

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.027>

半乳糖凝集素-3在慢性肾脏病中的研究进展

赵爽 综述 郝丽荣 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一个日益严重的健康问题,其特征是肾功能的进行性和不可逆性丧失。随着肾功能下降,CKD患者最终会出现严重的电解质代谢紊乱、全身各系统疾病,甚至危及生命。近年来,半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)作为一种 β -半乳糖苷结合蛋白备受关注。研究发现Gal-3参与调节免疫系统、炎症反应和组织纤维化等病理生理过程,其在糖尿病肾病、高血压肾病和慢性肾小球肾炎等CKD中的研究价值尤为突出,甚至有学者认为Gal-3可能成为判断CKD预后的生物学标志物以及潜在的新治疗靶点。

[关键词] 半乳糖凝集素-3;慢性肾脏病;炎症反应;组织纤维化

Research progress of galectin-3 in chronic kidney disease

ZHAO Shuang, HAO Lirong

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Chronic kidney disease (CKD) is an increasingly serious health problem, which is characterized by progressive and irreversible loss of renal function. With the decline of renal function, CKD patients will eventually develop into serious electrolyte metabolism disorder, systemic diseases, which can be life-threatening. In recent years, as a chimeric type of β -galactoside binding protein, galectin-3 (Gal-3) has attracted much attention. It has been found that Gal-3 is involved in the regulation of immune system, inflammatory response, tissue fibrosis and other physiological and pathological processes, and Gal-3 becomes particularly valuable in the study of CKD, such as diabetic nephropathy, hypertensive nephropathy and chronic glomerulonephritis. Even some scholars think that Gal-3 may become a biological marker for judging the prognosis of CKD and a potential new therapeutic target.

Keywords galectin-3; chronic kidney disease; inflammatory response; tissue fibrosis

在全球范围内,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)影响了10%~15%的成年人^[1]。在发达国家,糖尿病(diabetes mellitus, DM)和高血压(hypertension, HTN)是造成CKD的主要病因。而在我国,原发性肾小球肾炎(primary glomerulo-

nephritis, PGN)仍为引起CKD的主要病因,DM和HTN虽位于PGN之后,但目前有明显的增高趋势^[2]。CKD可导致肾功能下降,终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)是其共同结局。且CKD引起的机体内分泌和酸碱平衡失调,能够增加其

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-15

通信作者 (Corresponding author): 郝丽荣, Email: hao_lirong@163.com

他重要器官疾病的发生率,使死亡风险升高。近年来,有证据^[3]表明半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)在肾脏的生理病理过程中起重要作用,其结构和功能非常复杂,且与CKD密切相关。Vanstherem等^[4]研究证实:Gal-3在正常组织的肾小管细胞稳态中起积极作用,可能参与调控炎症反应、促进伤口愈合以及组织纤维化和调节肾素-血管紧张素-醛固酮轴等重要过程。本文综述Gal-3在CKD中的研究进展,阐述Gal-3在CKD中的功能和作用,以期为未来的临床或研究工作提供参考。

1 Gal-3 的特点和功能

半乳糖凝集素(galectins, Gal)是一种碳水化合物识别结构域(carbohydrate-recognition domain, CRD)的进化保守的 β -半乳糖苷结合蛋白,有约135个氨基酸。在哺乳动物中Galectin家族由15种蛋白质组成,根据其结构可分为3类(原型型、嵌合型和串联重复型)。其中, Gal-3是嵌合Gal的唯一成员,由单个CRD组成^[5]。Gal-3在细胞外和细胞内均具有多种独特功能^[6]。Gal-3主要通过独立的信号肽以及内质网-高尔基复合体的方式从细胞内分泌到细胞外,从而发挥不同的作用,如调节细胞黏附、参与免疫应答、细胞活化与趋化等,进而参与炎症反应和组织纤维化的病理过程^[7]。在成人中,尽管Gal-3主要位于细胞质中,但在细胞核、细胞表面和细胞外环境中也可以检测到,这表明Gal-3的表达普遍存在,且具有多功能性^[8]。Gal-3有以下3个方面的功能:1)在生长发育过程中,一些上皮细胞以及成年组织中都存在Gal-3表达, Gal-3通过调节细胞间黏附和细胞基质黏附来促进细胞迁移;2)在急性炎症过程中,激活的巨噬细胞分泌Gal-3可促进中性粒细胞的活化和黏附、诱导巨噬细胞和肥大细胞释放炎症介质和炎症因子,进而扩大炎症反应。在慢性炎症反应中, Gal-3促进巨噬细胞及纤维细胞的活化,导致组织纤维化和瘢痕形成,从而引起器官纤维化和功能障碍^[9];3)除参与慢性炎症促进组织纤维化外, Gal-3还可促进上皮细胞向间充质细胞的转化,进一步参与组织纤维化的病理改变。由此可见, Gal-3在人体内的生长发育过程以及生理病理过程中均存在不可忽视的重要价值和意义。

