半乳糖凝集素3在糖尿病肾脏疾病中的研究进展

李　晶　张春秀　蒋红樱　白彝华　贺　婷　李　萌

摘　要　糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病常见的并发症之一,常进展至终末期肾病,目前对DKD的干预措施有限,是世界公共卫生难题之一。因此,寻找DKD发生、发展的生物学标志物及靶向治疗尤为重要。半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)是一种多功能蛋白,越来越多的证据支持Gal-3在DKD病理生理学中的作用,对Gal-3的研究可能为DKD的诊疗提供有用信息。本文将综述Gal-3在DKD中的研究进展,展望Gal-3对DKD的诊疗前景。

关键词　半乳糖凝集素3　糖尿病肾脏疾病　研究进展

中图分类号　R692.6　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.037

糖尿病发生率逐年上升,糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病常见的微血管并发症之一,常进展至终末期肾脏病,需依靠肾脏替代治疗,加重经济负担,严重影响患者生存及生活质量,故早期诊断DKD并及早干预尤为重要。但由于DKD复杂的病因及发病机制,目前对DKD的诊疗方式及效果有限。半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)是一种多功能蛋白,在心血管及肿瘤等领域的研究已广泛开展,认为是一种促炎及促纤维化因子,而炎症及纤维化是DKD主要病理表现之一;同时Gal-3是糖基化终产物的受体之一,糖尿病患者Gal-3表达升高,故对Gal-3的深入研究可能为DKD的预防及治疗提供新的思路及依据。

一、Gal-3的结构与功能

凝集素是一类能识别生物膜中复杂的碳水化合物结构的糖蛋白,一种凝集素能专一识别并结合某种糖基。人Gal-3由位于14号染色体的LGALS3基因编码,作为凝集素家族的一员,Gal-3因含有糖识别结合域(carbohydrate recognition domain, CRD),故对含有β-半乳糖苷残基的糖化合物具有高亲和力[1]。根据其分子结合形式,半乳糖凝集素分为3种类型,即原型、串联重复型和嵌合体型,Gal-3富含脯氨酸-甘氨酸-丙氨酸-酪氨酸的重复基序融合在CRD上,其结构不同于其他半乳糖凝集素,因此Gal-3是唯一的嵌合体型[2]。其独特的结构决定了生物学功能的多样性[3,4]:(1)促进细胞活化与趋化:Gal-3能诱导不同炎性细胞活化与趋化,进一步促进炎性细胞产生炎性细胞因子,参与调控炎性反应。(2)调节细胞黏附:Gal-3通过其羧基端与细胞外基质、细胞表面糖蛋白的β-半乳糖苷残基相结合,调节细胞与细胞间、细胞与基质间的黏附。(3)调控细胞生长与凋亡:Gal-3具有mRNA剪切活性,通过其特殊的CRD端调控细胞的生长与凋亡。(4)调节蛋白表达水平:Gal-3具有糖基化终末产物(advanced glycosylation endproducts, AGEs)受体功能,能与AGEs修饰的相关蛋白结合,调控体内相关蛋白质的表达水平。可见Gal-3在细胞黏附、活化、趋化、生长、凋亡等过程中均起调节作用。

二、Gal-3的表达

1. Gal-3在肾脏的表达:从胚胎时期肾脏形成至肾脏成熟均贯穿Gal-3的表达,有研究在中肾小管、后肾的输尿管芽以及成熟的肾前体中均检测到Gal-3[5]。成熟肾脏中,Gal-3生理状态下仅表达于远端肾小管顶端面,而病理条件下各种刺激可诱导肾小球及肾间质表达Gal-3[6]。Gal-3相对分子质量约35kDa,可经肾小球滤过。Gal-3对肾脏结构与功能的维持极其重要,动物实验表明,Gal-3基因敲除的正常小鼠发展为慢性肾脏病的风险降低[7]。而另一项研究发现,Gal-3基因敲除加速了小鼠DKD的发生,Gal-3基因敲除小鼠肾小球明显硬化,肾小球基膜明显增厚,系膜细胞和基质增多,较野生型DKD小鼠出现更严重的DKD肾脏病理表现以及出现更严重的蛋白尿[8]。可见Gal-3可以发挥相反的作用,其参与组织修复或促进肾脏损伤似乎取决于潜在的病因学,需要进一步的机制研究。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(81860145);昆明医科大学研究生创新基金资助项目(2021S220)

