

冠心病患者血清半乳糖凝集素 3 水平与冠状动脉斑块成分的相关性分析

颜文华¹, 李新华¹, 赵晓燕², 王小芳², 武丽娜¹, 金强松²

(1. 郑州大学第五附属医院内科; 2. 郑州大学第一附属医院内科, 河南省郑州市 450000)

[关键词] 血管内超声; 半乳糖凝集素 3; 冠心病

[摘要] **目的** 通过血管内超声-虚拟组织学成像技术(VH-IVUS)分析冠心病患者的斑块成分,并研究斑块性质与血清半乳糖凝集素 3(galectin-3)的相关性。**方法** 冠心病患者 257 例,其中稳定型心绞痛(SA)85 例,急性冠状动脉综合征(ACS)172 例,对照组 120 例,均行冠状动脉造影检查,造影结果符合冠心病诊断标准的患者进一步行血管内超声检查,记录灰阶和 VH-IVUS(VH-IVUS)相关数据,检测患者血清中半乳糖凝集素 3、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,分析其与斑块成分相关性。**结果** 3 组患者的一般资料差异无显著性;ACS 组血管重塑指数、坏死核心(NC)、斑块偏心指数均高于 SA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),斑块中纤维脂质(FF)与纤维组织(FT)比例均低于 SA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ACS 组患者血清半乳糖凝集素 3、hs-CRP 水平明显高于 SA 组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 ACS 患者,血清半乳糖凝集素 3 水平与斑块中 NC 所占比例、斑块偏心指数、血管重塑指数呈正相关($r = 0.632, P = 0.017; r = 0.640, P = 0.020; r = 0.615, P = 0.021$)。**结论** ACS 斑块多为偏心性斑块、斑块中坏死核心比例较大,SA 斑块多由纤维组织或纤维脂肪组织构成;血清半乳糖凝集素 3、hs-CRP 水平与斑块中坏死核心所占比例、斑块偏心指数、血管重塑指数呈明显正相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Correlation Analysis Between Serum Galectin-3 Level and Characteristics of Coronary Plaques in Patients with Coronary Heart Disease

YAN Wen-Hua¹, LI Xin-Hua¹, ZHAO Xiao-Yan², WANG Xiao-Fang², WU Li-Na¹, and JIN Qiang-Song²

(1. Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[KEY WORDS] Intravascular Ultrasound System(IVUS); Galectin-3; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To analyze characteristics of the coronary atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndrome(ACS) and stable angina(SA) through the virtual histology-intravascular ultrasound, and study the correlation between the coronary atherosclerotic plaques and serum Galectin-3. **Methods** 257 patients with coronary heart disease (SA group($n = 85$), ACS group($n = 172$), the control group($n = 120$)) were examined and diagnosed as CHD by coronary angiography and patients with CHD will be examined by intravascular ultrasound further to record the gray-scale and virtual histology image data, test the serum Galectin-3 level and hypersensitive C-reactive protein level, analyze the correlation between these results and the coronary atherosclerotic plaques characteristics. **Results** There were no obvious diversity in general information among three groups. The results of VH-IVUS show: the vascular remodeling index, the proportion of necrotic core and plaque eccentricity index in ACS group were higher in the SA group. The diversity was statistically significant($P < 0.05$). Galectin-3 in ACS group is higher obviously than Galectin-3 in the SA group and control group, the diversity was statistically significant($P < 0.05$). There was a positive correlation between Galectin-3 and the proportion of necrotic core plaque remodeling index and plaque eccentricity index in ACS group($r = 0.632, P = 0.017; r = 0.640, P = 0.020; r = 0.615, P = 0.021$). **Conclusion** (1) Coronary atherosclerotic plaques in ACS are mostly made of

[收稿日期] 2014-12-03

[修回日期] 2015-02-28

[作者简介] 颜文华, 硕士研究生, 研究方向为冠心病及先心病的介入治疗, E-mail 为 yanwenhua1987@163.com。通讯作者李新华, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病的诊治, E-mail 为 Lxinhua321@163.com。赵晓燕, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病的介入治疗, E-mail 为 13838162802@163.com。

necrotic core, partial plaques. Coronary atherosclerotic plaques in SA are mostly made of fibrous tissue or fibro-fatty tissue. (2) There was a obviously positive correlation between Galectin-3 and the proportion of necrotic core, plaque remodeling index and plaque eccentricity index in ACS group.

