

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003378

冠心病患者 sST2、Gal-3 水平与心肌纤维化的相关性研究

张玉莲, 邓 玮, 王云会, 陈诗语, 郑 芳
(重庆医科大学附属第二医院全科医学科, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨冠心病(coronary artery disease, CAD)患者可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)、半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)与心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)的关系, 指导临床缺血性 MF 的评估。**方法:**以顺序入选 2021 年 9 月至 2022 年 9 月在重庆医科大学附属第二医院科住院的冠心病受试者 56 例非冠心病患者 31 例为研究对象, 根据心血管磁共振-延迟钆增强(cardiovascular magnetic resonance-late gadolinium enhancement, CMR-LGE)将冠心病组分为心肌纤维化(LGE 阳性)亚组和非心肌纤维化(LGE 阴性)亚组。收集所有受试者的一般临床资料。所有受试者均通过酶联免疫吸附法测定血清 sST2、Gal-3 水平。分析 sST2、Gal-3 与 CMR-LGE 结果的相关性。**结果:**①CAD 组患者 sST2、Gal-3、血压、肌酐、尿酸、室间隔厚、糖化血红蛋白、CAS 评分高于非 CAD 组患者($P<0.05$), 而肾小球滤过率、高密度脂蛋白低于非 CAD 患者($P<0.05$)。②LGE 阳性亚组 sST2、Gal-3、B 型利钠肽原水平较 LGE 阴性亚组高($P<0.05$), 高密度脂蛋白较 LGE 阴性亚组低($P<0.05$)。③LGE 与 sST2($r_s=0.338, P=0.011$)、Gal-3($r_s=0.428, P=0.001$)、B 型利钠肽原($r_s=0.364, P=0.006$)呈正相关, 与高密度脂蛋白($r_s=-0.339, P=0.011$)呈负相关, 纳入控制变量进行偏相关分析得出 LGE 与 sST2($r=0.312, P=0.037$)、Gal-3($r=0.419, P=0.004$)独立相关。④sST2、Gal-3 以及两者联合检测心肌纤维化的敏感度分别是 65%、87%、70%, 特异度分别是 81%、56%、87%, sST2、Gal-3 预测有无心肌纤维化的最佳临界值分别是 36.01 ng/mL、13.04 ng/mL。**结论:**sST2、Gal-3 可用于预测缺血性心肌纤维化, 与 CMR-LGE 评估心肌纤维化具有高度一致性。

【关键词】心肌纤维化; 冠心病; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 半乳糖凝集素-3**【中图分类号】**R542**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-05-29

Correlation of soluble growth stimulation expressed gene 2 and galectin-3 with myocardial fibrosis in patients with coronary artery disease

Zhang Yulian, Deng Wei, Wang Yunhui, Chen Shiyu, Zheng Fang

(Department of General Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation of soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) and galectin-3 (Gal-3) with myocardial fibrosis (MF) in patients with coronary artery disease (CAD), and to guide the evaluation of ischemic MF in clinical practice. **Methods:** A total of 56 patients with CAD and 31 patients without CAD who were hospitalized in our department from September 2021 to September 2022 were enrolled as subjects, and according to the results of cardiovascular magnetic resonance-late gadolinium enhancement (CMR-LGE), the CAD group was further divided into MF (LGE positive) subgroup and non-MF (LGE negative) subgroup. General clinical data were collected from all subjects, and ELISA was used to measure the serum levels of sST2 and Gal-3. The correlation of sST2 and Gal-3 with CMR-LGE results was analyzed. **Results:** Compared with the non-CAD group, the CAD group had significantly higher levels of sST2 and Gal-3, blood pressure, creatinine, uric acid, interventricular septum thickness, glycosylated hemoglobin, and CAS score ($P<0.05$) and significantly lower glomerular filtration rate and high-density lipoprotein ($P<0.05$). Compared with the LGE-negative subgroup, the LGE-positive subgroup had significantly higher levels of sST2, Gal-3, and pro-B-type natriuretic peptide ($P<0.05$) and a significantly lower level of high-density lipoprotein ($P<0.05$). LGE was positively correlated with sST2 ($r_s=0.338, P=0.011$), Gal-3 ($r_s=0.428, P=0.001$), and pro-B-type natriuretic peptide ($r_s=0.364, P=0.006$) and was negatively correlated with high-density lipoprotein ($r_s=-0.339, P=0.011$), and the partial correlation analysis with control variables showed that LGE was independently correlated with sST2 ($r=0.312, P=0.037$) and Gal-3 ($r=0.419, P=0.004$). The analysis showed that sST2 or Gal-3 used alone or in combination had a sensitivity of 65%, 87%, and 70%, respectively, and a specificity of 81%, 56%, and 87%, respectively, in detecting MF, and sST2 and Gal-3 had an optimal cut-off value of 36.01 ng/mL and 13.04 ng/mL, respectively, in predicting the presence or absence of ischemic MF. **Conclusion:** This study shows that sST2 and Gal-3 can be used to predict ischemic MF and are highly consistent with CMR-LGE in evaluating MF.