作者单位:650000　昆明医科大学第二附属医院

通信作者:蒋红樱,主任医师,硕士生导师,电子信箱:1627248965@qq.com

2. 糖代谢与 Gal－3 表达：葡萄糖与其他还原糖与血浆中的脂质、蛋白质、核酸发生非酶促反应，形成 AGEs，高糖环境下 AGEs 水平升高，而 AGEs 积累可增加并诱导 AGE 受体表达，Gal－3 作为 AGE 受体之一，高糖环境下 Gal－3 表达水平随 AGEs 升高而升高[9]。一项小鼠实验表明，Gal－3 的过度表达增强了 2 型糖尿病小鼠胰岛 β 细胞的凋亡和胰岛炎症[10]。另有研究表明，Gal－3 表达不足同样能增加糖尿病的发生风险，Gal－3 基因缺失导致前脂肪细胞的终末分化受损、脂肪组织成熟缺陷，直接影响葡萄糖稳态以及胰岛素敏感度，这意味着有缺陷的脂肪生成是胰岛素抵抗和糖尿病易感性的核心机制之一[11,12]。可见，糖尿病的发生与 Gal－3 的表达相互影响，糖代谢异常可导致 Gal－3 表达上调，同时 Gal－3 诱导胰岛素抵抗进一步加重糖代谢异常。

三、Gal－3 参与 DKD 的发生、发展

1. 机制研究

（1）Gal－3 参与巨噬细胞介导的炎性反应及肾间质纤维化：肾脏炎症及纤维化是 DKD 发展的重要环节之一，巨噬细胞（macrophage，MΦ）是介导炎性反应的主要细胞，MΦ 按细胞表面分子的不同分为 M1 和 M2 两个表型，M1 与 M2 型 MΦ 可在同一部位同时出现并相互转化，二者比例与 DKD 发展相关。M1 型通过经典途径活化，可分泌炎性细胞因子，主要在炎症早期发挥促炎作用；M2 型通过替代途径活化，分泌抗炎性细胞因子及多种生长因子[13,14]。正常肾脏组织常驻的 MΦ 含量少，发生糖尿病时：（1）在高糖及 AGEs 刺激以及 Gal－3 诱导下，单核细胞浸润迁移至肾组织，分化为 MΦ，主要为 M1 型，M1 型 MΦ 启动肾组织炎性反应，进一步活化 M2 型，以抑制炎症过度反应并修复损伤组织[15,16]。（2）Gal－3 随 AGEs 增加而增加，Gal－3 具有趋化特性，除诱导单核细胞趋化外，可募集并选择性活化 M2 型 MΦ，一方面促进抗炎性细胞因子的释放以减轻肾脏炎性反应[9]；另一方面 M2 型 MΦ 可合成并分泌包括转化生长因子 β（transforming growth factor－β，TGF－β）的多种生长因子，Gal－3 通过调控 TGF－β 激活肌成纤维细胞以及上皮细胞－间充质细胞转分化，促进肾纤维化[17～19]。（3）M2 型 MΦ 可进一步分泌 Gal－3，使 Gal－3 表达水平上调，形成 Gal－3 反馈环路[20]。可见，高糖条件下 Gal－3 可通过参与 MΦ 介导的炎症及肾间质纤维化反应而影响 DKD。