冠状动脉造影术是目前临床上最为常用的评价冠状动脉狭窄程度的技术手段,较冠状动脉 CTA 更为准确、直观^[1],但该技术定性或是定量冠状动脉粥样硬化病变方面均存在方法学上的局限性^[2]。血管内超声(intravascular ultrasound system, IVUS)技术不仅可观察管腔的大小、形态,还可以观察管壁的结构或病变^[3]。根据组织的频谱射频信号分析建立的虚拟组织学可提供斑块的彩色图像,以不同的颜色加以区分^[4],红色代表坏死核心(necrotic core, NC),白色代表致密钙化组织(dense calcium, DC),浅绿色代表纤维化脂质(fibro-fatty, FF),深绿色代表纤维组织(fibrous tissue, FT)^[5]。超敏 C-反应蛋白作为反映全身炎症情况的炎症因子,与冠心病的临床类型、斑块的稳定性相关^[6]。半乳糖凝集素 3 的生物学功能包括调节细胞粘附、参与急性、慢性、过敏性炎症、调节细胞的生长和凋亡、促进肿瘤侵袭、转移等^[7],已被证实和部分炎症性疾病(如支气管炎、哮喘、心肌病等)有较强相关性并可作为炎症信号^[8],但其与动脉粥样硬化斑块和冠心病的临床类型之间的关系目前尚不明确。本研究旨在观察半乳糖凝集素 3 水平与冠心病临床类型及斑块稳定性的关系,进而指导临床医师对冠心病进行分类并评估冠状斑块稳定性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取郑州大学第一附属医院心血管内科病房 2012 年 8 月至 2013 年 8 月行冠状动脉造影及血管内超声检查确定为冠心病的患者 257 例,按临床症状及实验室检查分为稳定型心绞痛(stable angina, SA)组和急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)组,同时选取同期以胸闷、胸痛、心前区不适等症状入院,但冠状动脉造影显示无血管狭窄或狭窄直径 <50% 的患者 120 例作为对照组。冠心病诊断标准:均经冠状动脉造影和血管内超声证实,左主干、左前降支、回旋支、右冠状动脉中至少有一支内径狭窄程度 $\geq 50\%$ 者。SA 及 ACS 根据患者病史、体征、临床表现、基本实验室检查、心电图、超声心动图及冠状动脉造影等结果,诊断参照 2002 年美国心脏病学会(ACC)修订的相关指南。排除

标准:①近一个月服用他汀类调脂药物的患者(完成抽血、血管内超声等检查后,依据 ACS 治疗原则立即给予他汀类药物);②瓣膜性心脏病、心律失常、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重的肝肾功能不全、近期手术史及重大外伤史的患者;③对碘造影剂及含碘食物过敏的患者。吸烟是指每天至少吸 1 支烟,并且连续吸烟大于 1 年,现在仍在吸烟或者戒烟不足半年;家族史是指患者一级亲属男性 65 岁以下,女性 55 岁以下患有心血管疾病。

1.2 方法

入院第二天早晨抽取空腹 12 h 以上肘前静脉血,以罗氏 C8000 生化自动分析仪测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)等指标。采用 ELISA 方法检测血清中半乳糖凝集素 3 水平,试剂购自奥地利 Bender Medsystems 公司。完善各项术前准备后行冠脉造影及血管内超声检查。

1.3 冠状动脉造影

常规采用 Judkins 法经右侧桡动脉或股动脉途径行冠脉造影术,造影剂选用扬子江药业集团有限公司生产的碘海醇注射液(欧苏 350)。多体位造影后,由 2 名经验丰富的手术医师来评定冠状动脉血管病变狭窄程度。

1.4 血管内超声检查

根据冠状动脉造影结果选择目标血管,静脉注射普通肝素抗凝后,将 3.2F、频率为 20 MHz 超声探头(相控阵型, Eagle Eye, 美国 Volcano 公司)在导引导丝指引下送至靶血管的远端,冠脉内注射硝酸甘油 200 μg ,以 0.5 mm/s 的速度回撤至指引导管内,然后对感兴趣的部分再进行重点检查,在 IVUS 图像上,选取病变处近端和远端 10 mm 内最接近正常的部位作为近端和远端参照血管,内膜和管腔之间、中层和外膜之间即外弹力膜(external elastic membrane, EEM)。内膜所包面积为管腔面积,外弹力膜所包面积为血管面积。IVUS 图像上很难确定内弹力膜的位置,常利用外弹力膜和管腔面积来计算斑块面积。血管重构指数(remodeling index, RI)通过外弹力膜内包含的与参照血管平均面积之比计算所得。根据组织的频谱射频信号分析建立的

