

Galectin-3 和 sST2 对射血分数保留的心力衰竭患者的诊断价值

卢子瑄¹ 张倍健² 项志兵¹

[摘要] 目的:探索半乳糖凝集素-3(galectin-3)和可溶性基质溶素-2(sST2)对射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者的诊断价值。方法:收集 2015-12-2017-06 收治于上海市第七人民医院心内科的 215 例 HFpEF 患者、108 例射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者和 50 名健康对照者的临床数据,并比较各组血清 galectin-3 和 sST2 水平。通过相关性分析和受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)明确 galectin-3 和 sST2 对 HFpEF 患者的诊断价值。结果:sST2、galectin-3 和氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平随着射血分数的降低而显著升高。Galectin-3、sST2 与 NT-proBNP 之间呈正相关。与对照组相比, HFpEF 组在 galectin-3 的 AUC 为 0.878,界值为 8.47 ng/ml(灵敏度 90.7%,特异性 74%);NT-proBNP 的 AUC 为 0.926, sST2 的 AUC 为 0.664,其最佳界值分别为 374.15 pg/ml 和 53.63 pg/ml。与 HFrEF 组对比, galectin-3、NT-proBNP 和 sST2 的 AUC 分别为 0.918、0.940 和 0.755。结论:Galectin-3 和 sST2 是诊断 HFpEF 的潜在生物标志物。

[关键词] 射血分数保留的心力衰竭;半乳糖凝集素-3;可溶性基质溶素-2;诊断价值

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.03.017

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

Diagnostic value of galectin-3 and sST2 in patients with heart failure with preserved ejection fraction

LU Zixuan¹ ZHANG Beijian² XU Zhibing¹

(¹Emergency Department, Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200137, China; ²Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University)

Corresponding author: XU Zhibing, E-mail: xzb6160@163.com

Abstract Objective: To explore the diagnostic value of galectin-3 and sST2 in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Method:** A total of 215 patients with HFpEF and 108 patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), who were admitted to the Department of Cardiology, Shanghai Seventh People's Hospital from December 2015 to June 2017, were enrolled. 50 health people were recruited as control. We analyzed their clinical data and compared plasma levels of galectin-3 and sST2 in each group. The diagnostic value of galectin-3 and sST2 in patients with HFpEF was clarified by correlation analysis and area under the ROC curve(AUC). **Result:** The levels of sST2, galectin-3, and NT-proBNP increase significantly with decreasing ejection fraction. Galectin-3 and sST2 are positively correlated with NT-proBNP. Compared with the control group, the AUC of the HFpEF group of galectin-3 is 0.878, the cut-off value is 8.47 ng/ml (sensitivity 90.7%, specificity 74%); the AUC of NT-proBNP is 0.926. The AUC of sST2 is 0.664, and the optimal cutoff values are 374.15 pg/ml and 53.63 pg/ml, respectively. Compared with patients in HFrEF group, the AUC of galectin-3, NT-proBNP, and sST2 curves is 0.918, 0.940, and 0.755, respectively. **Conclusion:** Galectin-3 and sST2 are potential biomarkers for the diagnosis of HFpEF.

Key words heart failure with preserved ejection fraction; Galectin-3; sST2; diagnostic value

根据 2016 年欧洲心脏病学会(ESC)指南,心力衰竭(HF)可分为射血分数保留的 HF(HFpEF)、射血分数中间值的 HF(HFmrEF)和射血分数降低的 HF(HFrEF)。目前, HFpEF 的发病率占 HF 患者总数的 40%~70%, 与前几年 31%~47% 的发病率相比有所上升^[1]。HFpEF 的病理生

理机制尚不完全清楚。目前认为,左心室舒张功能受损和心肌顺应性降低使得左心室舒张期充盈受损和左心室舒张末期压力增加从而导致 HFpEF^[2-4]。另外,年龄、性别、糖尿病、肥胖、高血压和心肌病均与 HFpEF 的发生有关^[5]。虽然几项大型国际临床试验侧重于探索 HFpEF 有益的治疗策略,但尚无明确突破^[6-8]。因此,早期危险分层对于减缓 HF 的进展和改善患者预后至关重要。生物标志物是 HF(尤其是 HFpEF)风险分层

¹上海中医药大学附属第七人民医院急诊科(上海,200137)