【Key words】myocardial fibrosis; coronary heart disease; soluble growth stimulation expressed gene 2; galectin-3

作者介绍: 张玉莲, Email: lianz0828@163.com,

研究方向: 心血管疾病。

通信作者: 邓 玮, Email: dengwei1176@163.com。

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研资助项目(编号: 2021MSXM094)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240119.1601.021>

(2023-12-07)

缺血性心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)主要因长期心肌缺血缺氧,造成心肌弥漫性纤维化,最终导致心室重塑、心肌僵硬增加、心律失常、心力衰竭等恶性心血管事件^[1]。其病理过程表现为心肌细胞外基质中弥漫性、不均衡的胶原积聚^[2]。早期诊断和有效预测 MF 是改善心血管病患者预后和转归的重要举措。

对于 MF 的诊断,组织学分析、心血管磁共振-延迟钆增强(cardiovascular magnetic resonance-late gadolinium enhancement, CMR-LGE)是金标准,但并未广泛应用,组织学分析为有创检查,并易出现多种并发症,CMR-LGE 价格昂贵,耗时长,存在肾损伤等风险,且不利于预测心肌纤维化、心力衰竭的发展^[3]。如何通过无创手段(血清标志物)客观衡量、预测患者 MF 程度,具有重要临床价值。本研究拟就 MF 无创性定量定性的研究难点进行探讨,用于临床预筛和评估 MF,从而进行早期干预,发挥早期综合管理的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

顺序入选重庆医科大学附属第二医院全科医学科住院部 2021 年 9 月至 2022 年 9 月收治的 87 例患者作为受试者。排除标准:有结缔组织疾病、恶性肿瘤、严重肝肺肾疾患、代谢性骨病、血液系统疾病、各种细菌病毒感染、半年内有重大外伤手术史、精神障碍完全不能配合的患者不列为研究对象。研究对象分为 2 组:(1)冠心病(coronary artery disease, CAD)组 56 例(42~93 岁),男性 29 例,女性 27 例。冠心病诊断标准:以 Judkins 法作选择性冠状动脉造影。应用图像处理系统(QCA)测量管腔狭窄程度,任一主支血管狭窄 $\geq 50\%$ 确诊为 CAD。(2)非 CAD 组 31 例(45~89 岁),男性 14 例,女性 17 例。CAD 组根据 CMR-LGE 心肌信号是否强化进一步分为 LGE 阳性亚组和 LGE 阴性亚组。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:2020 年科伦审第 208 号)。

1.2 研究方法

收集所有受试者基本信息和临床资料:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史、24 h 平均血压、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐(creatinine, Cr)、内生肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、尿酸(uric acid, UA)、尿素氮、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity

c-reactive protein, hs-CRP)、B 型利钠肽原(n-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1C, HbA1C)、血浆纤维蛋白原;计算体重指数(body mass index, BMI)。收集心脏彩超各参数包括左室舒张期内径、左室收缩期内径、室间隔厚度、射血分数(ejection fraction, EF)以及根据颈动脉超声斑块情况进行颈动脉粥样硬化危险度评分(carotid atherosclerosis score, CAS)。

CMR-LGE 检查:采用德国 Siemens Verio 3.0 T MR 扫描仪。经肘正中静脉注入对比剂(Gd-DTPA, 拜耳先灵公司,德国;流速 4.0 mL/s,用量 0.2 mmol/kg),延迟 10~15 min 后开始检查,采用二维相位对比反转恢复序列采集左心室短轴、两腔心和四腔心图像,阅读全部 LGE 图像后确定延迟强化病灶,受试者 LGE 心肌强化信号比健康人群正常心肌的平均阈值信号高 6 个标准差时则定义为阳性。最后进行左心功能分析,包括测量左室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVDSV)、左室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV),计算左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。

可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)、半乳糖凝集素-3(galactin-3, Gal-3)的检测:检测前血清样本保存在 -80°C ,分别使用伊贝斯生物开发的人 sST2、Gal-3 酶联免疫吸附试验(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)试剂盒逐个进行 Gal-3、sST2 检测。严格按照说明书操作。sST2、Gal-3 均以 ng/mL 为单位。

