

血清半乳糖凝集素-3 及炎症因子与冠脉病变程度和主要心脏不良事件的相关性

汪秀莲 赵 韧 王邦宁

摘要 目的 观察冠心病患者血清半乳糖凝集素-3 (Gal-3) 及炎症因子超敏 C 反应蛋白 (Hs-CRP)、白介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 水平变化, 探讨其与冠状动脉病变程度及 30 d 内主要心脏不良事件 (MACE) 的相关性。方法 检测 126 例冠心病和 54 例非冠心病患者血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF- α 的水平, 分析其与冠状动脉病变程度及 MACE 之间的相关性。结果 冠心病组血清 Gal-3 和炎症因子水平显著高于对照组 ($P < 0.01$), 其中多支病变、重度狭窄的患者高于双支、单支病变及轻度狭窄的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 冠心病组血清 Gal-3 和炎症因子水平与冠状动脉 Gensini 评分呈显著正相关性 ($P < 0.01$); 发生 MACE 患者血清 Gal-3 和炎症因子水平显著高于未发生 MACE 患者 ($P < 0.05$)。结论 冠心病患者血清 Gal-3 及 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显升高, 并与冠脉病变程度及 MACE 密切相关, 提示 Gal-3 可作为评估冠状动脉病变程度及近期预后新的观察指标。

关键词 冠心病; 半乳糖凝集素-3; 超敏 C 反应蛋白; 白介素-6; 肿瘤坏死因子; Gensini 评分

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)02-0261-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.02.025

冠心病是一种慢性炎症性疾病, 研究^[1]表明炎症反应与粥样硬化斑块形成、发展及斑块破裂、血小板聚集、血栓形成等过程密切相关。有关冠心病炎症介质被众多学者研究, 以便能更早地识别冠心病的高危患者和评估近期预后。目前研究较多并且得到公认的炎症因子包括血清超敏 C 反应蛋白 (hyper-sensitive C-reactive protein, Hs-CRP)、白介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 等, 其参与了动脉粥样硬化斑块的形成及病变的进一步发展。近年来, 也有不少系统研

究^[2]正在探寻新的生物化学标志物, 半乳糖凝集素 (Galectin, Gal)-3 是其中之一, 其是 β -半乳糖苷动物凝集素家族成员之一, 是一种强大的炎症信号分子, 能专一识别 β -半乳糖苷, 参与细胞的生长、趋化、黏附及凋亡等过程。研究^[3]显示 Gal-3 参与了动脉粥样硬化斑块的形成与发展过程, 同时与动脉粥样硬化斑块的破裂、糜烂或出血以及继发的血小板聚集、血栓形成有密切关系, 此导致了急性心血管事件的发生。故推测 Gal-3 可作为冠心病患者早期重要的生化标志物, 并有望成为冠心病治疗的新靶点。该研究通过观察冠心病患者血清 Gal-3 及炎症因子 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 的水平, 分析其与冠状动脉病变程度及近期不良事件的相关性, 探讨血清 Gal-3 及 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 在冠状动脉病变程度及近期预后中的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 10 月~2016 年 4 月于安徽医科大学第一附属医院心血管内科经冠状动脉造影明确诊断为冠心病的患者 (冠心病组 126 例) 和造影阴性的患者 (对照组 54 例)。排除严重心衰、严重肝肾功能不全、急性心肌炎、心肌病、心脏瓣膜病、严重急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及既往曾行经皮冠状动脉介入术或冠状动脉旁路移植术等。

1.2 方法

1.2.1 患者基线资料收集 包括年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、肝肾功能、血脂异常史。

1.2.2 各项生化指标的测定 患者均于入院次日清晨空腹抽取肘静脉血, 采用日立 7600 全自动生化分析仪测定肝肾功能、FBG、血脂及 Hs-CRP。

1.2.3 血清 Gal-3 检测 患者入院后即抽取肘静脉血, 静置 20 min, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离出血清, 避免反复冻融。应用 ELISA 法测定血清 Gal-3 的水平。试剂盒购自上海源叶生物技术有限公司 (货号: E-42716 批号: 201603), 具体操作步骤严格

