

· 心力衰竭专题研究 ·

血浆半乳糖凝集素 3 水平与老年慢性心力衰竭患者微量白蛋白尿的关系研究

李绍华, 黄鸿辉, 张永佳

【摘要】 目的 探讨血浆半乳糖凝集素 3 (Gal-3) 水平与老年慢性心力衰竭 (CHF) 患者微量白蛋白尿 (MAU) 的关系。方法 选取 2014 年 8 月—2017 年 1 月普宁华侨医院收治的老年 CHF 患者 143 例, 根据有无 MAU 分为非 MAU 组 89 例和 MAU 组 54 例。比较两组患者临床资料, 老年 CHF 患者 MAU 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析, 并绘制 ROC 曲线以评价血浆 Gal-3 水平对老年 CHF 患者 MAU 的预测价值。结果 两组患者年龄、男性比例、缺血性心肌病发生率、高血压发生率、体质指数、收缩压、使用血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 者所占比例、使用 β -受体阻滞剂者所占比例、使用利尿剂者所占比例、使用醛固酮受体拮抗剂者所占比例、左心室舒张末期容积 (LVEDV) 及左心室射血分数 (LVEF) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者糖尿病发生率、纽约心脏病协会 (NYHA) 分级、估算肾小球滤过率 (eGFR) 及血浆 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、Gal-3 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血浆 Gal-3 水平是老年 CHF 患者 MAU 的独立影响因素 [$OR=1.75$, $95\%CI(1.07, 2.86)$, $P<0.05$]。ROC 曲线显示, 血浆 Gal-3 水平预测老年 CHF 患者 MAU 的曲线下面积 (AUC) 为 0.724, 最佳截断值为 $13.1 \mu\text{g/L}$, 灵敏度为 49.3%, 特异度为 92.3%。结论 血浆 Gal-3 水平是老年 CHF 患者 MAU 的独立影响因素, 且其对老年 CHF 患者 MAU 的发生具有一定预测价值。

【关键词】 心力衰竭; 老年人; 半乳糖凝集素 3; 微量白蛋白尿

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.003

李绍华, 黄鸿辉, 张永佳. 血浆半乳糖凝集素 3 水平与老年慢性心力衰竭患者微量白蛋白尿的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (7): 14-17. [www.syxnf.net]

LI S H, HUANG H H, ZHANG Y J. Relationship between plasma galectin-3 level and microalbuminuria in elderly patients with chronic heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (7): 14-17.

Relationship between Plasma Galectin-3 Level and Microalbuminuria in Elderly Patients with Chronic Heart Failure

Li Shao-hua, HUANG Hong-hui, ZHANG Yong-jia

Department of Cardiovascular Medicine, Puning Overseas Chinese Hospital, Puning 515300, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma galectin-3 (Gal-3) level and microalbuminuria (MAU) in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 143 elderly patients with CHF were selected in Puning Overseas Chinese Hospital from August 2014 to January 2017, and they were divided into non-MAU group (without MAU, $n=89$) and MAU group (with MAU, $n=54$) according to the incidence of MAU. Clinical data was compared between the two groups, influencing factors of MAU in elderly patients with CHF were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, and ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of plasma Gal-3 level on MAU in elderly patients with CHF. **Results** No statistically significant differences of age, male proportion, incidence of ischemic cardiomyopathy or hypertension, BMI, SBP, proportion of patients using ACEI/ARB, β -acceptor blockers, diuretic or aldosterone receptor antagonist, LVEDV or LVEF was found between the two groups ($P>0.05$); while there were statistically significant differences of incidence of diabetes, NYHA grade, eGFR, plasma levels of NT-proBNP and Gal-3 ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, plasma Gal-3 level was one of independent influencing factors of MAU in elderly patients with CHF [$OR=1.75$, $95\%CI(1.07, 2.86)$, $P<0.05$]. ROC curve showed that, the AUC of plasma Gal-3 level in predicting MAU in elderly patients with CHF was 0.724, the optimum truncation value was $13.1 \mu\text{g/L}$, the sensitivity was 49.3%, the specificity was 92.3%. **Conclusion** Plasma Gal-3 level is one of independent influencing factors of MAU in elderly patients with CHF, has certain predictive value on MAU.