（2）Gal－3 调控高糖下肾小球系膜细胞的增殖：肾小球系膜病变是 DKD 最突出的病理改变之一，在病程早期就存在肾小球系膜细胞（mesangial cells，MCs）增殖。不同研究均表明，Gal－3 影响 MCs 的高增殖状态。一项用实时定量 PCR 检测 Gal－3 在正常小鼠、DKD 小鼠肾脏组织以及高低糖条件下 MCs 中的表达研究结果显示，Gal－3 在 DKD 小鼠肾脏组织中表达较正常小鼠显著升高，且高糖条件下 MCs 中Gal－3 的表达明显高于低糖条件[21]；Gal－3 过表达后，MCs 增殖能力明显提高，且磷酸化丝裂原细胞外激酶（mitogen extracellular kinase，Mek）表达上调，而 MCs 增殖能力和磷酸化 Mek 表达在小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）沉默 Gal－3 后明显下调。可见 Gal－3 可能通过调控 Mek 磷酸化影响 MCs 的增殖。近年来，长链非编码 RNA（long non－coding RNA，lncRNA）成为研究热点，越来越多的证据表明，lncRNA 参与了 DKD 的病理生理过程[22,23]。而 Pan 等[24]的研究进一步证实，Gal－3 可通过直接与分布在 MCs 胞质的核糖核酸酶 P RNA 组分 H1（ribonuclease P RNA component H1，lncRNA Rpph1）相互作用而激活胞外信号调节激酶（extracellular regulated protein kinases，Mek/Erk）信号途径，促进糖尿病鼠肾脏 MCs 增殖和促炎性细胞因子肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor α，TNF－α）和单核细胞趋化蛋白－1（monocyte chemotactic protein 1，MCP－1）表达。lncRNA Rpph1 对 Mek/Erk 信号通路激活的影响可以通过下调Gal－3得到挽救，Mek 特异性抑制剂 U0126 可阻断 Gal－3 或 lncRNA Rpph1 对 MCs 增殖的影响。Gal－3 与 lncRNA 的调控可能为肾脏 MCs 的增殖及 DKD 的诊疗提供新的思路。

2. 临床研究：目前 Gal－3 在临床中的研究主要集中于心血管疾病以及肿瘤学方面，在糖尿病特别是 DKD 中的研究相对较少。但目前少量的临床研究显示，血清 Gal－3 与 DKD 的发生及进展相关，在 DKD 早期诊断及预后预测方面具有一定价值[25～27]。一项前瞻性研究纳入 1320 例基线肾小球滤过率≥30ml/（min·1.73 m^2）的 2 型糖尿病患者，以非糖尿病者为对照组，检测血清 Gal－3 并进行随访，在随访期间血清肌酐翻倍和（或）开始肾脏替代治疗、基线检查时正常或微量白蛋白尿患者进展为大量白蛋白尿为转归结局。结果显示，2 型糖尿病患者血清 Gal－3 水平显著高于非糖尿病对照组。在整个糖尿病队列中，平均随访 9 年后，Gal－3 与血清肌酐加倍（HR＝1.19，95% CI：1.14～1.24，$P<0.001$）和偶发大量白

蛋白尿(HR = 1.20, 95% CI: 1.12 ~ 1.30, $P < 0.001$)独立相关,Gal - 3 水平在最高四分位的个体有 4 倍的肾功能丧失风险和 3 倍的大蛋白尿发生风险[26]。另一项前瞻性研究纳入正常白蛋白尿、微量白蛋白尿和大量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者各 100 例,结果显示,大量白蛋白尿患者的 Gal - 3 平均水平显著高于微量白蛋白尿患者,微量白蛋白尿患者的 Gal - 3 平均水平显著高于正常白蛋白尿患者,且 Gal - 3 是 2 型糖尿病患者进展为微量白蛋白尿、大量白蛋白尿、透析和死亡的重要预测因子[27]。Gal - 3 的全身水平是否反映了 Gal - 3 在肾脏中的表达仍有待确定,因为 Gal - 3 可能来源于其他器官和组织,如心脏和脂肪组织,同时部分 Gal - 3 也会被肝脏和肾脏清除。Kikuchi 等[28]研究证明,在 DKD 患者的肾活检标本中,在肾小球中发现 Gal - 3 阳性细胞,并且 Gal - 3 阳性细胞与肾小管中巨噬细胞总数的比例也显著增加。综上所述,Gal - 3 与肾功能进展、白蛋白尿水平、肾脏替代治疗、死亡风险呈正相关趋势,可见 Gal - 3 在 DKD 疾病进展评估与预测方面具有一定价值。虽然上述动物实验表明 Gal - 3 在糖尿病肾脏病变中表现出双重效应,Gal - 3 可起肾脏保护作用,但目前临床研究均未提示 Gal - 3 在 DKD 中的保护作用,期待有多中心、前瞻性、大样本量的临床研究进一步探讨。

综上所述,Gal - 3 作为一种多功能蛋白,通过多种途径作用于肾脏不同细胞,在 DKD 的发生、发展中发挥重要的病理生理作用。Gal - 3 有望作为生物学标志物纳入临床常规检测,并有望作为靶点为 DKD 的诊疗提供新思路。目前 DKD 的诊断除了肾脏活检,主要依靠尿微量白蛋白以及血肌酐的检测,但尿微量白蛋白以及血肌酐的升高往往具有诊断滞后性。目前 Gal - 3 在 DKD 诊断方面研究较少,Gal - 3 在早期诊断上是否更具有敏感度和特异性,以尽早实施干预,尚需动物实验及临床研究予以进一步探讨。