²复旦大学附属中山医院心内科

通信作者:项志兵, E-mail: xzb6160@163.com

不可或缺的指标。半乳糖凝集素-3(galectin-3)和可溶性基质溶素-2(sST2)是新兴的心脏纤维化生物标志物,对 HF 结局具有很好的预测价值^[9]。Galectin-3 是一种可溶性半乳糖苷结合蛋白,参与细胞黏附、增殖、迁移和凋亡等过程,与新血管形成、免疫反应和炎症过程密切相关。Galectin-3 在心肌应激时由巨噬细胞递送并激活成纤维细胞,活化的成纤维细胞可导致胶原沉积到细胞外基质中并引发促纤维化过程,从而促进心室重构并最终导致 HF^[10]。此外,血液中的 galectin-3 水平是 HF 住院或死亡风险的强有力预测因子^[11]。sST2 是白细胞介素(IL)-1 受体家族的成员,由 2 个亚型、跨膜配体(ST2L)和可溶性循环形式(sST2)组成。IL-33 与 ST2L 的结合通过减少重塑、减少纤维化和保留左室射血功能来预防心脏发生功能障碍^[9];而 sST2 与 ST2L 竞争结合 IL-33,降低 IL-33/ST2L 系统保护心脏的功效。有充分的证据表明,联合 sST2 和氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)比单用 NT-proBNP 更能准确预测 HF^[12-13]。

虽然美国心脏协会(AHA)已经推荐将 galectin-3 和 sST2 作为 NT-proBNP 的辅助手段用于 HF 的风险分层^[14],但很少有关于其在 HFpEF 中的诊断价值的研究。本研究比较了 HFrfEF、HFpEF 和健康对照者中 galectin-3、sST2 和 NT-proBNP 的循环水平,并探讨它们对于 HFpEF 患者的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2015-12-2017-06 就诊于上海市第七人民医院心内科的 419 例确诊为 HF 的患者进行评估,所有患者均为首次诊断 HF 或慢性 HF 急性加重。HF 的诊断均由 2 名主治医师根据 HF 的症状、体征及生物标志物进行确定,并根据欧洲心脏病学会(ESC)指南^[15]的标准进行验证。共排除 96 例(含 78 例 HFmrEF)患者,排除标准:先天性心脏病或严重瓣膜病引发的 HF、HFmrEF、肾功能不全和肝功能障碍、恶性疾病、自身免疫疾病和其他导致 <1 年预期寿命的疾病(如肿瘤晚期)。同时随机选取本院体检中心 50 名健康者作为对照组。所有受试者均获得书面知情同意书,同时研究方案获上海市第七人民医院伦理委员会批准。

1.2 资料收集

所有临床数据(包括人口统计学特征、伴随疾病、HF 临床表现、用药史和生化检测数据)由 2 名研究人员独立记录并由临床专家核查。在禁食过夜(> 8 h)后,所有受试者经抽血并立即以 3000 rpm 离心 10 min 获取血清。然后将样品分离至管中储存于 -80℃ 下直至分析。左室射血分数(LVEF)通过经胸多普勒超声心动图使用标准方案

或双平面 Simpson 方法进行。根据 2016 ESC HF 指南^[15],排除 78 例 LVEF 41%~49%、被归类为 HFmrEF 的 HF 患者,105 例 LVEF ≤ 40% 的患者设为 HFrfEF(HFrfEF 组),215 例 LVEF ≥ 50% 的患者设为 HFpEF(HFpEF 组)。

1.3 Galectin-3 和 sST2 检测

于患者入院后第 2 天收集空腹静脉血并离心收集血清。用人 galectin-3 测定试剂盒(Immuno-Biological Laboratories Co., Japan)测定血清 galectin-3 的浓度。用人 sST2 酶联免疫吸附法(ELISA)(Qiyi Biological Co., Shanghai, China)检测血清中 sST2 浓度。通过 Roche Diagnostics 电化学发光免疫测定法(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)测定 NT-proBNP 浓度。

1.4 统计学处理

所有数据均使用 SPSS 23.0 进行统计分析。分类变量表示为百分比或频数,并用 χ^2 进行检验。满足正态分布的连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$,而偏态分布的变量则表示为中位数和四分位数间距(IQR)。连续变量使用方差分析或 Kruskal-Wallis 检验进行统计分析。Pearson 相关性分析用于评估各变量之间的关系。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估生物标志物的灵敏度和特异性,并使用 Youden 指数计算最佳界值。所有统计检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料的比较

