

- Waves[J]. J Urol, 2017, 197(2S):S160-S163.
- 10 Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, et al. Influence of shock waves on fracture healing[J]. Urology, 1992, 39(6):529-532.
 - 11 Rompe JD, Eysel P, Hopf C, et al. Extracorporeal shockwave therapy in orthopedics. Positive results in tennis elbow and tendinosis calcarea of the shoulder[J]. Fortschr Med, 1997, 115(18):26, 29-33.
 - 12 Trebinjac S, Mujić-Skikić E, Ninković M, et al. Extracorporeal shock wave therapy in orthopaedic diseases[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2005, 5(2):27-32.
 - 13 Kuo SJ, Su IC, Wang CJ, et al. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of atrophic non-unions of femoral shaft fractures[J]. Int J Surg, 2015, 24(Pt B):131-134.
 - 14 Chou WY, Wang CJ, Wu KT, et al. Comparative outcomes of extracorporeal shockwave therapy for shoulder tendinitis or partial tears of the rotator cuff in athletes and non-athletes: Retrospective study [J]. Int J Surg, 2018, 51(3):184-190.
 - 15 Buchbinder R, Green SE, Youd JM, et al. Systematic review of the efficacy and safety of shock wave therapy for lateral elbow pain[J]. J Rheumatol, 2006, 33(7):1351-1363.
 - 16 Cinar E, Saxena S, Uygur F, et al. Combination Therapy Versus Exercise and Orthotic Support in the Management of Pain in Plantar Fasciitis: A Randomized Controlled Trial [J]. Foot Ankle Int, 2018, 39(4):406-414.
 - 17 Rompe JD, Zoellner J, Nafe B. Shock wave therapy versus conventional surgery in the treatment of calcifying tendinitis of the shoulder [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, (387):72-82.
 - 18 Wang CJ, Wang FS, Yang KD, et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits [J]. Orthop Res, 2003, 21(6):984-989.
 - 19 Xu JK, Chen HJ, Li XD, et al. Optimal intensity shock wave promotes the adhesion and migration of rat osteoblasts via integrin $\alpha 1$ -mediated expression of phosphorylated focal adhesion kinase [J]. Biol Chem, 2012, 287(31):26200-26212.
 - 20 Tarttelin MF, Gorski RA. The effects of ovarian steroids on food and water intake and body weight in the female rat [J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1973, 72(3):551-568.
 - 21 Delius M, Draenert K, Al Diek Y, et al. Biological effects of shock waves; in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone [J]. Ultrasound Med Biol, 1995, 21(9):1219-1225.
 - 22 Seabaugh KA, Thoresen M, Giguère S. Extracorporeal Shockwave Therapy Increases Growth Factor Release from Equine Platelet-Rich Plasma In Vitro [J]. Front Vet Sci, 2017, 4:205.
 - 23 FDA approves shock wave device for treatment of chronic heel pain [J]. Curr Pain Headache Rep, 2001, 5(1):2.
 - 24 Lee GP, Ogdén JA, Cross GL. Effect of extracorporeal shock waves on calcaneal bone spurs [J]. Foot Ankle Int, 2003, 24(12):927-930.
 - 25 周增华, 蒋宗滨, 张爱民, 等. 不同次数冲击波治疗对跟痛症的临床疗效研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(2):226-228.
 - 26 耿家斌, 李敏清, 彭庆娟. 小针刀联合体外冲击波治疗髌腱炎的临床疗效评价 [J]. 世界中医药, 2017, 12(9):2172-2175.
 - 27 黄芳, 陈雄, 穆敬平, 等. 体外冲击波联合激光针刀治疗跟痛症的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(4):395-398.
 - 28 王少飞, 姜劲挺, 郑吉元. 小针刀配合体外冲击波治疗跟痛症 60 例 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(9):53-55.
- [收稿日期 2018-05-25][本文编辑 潘洪平 韦颖]

新进展综述

半乳糖凝集素-3 与心房颤动的研究进展

李庆宽(综述), 覃绍明(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心内科

作者简介: 李庆宽(1987-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 心脏电生理与起搏。E-mail: lqkjy@163.com

[摘要] 心房颤动(简称房颤)是一种具有慢性炎症病理过程的疾病,其发生发展过程中始终伴随着炎症反应。半乳糖凝集素-3 作为一种炎症因子,参与细胞黏附、增殖及凋亡等过程。近年来研究发现,半乳糖凝集素-3 在房颤的形成和发展中发挥着重要的作用,参与了房颤的形成、进展过程,是房颤重要的生化标志物,并有望成为房颤治疗的新靶点。该文对半乳糖凝集素-3 与房颤关系的研究进展作一综述。

[关键词] 心房颤动; 半乳糖凝集素-3; 心房纤维化; 炎症反应

[中图分类号] R 541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0107-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.31

Research advance in Galectin-3 and atrial fibrillation *LI Qing-kuan, QIN Shao-ming. Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China*

[Abstract] It has been confirmed that atrial fibrillation is a chronic inflammatory pathological process, and its occurrence and development are always accompanied by inflammatory response. Galectin-3 is an inflammatory factor, involving in the process of cell adhesion, proliferation and apoptosis. Recent studies have found that galectin-3 plays an important role in the occurrence and development of atrial fibrillation, and is an important biochemical marker for atrial fibrillation. Galectin-3 is expected to become a new target for atrial fibrillation treatment. We review the research progress of the galectin-3 and atrial fibrillation in this paper.