1.3 统计学方法

使用统计分析软件 SPSS 25.0 分析数据。正态资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,非正态计量资料采用中位数 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料数据以率(n 和%)表示。正态数据采用成组两样本 t 检验,非正态数据采用两样本秩和检验,率的差异分析采用卡方。LGE 与各变量的简单相关性采用 Pearson 相关性分析。LGE 的独立相关变量分析采用偏相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)和约登指数(敏感性+特异性-1)用于评价 sST2、Gal-3 预测缺血性 MF 的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 受试者临床特征

CAD 组 LGE 阳性者 40 例(97.6%),而非 CAD 组 LGE 阳性者 1 例(2.4%)。与非 CAD 组比较, CAD 组血清 sST2、Gal-3 水平较高。CAD 组血压、Cr、UA、室间隔厚、HbA1C、CAS 评分明显高于非 CAD 患者,而 GFR、HDL-C 明显低于非 CAD 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、2。

表 1 2组一般资料比较[n,%; $\bar{x}\pm s$; $M_d(P_{25},P_{75})$]				
临床特征	CAD组(n=56)	非CAD组(n=31)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别			0.350	0.554
男性	29(51.80)	14(45.20)		
女性	27(48.20)	17(54.80)		
年龄(岁)	70.77±10.39	70.94±8.65	0.076	0.939
BMI(kg/m ²)	24.32±3.25	23.21±3.39	1.503	0.137
吸烟史	20(35.70)	11(35.50)	0.000	0.983
饮酒史	16(28.60)	7(22.60)	0.368	0.544
糖尿病	22(39.30)	6(19.40)	3.632	0.057
高血压	42(75.00)	14(45.20)	7.746	0.05
24 h平均收缩压(mmHg)	139.52±18.33	129.39±14.32	2.658	0.009
24 h平均舒张压(mmHg)	83.00(75.25,90.00)	79.00(72.00,82.00)	1.978	0.048
Cr(μ mol/L)	78.85(61.38,91.95)	65.50(58.40,82.50)	2.300	0.021
UA(μ mol/L)	368.18±95.65	326.71±71.80	2.284	0.025
尿素(mmol/L)	6.66(5.44,7.80)	5.63(5.16,7.45)	1.516	0.130
Ccr(mL/min)	85.00(66.20,96.33)	89.50(80.20,110.60)	0.234	0.816
GFR(mL/min)	76.44±23.18	93.13±18.21	3.120	0.002
NT-proBNP(pg/mL)	392.74(108.84,1 099.05)	264.00(63.83,541.60)	1.923	0.054
TG(mmol/L)	1.18(0.90,1.87)	1.63(0.99,2.07)	1.396	0.163
TC(mmol/L)	4.19±1.18	4.52±0.97	1.724	0.085
HDL-C(mmol/L)	1.14(0.96,1.30)	1.39(1.10,1.71)	3.133	0.002
LDL-C(mmol/L)	2.10±0.85	2.35±0.79	1.336	0.185
HbA1C(%)	6.10(5.70,7.20)	5.70(5.30,6.20)	2.468	0.014
血浆纤维蛋白原(μ g/mL)	3.23(2.86,4.02)	2.97(2.58,3.26)	1.870	0.061
hs-CRP(mg/L)			1.618	0.445
<0.5	15(26.80)	12(38.70)		
0.5~5	25(44.60)	13(41.90)		
>5	16(28.60)	6(19.40)		
超声心动图				
左室舒张期内径(mm)	45.50(42.00,48.00)	43.00(41.00,50.00)	1.254	0.210
左室收缩期内径(mm)	27.00(24.00,30.00)	26.00(25.00,30.00)	0.245	0.807
室间隔厚(mm)	10.00(10.00,11.00)	10.00(8.00,10.00)	3.243	0.001
EF(%)	66.91±10.87	68.84±5.60	0.360	0.719
CAS评分(分)	2.09±1.13	1.00±1.03	4.109	<0.001

表 2 2组受试者CMR、sST2、Gal-3结果比较(n,%; $\bar{x}\pm s$)				
指标	CAD组(n=56)	非CAD组(n=31)	χ^2/t 值	P值
CMR				
LGE阳性	40(97.60)	1(2.40)	37.250	<0.001
LVEDV(mL/m ²)	118.45±49.53	134.75±58.55	1.281	0.286
LVESV(mL/m ²)	66.24±41.39	85.23±52.27	1.764	0.187
LVMI(g/m ²)	80.77±14.99	80.81±14.52	1.563	0.202
血清标志物				
sST2(ng/mL)	37.55±11.65	19.91±5.56	7.927	<0.001
Gal-3(ng/mL)	18.70±7.81	9.74±4.41	5.877	<0.001

