

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.022

奥美沙坦对慢性心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平的影响

成小凤 何云[△] 李小庆 成力 张浩

(第三军医大学新桥医院心血管内科 重庆 400037)

摘要 目的:探讨奥美沙坦对慢性心力衰竭患者血清半乳糖凝集素-3(Galectin-3)水平的影响。**方法:**入选慢性心力衰竭患者 100 例,随机分为 2 组,对照组和奥美沙坦治疗组,每组 50 例,持续治疗 3 月。其中对照组男 32 例,女 18 例,平均年龄(53.2±11.8);奥美沙坦治疗组,男 35 例,女 15 例,平均年龄为(52.6±13.2)岁。超声心动图评估治疗前后心功能,采用双抗体酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 Galectin-3 和 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)水平。**结果:**对照组治疗和奥美沙坦治疗均可以改善慢性心力衰竭患者的射血分数(EF),降低 NT-proBNP 和 Galectin-3 的浓度。其中,对比对照组患者,奥美沙坦治疗的患者心功能改善的程度更明显,并伴有血清 Galectin-3 的明显下降,差异具有统计学意义, $P<0.05$ 。Pearson 相关分析结果显示,慢性心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平与心功能指标 EF 和 NT-proBNP 均相关,相关系数分别为 -0.563 和 0.605,统计学有意义($P<0.05$)。**结论:**奥美沙坦治疗能有效降低慢性心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平和改善心功能。

关键词:慢性心力衰竭;奥美沙坦;半乳糖凝集素-3

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)13-2484-03

The Effects of Olmesartan on the Serum level of Galectin-3 in Patients with Chronic Heart Failure

CHENG Xiao-feng, HE Yun[△], LI Xiao-qing, CHENG Li, ZHANG Hao

(Department of cardiovascular medicine, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of olmesartan on the serum level of galectin-3 in patients with chronic heart failure.

Methods: One hundred chronic heart failure patients were included in the present study. The patients were randomly divided into two groups, including the control group and olmesartan treatment group. There were fifty patients in each group. 32 males and 18 females whose average age was 52.6±13.2 years were in the control group, while 35 males and 15 females with an average age of 52.6±13.2 years were included in the olmesartan treatment group. The cardiac function was assessed by echocardiography. The serum level of galectin-3 and NT-proBNP were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** The ejection fraction of patients was improved in both groups. The serum levels of NT-proBNP and galectin-3 of the patients were decreased both in the control group and the olmesartan treatment group. Compared with the control group, the degrees of improvement of cardiac function were larger, and the serum levels of galectin-3 were decreased more obviously in patients of the olmesartan group. The serum level of galectin-3 were correlated with EF and NT-proBNP ($r=-0.563$ and 0.605 respectively, $P<0.05$) in chronic heart failure patients. **Conclusion:** Olmesartan treatment is effective in decreasing the serum level of galectin-3 and improving the the cardiac function in patients with chronic heart failure.

Key words: Chronic heart failure; Olmesartan; Galectin-3

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2484-03

前言

多项研究证实炎性细胞因子在慢性心力衰竭的发生和发展中起着重要作用,心肌损伤可以激活多种内源性神经内分泌和炎性细胞因子,这些炎症因子参与心室重塑,进一步损伤心肌和促使心功能恶化^[1-3]。最近的研究发现由巨噬细胞激活分泌的半乳糖凝集素-3(Galectin-3)参与了心力衰竭的多种病生过

程,包括了炎症和纤维化,并且作为一种新的心力衰竭生物学标志物被提出^[46]。本研究拟探讨奥美沙坦治疗对慢性心力衰竭患者血清 Galectin-3 的影响及疗效,明确 Galectin-3 能否作为疗效判断指标及治疗新靶点。

1 对象和方法

1.1 对象

100 例 2011 年 2 月-2013 年 2 月在我院收治的慢性心力衰竭患者,所有患者均符合纽约心脏病学会 NYHA 心功能 II-IV 级,病因为冠心病。所有研究对象均排除感染、肿瘤、严重肝肾疾病、急性心肌梗死后合并机械性并发症者、严重肝肾功能不全者等。收治的心力衰竭患者随机分为 2 组,对照组和奥美沙坦治疗组,每组 50 例。其中对照组男 32 例,女 18 例,平均

作者简介:成小凤(1975-),女,硕士,主治医师,从事高血压肾脏损害、冠状动脉粥样硬化方面的研究,

E-mail:chengxiaofeng1975@126.com

△通讯作者:何云(1985-),男,学士,住院医师,从事高血压肾脏损害、冠状动脉粥样硬化方面的研究

(收稿日期:2013-11-10 接受日期:2013-12-06)