本研究共纳入 373 名受试者,其中女性 165 名(44.2%);3 组间年龄比较差异无统计学意义,HFpEF 组患者的 BMI 较大,而 HFrfEF 组患者男性比例较高。HFpEF 组中的高血压患者较 HFrfEF 组多,而吸烟史、饮酒史在 HFrfEF 组中更为常见。见表 1。

2.2 生物标志物水平与临床参数的相关性

sST2、galectin-3 和 NT-proBNP 水平随着射血分数的降低而显著升高。血清 galectin-3 水平较高的患者更易出现较低的收缩压($r = -0.207, P < 0.001$)和较低的 LVEF($r = -0.700, P < 0.001$)。升高的 sST2 与 hs-CRP 相关($r = 0.110, P = 0.034$)且射血分数降低($r = -0.47, P < 0.001$)。在总队列中,NT-proBNP 与 galectin-3 和 sST2 相关($r = 0.616, P < 0.001; r = 0.388, P < 0.001$),且 NT-proBNP 也与 LVEF 有关($r = -0.831, P < 0.001$)。见图 1,表 2。

2.3 Galectin-3 和 sST2 对 HFpEF 的诊断价值

为了进一步确定 galectin-3 和 sST2 对 HFpEF 的诊断价值,本研究对 galectin-3 和 sST2 进行了 ROC 曲线分析。与对照组相比,HFpEF 组在 galectin-3 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.878[95%

表 1 3 组基线特征比较

Table 1 General data

例(%), IQR, $\bar{x} \pm s$

项目	对照组	HFpEF 组	HFrEF 组	P 值
例数	50	215	108	
人口统计学特征				
年龄/岁	72±11	74±10	72±9	0.373
男性	23(46)	114(53)	71(65.7)	0.031
BMI/(kg·m ⁻²)	22.5±2.2	23.7±3.0	23.0±3.8	0.034
收缩压/mmHg	122±14	137±15	138±14	<0.001
舒张压/mmHg	82±9	79±9	80±8	0.113
心率/(次·min ⁻¹)	72±10	72±11	71±10	0.778
既往史				
高血压	—	181(84.2)	76(70.4)	0.010
糖尿病	—	51(23.7)	29(26.9)	0.539
吸烟史	8(16)	21(9.8)	30(27.8)	<0.001
饮酒史	4(8)	8(3.7)	23(21.3)	<0.001
药物治疗史				
ACEI/ARBs	—	90(41.9)	59(54.6)	0.030
β受体阻滞剂	—	85(39.5)	56(51.9)	0.035
地高辛	—	9(4.2)	46(42.6)	<0.001
利尿剂	—	64(29.8)	87(80.6)	<0.001
生化指标				
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	126±18	129±18	130±20	0.487
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.10±1.08	4.08±1.02	3.89±0.97	0.224
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	1.65±0.83	1.54±1.10	1.65±1.16	0.599
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	2.48±0.85	2.40±1.11	2.20±0.70	0.141
高密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	1.13±0.28	1.15±0.33	1.15±0.31	0.903
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.69±2.19	6.04±2.00	5.91±1.50	0.853
hs-CRP(mg·L ⁻¹)	1.43(0.50,7.65)	3.87(3.50,6.62)	8.15(5.09,11.19)	<0.001
谷丙转氨酶/(IU·L ⁻¹)	20.00±10.73	22.88±17.81	23.17±9.43	0.420
谷草转氨酶/(IU·L ⁻¹)	26.49±22.08	29.86±19.84	32.50±23.33	0.420
血尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	5.64±2.05	6.55±3.04	6.22±3.45	0.580
血肌酐/(μmol·L ⁻¹)	76.53±18.51	77.25±38.86	79.32±19.13	0.825
心脏彩色超声结果				
LVEF/%	72±2	62.5±4.0	34±4	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa。hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;ACEI/ARBs:血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂。