【Key words】 Heart failure; Aged; Galectin 3; Microalbuminuria

基金项目: 揭阳市科技计划项目 (2017YL029)

515300 广东省普宁市, 普宁华侨医院心血管内科

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一种复杂的临床症候群, 是多种心血管疾病的终末阶段, 其致残率及致死率均较高。据调查数据显示, 截至 2013 年我国 CHF 患病率高达 0.9%^[1], 且随着人口老龄化进程加剧, 其发病率呈现逐年上升趋势。CHF 是一种进展性疾病, 早期阶段即可出现肾功能损伤, 临床称之为心肾综合征, 导致患者病死率增加^[1]。半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3) 是一种 β -半乳糖苷结合凝集素。既往研究表明, 血浆 Gal-3 水平与心肌纤维化严重程度密切相关^[2-3], 且其是评估急性心力衰竭^[4]和 CHF^[5] 患者预后的重要指标; 此外, 血浆 Gal-3 水平还与肾功能不全^[6]及肾脏纤维化严重程度^[7-8]有关。本研究旨在探讨血浆 Gal-3 水平与老年 CHF 患者微量白蛋白尿 (MAU) 的关系, 为早期诊断心肾综合征提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 年龄 >65 岁; (2) 接受正规抗心力衰竭药物治疗 ≥ 3 个月; (3) 病情稳定 ≥ 30 d。排除标准: (1) 合并急性失代偿性心力衰竭、严重肝肾功能不全者; (2) 合并恶性肿瘤、创伤、结缔组织疾病者; (3) 急性肾功能损伤、肾衰竭需透析或移植者; (4) 出现大量蛋白尿者。

1.2 研究对象 选取 2014 年 8 月—2017 年 1 月在普宁华侨医院门诊治疗的老年 CHF 患者 143 例, 均符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[9] 中的 CHF 诊断标准。根据有无 MAU 将所有患者分为非 MAU 组 89 例和 MAU 组 54 例。本研究经普宁华侨医院伦理委员会审核批准, 所有患者知情并签署知情同意书。

1.3 方法 比较两组患者临床资料, 包括年龄、性别、合并症 (包括缺血性心脏病、糖尿病、高血压)、体质指数、收缩压、纽约心脏病协会 (NYHA) 分级及药物使用情况; 采用飞利浦 IE33 彩色多普勒超声诊断仪检测左心室舒张末期容积 (LVEDV)、左心室射血分数 (LVEF); 采用简化 CKD-EPI 公式估算肾小球滤过率 (eGFR); 采集所有患者空腹肘静脉血 4 ml, 置于含乙二胺四乙酸 (EDTA) 的抗凝管中, 4 °C

3 000 r/min 离心 20 min, 分离血浆并置于 -80 °C 环境下保存待测, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、Gal-3 水平, 试剂盒购自 R&D 公司; 采用全自动蛋白分析仪检测尿微量白蛋白, 采用 ELISA 检测尿肌酐 (试剂盒购自上海通蔚实业有限公司), 以尿微量白蛋白 / 尿肌酐比值 (UACR) 为 30~299 mg/g 定义为 MAU。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以 *M* (*QR*) 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验; 老年 CHF 患者 MAU 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; 绘制 ROC 曲线以评价血浆 Gal-3 水平对老年 CHF 患者 MAU 的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 两组患者年龄、男性比例、缺血性心脏病发生率、高血压发生率、体质指数、收缩压、使用血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 者所占比例、使用 β -受体阻滞剂者所占比例、使用利尿剂者所占比例、使用醛固酮受体拮抗剂者所占比例、LVEDV 及 LVEF 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 两组患者糖尿病发生率、NYHA 分级、eGFR 及血浆 NT-proBNP、Gal-3 水平比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 1)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 将 MAU 作为因变量, 将糖尿病、NYHA 分级、eGFR、血浆 NT-proBNP 水平、血浆 Gal-3 水平作为自变量 (变量赋值见表 2) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 糖尿病和血浆 Gal-3 水平是老年 CHF 患者 MAU 的独立影响因素 (*P* < 0.05, 见表 3)。