2016-09-09 接收

基金项目: 安徽省高等学校自然科学研究重点项目 (编号: KJ2014A122)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院心血管内科, 合肥 230022

作者简介: 汪秀莲, 女, 硕士研究生;

王邦宁, 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wangbangning@medmail.com.cn

按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 血清 IL-6、TNF-α 检测 患者于入院后即抽取肘静脉血,采用 ELISA 法测定血 IL-6、TNF-α 的水平。

1.2.5 冠状动脉造影 采用 Seldinger 穿刺法经桡动脉路径进行冠状动脉造影,应用 Gensini^[4] 积分对冠状动脉病变血管进行评分。左主干、前降支、回旋支及右冠状动脉至少 1 支狭窄程度 ≥ 50% 者为冠心病组。冠心病组依据冠状动脉病变累计数量分为单支病变组、双支病变组和多支病变组;依据冠状动脉狭窄程度分为轻度狭窄组 (50% ~ < 75%) 和重度狭窄组 (≥ 75%)。

1.2.6 随访 电话或门诊随访 30 d,记录冠心病患者主要心脏不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 的发生情况,包括心绞痛、心肌梗死、心力衰竭及心源性死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。配对样本均数采用 *t* 检验,多组间的均数比较采用 One-Way ANOVA 分析,组间多重比较采用 LSD 检验。分类资料以例数和百分率 [*n*(%)] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。指标之间的相关性采用 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 两组临床基线资料比较 两组年龄、总胆固醇 (cholesterol total, TC)、三酯甘油 (triglyceride, TG)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (creatinine, CRE) 差异无统计学意义;冠心病组患者吸烟、饮酒、高血压所占比例大 ($P < 0.05$),FBG、低密度脂蛋白 (low densith lipoprotein, LDL)、尿酸 (uric acid, UA) 高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般临床资料的比较

项目	对照组 (<i>n</i> = 54)	冠心病组 (<i>n</i> = 126)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$)	62.43 ± 7.14	64.82 ± 6.15	1.098	0.420
吸烟史 [<i>n</i> (%)]	16(29.6)	52(41.3)	13.393	0.001
饮酒史 [<i>n</i> (%)]	14(25.9)	48(38.1)	6.452	0.021
高血压病 [<i>n</i> (%)]	29(53.7)	97(77.0)	13.390	0.001
FBG (mmol/L $\bar{x} \pm s$)	5.25 ± 0.50	5.47 ± 0.70	3.746	0.043
TC (mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.21 ± 0.33	4.45 ± 0.69	0.212	0.771
TG (mmol/L $\bar{x} \pm s$)	1.26 ± 0.26	1.62 ± 0.38	0.667	0.579
HDL (mmol/L $\bar{x} \pm s$)	1.38 ± 0.46	1.21 ± 0.42	8.302	0.002
LDL (mmol/L $\bar{x} \pm s$)	2.38 ± 0.38	2.73 ± 0.87	6.652	0.025
BUN (mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.92 ± 1.21	6.78 ± 2.23	1.028	0.056
CRE (μmol/L $\bar{x} \pm s$)	69.60 ± 15.89	78.90 ± 15.92	2.331	0.463
UA (μmol/L $\bar{x} \pm s$)	296.72 ± 75.16	338.32 ± 106.20	3.898	0.042

2.2 两组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平及 Gensini 积分的比较 冠心病组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平及 Gensini 积分显著高于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组血清 Gal-3 及 Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平、Gensini 积分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	冠心病组 (<i>n</i> = 126)	对照组 (<i>n</i> = 54)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Gal-3 (ng/L)	56.19 ± 18.43	16.89 ± 2.81	15.564	< 0.01
Hs-CRP (mg/L)	8.63 ± 3.31	1.32 ± 1.02	15.524	< 0.01
IL-6 (pg/ml)	8.15 ± 2.85	2.78 ± 0.74	13.599	< 0.01
TNF-α (pg/ml)	9.49 ± 2.67	4.53 ± 0.41	13.601	< 0.01
Gensini 积分 (分)	64.01 ± 34.35	5.46 ± 3.29	12.481	< 0.01