2 Gal-3 在 CKD 中的作用

在正常情况下, Gal-3在肾小球/系膜水平上仅弱或完全不表达。然而,在人类和动物模型的一些病理条件下, Gal-3在肾小球/系膜水平上均呈高表达,且Gal-3在不同病因导致的CKD中可能发挥不同的作用^[10]。

2.1 Gal-3 在 PGN 的作用

PGN具有多种不同的病理类型。已有肾小球肾炎(glomerulo-nephritis, GN)模型^[11]评估了Gal,发现在不同形式的GN中Gal在肾脏中的表达均明显增加,包括IgA肾病。研究人员^[11]发现:由于在B细胞分化过程中, Gal-3导致小鼠血清中IgA表达和分泌增强,因此Gal-3可能在IgA肾病的发病机制中起重要作用。与膜性肾病和微小病变型肾病综合征相比,在IgA肾病、DN和新月体GN期间,人肾小球中Gal-3、CD68及HLA-DR的表达水平更高。且新月体GN模型的特征是IgA和补体在肾小球中沉积,通过CD8⁺T细胞和巨噬细胞(macrophage, M Φ)进入肾毛细血管。推测Gal-3可能通过交联糖蛋白降低内皮细胞或M Φ 的肾小球黏附性,进而调节炎症反应^[12]。值得注意的是, Gal在B细胞稳态和抗体产生中的作用相一致, Gal-3可能不仅只在IgA介导的GN中表现出与全身免疫作用有关,还可能会影响抗体IgG的产生或补体C3的沉积^[13]。有学者^[14]通过免疫组织化学实验发现:在重生的肾小球膜细胞中可检测到Gal-3,然而体外培养的系膜细胞并不合成Gal-3,却可吞噬其表面的外源性Gal-3,均提示Gal-3在肾小球膜细胞增殖中的重要作用。因此, Gal-3通过不同于其他Gal的机制,对免疫介导的GN显示出潜在的治疗效果。Li等^[15]研究发现:柑橘果胶(modified citrus pectin, MCP)是一种与Gal-3碳水化合物识别域有亲缘关系的果胶衍生物,可能通过与Gal-3碳水化合物结合而抑制Gal-3的相关功能,即降低Gal-3的表达,然后通过调节关键细胞因子(即TGF- β 、IL-1和PDGF)的分泌,从而减少肾细胞凋亡和组织纤维化,进而减少长期肾损伤、减轻肾纤维化和维持肾功能,达到治疗慢性肾小球肾炎的目的。

2.2 Gal-3 在继发性肾小球肾炎的作用

2.2.1 Gal-3 在狼疮肾小球肾炎的作用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)本质上是一种自身抗体和免疫复合物

疾病, 在SLE的严重表现中, 狼疮GN(lupus glomerulonephritis, LN)最为常见(50%~60%)。LN是由肾小球免疫复合物蓄积引起的。虽然Gal在SLE中的精确调控机制仍未明确, 但临床和实验证据^[16]表明Gal在SLE和LN发病机制中发挥了作用。在LN患者的肾活检中, 有学者^[9]发现Gal-3上调, 表明Gal-3在LN中可能发挥潜在的作用。此外, 有研究^[17]表明: 肾脏中Gal-3的表达水平与LN活性和抗dsDNA抗体水平直接相关, 与C3/C4血清水平间接相关。在LN中, Gal-3在肾小球细胞表达显著升高。肾小球巨噬细胞表达是Gal-3的细胞之一, 肾小球细胞中Gal-3表达与组织活性指标之间的良好相关性表明: 表达的Gal-3可能通过促进巨噬细胞的吞噬能力或激活免疫系统阻止炎症细胞的凋亡, 从而参与LN的病理过程。此外, 肾小球系膜细胞中Gal-3表达的增强可能通过阻止细胞凋亡来促进肾小球膜细胞的增生^[17]。因此, Gal-3的上调可能与LN的急性炎症有关。

