

loid leukemia stem cells[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2013, 8(1): 14-21.

[4] Hu Y, Swerdlow S, Duffy TM, et al. Targeting multiple kinase pathways in leukemic progenitors and stem cells is essential for improved treatment of Ph⁺ leukemia in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(45): 16870-16875.

[5] Chen YY, Li SG. Molecular signatures of chronic myeloid leukemia stem cells[J]. Biomark Res, 2013, 1(1): 21-26.

[6] Cerny-Reiterer S, Blatt K, Herrmann HA, et al. Phenotyping of leukemic stem cells in Ph plus ALL and Ph-ALL reveals unique profiles of markers and targets in distinct disease variants[J]. Blood, 2013, 122(21): 1654.

[7] Herrmann H, Sadovnik I, Cerny-Reiterer SA, et al. Dipeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic stem cells (LSC) in chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2014, 123(25): 3951-3962.

[8] Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukemia[J]. Nature, 2010, 464(7290): 852-857.

[9] Jin LH, Tabe Y, Konoplev S, et al. CXCR4 up-regulation by imatinib induces chronic myelogenous leukemia (CML) cell migration to bone marrow stroma and promotes survival of quiescent CML cells[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(1): 48-58.

[10] Schürch C, Riether C, Matter MS, et al. CD27 signaling on chronic myelogenous leukemia stem cells activates Wnt target genes and promotes disease progression[J]. J Clin Invest, 2012, 122(2): 624-638.

[11] Lim S, Saw TY, Zhang M, et al. Targeting of the MNK-eIF4E axis in blast crisis chronic myeloid leukemia inhibits leukemia stem cell function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(25): 2298-2307.

[12] Pettersson F, Del RS, Miller WJ. Eukaryotic translation initiation factor 4E as a novel therapeutic target in hematological malignancies and beyond[J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18(9): 1035-1048.

[13] Miyamoto K, Araki KY, Naka K, et al. Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool[J]. Cell Stem Cell, 2007, 1(1): 101-112.

[14] Hui RC, Gomes AR, Constantinidou DA, et al. The forkhead transcription factor FOXO3a increases phosphoinositide-3 kinase/Akt activity in drug-resistant leukemic cells through induction of PIK3CA expression[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(19): 5886-5898.

[15] Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, et al. TGF-beta-FOXO signaling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia[J]. Nature, 2010, 463(7281): 676-680.

[16] Fumio Nakahara CN, Ito K. The role of PML in hematopoietic and leukemic stem cell maintenance[J]. Int J Hematol, 2014, 100(1): 18-26.

[17] Pandolfi K, Bernardi R, Morotti A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells[J]. Nature, 2008, 453(7198): 1072-1078.

[18] 吴洁, 邱玲, 程倩, 等. 早幼粒细胞白血病蛋白在髓系白血病细胞中的表达及对细胞增殖的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 5(36): 395-399.

[19] Jagani Z, Dorsch M, Warmuth M. hedgehog pathway activation in chronic myeloid leukemia: a promise for a novel combination therapeutic approach[J]. Cell Cycle, 2010, 9(17): 3449-3456.

[20] Liao HF, Su YC, Zheng ZY, et al. Sonic hedgehog signaling regulates Bcr-Abl expression in human chronic myeloid leukemia cells[J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(5): 378-383.

[21] Long B, Zhu H, Zhu C, et al. Activation of the hedgehog pathway in chronic myelogenous leukemia patients[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30(1): 8.

[22] Zhao C, Chen AL, Jamieson CH, et al. Hedgehog signalling is essential for maintenance of Cancer stem cells in myeloid leukaemia[J]. Nature, 2009, 458(7239): 776-U117.

[23] Chen Y, Hu Y, Zhang H, et al. Loss of the Alox5 gene impairs leukemia stem cells and prevents chronic myeloid leukemia[J]. Nat Genet, 2009, 41(7): 783-792.

[24] Takeishi S, Matsumoto A, Onoyama I, et al. Ablation of Fbxw7 eliminates Leukemia-Initiating cells by preventing quiescence[J]. Cancer Cell, 2013, 23(3): 347-361.

[25] Reavie L, Buckley SM, Loizou E, et al. Regulation of c-Myc ubiquitination controls chronic myelogenous leukemia initiation and progression[J]. Cancer Cell, 2013, 23(3): 362-375.

[26] King B, Trimarchi T, Reavie L, et al. The ubiquitin ligase FBXW7 modulates Leukemia-Initiating cell activity by regulating MYC stability[J]. Cell, 2013, 153(7): 1552-1566.