2.3 冠心病组不同病变支数患者血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平比较 冠状动脉多支病变组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平显著高于双支及单支病变组 ($P < 0.05$);而双支病变组明显高于单支病变组及对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 冠心病组冠状动脉不同狭窄程度患者血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平比较 冠状动脉重度狭窄组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平显著高于对照组及轻度狭窄组 ($P < 0.01$);而轻度狭窄组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 冠心病组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平与 Gensini 积分相关性分析 冠心病组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 与 Gensini 积分呈正相关性 ($r = 0.639, 0.553, 0.267, 0.211, P < 0.05$)。见表 5。

2.6 冠心病组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平与 MACE 发生的相关性分析 将冠心病组根据随访 30 d 内 MACE 发生情况分为 MACE 组和无 MACE 组,比较两组患者血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平之间的差异,结果显示:与无 MACE 组比较,MACE 组中的 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF-α 水平显著升高 ($P < 0.05$)。见表 6。

3 讨论

目前,炎症反应被认为是许多心血管疾病的重要发病机制,特别是在动脉粥样硬化性疾病和由此导致的心血管事件中发挥重要作用^[5]。研究^[6]表明炎症因子 Hs-CRP、IL-6、TNF-α 均是冠心病的独立危险因素,其水平高低可预测冠心病患者急性心血管事件发生的风险,并反映冠状动脉病变程度。Gal-3 是 β-半乳糖苷动物凝集素家族成员之一,在

表3 冠心病组不同病变支数患者血清 Gal-3 及 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	冠心病组 ($n=126$)			对照组 ($n=54$)	F 值
	单支病变组 ($n=54$)	双支病变组 ($n=40$)	多支病变组 ($n=32$)		
Gal-3 (ng/L)	44.65 \pm 10.52*	69.67 \pm 21.99* Δ	77.62 \pm 15.04* Δ	16.89 \pm 2.81	181.894
Hs-CRP (mg/L)	5.99 \pm 1.53*	9.84 \pm 3.32* Δ	11.28 \pm 2.07* Δ	1.32 \pm 1.02	191.240
IL-6 (pg/ml)	8.09 \pm 1.19*	9.51 \pm 2.87* Δ	9.86 \pm 2.08* Δ	2.78 \pm 0.74	154.240
TNF- α (pg/ml)	7.54 \pm 1.11*	10.93 \pm 2.90* Δ	11.25 \pm 2.02* Δ	4.53 \pm 0.41	148.110

与对照组比较: * $P < 0.01$; 与双支病变组比较: $\Delta P < 0.01$; 与单支病变组比较: $\Delta P < 0.01$

表4 冠心病组不同狭窄程度患者血清 Gal-3 及 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	冠心病组 ($n=126$)		对照组 ($n=54$)	F 值
	轻度狭窄组 ($n=51$)	重度狭窄组 ($n=54$)		
Gal-3 (ng/L)	44.53 \pm 10.50**	72.13 \pm 19.93** Δ	16.89 \pm 2.81	241.849
Hs-CRP (mg/L)	6.01 \pm 1.56**	10.29 \pm 3.01** Δ	1.32 \pm 1.02	246.070
IL-6 (pg/ml)	6.11 \pm 1.21**	9.51 \pm 2.60** Δ	2.78 \pm 0.74	209.279
TNF- α (pg/ml)	7.57 \pm 1.11**	10.91 \pm 2.62** Δ	4.53 \pm 0.41	197.451

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与轻度狭窄组比较: $\Delta P < 0.01$

表5 冠心病组血清 Gal-3、Hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 Gensini 评分相关性分析

项目	Gensini 评分	
	r 值	P 值
Gal-3 (ng/L)	0.639	<0.010
Hs-CRP (mg/L)	0.553	<0.010
IL-6 (pg/ml)	0.267	0.003
TNF- α (pg/ml)	0.211	0.018