2.2 CAD组2个亚组间比较

CAD组根据CMR-LGE序列中是否存在心肌强化信号分为LGE阳性(40例)和LGE阴性(16例)2个亚组。与

LGE阴性亚组比较,LGE阳性亚组sST2、Gal-3、NT-proBNP水平较高,HDL-C较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3、4。

表 3 CAD 组 2 个亚组间一般临床特征比较 $[n, \%; \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})]$

临床特征	LGE 阳性组($n=40$)	LGE 阴性组($n=16$)	$\chi^2/t/z$ 值	P 值
性别			0.579	0.447
男性	22(55.00)	7(43.80)		
女性	18(45.00)	9(56.30)		
年龄(岁)	71.18 $\pm$ 10.77	69.56 $\pm$ 10.16	0.514	0.609
BMI(kg/m ²)	24.24 $\pm$ 3.56	24.52 $\pm$ 2.39	0.285	0.776
吸烟史	14(35.00)	6(37.50)	0.031	0.860
饮酒史	13(32.50)	3(18.80)	0.492	0.483
糖尿病史	15(37.50)	7(43.80)	0.187	0.665
高血压史	28(70.00)	14(87.50)	1.050	0.306
24 h 平均收缩压(mmHg)	139.05 $\pm$ 17.03	140.69 $\pm$ 21.83	0.299	0.766
24 h 平均舒张压(mmHg)	83.00(76.00, 90.75)	84.50(73.50, 90.00)	0.163	0.870
Cr(μ mol/L)	78.85(67.63, 94.35)	78.50(58.13, 88.55)	0.435	0.663
UA(μ mol/L)	367.80 $\pm$ 95.94	369.13 $\pm$ 98.06	0.046	0.963
尿素氮(mmol/L)	7.01(5.53, 8.70)	6.45(4.45, 7.38)	1.152	0.249
Ccr(mL/min)	78.98 $\pm$ 28.46	89.39 $\pm$ 26.56	0.544	0.586
GFR(mL/min)	76.91 $\pm$ 23.34	75.26 $\pm$ 23.49	0.118	0.906
NT-proBNP(pg/mL)	819.63(131.2, 1573.02)	155.35(94.52, 437.44)	2.702	0.007
TG(mmol/L)	1.07(0.81, 1.66)	1.55(0.97, 2.04)	1.524	0.128
TC(mmol/L)	4.03 $\pm$ 1.17	4.57 $\pm$ 1.72	1.578	0.115
HDL-C(mmol/L)	2.01(1.50, 2.50)	2.25(1.60, 2.82)	2.513	0.012
LDL-C(mmol/L)	2.02 $\pm$ 0.81	2.31 $\pm$ 0.93	1.158	0.252
HbA1C(%)	6.10(5.80, 7.08)	6.05(5.60, 7.50)	0.227	0.820
血浆纤维蛋白原(μ g/mL)	3.14(2.76, 3.92)	3.58(2.99, 4.07)	1.161	0.246
hs-CRP(mg/L)				
<0.5	11(27.50)	4(25.00)		
0.5~5	18(45.00)	7(43.80)	0.086	0.958
>5	11(27.50)	5(31.30)		
超声心动图				
左室舒张期内径(mm)	46.00(42.00, 50.00)	44.00(38.25, 46.75)	1.529	0.126
左室收缩期内径(mm)	27.00(24.00, 33.50)	26.50(23.00, 28.00)	1.275	0.202
室间隔厚(mm)	11.00(10.00, 11.00)	10.00(9.00, 11.00)	1.451	0.147
EF(%)	65.58 $\pm$ 12.16	70.25 $\pm$ 5.58	1.137	0.255
CAS 评分(分)	1.98 $\pm$ 1.08	3.28 $\pm$ 1.26	1.682	0.093

表 4 2 亚组间 CMR、sST2、Gal-3 结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	LGE 阳性组($n=40$)	LGE 阴性组($n=16$)	t 值	P 值
CMR-LGE				
LVEDV(mL/m ²)	156.78 $\pm$ 72.43	142.56 $\pm$ 35.96	0.234	0.245
LVESV(mL/m ²)	98.34 $\pm$ 54.62	84.65 $\pm$ 21.46	0.112	0.302
LVMI(g/m ²)	97.24 $\pm$ 14.44	68.55 $\pm$ 13.28	1.892	0.162
血清学标志物				
sST2(ng/mL)	40.05 $\pm$ 12.42	31.30 $\pm$ 6.19	2.678	0.010
Gal-3(ng/mL)	20.71 $\pm$ 7.81	13.68 $\pm$ 5.24	3.306	0.002