[Key words] Atrial fibrillation; Galectin-3; Atrial fibrosis; Inflammatory response

心房颤动(简称房颤)是心血管系统的常见病,我国整体人群的发病率约为1%,80岁以上老年患者可高达10%^[1]。房颤可引起卒中,是患者致死致残的主要原因之一,严重危害人类健康,同时也给家庭及社会造成严重的经济负担。因此,对房颤的干预是我国目前心血管防治工作的重心之一。心房纤维化是房颤发生及发展的主要病理基础之一,抑制心房纤维化可以减少房颤的发生及房颤复律后的复发。因此,对心房纤维化的早期识别及干预是房颤治疗的关键。半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)在心肌纤维化中发挥重要作用,有望成为心肌纤维化的生化标志物及潜在的治疗靶点。本文就半乳糖凝集素-3与房颤的研究进展进行综述。

1 半乳糖凝集素-3 概述

Gal-3 是 β-半乳糖苷动物凝集素家庭成员之一,在人类基因中由单个基因 LGALS3 编码,位于染色体 14, q21-q22, 总长约 17 kb, 包含 5 个内含子和 6 个外显子^[2]。Gal-3 蛋白含 251 个氨基酸残基,有 2 个不同的结构域:(1)氨基端(N-terminal domain, ND), 包含 100 ~ 150 个氨基酸残基,具有高度重复的串列序列,重复序列易被基质蛋白酶水解,能增加碳水化合物结合区与其配体的结合力,从而使 Gal-3 易形成低聚物;(2)羧基端包括碳水化合物结合区(carbohydrate recognition domain, CRD),是由 130 个氨基酸组成一个球形结构,是 Gal-3 的主要活性基团,能特异性识别并结合 β-半乳糖残基,并通过调节糖类结合位点使 Gal-3 参与炎症细胞增殖凋亡及糖配体识别等生理过程。另外, Gal-3 还可介导分子间相互作用,交联不同细胞表面糖蛋白,介导细胞间或细胞与细胞外基质蛋白间的结合,从而调节细胞间黏附作用或诱导细胞迁移。Gal-3 在组织中分布广泛,正常情况下主要表达于肺脏、脾脏、胃、结肠、肾上腺等组织,而在肾脏、心脏、大脑、肝脏和胰腺等组织中的表达水平偏低^[3]。另外,在多种组织的巨噬细胞及单核细胞中均能检测到 Gal-3 的表达^[4]。病理状态

下, Gal-3 的表达可发生重大变化,特别是在纤维化组织中高度表达,如心力衰竭患者心肌组织的 Gal-3 水平明显升高,且 Gal-3 可促进心力衰竭的发展^[5]。

2 半乳糖凝集素-3 的功能

Gal-3 主要通过 CRD 与细胞内的糖蛋白、细胞表面分子和细胞外基质相互作用。当与多价糖配体结合时,它可以形成肽-肽同源或异源二聚体;当缺乏糖配体时,它可以依赖其羧基端通过 ND 和 CRD 相互作用自身联结。这些结构特征使 Gal-3 具有多种生物学功能:(1)调节细胞黏附。Gal-3 可通过羧基端与细胞外基质和细胞表面的一些糖蛋白的 β-半乳糖苷残基相互作用,这正是它能调节细胞黏附作用的基础。Gal-3 可以促进或抑制细胞的黏附,这取决于细胞的类型。研究显示, Gal-3 能与层黏连蛋白、纤维连接蛋白、弹性蛋白及胶原纤维 IV 结合^[6]。(2)细胞活化与趋化作用。Gal-3 在许多细胞活化过程中发挥重要作用,特别是参与免疫应答反应的细胞。Gal-3 可通过激活还原型辅酶 II, 刺激中性粒细胞超氧化物的产生,介导脂多糖所致白细胞介素-1 的产生及促进单核细胞趋化。当细胞受到脂多糖等刺激时^[7], Gal-3 能介导人外周血中的中性粒细胞的呼吸链爆发,并导致细胞表面糖蛋白表达增加,从而促进细胞活化。此外, Gal-3 对单核细胞、巨噬细胞和肺泡巨噬细胞具有趋化作用,能介导上述细胞的游走。(3)参与免疫应答。Gal-3 是一种强大的促炎症信号因子,当受到炎症刺激时,细胞可产生并分泌大量的 Gal-3, Gal-3 可通过自分泌或旁分泌途径影响炎症细胞。它通过触发中性粒细胞和单核细胞的呼吸链爆发,同时作为单核细胞和巨噬细胞的趋化因子,并介导肥大细胞释放炎症因子,从而促进中性粒细胞和内皮细胞的黏附^[8]。(4)参与细胞生长、凋亡。大多数 Gal-3 以对核糖核酸酶 A 敏感的核糖核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)复合体的形式存在,并且其氨基端与核 RNP 复合体具有相似性,因此推测它具有信使 RNA 前体剪切功能。Gal-3 的