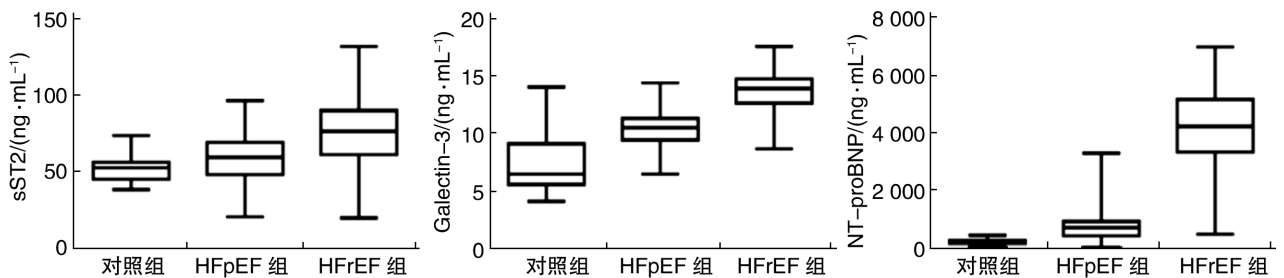


图 1 3 组 sST2, galectin-3 和 NT-proBNP 水平的比较

Figure 1 Comparison of sST2, galectin-3 and NT-proBNP levels among three groups

置信区间(CI):0.810~0.946],其界值为8.47 ng/ml(灵敏度 90.7%,特异性 74%);NT-proBNP 的 AUC 为 0.926(95% CI:0.895~0.958),敏感性 81.4%,特异性 92%;sST2 的 AUC 为 0.664(95%

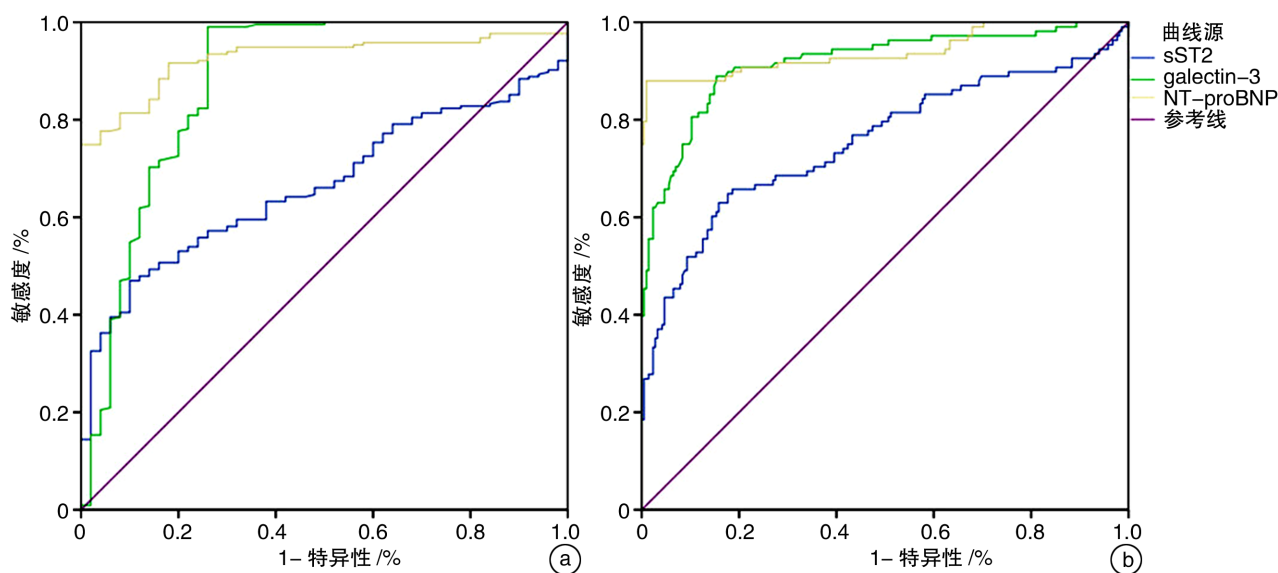
CI:0.597~0.732),敏感性 63.3%,特异性 62%。NT-proBNP 和 sST2 的最佳界值分别为 374.15 pg/ml 和 53.63 pg/ml(图 2A)。与 HFrEF 组的患者对比,galectin-3、NT-proBNP 和 sST2 的

AUC 分别为 0.918 (95% CI: 0.883 ~ 0.953)、0.940 (95% CI: 0.906 ~ 0.973)、0.755 (95% CI: 0.693 ~ 0.817)(图 2B)。上述结果表明, galectin-3

和 sST2 对 HfpEF 均具有诊断价值,且 galectin-3 优于 sST2。

表 2 Galectin-3、sST2 与临床参数间的 Spearman 相关系数
 Table 2 Spearman correlation coefficient between Galectin-3, sST2 and clinical parameters

