔚.TBL教学模式在医学教育中的设计 and 应用[J].科教文汇(中旬刊),2015(10):61-64.
- [5] Yarnzbowicz R. A prospective study of patients with shoulder pain and Mechanical Diagnosis and Therapy (MDT) [J]. J Man Manip Ther, 2020, 28(1):41-48.
- [6] Wu D, Rosedale R. The use of Mechanical Diagnosis and Therapy (MDT) in patients with lower urinary tract symptoms (LUTS): case series [J]. Physiother Theory Pract, 2019, 35(4):383-391.
- [7] 顾小宁,杨敏,刘芳,等.多模式教学在妇科急腹症超声中的应用[J].北京医学,2019,41(1):83-84.
- [8] 杜贤进,魏捷,杨卫泽,等.以多学科协作治疗为导向的以问题为基础学习教学方法在急诊医学教学中的应用[J].中华医学教育志,2016,36(5):712-714,748.
- [9] Li X, Chen H, Zhu S, et al. Efficacy and feasibility of a collaborative multidisciplinary program for antibiotic prophylaxis in clean wound surgery [J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(1):150-159.
- [10] Mitsuyama T, Son D, Eto M. Competencies required for general practitioners/family physicians in urban areas versus non-urban areas: a preliminary study [J]. BMC Fam Pract, 2018, 19(1):186-189.
- [11] Dumansky YV, Syniachenko OV, Stepko PA, et al. Paraneoplastic syndrome in lung cancer [J]. Exp Oncol, 2018, 40(3):239-242.
- [12] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection [J]. Science, 1992, 258(5080):241-243.
- [13] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine [J]. Lancet, 1996, 348(9025):422.
- [14] 王辰.临床研究是医生的天职天命[J].转化医学杂志,2015,4(2):65-68.

(收稿日期:2020-03-04 本文编辑:张在文)