2.3 LGE 相关因素分析

LGE 与 sST2($r_s=0.338, P=0.011$)、Gal-3($r_s=0.428, P=0.001$)、NT-proBNP($r_s=0.364, P=0.006$)呈正相关,与 HDL-C($r_s=-0.339, P=0.011$)呈负相关。既往有研究表明心肌纤维

化与年龄、吸烟、血糖代谢、高血压、血脂代谢、肾功能等有关^[4-6],因此将年龄、吸烟史、平均血压、血脂、HbA1C、肾功能纳入控制变量进行偏相关分析得出 LGE 与 sST2($r=0.312, P=0.037$)、Gal-3($r=0.419, P=0.004$)独立相关。见表 5。

变量	简单相关		偏相关	
	r 值	P 值	r' 值	P 值
高血压	-0.183	0.178	-	-
sST2	0.338	0.011	0.312	0.037
Gal-3	0.428	0.001	0.419	0.004
NT-proBNP	0.364	0.006	-	-
TG	-0.205	0.129	-	-
TC	-0.213	0.115	-	-
HDL-C	-0.339	0.011	-	-
室间隔厚	0.196	0.149	-	-
LVMi	0.187	0.158	-	-
CAS 评分	-0.227	0.093	-	-

注:表中显示为采用 Spearman 相关分析后 $P<0.2$ 的变量,再将年龄、吸烟史、平均血压、血脂、HbA1C、肾功纳入控制变量后进行偏相关分析确定 LGE 与各变量之间的独立关系。

2.4 sST2、Gal-3 对 MF 的诊断能力

为了确定 sST2、Gal-3 对 MF 的预测价值,分别分析了 sST2、Gal-3、sST2 联合 Gal-3 诊断 MF (LGE 阳性) 的 ROC 曲线(图 1)以及预测 MF 的截断值(表 6)。

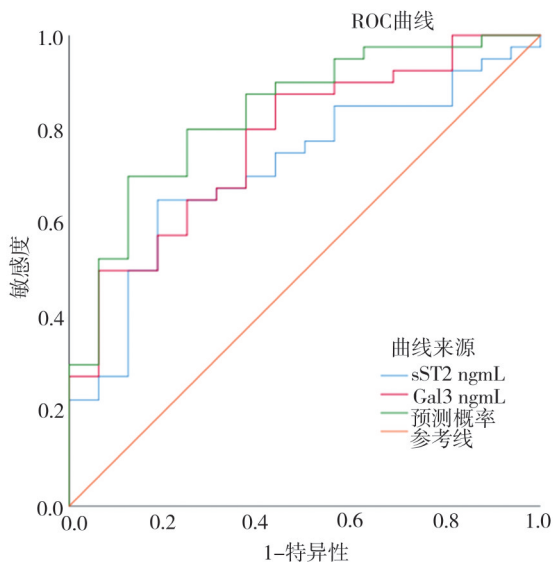


图 1 sST2、Gal-3、sST2联合Gal-3诊断MF(LGE 阳性)的 ROC 曲线

3 讨论

终末期心肌适应过程多以 MF 的形式出现,早

期发现严重 MF 可能有助于改善疾病的病程,为了早期识别 MF,各种非侵入的影像方法已被探索,且 CMR 是诊断的“金标准”。但对于大多数患者而言,CMR 耗时长、价格昂贵、基层医疗机构未普及等因素,导致不能及时识别心肌纤维化,从而增加了临床不良心血管事件的发生。因此 sST2、Gal-3 作为评估心肌纤维化的标志物,越来越受到关注。

ST2 属于白细胞介素(interleukin, IL)-1 受体家族,以跨膜亚型(ST2L)和可溶性亚型(sST2)两种形式存在,当心肌牵拉刺激时,IL-33 结合 ST2L 可阻止心肌细胞的纤维化、肥大和凋亡,并抑制炎症反应,从而起到保护心脏作用^[7]。sST2 则是由心脏负荷过重、炎症、免疫、巨噬细胞激活等情况下心肌细胞分泌而来,当 sST2 异常存在于细胞外时,sST2 与 IL-33 结合竞争性抑制了 ST2L/IL-33 的心肌保护信号通路,从而导致 MF^[8]。sST2 直接参与炎症过程、机械负荷、心肌纤维化和心肌重构的病理生理过程^[9]。其次 sST2 是心肌成纤维细胞激活剂,通过激活 Gal-3、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)或转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等纤维化标记物,介导成纤维细胞活化、胶原和纤维蛋白分子的合成而导致 MF^[10]。另外,sST2 还可产生活性氧和炎症分子进一步促进心肌成纤维细胞产生有害影响^[11]。还有研究表明 sST2 通过增强心肌成纤维细胞中的膜蛋白和可溶性神经纤毛蛋白 1(soluble neuropilin-1, sNRP-1),调节 TGF- β 1 诱导纤维化^[12]。因此作为评估心肌纤维化的潜在工具和预后标志物,sST2 蛋白越来越受到关注。最初,sST2 被研究用于评估心功能不全,随后也可用于炎症性心肌病心肌纤维化、严重主动脉瓣狭窄替代性心肌纤维化等。