(收稿日期: 2014-11-18)

• 综 述 •

半乳糖凝集素 3 在心力衰竭中的研究进展

陈 琼 综述, 张秀明 审校
(广东省中山市人民医院检验科, 广东中山 528403)

关键词: 半乳糖凝集素 3; 心力衰竭; 作用机制; 临床应用
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 02. 046 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2015)02-0249-03

半乳糖凝集素 3(Gal-3)是一种可溶性的 β -半乳糖苷结合蛋白, 相对分子质量为 $(29 \sim 35) \times 10^3$, 可与细胞外基质、细胞内糖蛋白和细胞表面分子相互作用, 存在于多种细胞的细胞质、细胞核、细胞表面以及细胞外基质, 参与细胞黏附、增殖、活

化、凋亡等, 介导许多炎症性疾病的免疫应答状态。Gal-3 能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、心肌顺应性减弱, 而致心力衰竭(HF)的发生。在动物模型中, 连续心包灌注低剂

量 Gal-3, 可导致心脏纤维化和左心室功能紊乱^[1]。目前已将 Gal-3 作为 HF 的新标志物, 本文对 Gal-3 在 HF 中的作用机制和临床应用研究综述如下。

1 Gal-3 的生物学特性

Galectin 家族是动物凝集素家族成员, 大约有 14 个成员, 每一个成员对 β 半乳糖均有亲和力, 且含有约 130 个氨基酸组成的结构保守的糖识别结构域(CRD)。其中 Gal-3 是唯一的脊椎动物半乳糖凝集素, 其氨基端是由富含脯氨酸和甘氨酸的 9 个氨基酸残基组成的长 N 末端, CRD 就连接在该末端上, 可以形成寡聚体, 与基质糖蛋白、层粘连蛋白、纤维结合蛋白、巨噬细胞表面抗原-2 等多种配体结合, 参与很多生物学效应^[2]。Gal-3 在人类基因组中由 LGALS3 编码, 位于 14 号染色体, q21-q22, 总长约 17 kb, 包含 6 个外显子和 5 个内含子。含 251 个氨基酸残基, 有 3 个不同的结构域, 分别由 12 个氨基酸残基组成的 N 端结构域, 其中丝氨酸磷酸化位点具有调节细胞靶向的作用; 富含甘氨酸、酪氨酸、脯氨酸串联重复序列的类胶原结构, 作为基质金属蛋白酶(MMPs)的底物。Gal-3 主要存在于细胞质中, 也可在细胞核内表达, 或通过非经典途径(即不通过内质网和高尔基体的加工)分泌到细胞膜表面。Gal-3 能与细胞表面受体核糖蛋白相互作用, 启动信号不同的细胞功能途径。

2 Gal-3 的检测

2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA) 国外学者的研究大多是采用美国 BG Medicine 公司生产的 ELISA 试剂盒。Christenson 等^[3]对 ELISA 分析性能进行了评价, 使用抗凝血浆与血清标本进行检测的结果一致, 方法的不精密度为 6 $\mu\text{g/L}$ 时, 变异系数(CV) $<10\%$, 不精密度为 21 $\mu\text{g/L}$ 时, CV $=7\%$, 不精密度为 70 $\mu\text{g/L}$ 时 CV $=15\%$; 空白限为 0.86 $\mu\text{g/L}$, 检出限为 1.13 $\mu\text{g/L}$, 定量检出限为 0.96 $\mu\text{g/L}$, 线性范围为 0.96~130 $\mu\text{g/L}$, 浓度大于 500 $\mu\text{g/L}$ 时, 无钩状效应; 与 Gal-3 结构类似的 9 种组分无交叉反应, 22 种普遍药物、黄疸、脂血对测定无干扰, 溶血、人抗鼠抗体、类风湿因子对测定有潜在影响, 标本可在 2~8 $^{\circ}\text{C}$, 22~28 $^{\circ}\text{C}$ 保存 15 d; 试剂-20 $^{\circ}\text{C}$ 或-70 $^{\circ}\text{C}$ 下保存 6 个月; 该方法的表现正常人群第 97.5 百分位数为 22.1 $\mu\text{g/L}$ 。ELISA 方法的优点是操作简单, 适用于大批量标本检测, 成本低廉。

2.2 时间分辨免疫荧光法 国内公司研发出时间分辨免疫荧光法, 测底原理是在酶标板内包被抗体, 使用 Eu^{3+} 标记的链亲和霉素, 337 nm 为激发波长, 延时 200 s, 615 nm 波长为发射波长; 通过与标准品的浓度和相应的荧光值绘制标准曲线, 待测样品中的 Gal-3 水平可通过其荧光值对应的标准曲线得到^[4]。

2.3 化学发光法 由雅培公司研发的化学发光法检测 Gal-3, 国外学者对 ARCHITECT 系列机型的性能进行评价, 不精密度小于或等于 6%; 空白限为 0.1~0.3 $\mu\text{g/L}$, 检出限为 1.4~2.1 $\mu\text{g/L}$, 定量检出限为 3.0~3.3 $\mu\text{g/L}$; i1000, i2000 两种机型的表现正常人群第 97.5 百分位数分别为 18.7 $\mu\text{g/L}$ 和 17.9 $\mu\text{g/L}$ ^[5]。该方法的优点是检测速度快, 结果稳定。