年龄(53.2±11.8);奥美沙坦治疗组,男35例,女15例,平均年龄为(52.6±13.2)岁。两组间年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方案

对照组根据我国慢性心力衰竭指南(2007版)给予正规抗心力衰竭药物治疗,利尿剂、包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的治疗。治疗组加用奥美沙坦(日本三共公司提供)治疗,20mg/日。所以患者共随访3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血清生化指标

所有患者治疗前后,检测一般生化指标,包括血常规,血糖,肝肾功能(转氨酶、肌酐、尿素氮等)。

1.3.2 血清 Galectin-3 检测

所有患者治疗前后,抽取晨空腹时静脉血3ml,3000r/min离心10min,取上清置于-70℃的超低温冰箱保存待测 Galectin-3。采用双抗体酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 Galectin-3 水平。试剂盒由美国 R&D 公司提供,操作严格按说明书。

1.3.3 心功能评估

治疗前后采用西门子彩色多普勒超声心动图测量患者左

心室收缩末期内径(LVESD),左心室舒张末期内径(LVEDD),射血分数(EF)。上述结果均取3次测量均值。此外,在治疗前后,抽取患者肘静脉血,立即送至我院急诊检验室通过酶联免疫吸附法测量 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)水平。试剂盒是由美国 SIEMENS 公司生产。

1.4 统计学分析

所有数据的分析采用 SPSS 13.0 软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,治疗前后各项指标的比较采用配对 t 检验。相关分析采用 pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 治疗前后各项指标的变化

结果显示对照组治疗和奥美沙坦治疗均可以改善本组慢性心力衰竭患者的 EF,降低反映心功能的生物标记物 NT-proBNP 的浓度, Galectin-3 的浓度在治疗后也有不同程度的下降。其中,对比对照组患者,奥美沙坦治疗的患者心功能改善的程度更明显,并伴有血清 Galectin-3 的明显下降,差异具有统计学意义, $P<0.05$ 。见表 1。

表 1 各项指标治疗前后变化

Table 1 Comparison of indexes before and after treatment

指标 Indexes	对照组 Control group		奥美沙坦治疗组 Olmesartan treatment group	
	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment
EF(%)	32.2±8.5	40.2±6.3*	30.2±6.2	45.3±8.9*#
NT-proBNP(pg/ml)	1667.45±305.23	1087.53±235.61*	1754.34±253.65	734.87±189.32*#
Galectin-3(ng/ml)	8.82±3.01	6.23±1.98*	8.92±2.78	4.23±1.78*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

Note:Compared with before treatment,* $P<0.05$;Compared with the control group,# $P<0.05$

2.2 治疗前后 Galectin-3 水平与心功能的相关性

Pearson 相关分析结果显示,本组资料慢性心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平与心功能指标 EF 和 NT-proBNP 相关,相关系数分别为 -0.563 和 0.605,统计学有意义($P<0.05$)。

3 讨论

galectin-3 是半乳糖凝集素家族中的一员,它参与机体多种生理和病理过程,研究发现 galectin-3 可以选择性地促进巨噬细胞的激活,并且与多核巨细胞的形成有关^[79]。而文献报道多核巨细胞在炎症及纤维化疾病中起着重要的作用^[10-12]。Galectin-3 能够促进巨噬细胞迁移、成纤维细胞增殖和胶原合成,从而促进纤维化。而炎症和纤维化是心力衰竭病生机制中的重要机制之一。动物和临床实验均证实了急慢性心力衰竭患者 Galectin-3 表达水平明显升高。动物实验证实代偿和失代偿心衰的小鼠, Galectin-3 表达是上调的^[13]。临床研究证实终末期心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平较健康对照者水平明显升高^[14]。有研究报道血清 Galectin-3 水平与心力衰竭患者心功能

的分级相关^[15]。临床研究还进一步证实了心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平能评估患者的预后情况,譬如,在 DEAL-HF 研究,232 例心力衰竭患者 6.5 年的随访结果显示有 98 例患者死亡,在校正了年龄、性别、严重的心力衰竭和肾功能不全后 Galectin-3 是预测死亡的危险因子^[16]。本研究结果显示了,治疗前后心力衰竭患者 Galectin-3 水平与心功能指标 EF 和 NT-proBNP 相关,进一步证实了 Galectin-3 与心力衰竭的关系。