既往还报道了在心力衰竭、心肌梗死、高血压、严重肥胖、糖尿病和肺动脉高压患者中,sST2 升高^[13-14]。与上述研究结果类似,本研究表明,sST2 水平与缺血性心肌纤维化相关,经 ROC 分析得出,sST2 预测缺血性心肌纤维化的截断值是 36.01 ng/mL。目前本课题组还没发现 sST2 诊断缺血性心肌纤维化的具体诊断值的研究,但 Dudek M 等^[8]报道了 sST2 浓度是 EF 降低型心衰患者全因死亡的独立预

表 6 sST2、Gal-3 诊断心肌纤维化的截断值

项目	截断值	敏感性	特异性	95%CI	AUC	P	约登指数
sST2	36.01 (ng/mL)	0.65	0.81	0.57~0.86	0.72	0.012	0.46
Gal-3	13.04 (ng/mL)	0.87	0.56	0.62~0.84	0.77	0.002	0.44
sST2 联合 Gal-3	-	0.70	0.87	0.66~0.92	0.83	<0.001	0.58

测因子, $sST2 > 45.8$ ng/mL 的 EF 降低型心衰患者死亡率为 50%, $sST2 \leq 45.8$ ng/mL 组的患者死亡率为 21.6% ($P=0.0025$)。Obradovic DM 等^[15]研究表明, $sST2$ 被证明是一个比 NT-proBNP 和肌钙蛋白 T 更强的预测炎症性心肌病患者疾病严重程度的因子, 在炎症性心肌病诊断后的中期随访中, $sST2$ 高于 44 ng/mL 的受试者出现心功能状态恶化 (NYHA III/IV 级) 的可能性明显升高。本研究心肌纤维化的预测值 (36.01 ng/mL) 稍低于上述 2 个研究的死亡 (45.8 ng/mL) 和心功能恶化状态预测值 (44 ng/mL), 看起来结果是一致的, 并不冲突, 因为心肌纤维化的存在不一定会发生死亡和心功能恶化状态。但目前对 $sST2$ 的研究仍在进行中, 并没有确定其作为预测指标的特定临界值。

Gal-3 是凝集素家族的一种 β -半乳糖苷结合蛋白, 参与调节多种细胞生理功能, 其在成纤维细胞、心肌基质、巨噬细胞均有结合位点, 当组织受到损伤时, 活化的巨噬细胞将 Gal-3 分泌到细胞外, 激活成纤维细胞产生胶原蛋白等基质, 且 Gal-3 是细胞外基质代谢的介质, 主要参与炎症、组织纤维化和血管生成^[16-17]。众所周知, 心脏纤维化涉及多种细胞和分子通路, 用于标记肥大细胞、内皮细胞、巨噬细胞、心肌细胞和心脏成纤维细胞的分子在纤维化反应中起重要作用^[18]。血清 Gal-3 就是其中一种可溶的心脏纤维化生物标志物, 与心肌重塑、心肌纤维化有关^[19-20]。

早期报道了 Gal-3 在不同系统, 如肝、肾和肺的纤维化形成中起关键作用, 随后 Gal-3 又被研究认为是心衰发展的积极贡献者, 临床上, 心衰患者 Gal-3 水平显著升高, 且常伴有较大的不良心血管事件发生风险, 已被验证是心血管疾病的标志物^[21-22]。近年来又报道了 Gal-3 可能可用于评估系统性硬化症心肌纤维化, 在系统性硬化症中, Gal-3 与左室超声心动图整体纵向应变有关, 与 NT-proBNP、EF 无关^[7]。我们的研究同样得出 Gal-3 与 NT-proBNP、EF 无明显相关性, 但我们的研究没有完成超声心动图检测, 下一步的探索可以将斑点追踪超声心动图应变参数纳入研究中。Sun Z 等^[23]研究报道了 Gal-3 是糖脂代谢紊乱诱导的心脏重塑的重要调节因子。此外, Gal-3 还可以通过抑制蛋白激酶 b 在不同部位的磷酸化途径介导 MF^[23]。同时, Gal-3 抑制剂改性柑桔果胶可降低 Gal-3 水平, 逆转异戊二烯相关的心室功能障碍, 从而改善 MF^[24]。也有研究表明 Gal-3 的药理学抑制可能会预防心肌炎