2.3 ROC 曲线 绘制血浆 Gal-3 水平预测老年 CHF 患者 MAU 的 ROC 曲线, 结果显示, 血浆 Gal-3 水平预测老年 CHF 患者 MAU 的曲线下面积 (AUC) 为 0.724, 最佳截断值为 13.1 μ g/L, 灵敏度为 49.3%, 特异度为 92.3%, 见图 1。

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical information between the two groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [<i>n</i> (%)]	缺血性心脏病 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	NYHA 分级 (例)		
									I 级	II 级	III 级
MAU 组	54	68 ± 12	43 (79.6)	23 (42.6)	19 (35.2)	26 (48.1)	21 ± 3	123 ± 12	5	12	37
非 MAU 组	89	67 ± 13	73 (82.0)	30 (33.7)	21 (23.6)	40 (44.9)	22 ± 4	124 ± 16	28	34	27
检验统计量值		0.46 ^a	0.03 ^b	0.27 ^b	7.17 ^b	1.43 ^b	1.58 ^a	0.39 ^a	-4.48 ^c		
<i>P</i> 值		0.64	0.85	0.60	<0.001	0.23	0.12	0.69	<0.01		
组别	使用 ACEI / ARB [<i>n</i> (%)]	使用 β -受体阻滞剂 [<i>n</i> (%)]	使用利尿剂 [<i>n</i> (%)]	使用醛固酮受体拮抗剂 [<i>n</i> (%)]	LVEDV ($\bar{x} \pm s$, mm ³)	LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	eGFR [$\bar{x} \pm s$, ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	NT-proBNP [<i>M</i> (<i>QR</i>), ng/L]	Gal-3 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		
MAU 组	43 (79.6)	52 (96.3)	50 (92.6)	39 (72.2)	163 ± 45	31 ± 10	58 ± 24	2 931 (3 323)	19.4 ± 8.1		
非 MAU 组	70 (78.7)	85 (95.5)	82 (92.1)	70 (78.7)	159 ± 49	32 ± 9	76 ± 23	1 120 (1 319)	14.1 ± 4.3		
检验统计量值	0.63 ^b	0.05 ^b	0.02 ^b	0.28 ^b	0.48 ^a	0.61 ^a	4.46 ^a	5.32 ^c	5.11 ^a		
<i>P</i> 值	0.56	0.83	0.87	0.63	0.62	0.54	<0.001	<0.001	<0.001		

注: MAU=微量白蛋白尿, NYHA=纽约心脏病协会, ACEI/ARB=血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂, LVEDV=左心室舒张末期容积, LVEF=左心室射血分数, eGFR=估算肾小球滤过率, NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体, Gal-3=半乳糖凝集素 3; ^a 为 *t* 值, ^b 为 χ^2 值, ^c 为 *Z* 值; 1 mm Hg=0.133 kPa

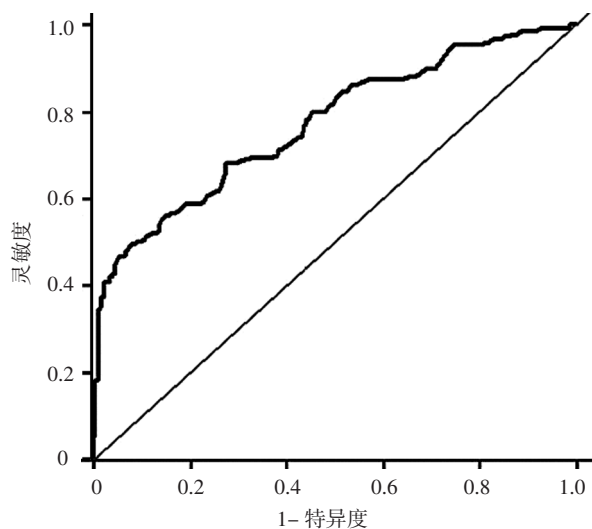


图1 血浆 Gal-3 水平预测老年 CHF 患者 MAU 的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve for plasma Gal-3 level predicting MAU in elderly patients with CHF