3 Gal-3 在 HF 中的临床应用

HF 是重大流行病学问题, 急性和慢性 HF 具有高发病率和病死率的特点。心肌重塑是 HF 预后的决定因素, 与病情程度和预后有关。细胞外基质生物标志物的动态改变在炎症反

应, 胶原改变, 蛋白代谢, 成纤维促心肌重塑中起重要作用。这些标志物包括胶原多肽、MMPs、组织金属蛋白酶抑制剂、N-末端 III 型胶原肽及 Gal-3 均在 HF 中起重要作用。

Gal-3 是多功能的细胞因子, 与不同的多糖, 蛋白配体结合, 激发 MMPs 的产生, 调节心肌纤维化和重塑, 参与 HF 的发展。Gal-3 在心脏中促纤维化作用已经被证实^[6]。Gal-3 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 共同参与炎症和细胞增殖过程, Gal-3 激活巨噬细胞, 参与器官纤维化, 促进心肌胶原表达及间质纤维化, 导致左心室功能紊乱^[7]。

3.1 Gal-3 作为伴扩张型心肌病(HF-D) HF 患者的生物标志物 对伴有 HF-D 与缺血性心肌病(HF-I)的 HF 患者不同生物标志物进行比较, Gal-3 在 HF-D 组明显高于 HF-I 组, 肯定了 Gal-3 在心肌重塑中起重要作用^[8]。HF-D 患者胶原沉积较 HF-I 患者广泛, 因为纤维化区域在 HF-I 患者是局灶的, 在 HF-D 是弥漫分布, 因此可以认为 Gal-3 是 HF-D 患者心肌纤维化的生物标记物。MMPs 和 Gal-3 在心肌重塑中起重要作用, 表明其可作为 HF 患者伴扩张型心肌病的生物标志物。

3.2 Gal-3 作为判断 HF 预后的生物标志物 以 1 023 例 HF 患者为研究对象的研究结果显示, Gal-3 水平大于或等于 40 ng/mL 的 592 例患者在 18 个月的随访中全因死亡率和住院率明显高于 Gal-3 水平小于 40 ng/mL 的 481 例患者, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)^[9]。Gal-3 促巨噬细胞和肥大细胞浸润, 与间质和血管周围组织的进行性纤维化共同导致左心室功能失常。另有研究表明 Gal-3 具有促成纤维细胞增殖及胶原产生的作用, Gal-3 增加与 HF 的发生及心脏功能进展为失代偿有关^[10]。因此, Gal-3 可作为 HF 新的生物标志物, 是干预治疗的潜在靶标。

在 Gal-3 与急性心力衰竭(AHF)的相关研究中, 对 599 例患有不同程度呼吸困难的患者进行分析发现 Gal-3 高水平的患者最终都诊断为 HF, 且 Gal-3 增高 10 倍水平的患者存在 60 d 的高病死率, 且 Gal-3 和 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)共同预测风险发生率高于各指标单独预测^[10]。在一项 4 年的随访调查中 Gal-3 水平与高病死率、超声影像表现呈正相关, Gal-3 高于均值时预测 63% 的病死率^[11]。另有研究表明, Gal-3 水平与 HF、心肌胶原转换标志物显著相关(包括 MMPs 和胶原多肽), 表明了 Gal-3 在心室重构中的作用^[9]。

在药物罗索伐他汀治疗 HF 的多国对照试验和评估心衰发展预后的研究中, 证明 Gal-3 大于基础值 15% 或大于 17.8 ng/mL 时与 HF 的高住院率明显相关, 同时还与年龄、性别、糖尿病史、左心室射血分数、肾脏功能、医院治疗水平和 NT-proBNP 水平等相关^[12]。Gal-3 水平升高与 AHF 的病死率相关, 同时发现药物缬沙坦治疗降低住院率时, Gal-3 为低浓度水平(小于 16.2 ng/mL), Gal-3 升高可能与对该药抵抗或为进展型 HF 亚型有关^[13]。对老年患者(年龄大于 60 岁)研究表明缺血性 HF 和左心室射血分数降低时, Gal-3 只是作为心血管死亡和非致死性心肌梗死或中风的单变量, 表明 Gal-3 作为预测预后的作用是限制在特定的 HF 亚型^[9]。

3.3 Gal-3 在 HF 中的预测作用 相关研究显示, 初发心肌梗死的急性期, 且无早发 HF 的患者, Gal-3 水平较慢性心脏损伤患者低^[14]。另有研究显示, 急性冠状动脉综合征患者 Gal-3 水平 7 d 内高于 16.7 $\mu\text{g/L}$, 与两年随访的 HF 高发病率有关, 但