虚拟组织学,红色代表坏死核心,白色代表致密钙化组织,浅绿色代表纤维化脂质,深绿色代表纤维组织,利用图像处理系统分析斑块组成成分及所占比例、最小管腔面积、最大管腔面积、最大血管直径、最小血管直径、管腔面积狭窄率等指标。若患者冠脉需再血管化治疗,在行 PCI 术后仍需对血管处理部分再次行血管内超声测量管腔面积进而评价处理效果。连续记录灰阶及 VH-IVUS 图像(IVUS 主机:Volcano S5, USA)并将图像保存并刻录光盘。由 2 名有经验的医师参考美国心脏病协会 2001 年制定的 IVUS 指南进行图像分析^[9]。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 分析数据。对所有数据均行正态性及方差齐性检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,两组均数之间的比较采用两独立样本的 *t* 检验。多组均数之间的比较采用单因素方差分析及 LSD-*t* 检

验。计数资料以率表示,两组间计数资料的比较采用 χ^2 检验。正态分布的数据相关性分析采用 Pearson 直线相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

将对照组、SA 组及 ACS 组患者的临床基本资料进行比较(表 1)。三组中年龄、性别差异无统计学意义。体质指数 SA 组与 ACS 组均高于对照组,但差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。ACS 组患者合并高血压、糖尿病的比例均高于 SA 组,但差异均无统计学差异 ($P > 0.05$)。ACS 组中吸烟人数及心血管疾病家族史的人数均较 SA 组及对照组人数多,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1. 基本资料

Table 1. Basic data

指 标	对照组(<i>n</i> = 120)	SA 组(<i>n</i> = 85)	ACS 组(<i>n</i> = 172)	<i>P</i> 值
男/女(例)	49/71	45/40	112/60	0.21
年龄(岁)	60.8 ± 10.2	61.4 ± 9.5	64.2 ± 11.4	0.13
体质指数(kg/m ²)	23.53 ± 2.74	23.68 ± 2.83	24.36 ± 3.55	0.22
吸烟(例)	25	36	94	0.17
家族史(例)	6	11	19	0.11
高血压病史(例)	19	23	42	0.20
糖尿病史(例)	21	29	57	0.15

2.2 三组患者 VH-IVUS 测量结果

ACS 组斑块面积、管腔面积、斑块负荷、血管重塑指数及斑块偏心指数均高于 SA 组,但除斑块偏心指数之间的差异有统计学意义 ($P = 0.03$) 外,其余差异均无统计学意义。同时对斑块各成分所占总面积的百分比进行比较,ACS 组冠状动脉斑块中 NC 比值(26.7% ± 9.40%) 高于 SA 组(13.2% ± 6.90%),而 FF 比值(13.13% ± 6.01%) 与 FT 比值(57.2% ± 5.90%) 均低于 SA 组(20.23% ± 5.90%, 69.10% ± 4.30%),差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2)。

2.3 各组血清半乳糖凝集素 3、高敏 C 反应蛋白水平比较

ACS 组血清半乳糖凝集素 3、高敏 C 反应蛋白水平显著高于对照组和 SA 组,SA 组水平与对照组比较差异无显著性(表 3)。

表 2. VH-IVUS 测量结果

Table 2. Measurement of VH-IVUS

指 标	SA 组	ACS 组	<i>P</i> 值
管腔面积(mm ²)	3.10 ± 0.32	3.52 ± 0.27	0.467
斑块面积(mm ²)	10.18 ± 2.11	11.26 ± 0.92	0.910
斑块负荷(%)	0.79% ± 0.02%	0.80% ± 0.01%	0.545
血管重塑指数	0.64 ± 0.12	1.10 ± 0.62	0.000
斑块偏心指数	5.47 ± 0.72	8.71 ± 0.91	0.030
NC(%)	13.2% ± 6.90%	26.7% ± 9.40%	0.000
DC(%)	6.81% ± 0.70%	7.10% ± 3.00%	0.749
FF(%)	20.23% ± 5.90%	13.13% ± 6.01%	0.043
FT(%)	69.10% ± 4.30%	57.2% ± 5.90%	0.021

