

血清半乳糖凝集素-3 水平与慢性心力衰竭患者预后关系的 Meta 分析

周恒 唐其柱 代佳 袁园 石宏伟

【摘要】 目的 评价血清半乳糖凝集素-3 (galectin-3) 水平与慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者预后之间的关系。方法 检索 Pubmed、Embase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方等数据库, 筛选关于半乳糖凝集素-3 与 CHF 预后关系的中英文文献, 提取风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。对纳入的文献进行质量评价, 采用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 6 篇符合要求的文献, 异质性检验表明研究具有异质性, 随机效应模型合并统计量显示在未排除其他影响因素的情况下, 半乳糖凝集素-3 预测 CHF 的 HR=1.63, 95% CI 1.26~2.11; 排除其他影响因素后, HR=1.23, 95% CI 1.07~1.42。结论 高水平半乳糖凝集素-3 可能是 CHF 不良预后的独立危险因素。

【关键词】 半乳糖凝集素-3; 心力衰竭; 预后; Meta 分析; 全因死亡率

Prognostic significance of serum galectin-3 level in chronic heart failure: a Meta analysis ZHOU Heng, TANG Qi-zhu, DAI Jia, YUAN Yuan, SHI Hong-wei. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Wuhan 430060, China
Corresponding author: TANG Qi-zhu, Email: qztang@whu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the relation between serum galectin-3 level and chronic heart failure (CHF) prognosis. **Methods** Articles which involved relation between galectin-3 and CHF prognosis were searched in Pubmed, Embase, Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database, CNKI and WANFANG Databases. Hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) in each literature were extracted for meta-analysis using STATA 12.0 software. **Results** Six literature complying with the requirements were included. Heterogeneity test showed that heterogeneity exists in different studies, and statistics were combined using a random effects model. Under the influence of other factors, the combined HR was 1.63 and 95% CI was 1.26-2.11. When the influence of other factors were excluded, the combined HR was 1.23 and 95% CI was 1.07-1.42. **Conclusion** High serum level of galectin-3 may be an independent risk factor for poor prognosis of CHF patients.

【Key words】 Galectin 3; Heart failure; Prognosis; Meta-analysis; All cause mortality

慢性心力衰竭是心脏舒缩功能障碍导致泵血能力降低的一种临床综合征, 是心肌梗死、心肌肥厚等多种心脏疾病发展的终末期结果^[1]。全世界慢性心力衰竭患者已超过 2300 万人, 每年约 240 万人因心力衰竭住院, 约 30 万人直接死亡原因为心力衰竭^[2]。目前, 慢性心力衰竭仍有较高的住院率与死亡率, 其 5 年生存率仅为 50% 左右, 与恶性肿瘤相当, 已成为重大的全球性临床与公众健康问题^[2-3]。积极寻找与慢性心力衰竭预后相关的指标, 能够在疾病早期进行检测并筛选高危患者, 从而及早采取必要的干预措施。N 末端 B

型利钠肽原 (NT-proBNP) 是目前诊断心力衰竭并判断预后的重要指标, 但仍具有一定的局限性, 如生物变异度较大, 受年龄、肾功能、BMI 等的影响较为明显^[4]。因此, 近年的研究着眼于从心力衰竭的病理生理机制中寻找更具优势的预后指标, 从而独立或与 NT-proBNP 联合应用以更好的判断心力衰竭预后。半乳糖凝集素-3 (galectin-3) 是能够与半乳糖结合的半乳糖凝集素家族重要成员, 具有调节细胞生长与凋亡、介导细胞黏附与炎症反应等生物学功能^[5]。研究表明, 半乳糖凝集素-3 与慢性心力衰竭密切相关, 在慢性心力衰竭患者血清中发现半乳糖凝集素-3 的表达上调^[6], 并且高水平的半乳糖凝集素-3 可能提示慢性心力衰竭患者的不良预后^[7], 但其作为独立危险因素判断预后的价值尚存在争议^[8], 且缺乏系统研究与评价。本文通过