表达独立于细胞周期,但却可以影响细胞周期的进程。3T3成纤维细胞在有丝分裂原刺激后及细胞周期S期开始前均有Gal-3的上调及其分布和磷酸化方式的改变,表明Gal-3与细胞增殖有关。研究^[9]证实,当受到外界刺激时,细胞内Gal-3能够抑制细胞的凋亡,表达Gal-3的质粒转染Burkitt淋巴细胞后,能够抑制Fas所引导的凋亡。同时Gal-3在体内和体外均能介导内皮细胞的增生及血管生成,其机制可能是通过形成NG2-gal3- α 3 β 1复合体介导^[10]。

3 半乳糖凝集素-3与房颤关系的研究

Nattel等^[11]研究表明心房纤维化是房颤的病理基础之一,也是房颤发生和发展的核心环节。心房纤维化表现为间质中胶原沉积增多,各型胶原比例失调和排列紊乱,主要是I型和III型纤维蛋白原参与。心房间质纤维化干扰了兴奋及冲动的传导,引起局部区域传导的异质性,导致传导减慢,引起单向阻滞和多子波折返的形成,阻滞区域存在的心房基质成分可以引起心电图的空间分离,从而构成了房颤折返的病变基础^[12]。心房纤维化是多种神经体液介质相互作用引起的,包括转化生长因子 β 1、肾素-血管紧张素系统(RAS)激活、炎症递质等,各因子间并不是绝对孤立的,而是以一定方式相互增强或抑制,其中转化生长因子 β 1在各种机制中起着核心作用。Gal-3是一种强大的炎症因子,在纤维化组织中高度表达,目前认为其在诱导心肌纤维化中发挥重要作用。研究^[13]表明,静脉输注Gal-3可引起心肌纤维化,这可能是通过中和抗纤维化肽N-乙酰-丝氨酰-天冬-赖氨酸(AC-SDKP)复合体引起。而通过药物抑制Gal-3的表达后,可以减轻心肌纤维化及左室功能障碍,并抑制随后的心力衰竭的发展^[14]。目前Gal-3已应用于临床,可反映心肌纤维化程度,并作为心力衰竭的诊断及预后评价的标志物。炎症或损伤可使心肌高表达Gal-3, Gal-3可促进巨噬细胞、成纤维细胞的增生和肥大。Gal-3可调节转化生长因子 β 1等细胞因子的活性,通过复杂的分子生物学途径,经磷酸化的刺激促进纤维化分子的转录和Smad2/3复合物异位,诱导心肌纤维化的形成。Gal-3的抑制剂-N-乙酰乳糖胺可作为分子机制水平上的疾病修饰治疗剂,用以抑制心房重构及延缓房颤的进展^[14]。可见, Gal-3与房颤密切相关, Gal-3可通过细胞因子介导的信号通路促进基因的转录,代表心房结构及电重塑的共同上游环节,导致心房纤维化并最终导致房颤的发生及发展,但其具体机制仍有待进一步研究。Yalcin等^[15]研究33例无器

质性心脏病且左室射血分数正常的阵发性房颤患者Gal-3水平与心房纤维化程度之间的关系,结果发现患者血清Gal-3水平与反映心房纤维化程度的指标——心房磁共振延迟增强及心房电机械延迟显著相关,据此作者认为血清Gal-3与心房重构相关,其水平高低可反映心房纤维化程度。Ho等^[16]对社区3306名健康人群进行观察研究,检测其基线血浆Gal-3水平,随访10年共有250名参与者发生房颤事件,且发生房颤人群的基线Gal-3水平显著高于未发生房颤人群,因此, Gal-3水平一定程度上可以预测人群发生房颤事件的概率。Gurses等^[17]研究Gal-3与房颤之间的关系,房颤组纳入76例无器质性心脏病的房颤患者,包括阵发性及持续性房颤患者,并设立75名性别及年龄相匹配的健康者作为对照组。结果发现,房颤组血清Gal-3水平及左心房间隔显著大于对照组,且持续性房颤患者的血浆Gal-3水平显著高于阵发性房颤患者。多元回归分析显示,血清Gal-3是房颤发生的独立预测因子,且对于房颤患者,血清Gal-3水平与左心房间隔呈显著正相关。Wu等^[18]收集50例无器质性心脏病的持续性房颤患者作为房颤组,并对其进行导管射频消融术,同时设立由46名健康者组成的对照组,检测两组的基线血清Gal-3水平。结果发现,房颤组血清Gal-3水平显著高于对照组,且基线Gal-3水平高的房颤患者,其术后房颤复发的概率高于基线Gal-3水平低的患者,作者认为Gal-3可作为房颤导管消融术后复发的独立预测因子,且联合左心房间隔大小可提高预测价值。Koeyigit等^[19]研究Gal-3与房颤患者血栓事件的关系,收集65例持续性房颤患者,检测其血清Gal-3水平,发现持续房颤患者血清Gal-3水平与血栓预测因子-左心耳血流速度及自发显影回声显著相关,因此Gal-3可作为持续性房颤患者血栓事件的预测因子。