参数	Galectin-3		sST2		NT-proBNP	
	r	P	r	P	r	P
年龄	0.034	0.519	0.034	0.512	0.095	0.066
性别	0.114	0.127	0.061	0.238	0.122	0.118
收缩压	-0.207	<0.001	0.094	0.068	0.126	0.015
hs-CRP	0.028	0.584	0.110	0.034	0.003	0.955
LVEF	-0.700	<0.001	-0.470	<0.001	-0.831	<0.001
galectin-3	—	—	0.322	<0.001	0.616	<0.001
sST2	0.322	<0.001	—	—	0.388	<0.001
NT-proBNP	0.616	<0.001	0.388	<0.001	—	—



a: HFpEF 组与对照组比较; b: HFrfEF 组与 HFpEF 组比较。

图 2 ROC 曲线分析

Figure 2 ROC analysis

3 讨论

HFpEF 是一种常见的 HF, 然而能用于诊断 HFpEF 的生物标志物却较少(单用利钠肽水平可能对舒张功能障碍不敏感)。本研究通过比较 HF 患者(包括 HFpEF 和 HFrfEF)和健康对照组的血清 galectin-3 和 sST2 水平, 发现 galectin-3 和 sST2 与用于诊断 HF 的 LVEF、NT-proBNP 具有相关性。同时, ROC 曲线分析表明, galectin-3 和 sST2 是诊断 HFpEF 的潜在生物标志物, 且 galectin-3 的诊断价值优于 sST2。

最近的研究表明, 血清 galectin-3 水平与 HFpEF 患者的左室舒张末期压力和心脏功能直接相关^[15-16]。COACH 研究^[17]中纳入了 592 例 HFpEF 和 HFrfEF 患者进行分析, 结果显示 HFpEF

患者的 galectin-3 水平升高与心血管不良后果呈显著负相关。本研究结果表明, HFpEF 中升高的 galectin-3 伴随着收缩功能降低(低 LVEF), 这与频繁的再住院和增加的病死率相关^[18]。Galectin-3 由于易受某些变量(如 NT-proBNP 和肾功能)的影响而备受争议。有研究表明, sST2 和 galectin-3 与 HF 患者的死亡显著相关, 但当 eGFR < 60 ml/min/1.73 m² 时 galectin-3 与死亡之间的关系并不显著^[19]。由于 sST2 受利钠肽、肾功能和 LVEF 的影响较小, 因此可作为稳定和急性 HF 预后的强预测因子^[20]。本研究表明, sST2 可用于诊断 HFpEF, 另外, 血清 sST2 浓度与 LVEF 呈显著负相关, 意味着 sST2 检测可提供心肌纤维化和收缩功能障碍的血清学标志物。

本研究尚有一定的局限性。①样本量相对较小;②缺乏对 galectin-3、sST2 的动态观察来评估其在 HF 进展中的变化;③galectin-3 不是心脏特异性生物标志物,其水平易受许多因素影响,尽管笔者校正了多个临床因素和 NT-proBNP 后仍可能存在对 galectin-3 产生影响的变量。

总之,本研究对 2 个新一代心肌纤维化生物标志物的研究表明,在 HFrEF 和 HFpEF 患者中 galectin-3 和 sST2 水平显著升高,同时 galectin-3 和 sST2 与 LVEF 呈负相关、与 NT-proBNP 正相关,对 HFpEF 具有一定的诊断价值。

参考文献

- [1] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3): 251-259.
- [2] Senni M, Gavazzi A, Oliva F, et al. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 163-169.
- [3] Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): 1123-1133.
- [4] de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, et al. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(10): 1095-1101.
- [5] Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(19): 1424-1431.
- [6] Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(8): 781-791.
- [7] Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, et al. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *JAMA*, 2012, 308(20): 2108-2117.
- [8] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1387-1395.
- [9] Shah RV, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 and galectin-3 in heart failure[J]. *Clin Lab Med*, 2014, 34(1): 87-97, vi-vii.
- [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] van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2): 219-226.
- [12] Henry-Okafor Q, Collins SP, Jenkins CA, et al. Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes[J]. *Open Biomark J*, 2012, 2012(5): 1-8.
- [13] Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(2): 158-166.
- [14] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147-239.
- [15] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [16] Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(2): 214-223.
- [17] 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.
- [18] Baydemir C, Ural D, Karauzum K, et al. Predictors of Long-Term Mortality and Frequent Re-Hospitalization in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Kidney Dysfunction Treated with Renin-Angiotensin System Blockers[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3335-3344.
- [19] Zhang R, Zhang Y, An T, et al. Prognostic value of sST2 and galectin-3 for death relative to renal function in patients hospitalized for heart failure[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(5): 433-441.
- [20] Meeusen JW, Johnson JN, Gray A, et al. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(18): 1337-1340.