症, 减少胶原生成, 并改善 MF^[25]。但据目前文献查阅情况所知, 本研究提出 Gal-3 可用于预测缺血性心肌纤维化的研究, 与上述研究观点大致一致。在本研究中, CAD 组 Gal-3 水平高于非 CAD 组。既往也有 Gal-3 与 CAD 相关性的研究, 在 Aksan G 等的研究^[26]中, 报告了 CAD 患者血清 Gal-3 水平高于健康对照组, 且 Gal-3 与 CAD 严重程度呈显著正相关。此外, 本研究还显示了 Gal-3 与 LGE 独立正相关, 在 Gal-3 诊断 MF 的 ROC 分析表明 Gal-3 可以预测缺血性 MF, 预测截断值为 13.04 ng/mL, 且 $sST2$ 联合 Gal-3 具有更高的预测价值。Szadkowska I 等人^[27]研究表明发生首次心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗的患者血清 Gal-3 与 NT-proBNP 水平相关, Gal-3 > 16 ng/mL 的患者 NT-proBNP 浓度比 Gal-3 < 16 ng/mL 的患者高 3 倍, hsCRP 水平高 2 倍。本研究未发现 Gal-3 与 NT-proBNP、hsCRP 相关性, 可能原因是, 对照组并不是健康志愿者, 而 NT-proBNP、hsCRP 受多种因素的影响, 下一步研究将优化对照组提高研究的准确性。Yakar Tülüce S 等^[28]在他们的病例对照研究中, 分析并比较了 40 例肥厚型心肌病患者和 35 例年龄匹配的健康志愿者 Gal-3 浓度与左心室功能的关系, 研究表明, 与对照组相比, 肥厚型心肌病患者血清 Gal-3 浓度显著升高, Gal-3 水平与室间隔厚度和左室质量指数呈正相关。本研究中, 在缺血性心肌纤维化患者中未发现 Gal-3 与 EF、室间隔厚相关, 目前 Gal-3 是否在上述病理过程中起主要的致病作用尚不完全确定; 其次, Gal-3 在心肌病发展中的作用可能不是普遍的, 而是取决于疾病的病因。

研究的局限性。首先, 目前还缺乏足够的关于预后研究的临床数据, 研究对象的数量较少, 还需要更多临床证据来验证血清标志物与组织学 MF 之间的关联。另外, $sST2$ 、Gal-3 在心力衰竭、心肌梗死、高血压、重度肥胖、糖尿病以及一些自身免疫性疾病患者中都可能出现升高, 目前的临床研究没有充分的排除这些临床疾病对研究结果的共同影响^[13]。 $ST2$ 、Gal-3 调节心脑血管疾病的详细机制仍需在未来的研究中探索。

综上所述, 与非心肌纤维化患者比较, 心肌纤维化患者 $sST2$ 、Gal-3 水平较高。 $sST2$ 、Gal-3 可用于预测缺血性心肌纤维化, 且与 CMR-LGE 评估的心肌纤维化具有高度一致性, 其中 $sST2$ 联合 Gal-3 的预测价值更高。 $sST2$ 、Gal-3 可作为预测心肌纤维化的无创方法。