表 3. 血清半乳糖凝集素 3、高敏 C 反应蛋白含量

Table 3. Testing result of serum galectin-3, hs-CRP

指 标	对照组	SA 组	ACS 组
半乳糖凝集素-3(μg/L)	4.42 ± 1.17	4.62 ± 1.45	12.05 ± 2.56 ^{ab}
高敏 C 反应蛋白(mg/L)	2.02 ± 0.59	2.27 ± 0.85	5.32 ± 2.80 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 SA 组比较。

2.4 半乳糖凝集素 3、hs-CRP 与 VH-IVUS 的相关性分析

ACS 组血清半乳糖凝集素 3、hs-CRP 水平与冠脉斑块中 NC 百分比、血管重塑指数呈明显正相关,与 DC 比值、FF 比值、FT 比值呈负相关,与斑块面积、斑块负荷、管腔面积、斑块偏心指数无明显相关(表 4)。

表 4. 血清半乳糖凝集素 3、hs-CRP 含量与 VH-IVUS 测量结果相关性

Table 4. Correlation between testing result of serum galectin-3,ht-CRP and measurement of VH-IVUS

指标	Gal-3(r)	P 值	hs-CRP(r)	P 值
管腔面积	0.016	0.752	0.012	0.630
斑块面积	0.022	0.674	0.031	0.570
斑块负荷	0.038	0.552	0.064	0.073
血管重塑指数	0.615	0.021	0.404	0.039
斑块偏心指数	0.640	0.020	0.780	0.021
NC	0.632	0.017	0.410	0.020
DC	-0.204	0.542	-0.269	0.733
FF	-0.703	0.020	-0.614	0.021
FT	-0.716	0.019	-0.674	0.023

3 讨论

急性冠状动脉综合征分为不稳定型心绞痛、急性 ST 段抬高型心肌梗死、急性非 ST 段抬高型心肌梗死^[8],病理生理基础均为不稳定的动脉粥样硬化斑块^[9]。冠状动脉造影术虽为目前诊断冠心病的“金标准”,但对于斑块的组成、斑块的稳定性无法进行准确判断,而 IVUS 可以对斑块的性质、组成、稳定性方面做出较为准确判断,并利用 VH-IVUS 图像对斑块进行定量分析^[10]。根据成像原理,采用 4 种不同的颜色对斑块成分加以区分:深绿色代表纤维成分,浅绿色代表纤维脂质成分,白色代表钙化成分,红色代表坏死组织。VH-IVUS 在不稳定性斑块的识别和研究中有重要的应用价值。本研究发现 SA 和 ACS 患者的斑块负荷和最小管腔面积无显著性差异,也进一步证实斑块在破裂前所引起的管腔狭窄并不一定严重,因此对易损斑块的识别就显得尤为重要。病理上,易损斑块的主要特征包括薄的纤维帽、大的脂质池(即 IVUS 上显示的坏死核心)和丰富的炎症细胞。他汀类药物的降脂作用呈剂量依赖性,用药 2 周即出现明显疗效,4~6 周疗效达高峰,纳入研究的患者如果近一个月实用过此类他汀类药物,会对患者血脂水平产生明显影响。同时大量国内外研究发现他汀类

药物具有抗炎、影响冠状动脉粥样硬化斑块成分等作用,从而影响研究对象血清半乳糖凝集素 3 水平、C 反应蛋白造成假阴性结果可能,故排除近一个月服用过他汀类药物的患者。本研究发现,与 SA 组相比,ACS 组患者冠脉斑块多为偏心性、斑块中 NC 成分比例较大,病变局部血管重塑指数明显增加,证实了灰阶 IVUS 结合 VH-IVUS 判断冠脉斑块性质与病理具有较好的吻合。

