

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.013

文章编号: 1005-8982 (2018) 36-0064-04

## 血清半乳凝集素 3 介导心房颤动机制的相关研究

魏峥, 邹德玲

(中国医科大学附属盛京医院 心血管内科, 辽宁 沈阳 110004)

**摘要: 目的** 研究心房颤动 (AF) 患者血清半乳凝集素 3 (Gal-3) 水平与心肌纤维化指标的关系, 探讨 Gal-3 介导心房颤动的机制。**方法** 选取盛京医院心血管内科住院心功能正常的 40 例房颤患者作为房颤组, 同期在选取本院 20 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测患者血清中 Gal-3、转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、Smad3 蛋白及 I 型前胶原羧基端肽 (PICP) 浓度; 比较两组各指标差异, 并分别对 Gal-3 与其他指标进行相关性分析。**结果** 与对照组比较, 房颤组 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3、PICP 增高 ( $P < 0.05$ ); 房颤组 Gal-3 与 PICP、Gal-3 与 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_1$  与 Smad3 及 TGF- $\beta_1$  与 PICP 均呈正相关 ( $r = 0.695, 0.760, 0.890$  及  $0.829$ , 均  $P = 0.001$ )。**结论** 房颤患者血清 Gal-3 及心肌纤维化指标水平增高, Gal-3 可通过加速 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路的传导促进心肌纤维化, 最终导致心房颤动的发生。

**关键词:** 心房颤动; 半乳凝集素-3; 心肌纤维化

**中图分类号:** R541.7

**文献标识码:** A

## Role of Galectin-3 in atrial fibrillation

Zheng Wei, De-ling Zou

(Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University,  
Shenyang, Liaoning 110004, China)

**Abstract: Objective** To study the relationship between Galectin-3 (Gal-3) and atrial fibrillation (AF) in patients with atrial fibrillation and potential mechanisms. **Methods** A total of 40 AF patients who had normal cardiac function were selected as AF group, and 20 healthy subjects were enrolled as control group. Levels of Gal-3, transforming growth factor-beta 1, Smads protein and precollagen type I carboxy terminal peptide were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Correlation between Gal-3 and other parameters was analyzed. **Results** Levels of Gal-3, TGF- $\beta_1$ , Smad3 and PICP in AF group were increased significantly compared with those in control group ( $P < 0.05$ ). Statistical analysis showed that there was a significant positive correlation between Gal-3 and PICP, Gal-3 and TGF-beta 1, TGF-beta 1 and smad3, and TGF-beta 1 and PICP in AF group ( $r = 0.695, 0.760, 0.890$  and  $0.829$ ; all  $P = 0.001$ ). **Conclusions** Gal-3 and myocardial fibrosis indices in AF patients increase and Gal-3 may promote myocardial fibrosis by activating TGF- beta 1/Smad3 signal pathway.

**Keywords:** atrial fibrillation; galectin-3; myocardial fibrosis

房颤是一种常见的心律失常、严重的心房电活动紊乱。2004 年中国 14 个省份和直辖市自然人群中 29079 例 30 ~ 85 岁成年人的流行病学调查提示, 我国房颤总患病率为 0.77%,  $\geq 80$  岁人群中高达 7.5%<sup>[1]</sup>,

且心房颤动具有高致残率、高病死率及高复发率的特点<sup>[2]</sup>。大量研究证明, 心肌纤维化是房颤发生及发展的重要因素<sup>[3]</sup>。心肌纤维化主要由于心肌细胞外基质的过量沉积, 而 I 型及 III 型胶原纤维为心肌细胞