2.2.2 Gal-3在糖尿病肾病的作用

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是发达国家CKD的主要病因之一, 其在国内的发病率迅速上升。DN患者通常伴有心血管疾病和神经系统疾病, 是发展为ESRD和死亡的高危人群。DN是一种以肾小球血管损害为主的病变, 其发生机制主要包括糖代谢异常、脂质代谢紊乱、炎症、血管内皮损伤等。DN发生的主要病理改变为肾小球基底膜增厚、肾小球细胞肥大和足细胞丢失, 最后导致蛋白尿。前期研究^[18]发现: 与正常人相比, Gal-3在2型DM患者血清中呈现高表达, 且与C-反应蛋白的浓度变化呈正相关, 同时与糖化血红蛋白呈负相关。同时Zhang等^[19]构建了Gal-3基因敲除后的DM动物模型, 得出了相同的结论。因此学者们^[20]认为Gal-3可能直接或间接参与DN的发病机制。Iacoviello等^[21]发现Gal-3的表达在DN中较正常人多, 且与蛋白尿呈正相关, 与肾功能呈负相关。此外, Baba等^[22]通过构建Gal-3基因敲除后DN小鼠模型, 发现与Gal-3基因敲除的DN小鼠相比, 野生型DN小鼠表现出系膜增生和更明显的蛋白尿, 且肾皮质系膜外基质的层黏蛋白、胶原IV和纤维素的表达更明显。这些都为Gal-3参与DN的发生发展提供了理论依据。研究^[23]指出: 在DN的炎症反应中, 由MΦ分泌的Gal-3可能并不参与早期炎症反应(趋化白细胞浸润和激活TGF-β途径), 但它可能参与MΦ与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)或其他细胞相互作用的调节, 因为它可直接

或间接激活肾成纤维细胞, 从而促进肾纤维化表型。Gal-3不仅可以干扰白细胞募集, 还可以通过在多种情况下调节胶原网络来促进组织重塑^[15,24]。因此Gal-3在肾小球硬化、肾小管萎缩和间质纤维化中发挥重要作用。在DN小鼠模型^[25]中, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可通过下调Gal-3来改善DN, 达到一定的治疗效果, 也为上述结论提供了强有力的理论依据。

2.2.3 Gal-3在高血压性肾病的作用

HTN患者的病程通常持续≥5年后会损害多种重要脏器的结构和功能, 肾脏是其主要累及器官之一。当肾脏的结构和功能因HTN而严重受损时, 可称为高血压肾病(hypertensive nephropathy, HN)。HN患者从早期的血管内膜玻璃样变性, 到中期的淋巴细胞和单核细胞浸润, 最终可发展为肾小球硬化和肾间质纤维化。一项构建体内动物模型的研究^[26]表明: 在HN肾损伤期间, Gal-3的表达显著上调, 表明HN患者从早期的炎症反应发展为肾纤维化的过程可能需要Gal-3的参与。Vanstherem等^[4]通过构建HN的小鼠模型, 在慢性改变的肾小管中, 检测到Gal-3持续存在, 这也表明Gal-3可能还参与了残余的间质纤维化的过程。然而, 有学者^[15]研究发现Gal-3具有抗纤维化的作用, 他们通过构建Gal-3缺陷小鼠, 与野生型小鼠相比, 发现在Gal-3缺乏时, 单侧输尿管梗阻的小鼠表现出更严重的肾脏损害和纤维化; 进一步研究发现, 与野生型小鼠相比, Gal-3缺陷小鼠的细胞外基质中肌成纤维细胞明显减少, 因此推测Gal-3的抗纤维化作用可能是由于细胞外基质中肌成纤维细胞减少。既往研究^[27]指出: 肌成纤维细胞可通过上皮-间充质转化募集多种细胞因子, 并通过细胞因子增强损伤部位的炎症反应。

3 结语

Gal-3在不同的肾脏炎症中可表现出不同甚至相反的作用。Gal-3在PGN及LN中的研究较少, 但在DN及HN中相关研究较多。在PGN中, Gal-3对免疫介导的GN显示出潜在的治疗效果, MCP可抑制Gal-3的功能, 从而减轻肾纤维化、肾损伤和维持肾功能。在LN中, Gal-3可能与LN的急性炎症相关。Gal-3可能直接或间接参与DN的发病, 且与蛋白尿呈正相关、与肾功能呈负相关。在HN肾损伤期间, Gal-3参与HN患者早期的炎症反应发展为肾

纤维化的过程, 表明Gal-3既具有促进肾间质纤维化的作用, 又具有抗纤维化作用, 但这仍需进一步研究。

Gal-3可能参与多种CKD的病理生理过程, 包括自身免疫、慢性炎症疾病、代谢紊乱和组织纤维化等。Gal-3的消除可起减轻慢性炎症反应, 促进伤口愈合, 减缓组织纤维化等肾脏保护的作用, 表明靶向Gal-3或Gal-3配体的临床效用是一种新的潜在的治疗方法, 尤其是针对肾纤维化的一种独立于其病因的治疗方法。未来仍需进一步研究Gal-3在慢性肾疾病中的作用, 为Gal-3成为判断预后的生物标志物及可行的治疗靶点提供理论依据。