4 结语

Gal-3为房颤的研究提供了一个新思路。Gal-3参与了房颤的发生、发展过程,其水平高低可独立预测人群心血管疾患的风险,因此有望成为房颤新的生化标志物。Gal-3主要通过炎症反应参与心房纤维化病变过程,但其具体机制仍未明确,值得进一步研究探索,为更好地认识Gal-3在房颤的发生、发展及转归中的作用提供更有价值的资料。

参考文献

1 胡大一,孙艺红.心房颤动的病因和流行病学[J].中国实用内科

杂志,2006,26(3):163-164.

- 2 Raimond J,Zimonjic DB,Mignon C, et al. Mapping of the galectin-3 gene(LGALS3) to human chromosome 14 at region 14q21-22[J]. Mamm Genome,1997,8(9):706-707.
- 3 Kim H, Lee J, Hyun JW, et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues[J]. Cell Biol Int, 2007,31(7):655-662.
- 4 Maeda N, Kawada N, Seki S, et al. Stimulation of proliferation of rat hepatic stellate cells by galectin-1 and galectin-3 through different intracellular signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2003, 278(21):18938-18944.
- 5 de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep,2010,7(1):1-8.
- 6 Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story[J]. Biochim Biophys Acta,2006,1760(4):616-635.
- 7 Almkvist J, Faldt J, Dahlgren C, et al. Lipopolysaccharide-induced gelatinase granule mobilization primes neutrophils for activation by galectin-3 and formylmethionyl-Leu-Phe [J]. Infect Immun, 2001, 69(2):832-837.
- 8 Hsu DK, Yang RY, Pan Z, et al. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in attenuated peritoneal inflammatory responses[J]. Am J Pathol,2000,156(3):1073-1083.
- 9 Hoyer KK, Pang M, Gui D, et al. An anti-apoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas[J]. Am J Pathol,2004,164(3):893-902.
- 10 Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. Circulation,2004,110(19):3121-3128.
- 11 Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on[J]. Nature, 2002,415(6868):219-226.
- 12 Kawara T, Derksen R, de Groot JR, et al. Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis[J]. Circulation,2001,104(25):3069-3075.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Yalcin MU, Gurses KM, Kocyigit D, et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 26(6):635-640
- 16 Ho JE, Yin X, Levy D, et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community[J]. Am Heart J, 2014,167(5):729-734.
- 17 Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, et al. Effect of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels[J]. Am J Cardiol, 2015,115(5):647-651.
- 18 Wu XY, Li SN, Wen SN, et al. Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease[J]. Europace,2015,17(10):1541-1547.
- 19 Kocyigit D, Gurses KM, Yalcin MU, et al. Serum galectin-3 level as a marker of thrombogenicity in atrial fibrillation[J]. J Clin Lab Anal, 2017. [Epub ahead of print]

[收稿日期 2017-07-07][本文编辑 潘洪平 韦颖]

《中国临床新医学》杂志 2019 年征稿征订启事

《中国临床新医学》杂志是由国家卫生健康委员会主管,由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊,中国标准连续出版物号:ISSN 1674-3806, CN 45-1365/R,月刊,每期定价 12 元,全年 144.0 元,邮发代号:48-173,国内外公开发行人,欢迎踊跃投稿和订阅。

栏目设置:专家特稿、专题报道、基金课题研究、博硕论坛、临床研究、诊疗和手术视频展示、病例报告、护理研讨、新进展综述等。

重点论文征稿及奖励:本刊重点诚征各级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文,对重点论文开辟“快速通道”,以最快速度发表,并给予 1000~2000 元奖励。

投稿方式:在线投稿:www.zglcxyxzz.com

邮箱投稿:zglcxyxzz@163.com

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内

邮编:530021 E-mail:zglcxyxzz@163.com 电话:0771-2186013