收稿日期: 2018-04-28

[通信作者] 邹德玲, E-mail: zoudl@sj-hospital.org; Tel: 18940251939

外基质的主要组成部分, 因此可被检测到的 I 型及 III 型胶原纤维降解后的小片段 [ 即 I 型前胶原羧基端肽 ( precollagen type I carboxy terminal peptide, PICP )、III 型前胶原氨基端肽 ( precollagen type III carboxy terminal peptide, P III CP ) ], 可作为评估胶原合成过程的标志物。血清半乳糖凝集素 3 ( galectin-3, Gal-3 ) 与心肌纤维化的循环标志物 PICP 有相关性, 但与 P III CP 无相关性<sup>[4]</sup>。Gal-3 近年来作为一种循环标志物, 其参与炎症反应、调节细胞生长及细胞黏附等过程<sup>[5-6]</sup>, 同时还参与多个器官的纤维化过程, 目前已有实验证明, Gal-3 与房颤患者心肌纤维化之间具有相关性<sup>[4]</sup>。但其作用机制尚未有报导, 本文就这一机制做相关性研究, 进一步探讨 Gal-3 介导心房颤动的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月—2016 年 9 月盛京医院心内科住院确诊为非瓣膜病房颤且左心室射血分数正常的 40 例患者作为房颤组。其中, 男性 21 例; 平均年龄 66.13 岁。另外选取同期本院 20 例健康体检者作为对照组。其中, 男性 11 例; 平均年龄 54.70 岁。排除标准: 心脏瓣膜病、心肌病、心肌炎、感染性心内膜炎、慢性肺源性心脏病、左心室射血分数 <50%、各种器官纤维化、肝肾功能不全、甲状腺功能亢进症、各种恶性肿瘤及各种急慢性炎症等能引起 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 等指标变化的各种疾病状态。

### 1.2 方法

所有入选患者于入院第 2 天清晨取空腹肘静脉血 2 ml 于真空采血管 ( EDTA ) 中, 取样后置于离心机中离心, 以 5 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清, 存放于 -80℃ 冰箱冷冻保存, 待统一检测。用酶联免疫吸附法 ( ELISA ) 检测人 ( Human ) Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、

Smad3 及 PICP 指标, ELISA 试剂盒均购自沈阳同达生物技术有限公司。酶标仪为 iMark ( 美国 BIO RAD 公司 )。入组患者常规行 12 导联心电图检查, 明确诊断为房颤, 心脏彩超 IE33 ( 荷兰飞利浦公司 ) 由该院超声室完成, 并对左心室射血分数进行测量。本实验采用双盲操作, 所有标本依据采血时间顺序排列并编号, 同时在记录本上详细记录各组患者姓名、性别及其他重要化验指标等信息。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 Excel 和 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 (  $\bar{x} \pm s$  ) 表示, 比较用  $t$  检验, 计数资料以构成比 ( % ) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验, 相关分析用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

房颤组中合并高血压病 20 例、冠心病 9 例、糖尿病 10 例、无基础疾病者 13 例。两组年龄、性别、肝功能、肾功能、左心室射血分数及左心房内径等指标比较, 差异无统计学意义 (  $P > 0.05$  )。见表 1。

### 2.2 两组 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 比较

两组 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 各指标比较, 采用独立样本  $t$  检验, 差异有统计学意义 (  $P < 0.05$  ); 房颤组 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 指标均高于对照组。见表 2。

### 2.3 两组内各指标相关性分析

2.3.1 房颤组 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 等指标相关性分析 房颤组 Gal-3 与 Smad3、PICP 均呈正相关 (  $r = 0.618$  和  $0.695$ , 均  $P = 0.001$  ); TGF- $\beta_1$  与 Gal-3、Smad3 及 PICP 均呈正相关 (  $r = 0.760$ 、 $0.890$  及  $0.829$ , 均  $P = 0.001$  )。

2.3.2 对照组 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 等指标相关性分析 对照组 Gal-3 与 Smad3 及 PICP 均

表 1 两组一般资料比较

组别	$n$	男性 / %	年龄 / ( 岁, $\bar{x} \pm s$ )	丙氨酸氨基转移酶 / ( u/L, $\bar{x} \pm s$ )	天门冬氨酸氨基转移酶 / ( u/L, $\bar{x} \pm s$ )	血浆尿素氮 / ( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	血浆肌酐 / ( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	左心室射血分数 / ( %, $\bar{x} \pm s$ )	左心房内径 / ( mm, $\bar{x} \pm s$ )
房颤组	40	52.5	66.13 $\pm$ 9.12	23.95 $\pm$ 18.67	21.48 $\pm$ 10.86	5.93 $\pm$ 1.27	69.31 $\pm$ 13.06	62.18 $\pm$ 3.25	36.40 $\pm$ 7.51
对照组	20	55.0	54.70 $\pm$ 9.75	23.05 $\pm$ 11.64	20.45 $\pm$ 5.04	5.28 $\pm$ 1.31	60.28 $\pm$ 11.77	64.65 $\pm$ 4.27	30.30 $\pm$ 4.49
$t / \chi^2$ 值		0.033	0.118	0.458	3.664	0.464	0.239	0.208	0.199
$P$ 值		0.855	0.732	0.501	0.061	0.544	1.417	1.622	1.687