对血清半乳糖凝集素-3水平与慢性心力衰竭患者预后的关系进行 Meta 分析, 以期对半乳糖凝集素-3 在评估慢性心力衰竭预后中的价值提供更可靠的依据。

资料与方法

一、文献纳入与排除标准

1. 研究类型: 纳入研究血清半乳糖凝集素-3水平与慢性心力衰竭患者预后关系的临床研究, 研究需进行随访及生存分析, 并且能够提取预后评价所需的有效数据。文献发表时间为从建库至 2013 年 9 月 30 日, 不限制研究的人群与种族。

2. 研究对象: 经临床诊断为慢性心力衰竭患者, 符合美国纽约心脏病学会 (NYHA) 制定的心力衰竭诊断与心功能分级的标准。

3. 结局指标: 全因死亡率。

4. 排除标准: (1) 研究数据重复发表的文献以及摘要等不完整的文献; (2) 动物实验; (3) 综述等非原始文献; (4) 未进行明确随访及生存分析的研究; (5) 不能提取心力衰竭预后评价所需有效数据的研究。

二、检索策略

以英文关键词 “galectin-3/galectin、heart failure/HF” 检索 Pubmed、Embase 数据库以及 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库; 以中文关键词 “血清半乳糖凝集素-3/半乳糖凝集素/galectin-3/galectin、心力衰竭/心衰” 检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库。手工检索纳入文献的参考文献以及心血管领域的重要杂志。

三、资料提取

由两名评价者独立筛选文献并评价文献质量, 如遇争议则讨论解决或征求第三位研究者意见。阅读全文后进行资料提取, 内容包括: 样本的入选标准和样本量, 抽样和分组的方法和过程, 研究对象的基本资料, 半乳糖凝集素-3 的检测方法与截断值, 随访的期限, 病例流失率和流失原因, 风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 等。

四、质量评价

根据 Cochrane 文献质量评价标准对纳入研究的质量进行评价。质量评价内容包括: (1) 随机方法是否正确; (2) 是否做到分配方案隐藏; (3) 是否采用盲法; (4) 是否退出或失访进行详细报告与原因解释; (5) 基线是否可比。完全满足上述 5 条质量标准为 A 级, 产生偏倚的可能性最小; 有一项或一项以上标准未描述则为不清楚或部分满足为 B 级, 产生偏倚的可能性为中等; 有一项或一项以上标准不正确或完全不满足为 C 级, 产生偏倚的可能性较高。

五、统计学分析

收集的数据采用 STATA 12.0 软件进行统计分析。以风险比 (hazard ratio, HR) 值来评价半乳糖凝集素-3 水平对慢性心力衰竭患者生存率的影响, 数据提取包括 HR 值、95% CI 以及 P 值等。所有评价指标均计算 95% CI。对不同的试验结果进行异质性检验, 若具有同质性, 则用固定效应模型合并效应量; 若同质性检验 $P < 0.05$ 时, 不同研究间存在异质性, 则采用随机效应模型合并效应量。由于文献数较少 ($n=6$), 未使用漏斗图进行发表偏倚分析。采用去除样本量最小或最大的文献进行敏感性分析。

结果

一、文献检索结果

根据检索策略初检出文献 91 篇, 根据排除标准, 剔除综述、动物实验、未随访与未进行生存分析的文献, 共有 6 篇文献符合纳入标准 (图 1)。

二、纳入研究的一般情况及质量评价

纳入文献的一般情况见表 1。所有研究均采用 ELISA 法检测半乳糖凝集素-3, 其中 2 项研究采用四分位数作为半乳糖凝集素-3 水平的截断值^[9-10], 3 项研究采用中位数作为截断值^[7,11-12], 1 项研究采用三分位数作为截断值^[13]。文献质量评价见表 2。其中 4 项研究提及随机化^[9,10,12-13], 2 项研究提及盲法^[7,12], 1 项研究对失访及退出情况进行了描述^[9], 没有研究提及分配隐藏, 5 项研究对基线情况进行了比较^[9-13], 1 项未描述

表 1 纳入研究的一般情况

纳入研究	样本量	随访时间	检测方法	截断值 (ng/ml)	结局指标
Lok(2010) ^[9]	232	6 年	ELISA	13.63, 17.63, 21.62	HR
de Boer(2011) ^[10]	592	1.5 年	ELISA	15.2, 20.0, 25.9	HR
Tang(2011) ^[7]	133	5 年	ELISA	14.4	HR
Ueland(2011) ^[11]	168	3 年	ELISA	15.3	HR
Felker(2012) ^[12]	895	4 年	ELISA	14	HR
Gullestad(2012) ^[13]	1462	3 年	ELISA	16.64, 21.60	HR