表6 冠心病组血清 Gal-3 及 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 MACE 的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

项目	MACE 组	无 MACE 组	t 值	P 值
	($n=23$)	($n=103$)		
Gal-3 (ng/L)	83.19 \pm 15.40	56.10 \pm 19.72	6.17	<0.001
Hs-CRP (mg/L)	10.54 \pm 3.99	8.16 \pm 2.96	3.25	0.010
IL-6 (pg/ml)	9.21 \pm 3.04	7.90 \pm 2.61	2.11	0.037
TNF- α (pg/ml)	11.33 \pm 3.30	9.91 \pm 8.06	3.05	0.017

人类基因中由单个基因 LGALS3 编码,含 252 个氨基酸残基,相对分子质量为 31 ku^[7]。其是一种强大的炎症信号分子,主要通过增强冠状动脉炎症反应,促使单核细胞、巨噬细胞及血管平滑肌细胞吞噬低密度脂蛋白,促进泡沫细胞的增生,与糖基化终末产物修饰的脂质结合,促进脂质在血管壁沉积形成粥样斑块,加剧局部蛋白水解、斑块破裂、血栓形成,从而引起心肌缺血。同时促使巨噬细胞分泌 IL-6、TNF- α 等一系列炎症因子,造成斑块的不稳定^[8]。近年来,越来越多研究显示其在冠心病的形成和发展中发挥重要作用。Lee et al^[9]对大鼠动脉粥样病变组织的研究显示,粥样病变组织的 Gal-3 表达水平增加。Mackinno et al^[10]对给予高胆固醇喂养的

APOE 基因缺陷的大鼠研究,当同时敲除其 Gal-3 基因时,大鼠病变部位的斑块体积较小,对那些未敲除 Gal-3 基因的大鼠进一步研究, Gal-3 抑制剂可以减小斑块体积。这些研究为 Gal-3 参与动脉粥样硬化的形成提供了理论依据。

本研究通过观察 126 例冠心病患者和 54 例对照者血清 Gal-3 及 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 的水平,分析其与冠状动脉病变程度及 MACE 之间的相关性,结果显示冠心病组血清 Gal-3 和炎症因子水平显著高于对照组,其中多支病变、重度狭窄的患者高于双支、单支病变及轻度狭窄的患者;通过 Pearson 相关性分析显示冠心病患者血清 Gal-3 和炎症因子水平与冠状动脉 Gensini 评分呈显著正相关性,即血清 Gal-3 和炎症因子水平越高, Gensini 评分越高;发生 MACE 患者血清 Gal-3 和炎症因子水平显著高于未发生 MACE 患者。这与 Falcone et al^[11]在急性冠脉综合征患者中所进行的血清 Gal-3 和 Hs-CRP 与冠状动脉病变程度相关性研究中的结果近似。秦月等^[12]在冠心病患者冠脉病变程度与 Gal-3 水平的相关性分析的研究中,通过将冠心病患者根据冠脉狭窄程度和 Gensini 评分进行分组研究, Gal-3 与冠状动脉病变程度和 Gensini 评分呈显著正相关性,而孙立强等^[13]和张育民等^[14]的研究也得到了相似的结果。这些研究进一步提示 Gal-3 可能是通过炎症反应参与动脉粥样病变过程,其中巨噬细胞的激活发挥关键作用,至于 Gal-3 是通过什么通路激活巨噬细胞仍处于探讨阶段,这也值得进一步探索。

综上所述,冠心病患者血清 Gal-3 和炎症因子水平明显升高,提示冠状动脉病变越重,预后越差。但现有的临床研究规模偏小,可通过多中心大样本研究来证明 Gal-3 在冠心病诊断、治疗及预后方面的价值,同时进一步阐明其详细的作用机制并开发相关药物,为冠心病的诊断和防治提供更有针对性的新思路和更有力的理论依据。