参考文献

1 Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, *et al*. Galectin - 3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 379

2 Nio - Kobayashi J. Tissue - and cell - specific localization of galectins, β - galactose - binding animal lectins, and their potential functions in health and disease[J]. Anatomi Sci Int, 2017, 92(1): 25 - 36

3 Arciniegas E, Carrillo LM, Rojas H, *et al*. Galectin - 1 and galectin - 3 and their potential binding partners in the dermal thickening of keloid tissues[J]. Ame J DermAtopathol, 2019, 41(3): 193 - 204

4 Krześlak A, Lipińska A. Galectin - 3 as a multifunctional protein [J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2004, 9(2): 305 - 328

5 Winyard PJ, Bao Q, Hughes RC, *et al*. Epithelial galectin - 3 during human nephrogenesis and childhood cystic diseases[J]. J Amer Society Nephrol: JASN, 1997, 8(11): 1647 - 1657

6 Yilmaz H, Inan O, Darcin T, *et al*. Serum galectin - 3 levels were associated with proteinuria in patients with Familial Mediterranean Fever[J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2015, 19(3): 436 - 442

7 Bichara M, Attmane - Elakeb A, Brown D, *et al*. Exploring the role of galectin 3 in kidney function: a genetic approach[J]. Glycobiol, 2006, 16(1): 36 - 45

8 Iacobini C, Menini S, Oddi G, *et al*. Galectin - 3/AGE - receptor 3 knockout mice show accelerated AGE - induced glomerular injury: evidence for a protective role of galectin - 3 as an AGE receptor[J]. FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2004, 18(14): 1773 - 1775

9 Liman A, Shah R, Passero V, *et al*. The effect of radium - 223 therapy in agent orange - related prostate carcinoma[J]. Federal Practitioner: for the Health Care Professionals of the VA, DoD, and PHS, 2020, 37(12): 570 - 574

10 Petrovic I, Pejnovic N, Ljujic B, *et al*. Overexpression of galectin 3 in pancreatic β cells amplifies β - cell apoptosis and islet inflammation in type - 2 diabetes in mice[J]. Fron Endocrinol, 2020, 11: 30

11 Blasetti Fantauzzi C, Iacobini C, Menini S, *et al*. Galectin - 3 gene deletion results in defective adipose tissue maturation and impaired insulin sensitivity and glucose homeostasis[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 20070

12 Menini S, Iacobini C, Blasetti Fantauzzi C, *et al*. Role of Galectin - 3 in obesity and impaired glucose homeostasis[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 9618092

13 Wen Y, Yan HR, Wang B, *et al*. Macrophage heterogeneity in kidney injury and fibrosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 681748

14 Liu H, Su P, Jin Z, *et al*. A sea - urchin - structured $NiCo_2O_4$ decorated Mn(0.05)Cd(0.95)S p - n heterojunction for enhanced photocatalytic hydrogen evolution[J]. Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003), 2020, 49(38): 13393 - 13405

15 Yang Y, Huynh N, Dumesny C, *et al*. Cannabinoids inhibited pancreatic cancer via P - 21 activated kinase 1 mediated pathway[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8035

16 Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs [J]. Frontiers in Veterinary Science, 2018, 5: 165

17 Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, *et al*. Regulation of transforming growth factor - β1 - driven lung fibrosis by galectin - 3 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(5): 537 - 546

18 Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, *et al*. Galectin - 3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis[J]. Am J Pathol, 2008, 172(2): 288 - 298

(下转第 172 页)

lyzed seawater pearl tablet (HSPT) on Th1/Th2 functionality in a mice model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 5931652

12 Tan DBA, Teo TH, Setiawan AM, *et al*. Impaired Th1 responses in patients with acute exacerbations of COPD are improved with PD-1 blockade[J]. Clin Immunol, 2018, 188: 64-66

13 Forsslund H, Yang M, Mikko M, *et al*. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 12: 35-48

14 Jiang M, Liu H, Li Z, *et al*. ILC2s Induce adaptive Th2-Type immunity in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 3140183