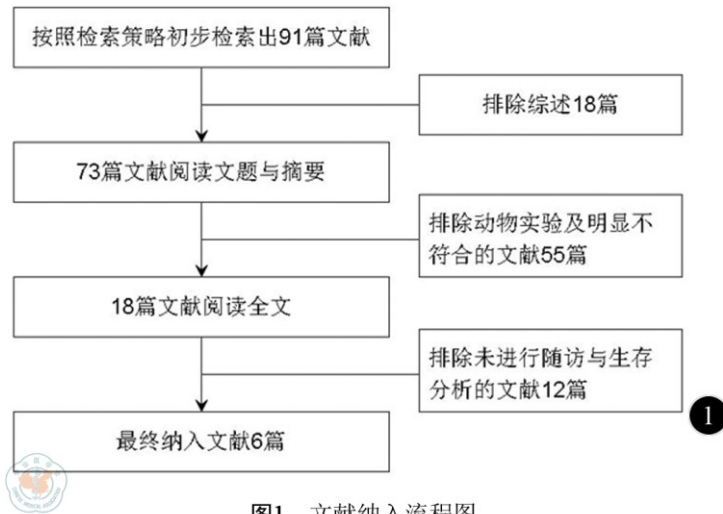


图1 文献纳入流程图

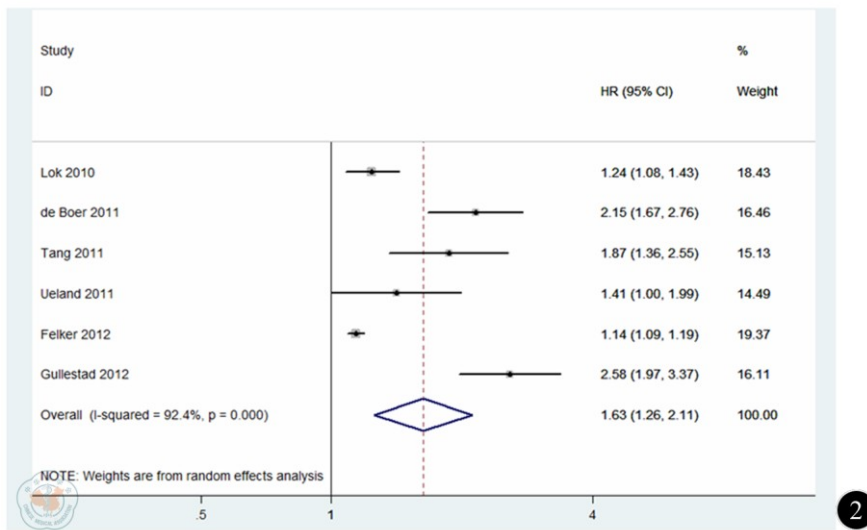


图2 Galetin-3单变量的Meta分析结果

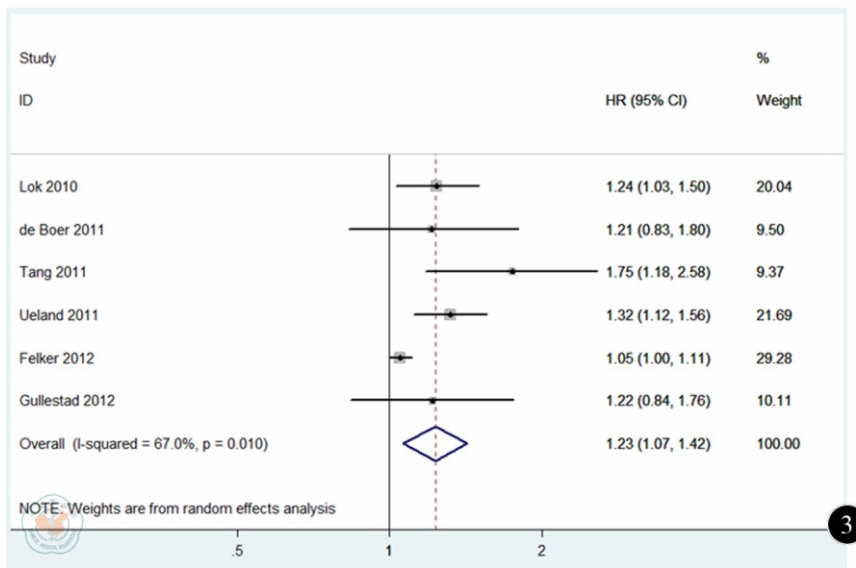


图3 排除其他影响因素后的Meta分析结果

表2 纳入文献的质量评价

纳入研究	是否随机	盲法	分配隐藏	失访报道	基线可比	质量等级
Lok(2010) ^[9]	随机	未提及	未提及	有描述	部分可比	B
de Boer(2011) ^[10]	随机	未提及	未提及	未提及	部分可比	B
Tang(2011) ^[7]	未提及	使用	未提及	未提及	未比较	B
Ueland(2011) ^[11]	未提及	未提及	未提及	未提及	部分可比	B
Felker(2012) ^[12]	随机	使用	未提及	未提及	部分可比	B
Gullestad(2012) ^[13]	随机	未提及	未提及	未提及	部分可比	B

基线情况^[7]。6项研究的试验质量均为B级。

三、Meta 分析结果

1. 未排除其他影响预后因素的单变量分析结果：对纳入研究中的单变量分析结果进行HR与95%CI的数据提取，异质性分析显示研究之间存在明显的异质性($Q=65.89, P=0.000$)，采用随机效应模型合并统计量。合并后 $HR=1.63$ ，95%CI 1.26~2.11(图2)，其下限 >1 ，表明结果具有统计学意义，提示在未排除其他影响因素的情况下，高水平半乳糖凝集素-3与心力衰竭不良预后具有显著的相关性。

2. 排除其他影响因素的多变量分析结果：由于多种因素能够影响心力衰竭预后，甚至与半乳糖凝集素-3水平也存在相关性，包括NT-proBNP水平、年龄、肾小球滤过率估计值(eGFR)等。因此，进一步提取纳入研究中排除其他影响因素的多变量分析结果，异质性分析显示研究之间存在明显的异质性($Q=15.15, P=0.010$)，采用随机效应模型合并统计量。合并后 $HR=1.23$ ，95%CI 1.07~1.42(图3)，表明在排除了其他影响因素后，半乳糖凝集素-3仍与心力衰竭预后相关，提示半乳糖凝集素-3水平可作为心力衰竭的独立危险因素。