国内外研究表明,动脉粥样硬化本质上是一种炎症性疾病,斑块的不稳定性与其内部发生的炎症反应强度存在密切关系,低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)的渗出起核心作用。有研究发现 LDLC 本身并无免疫源性,但是一旦被氧化修饰成氧化型 LDL 就可被抗原递呈细胞识别。LDL 氧化修饰过程中可产生大量的活性氧自由基,形成的氧化应激对正常组织产生损伤并激活 NF- κ B,为单核细胞等炎症细胞趋化、募集提供基础。NF- κ B 活化后发挥重要促炎作用,包括提高促炎基因的转录和表达并激活集体免疫反应,比如产生大量的炎性细胞因子 TNF、IFN γ 、IL-1、单核细胞趋化因子 1、黏附分子 E 选择素、ICAM-1、VCAM-1 等^[11],虽然机体对氧化型 LDL 的形成会产生一些保护作用,如过氧化物酶增殖物激活受体的激活、诱导型血红蛋白氧合酶同工酶的上调、肝 X 受体表达,减少胆固醇的堆积及调控局部炎症,但氧化型 LDL 诱导的一系列免疫反应使这些保护机制失效或功能下降,从而形成了动脉粥样硬化斑块的高炎症水平和泡沫细胞的形成,并最终导致斑块的发生和进展。国内外也普遍接受了炎症和动脉粥样硬化过程密不可分的结论。既往也有报道了冠心病患者血清中 hs-CRP 与冠脉斑块不稳定性相关^[12]。半乳糖凝集素 3 为新近发现的炎症指标^[13],作为非抗体的蛋白质,是半乳糖苷结合动物凝集素,其主要作用就是在细胞与基质的相互作用中可能通过改变整合素的表达及通过与基质的粘附来调节信号的传导;其生物学功能是参与急、慢、过敏性炎症过程,是强大的炎症信号^[14]。研究发现半乳糖凝集素 3 在颈动脉和胸主动脉的动脉粥样硬化斑块中均有表达,而在脐动脉、正常的胸主动脉未见表达^[15]。但血清半乳糖凝集素 3 水平与冠脉斑块性质之间的关系目前尚不明确。本研究发现 ACS 患者血清中半乳糖凝集素 3 水平显著高于 SA 组,但在 SA 组患者与对照组之间无显著差异,提示血清半乳糖凝集素 3 水平与管腔狭窄程度无关,而与斑块稳定性有关。进一步对血清半乳糖凝集素 3 水平与 IVUS 主要测量指标行相关分

析,结果证实了这一观点。血清半乳糖凝集素 3 水平与最小管腔面积、斑块负荷均无相关性,而与血管重塑指数和斑块中 NC 成分比例、斑块偏心指数呈明显正相关。

综上所述,检测冠心病患者血清半乳糖凝集素 3 水平在临床工作中对冠心病患者斑块不稳定性的预测中可能发挥重要作用,有可能成为判断冠心病患者斑块性质的无创性指标。

[参考文献]

- [1] Krakau I, Lapp H. Das Herzkatheterbuch; Diagnostische und interventionelle Katheretechniken [J]. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York, 2005.
- [2] Lee AC, Foster E, Yeghiazarians Y. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: a case series and brief review [J]. Congenit Heart Dis, 2006, 1: 111-115.
- [3] Hong MK, Mintz CS, Lee CW, et al. A Three-Vessel Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis of Frequency and Distribution of Thin-Cap Fibroatheromas in Patients with Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris [J]. Am J Cardiol, 2008, 101: 568-572.
- [4] Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, et al. Intravascular ultrasound-derived predictors for fractional flow reserve in intermediate left main disease [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4 (11): 1 168-174.
- [5] Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Lerman A, et al. Tissue characterization using Intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. EuroIntervention [J]. 2009, 5 (2): 177-189.
- [6] Nordestgaard BG. Does elevated C-reactive protein cause human atherothrombosis? Novel insights from genetics, intervention trials, and elsewhere [J]. Current Opinion in Lipidology, 2009, 20(5): 393-401.
- [7] Dumic J, Dabelic S, Flogei M. Galectin-3: an open-ended story [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1 760 (4): 616-635.
- [8] Stillman BN, Hsu DK, Pang M, et al. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death [J]. J Immunol, 2006, 176 (2): 778-789.
- [9] Hasegawa K, Ito M, Oda M, et al. Intravascular ultrasonic imaging of vulnerable plaque in a bare metal stent 10 year after implantation [J]. Circulation, 2010, 122 (13): 1 341.
- [10] 葛均波. 内科学 [M]. 第 8 版, 北京: 人民卫生出版社, 2013; 236-255.
- [11] Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(11): 778-788.
- [12] BLAHA M J, BUDOFF M J, DEEILIPPIS AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular event: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study [J]. Lancet, 2011, 378(9 792): 684-692.
- [13] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial [J]. Circulation, 2004, 1(9): 1 942-947.
- [14] Glaser R, Selzer F, Faxon DP, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention [J]. Circulation, 2005, 111: 143-149.
- [15] 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.

(此文编辑 李小玲)