参考文献

- [1] Vučević D, Radak D, Radosavljević T, et al. Inflammatory process

- in atherogenesis: new facts about old flame[J]. *Med Pregl* 2012, 65(9-10):388-95.
- [2] Lyu Y, Jiang X, Dai W. The roles of a novel inflammatory neopterin in subjects with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Int Immunopharmacol* 2015 24(2):169-72.
- [3] Mishra B B, Li Q, Steichen A L, et al. Galectin-3 functions as an alarmin: pathogenic role for sepsis development in murine respiratory tularemia[J]. *PLoS One* 2013 8(3):e59616.
- [4] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol* 1983 51(3):606.
- [5] Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta* 2006 1760(4):616-35.
- [6] Rudolf J, Lewandrowski K B. Cholesterol, lipoproteins, high-sensitivity c-reactive protein, and other risk factors for atherosclerosis[J]. *Clin Lab Med* 2014 34(1):113-27.
- [7] Lacobini C, Menni S, Ricci C, et al. Accelerated lipid-induced atherogenesis in galectin-3-deficient mice: role of lipoxidation *via* receptor-mediated mechanisms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009 29(6):831-6.
- [8] Al-Ansari S, Zeebregts C J, Slart R H, et al. Galectins in atherosclerotic disease[J]. *Trends Cardiovasc Med* 2009 19(5):164-9.
- [9] Lee Y J, Koh Y S, Park H E, et al. Spatial and temporal expression and stain responsiveness of galectin-1 and galectin-3 in murine atherosclerosis[J]. *Korean Circ J* 2013 43(4):223-30.
- [10] Mackinnon A C, Liu X, Hadoke P W, et al. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Glycobiology* 2013 23(6):654-63.
- [11] Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011, 24(4):905-13.
- [12] 秦月, 仲琳, 杨军. 冠心病患者冠状动脉病变程度与半乳糖凝集素-3水平的相关性分析[J]. *中国循环杂志* 2015 30(5):442-5.
- [13] 孙利强, 陈杰, 李恩. 急性冠脉综合症患者血清半乳糖凝集素-3和C反应蛋白水平的变化[J]. *郑州大学学报(医学版)* 2014 49(3):397-400.
- [14] 张育民, 李庆宽, 全勇等. 急性心肌梗死患者血清半乳糖凝集素-3水平与冠状动脉病变的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志* 2014 22(6):591-4.

Correlation between serum Galectin-3, inflammatory factors and the severity of coronary lesion and major adverse cardiac events

Wang Xiulian, Zhao Ren, Wang Bangning

(*Dep of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022*)

Abstract Objective To observe the serum levels of Gal-3, Hs-CRP, IL-6 and TNF- α , and discuss the correlation between those indicators and the severity of coronary lesion and major adverse cardiac events (MACE). **Methods** Serum levels of Gal-3, Hs-CRP, IL-6 and TNF- α were detected in 126 patients with coronary heart disease and 54 patients with non-coronary heart disease. To analyze the correlation between those indicators and the severity of coronary lesion and MACE. **Results** Serum levels of Gal-3 and inflammatory factors of in the coronary heart disease group were significantly increased compared with the control group ($P < 0.01$), and serum levels of Gal-3 and inflammatory factors in the multi-vessel disease group and the severe coronary disease stenosis group higher than that of the double-vessel disease group, the single-vessel disease group and the mild coronary disease stenosis group ($P < 0.05$). Serum levels of Gal-3, inflammatory factors and Gensini scores were positively correlated ($P < 0.01$). Serum levels of Gal-3, inflammatory factors were significantly higher with MACE compared to without MACE ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of Gal-3 and Hs-CRP, IL-6, TNF- α , Gensini scores in patients with coronary heart disease are positively correlated, serum Gal-3 has great potential to become effective clinical indicators, which could be used to preliminary predict the severity of coronary artery disease and evaluate the short-term prognosis of patients with coronary heart disease.

Key words coronary heart disease; Galectin-3; Hs-CRP; IL-6; TNF- α ; Gensini scores