四、敏感性分析

将样本量最小的研究^[7]排除后，半乳糖凝集素-3与慢性心力衰竭预后关系的单变量分析结果合并 $HR=1.59$ ，95%CI 1.20~2.10，多变量分析结果合并 $HR=1.18$ ，95%CI 1.04~1.34；将样本量最大的研究^[13]排除后，单变量分析结果合并 $HR=1.48$ ，95%CI 1.18~1.84，多变量分析结果合并 $HR=1.24$ ，95%CI 1.05~1.45。以上结果均具有统计学意义，与未排除文献前的结果差别不大，表明本Meta分析结果较为稳定。

讨 论

近年的研究表明，心力衰竭并不是局限于心肌本身的病变，而是心肌内部与心肌外部多种因素共同作用而发生的系统性功能紊乱，其中，炎症反应在心力

衰竭的发生发展中具有重要作用。半乳糖凝集素-3作为一种炎症因子，具有调节细胞生长、增殖与凋亡，介导细胞黏附与炎症反应等多种生物学功能。半乳糖凝集素-3属于凝集素家族成员的半乳糖苷结合蛋白，与多种细胞外基质具有高亲和力，如层黏连蛋白、纤维连接蛋白、腱糖蛋白等，并能够与巨噬细胞的表面受体(CD11b/CD18)、胶原受体结合^[4]。半乳糖凝集素-3可表达于多种组织与细胞类型，包括心肌组织，在正常心脏中处于低表达水平。Sharma等^[14]在心力衰竭大鼠的心脏中发现半乳糖凝集素-3的高表达，并且给予健康大鼠半乳糖凝集素-3能够诱导心肌成纤维细胞的增殖与胶原生成、出现左心室功能障碍，提示半乳糖凝集素-3不仅能够作为标志物反映心力衰竭的状态，其本身对心力衰竭的发生发展也具有促进作用。除了对心肌纤维化的促进作用，半乳糖凝集素-3还能够影响免疫细胞的黏附、增殖与凋亡，调节巨噬细胞、肥大细胞的功能，从而增强炎症反应^[4]。最新的研究^[15]显示，通过敲除半乳糖凝集素-3基因或使用其抑制剂N-乙酰基乳糖胺阻断，能够减轻主动脉缩窄术或血管紧张素II所诱导的心肌纤维化，从而改善心功能，遏制心力衰竭的进展。