表 2 两组 Gal-3、TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Gal-3/ (ng/ml)	TGF- $\beta_1$ / (ng/L)	Smad3/ (pg/ml)	PICP/ ( $\mu$ g/L)
房颤组	40	426.53 $\pm$ 80.36	350.65 $\pm$ 157.32	493.32 $\pm$ 141.90	365.90 $\pm$ 108.83
对照组	20	322.93 $\pm$ 30.66	215.21 $\pm$ 30.32	329.68 $\pm$ 61.48	229.54 $\pm$ 53.30
t 值		7.176	5.253	6.219	6.515
P 值		0.034	0.008	0.032	0.012

呈正相关 ( $r=0.515$  和  $0.718$ ,  $P=0.020$  和  $0.001$ ); TGF- $\beta_1$  与 Gal-3、PICP 均呈正相关 ( $r=0.670$  和  $0.026$ ,  $P=0.001$  和  $0.026$ ), 而 TGF- $\beta_1$  与 Smad3 无相关性 ( $r=0.410$ ,  $P=0.730$ )。

### 3 讨论

房颤作为临床常见的心律失常症状, 其发生、发展及维持的重要机制之一就是心肌纤维化, 且与心肌纤维化的严重程度密切相关。本研究结果显示, 房颤患者心肌纤维化较对照组明显, 且 Gal-3 可通过加速 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路的传导促进心肌纤维化, 最终导致心房颤动的发生。

#### 3.1 房颤与心肌纤维化

房颤是一种以心房不协调活动而导致心房机械功能恶化为特征的快速心律失常, 目前心肌纤维化即心房组织重构等被认为在其发生机制中起重要作用<sup>[7]</sup>。心肌纤维化是心肌重塑、心肌肥大的重要病理特点, 而心肌纤维化是以胶原、弹性蛋白等细胞外基质大量沉积为基础的病理生理过程。本研究以 PICP 表达水平反应心肌纤维化程度研究显示, 房颤组 PICP 水平较对照组升高, 说明房颤患者心肌纤维化程度高于非房颤患者, 这与之前的一些研究结果相符 (如 FRUSTACI 等早在多年前就通过心肌组织活检, 证实房颤患者与窦性心律者相比, 心肌组织中有更多的胶原沉积<sup>[8]</sup>)。NEILAN 等通过心脏磁共振 T1 显像前后对比值, 对房颤患者进行 18 个月前瞻性随访, 结果表明心肌纤维化与房颤复发有关, 且左心房重构可作为房颤复发的重要预测因子<sup>[9]</sup>。

#### 3.2 Gal-3 与房颤患者心肌纤维化相关性

许多研究报道, Gal-3 与肝<sup>[10]</sup>、肾<sup>[11]</sup>及肺等<sup>[12]</sup>各个器官的纤维化具有相关性。刘瑾等<sup>[4]</sup>收集临床房颤患者血样, 利用 ELISA 方法测定血样中 Gal-3 及 PICP 等心肌标志物浓度发现, 房颤患者心肌纤维化较非房颤患者明显, 且 Gal-3 与房颤患者的心肌纤维化有相

关性, 这与本研究结果相一致。Gal-3 与心肌纤维化的循环标志物 PICP 相关, 提示 Gal-3 与房颤患者心肌纤维化具有相关性。

#### 3.3 Gal-3 与 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路

Gal-3 属于  $\beta$ -半乳糖苷结合蛋白家族, 可选择性识别糖结构。有实验证实, Gal-3 可激活 TGF- $\beta_1$ /smad3 信号转导通路; n-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP) 是一种自然产生的肽类, 可阻止和逆转心肌梗死后心脏炎症和胶原沉积, LIU 等<sup>[14]</sup>利用免疫组化染色及检测蛋白印迹技术进行研究实验, 结果表明 Ac-SDKP 可通过抑制 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号转导通路防止 Gal-3 导致心肌纤维化。本研究结果显示, Gal-3 与 TGF- $\beta_1$  及 Smad3 指标在房颤患者中均增高且呈正相关性, 提示 Gal-3 可能通过激活 TGF- $\beta_1$ /Smad3 传导通路, 进而发挥其生物学作用。