动物和临床试验都证实了 Galectin-3 在心室重塑中起着重要的作用。往野生大鼠的心包注射 Galectin-3 可以诱导大鼠发生心功能不全和广泛的心肌纤维化^[17]。在血管紧张素 II 诱导的左室重塑大鼠的心肌可以发现心肌 Galectin-3 表达增加^[18]。抑制 Galectin-3 的表达可以改善心室重塑^[19]。临床试验证实心力衰竭患者血清 Galectin-3 水平与心室重塑指标 III 型原胶原氨基末端前肽,和基质金属蛋白酶 -2 水平呈正相关^[20]。奥美沙坦是新型的血管紧张素受体拮抗剂,本研究拟探讨奥美沙坦对慢性心力衰竭患者的疗效及对血清 Galectin-3 水平的影响。研

究结果显示了经过抗心力衰竭治疗后 Galectin-3 和 NT-proBNP 均呈同步下降,EF 也有所改善,说明药物干预是有效的。但是与对照治疗组比较,奥美沙坦能进一步降低心力衰竭患者 NT-proBNP 和 Galectin-3 水平,更大程度地改善 EF。既往的研究结果已经显示了,奥美沙坦的治疗能有效抑制高血压患者的左心室重塑和心室肥厚。因此结合以往的研究结果,本组资料的结果提示了奥美沙坦可能通过抑制 Galectin-3 表达水平,抑制心室重塑,从而改善心力衰竭患者的心功能,但是具体的机制仍然需要进一步的研究。

总的来说,本研究证实了奥美沙坦能有效改善慢性心力衰竭患者的心功能,并可以抑制血清 Galectin-3 水平,优于其他的抗心衰治疗,这将有利于奥美沙坦治疗的推广及将 galectin-3 作为心力衰竭的治疗新靶点提出理论依据。

参考文献(References)

- [1] 朱海霞.慢性心力衰竭患者血清白介素 6、高敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平的变化及临床意义[J].中国全科医学,2011,14(29):3362-3363,3366
Zhu Hai-xia. Serum Concentrations of IL-6, Hs-CRP and TNF- α in Patients with Chronic Cardiac Failure and the Clinical Significance [J]. Chinese General Practice, 2011,14(29):3362-3363,3366
- [2] 刘克强,李松松,齐新,等.脑钠素、白细胞介素 -6 和白细胞介素 -10 在慢性心力衰竭危险分层、预后评估中的价值 [J]. 天津医药,2010,38(2):97-101
Liu Ke-qiang, Li Song-song, Qi Xin, et al.Values of BNP,IL-6 and IL-10 in Stratification and Prognostic for Patients with Congestive Heart Failure[J]. Tianjin Medical Journal, 2010,38(2):97-101
- [3] 赵勇,田国忠,李梅秀,等.IL-6 在心衰大鼠心肌组织中表达及 GHRP 的干预作用[J].黑龙江医药科学,2011,34(4):31-32
Zhao Yong, Tian Guo-zhong, Li Mei-xiu, et al. The effect of GHRP on the expression of IL-6 in myocardium of rats with heart failure[J]. Heilongjiang Medicine And Pharmacy, 2011,34(4):31-32
- [4] De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression[J]. Eur J Heart Fail, 2009,11(3):811-817
- [5] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal 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
- [6] Lok DJ, van der Meer P. 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(5):323-328
- [7] Helming L, Gordon S. Macrophage fusion induced by IL-4 alternative activation is a multistage process involving multiple target molecules [J]. Eur J Immunol, 2007,37(1):33-42
- [8] Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2013,106(10):541-546
- [9] Lok DJ, Klip IT, Lok SI, et al. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure [J]. Am J Cardiol, 2013,112(6):831-837
- [10] Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study[J]. Eur J Heart Fail, 2013,15(10):1157-1163
- [11] de la Porte PW, Lok DJA, van Veldhuisen DJ, et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer Alkmaar heart failure study[J]. Heart, 2007,93(7):819-825
- [12] Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013,17(8):1005-1011
- [13] Lainscak M, Coletta AP, Sherwi N, et al. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America Meeting 2009: FAST, IMPROVE-HF, COACH galectin-3 substudy, HF-ACTION nuclear substudy, DAD-HF, and MARVEL-1[J]. Eur J Heart Fail, 2010,12(2):193-196
- [14] Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices[J]. J Heart Lung Transplant, 2008,27(6):589-596
- [15] 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
- [16] Shah RV, Chen-Tournoux A, Picard MH, 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(8):826-832
- [17] Schroen B, Heymans S, Sharma U, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure prone cardiac hypertrophy [J]. Circ Res, 2004,95(5):515-522
- [18] Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro IN hypertension induced target organ damaged[J]. Am J Physiol, 2008,294(30):1226-1232
- [19] Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009,296(2):H404-H412
- [20] Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum Galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients[J]. Clin Chim Acta, 2009, 409(2):96-99