在临床试验中也发现，在慢性心力衰竭患者血清中发现半乳糖凝集素-3的表达上调^[6]，并且半乳糖凝集素-3的表达水平还与反映心力衰竭严重程度的指标相关，包括纽约心功能分级、NT-proBNP水平、肌酐水平以及最大氧消耗量等^[12]，高水平的半乳糖凝集素-3可能提示慢性心力衰竭患者的不良预后^[7]。然而，Gullestad等^[13]认为在校正了NT-proBNP等其他影响慢性心力衰竭的危险因素后，半乳糖凝集素-3与慢性心力衰竭患者全因死亡率的关系明显减弱，不存在统计学意义。因此，半乳糖凝集素-3是否能够作为独立危险因素判断慢性心力衰竭预后的价值仍存在争议。本研究通过对入选的6篇文献进行Meta分析，以期半乳糖凝集素-3在慢性心力衰竭中的预后价值提供循证医学依据。研究结果显示，在未排除其他影响因素的情况下，半乳糖凝集素-3与慢性心力衰竭患者全因死亡率

具有显著的相关性,即使在排除了性别、NT-proBNP、rGFR 等因素后的多变量分析结果仍然显示半乳糖凝集素-3 与慢性心力衰竭患者全因死亡率相关,提示半乳糖凝集素-3 可作为判断慢性心力衰竭的预后独立危险因素。

本研究尚存在一定的局限性。纳入试验的质量分析结果显示,6项研究均为B级,文献质量一般,对结论的可靠性与真实性有一定影响。半乳糖凝集素-3 的检测方法均为ELISA法,但各文献对于半乳糖凝集素-3 的截断值不同,甚至截断策略也有所不同,分别使用四分位数、中位数以及三分位数进行截断,可能导致一定的偏倚。研究的异质性较大,可能与研究人群不同、心力衰竭状态不同以及半乳糖凝集素-3 的截断值不同有关。

综上,半乳糖凝集素-3 是判断慢性心力衰竭预后的重要指标,可作为慢性心力衰竭患者全因死亡率的独立危险因素,但由于纳入文献数较少,且存在各种局限性与偏倚的可能,仍需更大规模以及更为规范的临床试验加以证实,以为慢性心力衰竭患者的诊断、预后及早期干预提供有力依据。

参 考 文 献

- [1] Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet*, 2011, 378: 704-712.
- [2] Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 30-41.
- [3] Gonzalez A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 1833-1843.
- [4] Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, et al. The Emerging Role of Galectin-3 and ST2 in Heart Failure: Practical Considerations and Pitfalls Using Novel Biomarkers. *Curr Heart Fail Rep*, 2013, 10: 441-449.
- [5] Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106: 541-546.
- [6] Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17: 1005-1011.
- [7] Tang WH, Shrestha K, Shao Z, et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 385-390.
- [8] Lok DJ, Klip IT, Lok SI, et al. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2013, 112: 831-837.
- [9] Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99: 323-328.
- [10] 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. *Ann Med*, 2011, 43: 60-68.
- [11] Ueland T, Aukrust P, Broch K, et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol*, 2011, 150: 361-364.
- [12] Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 72-78.
- [13] Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Am Heart J*, 2012, 164: 878-883.
- [14] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 2004, 110: 3121-3128.
- [15] Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail*, 2013, 6: 107-117.

(收稿日期: 2013-11-18)

(本文编辑: 戚红丹)

周恒, 唐其柱, 代佳, 等. 血清半乳糖凝集素-3 水平与慢性心力衰竭患者预后关系的 Meta 分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (23): 10809-10813.