此生物标志物的水平在高血压、糖尿病、HF 前和心梗前均有升高^[15]。Falcone 等^[16]研究表明,冠脉血管疾病不稳定期患者较稳定受试者具有高 Gal-3 水平, Gal-3 水平与患者年龄、性别、糖尿病、永久性室颤和肾功能不全有关。在心肌梗死急性期测定 Gal-3 水平能够为此类患者提供有用信息,特别可提示发生房颤的高风险^[8]。急性 HF 综合征患者的 Gal-3 与 B 型脑钠肽测定能更好地预测肾功能不全。Cradin 等^[15]发现 Gal-3 作为预测急性冠状动脉患者 60 d 病死率的最好独立指标,同时也是 60 d 内病死及再发病的指标, Gal-3 与 B 型脑钠肽共同预测 60 d 的病死率较单项指标预测更可靠。有研究者在 HF 后的同步治疗实验中发现在为期 18 个月的随访中,年龄、性别及 Gal-3 升高水平与病死率、HF 的住院率呈正相关^[17]。

4 不足和展望

临床研究发现 Gal-3 作为左心室重构和 HF 预后的标志物,在整合病理生理信号促心肌纤维化及心室功能失常中发挥重要作用。目前尚不清楚 Gal-3 是如何调节心脏转录和翻译水平的。但对 Gal-3 的作用机制研究证据表明心肌成纤维细胞和巨噬细胞是 Gal-3 的主要来源, TGF- β /Smad 通路参与其中,同时炎症信号参与调节 Gal-3,但是对管理产生信号的机制仍不清楚。

随着对 HF 发病机制的认识不断深入,生物标志物在 HF 早期诊断,危险分级,预后评估和治疗策略选择中的应用价值日益得到体现,已成为近年来心血管研究领域的热点。Gal-3 作为 HF 的诊断监测指标,在预测其预后中的作用也日益得到肯定。Gal-3 不仅能够帮助诊断 HF,而且可以预测 HF 发生后 60 d 内有生命危险的患者,对于 HF 预后评估具有重要意义。2010 年美国食品和药物管理局已批准了 Gal-3 的临床应用。目前,其已成为欧美国家临床诊断和评估 HF 患者近期预后的重要工具^[18-19]。目前较多的研究关注 Gal-3 在 HF 诊断预后中的作用,未来进一步的研究将评估 Gal-3 在心肌重塑中的作用,对 Gal-3 在 HF 中的病理生理作用提供进一步的认识。

参考文献

- [1] Yu LL, 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.
- [2] Dumic J, Dabelic S, Fogel M. Galectin-3: an open-ended story [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1760(4):616-635.
- [3] Christenson RH, Duh SH, Wu AH, et al. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure[J]. Clin Biochem, 2010, 43(7/8):683-690.
- [4] 韩雪晶, 贾克刚. Gal-3 作为 HF 新的生物标志物的研究进展[J]. 中华老年心血管杂志, 2013, 15(8):882-884.
- [5] La'ulu SL, Apple FS, Murakami MM, et al. Performance charac-

- teristics of the ARCHITECT Galectin-3 assay[J]. Clin Biochem, 2013, 46(1/2):119-122.
- [6] Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage[J]. Am J Physiol Heart C, 2008, 294(3):1226-1232.
- [7] Dhirapong A, Liew A, Leung P, et al. The immunological potential of Galectin-1 and -3[J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(1):360-363.
- [8] Szadkowska I, Wlaze? RN, Miga? a 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(6):577-582.
- [9] Shah RV, Januzzi J. Soluble ST2 and galectin-3 in heart failure [J]. Clin Lab Med, 2014, 34(1):87.
- [10] van Kimmenad RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure[J]. J Am Coll Cardiol. 2006, 48(6):1217-1224.
- [11] Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard AH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12:826-832.
- [12] 奉崇镛. 阿托伐他汀联合参麦注射液治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效及安全性[J]. 中国保健营养, 2014, 24(3):1239-1240.
- [13] 张秀洲, 刘福艳, 贺树凤, 等. 缬沙坦对急性失代偿性心力衰竭患者血清肌钙蛋白 T、超敏 C 反应蛋白及效果的影响[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(16):70-71.
- [14] de Boer RA, Lok DJ, 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.
- [15] Gradin EW, Jarilim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVEIT-TIMI 22[J]. Clin Chem, 2012, 58(1):267-273.
- [16] 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):906-913.
- [17] Gj F, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure[J]. Biomarkers, 2012, 17(8):706-713.
- [18] de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort R, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population[J]. J Intern Med, 2012, 272(1):55-64.
- [19] McCullough PA, Olatokun A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure[J]. Rev Cardiovasc Med, 2011, 12(4):200-210.

(收稿日期:2014-11-18)