15 Chen J, Li X, Huang C, *et al*. Change of serum inflammatory cytokines levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia and lung cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820951807. doi: 101177/1533033820951807

16 黄茉莉, 梅晓冬, 王卫阳. 慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 5973-5976

17 Wang G, Lin A, Han Q, *et al* IFN-γ protects from apoptotic neutrophil-mediated tissue injury during acute Listeria monocytogenes infection[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(9): 1470-1480

18 Li MH, Marty-Santos LM, van Ginkel PR, *et al*. The lung elastin matrix undergoes rapid degradation upon adult loss of hox5 function [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 767454

19 周盈, 曹磊, 平芬. 慢性阻塞性肺疾病相关炎性细胞因子的研究进展[J]. 临床荟萃, 2020, 35(3): 273-276

20 Singh S, Verma SK, Kumar S, *et al*. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers[J]. Immunol Lett, 2018, 196: 1-10

21 Zhang M, Lu Y, Liu L, *et al*. Role and mechanism of miR-181a-5p in mice with chronic obstructive pulmonary disease by regulating HMGB1 and the NF-κB pathway[J]. Cells Tissues Organs, 2022, 10. 1159/000522155

22 Uzeloto JS, de Toledo-Arruda AC, Silva BSA, *et al*. Systemic cytokine profiles of $CD4^+$ T lymphocytes correlate with clinical features and functional status in stable COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 2931-2940

23 Tsao CC, Tsao PN, Chen YG, *et al*. Repeated activation of lung invariant NKT cells results in chronic obstructive pulmonary disease-like symptoms[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147710

24 Wei B, Li CS. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res, 2018, 46(9): 3890-3902

25 Prudente R, Ferrari R, Mesquita C, *et al*. Nine-year follow-up of interleukin 6 in chronic obstructive pulmonary disease - complementary results from previous studies[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 3019-3026

26 Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(13): 1541-1558

27 Huang H, Huang X, Zeng K, *et al*. Interleukin-6 is a strong predictor of the frequency of COPD exacerbation within 1 year[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2945-2951

28 Ogawa Y, Duru EA, Ameredes BT. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation[J]. Curr Mol Med, 2008, 8(5): 437-445

29 Jiang S, Shan F, Zhang Y, *et al*. Increased serum IL-17 and decreased serum IL-10 and IL-35 levels correlate with the progression of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 2483-2494

(收稿日期: 2022-02-25)
(修回日期: 2022-02-28)

(上接第 168 页)

19 Ferrer MF, Scharrig E, Charo N, *et al*. Macrophages and galectin 3 control bacterial burden in acute and subacute murine leptospirosis that determines chronic kidney fibrosis[J]. Front Cell Infect Mi, 2018, 8: 384

20 Simovic MB, Nikolic A, Gazdic M, *et al*. Galectin-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL-1β in macrophages[J]. J Crohn's & Colitis, 2016, 10(5): 593-606

21 林子越,张攀扬,崇馨煜,等. 半乳糖凝集素 3 调控高糖下肾小球系膜细胞增殖的研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(19): 1913-1919

22 Duan YR, Chen BP, Chen F, *et al*. LncRNA lnc-ISG20 promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by inducing AKT phosphorylation through miR-486-5p/NFAT5[J]. JCMM, 2021, 25(11): 4922-4937

23 Pan Z, Yang R, Zhang AZ. MSR2N: multi-stage rotational region based network for arbitrary-oriented ship detection in SAR images [J]. Sensors, 2020, 20(8):2340

24 Zhang P, Sun Y, Peng R, *et al*. Long non-coding RNA Rpph1 promotes inflammation and proliferation of mesangial cells in diabetic nephropathy via an interaction with Gal-3[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(7): 526

25 Hussain S, Habib A, Hussain MS, *et al*. Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease[J]. Diabetes Res Clin Prast, 2020, 161: 108082

26 Tan K, Cheung CL, Lee A, *et al*. Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2018, 61(5): 1212-1219

27 Hodeib H, Hagras MM, Abdelhai D, *et al*. Galectin-3 as a prognostic biomarker for diabetic nephropathy[J]. Diabet Metab Synd Ob: Targets and Therapy, 2019, 12: 325-331

28 Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N, *et al*. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2004, 19(3): 602-607

(收稿日期:2021-12-06)
(修回日期:2022-01-01)