#### 3.4 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路与心肌纤维化

TGF- $\beta_1$  是参与心肌纤维化的重要细胞因子, 可促进成纤维细胞增殖、胶原分泌, 进而导致心肌细胞外基质合成、沉积增加, 最终导致心肌纤维化<sup>[15-16]</sup>。Smads 蛋白存在于胞质内 (共有 8 种亚型), 其中 Smad3 为受体调节型 smads 蛋白, 可介导 TGF- $\beta_1$  的信号是 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号传导途径中的关键调控因子<sup>[17]</sup>。大量研究证实, TGF- $\beta_1$ /Smads 信号转导通路是 TGF- $\beta_1$  发挥生物学作用的主要通路, 与其他信号通路存在广泛的交互影响, 对心肌纤维化的发生和发展有明确的作用。赵晓燕等<sup>[18]</sup>通过实验证实, 糜酶可通过激活 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路促进成纤维细胞增殖从而导致心肌纤维化。CHEN 等<sup>[19]</sup>利用细胞模型进行实验, 结果提示 BMP-7 可通过抑制 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路的传导对抗心肌纤维化。TGF- $\beta_1$ 、Smad3 与 PICP 水平在房颤患者中具有相关性, 这表明心房颤动的发生可能与 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路的激活导致心肌纤维化有关。

综上所述, 房颤患者心肌纤维化指标较非房颤患者增高, 血清 Gal-3 在房颤患者中增高且与房颤

患者心肌纤维化指标呈正相关, 而对照组中 Gal-3 与 TGF- $\beta_1$ 、Smad3 及 PICP 也具有相关性。抗 Gal-3、阻断 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路从而减轻心肌纤维化可作为一种临床房颤治疗的新思路, 但本研究样本量小, 需要进一步研究来证实。

#### 参 考 文 献:

- [1] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 188.
- [2] CHUGH S S, HAVMOELLER R, NARAYANAN K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8): 837-847.
- [3] SPACH M S. Mounting evidence that fibrosis generates a major mechanism for atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2007, 101(8): 743-745.
- [4] 刘瑾, 董剑廷. 半乳糖凝集素 3 与心房纤颤患者心肌纤维化的相关性研究 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(14): 2322-2325.
- [5] 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.
- [6] RABINOVICH G A, GRUPGI A. Galectins as immunoregulators during infectious process: from microbial invasion to the resolution of the disease[J]. *Parasite Immunol*, 2005, 27(4): 103-104.
- [7] 吴丹丹, 陈瑜, 等. 房颤发病机制研究新进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(12): 1342-1346.
- [8] FRUSTACI A, CHIMENTI C, BELLOCCI F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 1997, 96(4): 1180-1184.
- [9] NEILAN T G, MONGEON F P, SHAH R V, et al. Myocardial extracellular volume expansion and the risk of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1): 1-11.
- [10] de OLIVEIRA S A, de FREITAS SOUZA B S, SÁ BARRETO EP, et al. Reduction of galectin-3 expression and liver fibrosis after cell therapy in a mouse model of cirrhosis[J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(3): 339-349.
- [11] DESMEDT V, DESMEDT S, DELANGHE J R, et al. Galectin-3 in renal pathology: more than just an innocent bystander[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(5): 305-317.
- [12] NISHI Y, SANO H, KAWASHIMA T, et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis[J]. *Allergol Int*, 2007, 56(1): 57-65.
- [13] GRUSON D, KO G. Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(10/11): 719-726.
- [14] LIU Y H, D'AMBROSIO M, LIAO T D, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by Galectin3 amammalian adhesion/growth-regulatory lectin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(2): H404-412.
- [15] ZHANG Y, WANG J, LI H, et al. Hydrogen sulfide suppresses transforming growth factor- $\beta_1$ -induced differentiation of human cardiac fibroblasts into myofibroblasts[J]. *Science China Life Sciences*, 2015, 58(11): 1126-1134.
- [16] SCHARENBERG M A, PIPPENGER B E, SACK R, et al. TGF- $\beta$ -induced differentiation into myofibroblasts involves specific regulation of two MKL1 isoforms[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(5): 1079-1091.
- [17] 张国华. TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路在高血压心肌纤维化中的调控机制进展 [J]. *山东医药*, 2014, 54(7): 85-87.
- [18] 赵晓燕, 赵连友, 郑强荪, 等. 转化生长因子- $\beta_1$ /Smad 通路调控糜酶诱导心脏成纤维细胞胶原合成 [J]. *中国高血压杂志*, 2009, 17(8): 743-747.
- [19] CHEN X, XU J, JIANG B, et al. Bone morphogenetic protein-7 antagonizes myocardial fibrosis induced by atrial fibrillation by restraining transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )/Smads signaling[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 28(22): 3457-3468.

(唐勇 编辑)