表 2 变量赋值
Table 2 Variable assignment

变量	赋值
糖尿病	否 =0, 是 =1
NYHA 分级	I 级 =1, II 级 =2, III 级 =3
eGFR	实测值
NT-proBNP	实测值
Gal-3	实测值
MAU	否 =0, 是 =1

表 3 老年 CHF 患者 MAU 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of MAU elderly in patients with CHF

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
糖尿病	0.80	0.32	6.25	0.01	2.23 (1.19, 4.17)
NYHA 分级	0.69	0.54	1.63	0.12	1.99 (0.69, 5.74)
eGFR	-0.03	0.69	0.06	0.54	0.97 (0.25, 3.72)
NT-proBNP	0.12	0.32	0.14	0.76	1.13 (0.60, 2.11)
Gal-3	0.56	0.25	4.84	0.02	1.75 (1.07, 2.86)

3 讨论

既往研究表明, 肾功能不全或肾脏病是 CHF 患者预后不良的独立危险因素^[1]。心脏和肾脏同为人体重要脏器, 心、肾疾病可相互影响, 进而导致患者病死率升高。目前, 心力衰竭导致肾功能不全的机制尚未完全明确, 可能与血管内皮功能损伤、交感神经系统激活有关^[10]。

Gal-3 是一种可溶性 β -半乳糖苷结合凝集素, 广泛分布于心、肾、肝、肺及肠道等组织器官中, 其能和细胞表面及细胞外基质多种配体结合, 在一系列生理及病理过程中扮演着重要角色, 包括细胞凋亡、黏附、增殖、迁移、炎症应答、免疫应答和纤维化过程等^[4]。既往研究表明, Gal-3 是促进心脏纤维化的生物标志物之一^[11]。动物实验表明, Gal-3 与慢性肾小管损伤及肾毒性损伤所致的纤维化有关^[12], 其可能

在肾组织持续损伤情况下促进纤维化^[13-14]。HENDERSON 等^[7]研究发现, Gal-3 水平升高与肾小球滤过率 (GFR) 下降及慢性肾脏病风险增加有关, 提示 Gal-3 可能参与肾功能不全的发生发展过程。

UACR 检测方法简单, 且可避免尿量对尿微量白蛋白浓度的影响, 可较准确、客观地反映早期肾功能损伤^[15-17], 故笔者将 UACR 作为 MAU 的诊断依据。本研究结果显示, 血浆 Gal-3 水平是老年 CHF 患者 MAU 的独立影响因素, 且血浆 Gal-3 水平预测老年 CHF 患者 MAU 的 AUC 为 0.724, 提示血浆 Gal-3 水平对老年 CHF 患者发生 MAU 具有一定预测价值。笔者推测血浆 Gal-3 水平可能对心肾综合征诊断价值具有一定参考价值, 但仍需进一步研究探讨。

综上所述, 血浆 Gal-3 水平是老年 CHF 患者 MAU 的独立影响因素, 且其对老年 CHF 患者发生 MAU 具有一定预测价值。但本研究尚不能明确血浆 Gal-3 水平升高是 CHF 患者发生 MAU 的后果亦或是始动因素, 尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 于鹤鹏, 王紫琼, 钟文雯, 等. 老年慢性心力衰竭患者肾功能不全发生率及临床特征分析[J]. 中国医药导报, 2013, 10(15): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2013.15.016.
- [2] SHARMA U C, POKHARELS, VAN BRAKEL T J, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction [J]. Circulation, 2004, 110(19): 3121-3128.
- [3] YU L, RUIFROK W P, 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. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168.
- [4] SHAH R V, CHEN-TOURNOUX A A, PICARD M H, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and longterm mortality in patients with acutely decompensated heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(8): 826-832. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq091.
- [5] LOK D J, VAN DER MEER P, DE LA PORTE P W, et al. 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. DOI: 10.1007/s00392-010-0125-y.
- [6] GOPAL D M, KOMMINENI M, AYALON N, et al. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure [J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(5): e000760. DOI: 10.1161/JAHA.112.000760.
- [7] HENDERSON N C, MACKINNON A C, FARNWORTH S L, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis [J]. Am J Pathol, 2008, 172(2): 288-298. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070726.
- [8] O'SEAGHDHA C M, HWANG S J, HO J E, et al. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(9): 1470-1477. DOI: 10.1681/ASN.2012090909.