参 考 文 献

- [1] Osokina A, Karetnikova V, Polikutina O, et al. Prognostic potential of cardiac structural and functional parameters and N-terminal propeptide of type III procollagen in predicting cardiac fibrosis one year after myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction[J]. *Aging*, 2021, 13(1): 194–203.
- [2] Rorabaugh B, Mabe N, Seeley S, et al. Myocardial fibrosis, inflammation, and altered cardiac gene expression profiles in rats exposed to a predator-based model of posttraumatic stress disorder[J]. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 2020, 23(2): 125–135.
- [3] Gupta S, Ge Y, Singh A, et al. Multimodality Imaging Assessment of Myocardial Fibrosis[J]. *JACC. Cardiovascular imaging*, 2021, 14(12): 2457–2469.
- [4] Salvador D, Gamba M, Gonzalez-Jaramillo N, et al. Diabetes and Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *JACC. Cardiovascular imaging*, 2022, 15(5): 796–808.
- [5] Kanagala P, Cheng A, Singh A, et al. Relationship Between Focal and Diffuse Fibrosis Assessed by CMR and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. *JACC. Cardiovascular imaging*, 2019, 12: 2291–2301.
- [6] Frangogiannis N. Cardiac fibrosis[J]. *Cardiovascular research*, 2021, 117(6): 1450–1488.
- [7] Vértés V, Porpáczy A, Nógrádi Á, et al. Galectin-3 and sST2: associations to the echocardiographic markers of the myocardial mechanics in systemic sclerosis – a pilot study[J]. *Cardiovascular ultrasound*, 2022, 20(1): 1.
- [8] Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, et al. sST2 and Heart Failure—Clinical Utility and Prognosis[J]. *Journal of clinical medicine*, 2023, 12(9): 3136.
- [9] 李春兰, 贺延平, 何瑾. 新型生物标记物在心力衰竭患者中的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(12): 1095–1098.
- Li CL, He YP, He J. Research progress of novel biomarkers in patients with heart failure[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Research*, 2021, 19(12): 1095–1098.
- [10] Matilla L, Arrieta V, Jover E, et al. Soluble St2 Induces Cardiac Fibroblast Activation and Collagen Synthesis via Neuropilin-1[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 9071667.
- [11] Matilla L, Ibarrola J, Arrieta V, et al. in vitro Soluble ST2 promotes oxidative stress and inflammation in cardiac fibroblasts: an and study in aortic stenosis[J]. *Clinical science (London, England: 1979)*, 2019, 133(14): 1537–1548.
- [12] Ding Z, Du W, Lei Z, et al. Neuropilin 1 modulates TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer[J]. *International journal of oncology*, 2020, 56(2): 531–543.
- [13] Pratama R, Hartopo A, Anggrahini D, et al. Serum soluble suppression of tumorigenicity-2 level associates with severity of pulmonary hypertension associated with uncorrected atrial septal defect[J]. *Pulmonary circulation*, 2020, 10(2): 2045894020915832.
- [14] Geenen L, Baggen V, Kauling R, et al. The Prognostic Value of Soluble ST2 in Adults with Pulmonary Hypertension[J]. *Journal of clinical medicine*, 2019, 8(10): 15–17.
- [15] Obradovic DM, Büttner P, Rommel KP, et al. Soluble ST2 Receptor: Biomarker of Left Ventricular Impairment and Functional Status in Patients with Inflammatory Cardiomyopathy[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 11030414.
- [16] Blanda V, Bracale U, Di Taranto M, et al. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases[J]. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(23): 21239232.
- [17] Cao Z, Yu X, Leng P. Research progress on the role of gal-3 in cardio/cerebrovascular diseases[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2021, 133: 111066.
- [18] Ureche C, Dodi G, Covic A, et al. Connection between Cardiac Fibrosis Biomarkers and Echocardiography Parameters in Advanced Chronic Kidney Disease Patients[J]. *Journal of clinical medicine*, 2023, 12(8): 3003.
- [19] 王彦玲, 王燕庆, 刘东霞, 等. 半乳糖凝集素 3 在心血管疾病中的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(11): 1221–1223.
- Wang YL, Wang YQ, Liu DX, et al. Research progress of Galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2021, 23(11): 1221–1223.
- [20] Hara A, Niwa M, Kanayama T, et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9): 1277.
- [21] Lyngbakken M, Myhre P, Røsjø H, et al. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice[J]. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2019, 56(1): 33–60.
- [22] Zhong X, Qian X, Chen G, et al. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease[J]. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 2019, 46(3): 197–203.
- [23] Sun Z, Zhang L, Li L, et al. Galectin-3 mediates cardiac remodeling caused by impaired glucose and lipid metabolism through inhibiting two pathways of activating Akt[J]. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 2021, 320(1): H364–H380.
- [24] Li S, Li S, Hao X, et al. Perindopril and a Galectin-3 Inhibitor Improve Ischemic Heart Failure in Rabbits by Reducing Gal-3 Expression and Myocardial Fibrosis[J]. *Frontiers in physiology*, 2019, 10: 267.
- [25] Akin S, Kubat G, Guray U, et al. Possible value of galectin-3 on follow-up of cardiac remodeling during glucocorticoid treatment[J]. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 2021, 35(4): e22717.
- [26] Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, et al. Is galectin-3 a biomarker, a player—or both—in the presence of coronary atherosclerosis? [J]. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 2016, 64(3): 764–770.
- [27] Szadkowska I, Wlazeł R, Migala 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]. *Cardiology journal*, 2013, 20(6): 577–582.
- [28] Yakar Tülüce S, Tülüce K, Çil Z, et al. Galectin-3 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with left ventricular mass index and function[J]. *Anatolian journal of cardiology*, 2016, 16(5): 344–348.

(责任编辑: 冉明会)