· 心力衰竭专题研究 ·

沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效研究

魏云杰, 张密, 许海军, 陈佳娟, 高振, 程飞

【摘要】 目的 探讨沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效。方法 选取2017年10月—2018年2月在湖北医药学院附属十堰市太和医院内科住院治疗的高龄射血分数降低心力衰竭患者54例, 根据治疗方案分为对照组34例和观察组20例。对照组患者行常规抗心力衰竭治疗, 观察组患者将常规抗心力衰竭治疗方案中的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)替换为沙库巴曲缬沙坦; 两组患者均连续治疗4个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后心功能及心脏结构指标, 利尿剂使用量, 治疗前后肾功能指标, 随访4个月住院次数及累计住院时间; 并记录观察组患者治疗期间药物相关不良反应发生情况。**结果** (1) 观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2) 两组患者治疗前心率、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室后壁厚度(LVPW)及治疗后心率、LVEDD、LVPW比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者治疗后LVEF高于对照组($P<0.05$)。(3) 观察组患者呋塞米和氢氯噻嗪使用量均少于对照组($P<0.05$)。(4) 两组患者治疗前血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)水平及估算肾小球滤过率(eGFR)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者治疗后血清BUN水平低于对照组($P<0.05$); 两组患者治疗后血清Cr水平及eGFR比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(5) 随访4个月观察组患者住院次数少于对照组, 累计住院时间短于对照组($P<0.05$)。(6) 观察组患者治疗期间未出现明显低血压、神经性水肿及高钾血症等。**结论** 沙库巴曲缬沙坦能有效提高高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效, 改善患者心肾功能, 减少利尿剂用量及住院次数, 且安全性较高。

【关键词】 心力衰竭; 老年人; 沙库巴曲缬沙坦; 治疗结果

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.004

魏云杰, 张密, 许海军, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(7): 17-20. [www.syxnf.net]

442000 湖北省十堰市, 湖北医药学院附属十堰市太和医院心内科

通信作者: 程飞, E-mail: chengfei2010@aliyun.com

- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [10] MIURA M, SAKATA Y, MIYATA S, et al. Prognostic impact of subclinical microalbuminuria in patients with chronic heart failure [J]. Circ J, 2014, 78(12): 2890-2898.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087.
- [12] OKAMURA D M, PASICHNYK K, LOPEZ-GUISA J M, et al. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(1): F245-253. DOI: 10.1152/ajprenal.00326.2010.
- [13] HENDERSON N C, SETHI T. The regulation of inflammation by galectin-3 [J]. Immunol Rev, 2009, 230(1): 160-171. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x.
- [14] KRAMER F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure [J]. Res Rep Clin Cardiol, 2013, 4: 13-22.
- [15] 钱鹏, 牛楠, 曲鹏, 等. 慢性心力衰竭患者尿白蛋白与肌酐比值水平变化 [J]. 大连医科大学学报, 2014, 36(5): 470-474. DOI: 10.11724/jdmu.2014.05.15.
- [16] 王学晶, 徐国宾, 张捷. 尿白蛋白的临床意义和实验室检测进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(12): 1097-1101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.12.010.
- [17] NIIZEKI T, TAKEISHI Y, SASAKI T, et al. Usefulness of albuminuria as a prognostic indicator in patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(8): 1180-1186. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.050.

(收稿日期: 2018-04-26; 修回日期: 2018-07-11)

(本文编辑: 谢武英)