参考文献

1. Yapa HE, Purtell L, Chambers S, et al. The relationship between chronic kidney disease, symptoms and health-related quality of life: a systematic review[J]. *J Ren Care*, 2020, 46(2): 74-84.
2. Kara H, Ozer A, Arpacı H, et al. Effect of alprostadil on erythrocyte deformability in ischemia reperfusion injury[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2015, 1116(8): 509-511.
3. De Leo TC, Nascimento Dos Santos S, Del Cistia Andrade C, et al. Engineering of galectin-3 for glycan-binding optical imaging[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 674-680.
4. Vanstherthem D, Cludts S, Nonclercq D, et al. Immunohistochemical localization of galectins-1 and -3 and monitoring of tissue galectin-binding sites during tubular regeneration after renal ischemia reperfusion in the rat[J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(11): 1417-1429.
5. Ogungbenro K, Wagner JB, Abdel-Rahman S, et al. A population pharmacokinetic model for simvastatin and its metabolites in children and adolescents[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(9): 1227-1235.
6. Thomas L, Pasquini LA. Galectin-3-mediated glial crosstalk drives oligodendrocyte differentiation and (re)myelination[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 297.
7. 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]. *Am J Dermatopathol*, 2019, 41(3): 193-204.
8. Romero A, Gabius HJ. Galectin-3: is this member of a large family of multifunctional lectins (already) a therapeutic target?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23: 819-828.
9. Lemos FS, Pereira JX, Carvalho VF, et al. Galectin-3 orchestrates the histology of mesentery and protects liver during lupus-like syndrome induced by pristane[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 14620.
10. Peng W, Wang HY, Miyahara Y, et al. Tumor-associated galectin-3 modulates the function of tumor-reactive T cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 7228-7236.
11. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, et al. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240: 1019-1028.
12. Tsuchiyama Y, Wada J, Zhang H, et al. Efficacy of galectins in the amelioration of nephrotoxic serum nephritis in Wistar Kyoto rats[J]. *Kidney Int*, 2000, 58: 1941-1952.
13. Zhang R, Sun T, Song L, et al. Increased levels of serum galectin-3 in patients with primary Sjögren's syndrome: associated with interstitial lung disease[J]. *Cytokine*, 2014, 69: 289-293.
14. Sasaki S, Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1.1 antibodies[J]. *J Pathol*, 1999, 187: 481-489.
15. Li HY, Yang S, Li JC, et al. Galectin 3 inhibition attenuates renal injury progression in cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181803.
16. Zhao CN, Mao YM, Liu LN, et al. Plasma galectin-3 levels do not differ in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22: 1820-1824.
17. Kang EH, Moon KC, Lee EY, et al. Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis[J]. *Lupus*, 2009, 18: 22-28.
18. Gunes AE, Eren MA, Koyuncu I, et al. Investigation of galectin-3 levels in diabetic foot ulcers[J]. *J Wound Care*, 2018, 27: 843-848.
19. 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 Dis*, 2019, 10: 526.
20. Pepe D, Elliott CG, Forbes TL, et al. Detection of galectin-3 and localization of advanced glycation end products (AGE) in human chronic skin wounds[J]. *Histol Histopathol*, 2014, 29: 251-258.
21. Iacoviello M, Aspromonte N, Leone M, et al. Galectin-3 serum levels are independently associated with microalbuminuria in chronic heart failure outpatients[J]. *Res Cardiovasc Med*, 2016, 5: e28952.
22. Baba M, Wada J, Eguchi J, et al. Galectin-9 inhibits glomerular hypertrophy in db/db diabetic mice via cell-cycle-dependent mechanisms[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 3222-3234.
23. McCullough P, de Boer RA, Edelmann F, et al. Utilization of galectin-3 in case management across the spectrum of heart failure[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2014, 15: 197-207.
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]. *Front Physiol*, 2019, 10: 267.
25. Hanai K, Babazono T. CREDENCE: A silver lining in the dark cloud of

- diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(3): 527-529.
26. Martinez-Martinez E, Ibarrola J, Calvier L, et al. Galectin-3 blockade reduces renal fibrosis in two normotensive experimental models of renal damage[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166272.
27. Okamura DM, Pasichnyk K, Lopez-Guisa JM, 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-F253.

本文引用: 赵爽, 郝丽荣. 半乳糖凝集素-3在慢性肾脏病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(2): 427-431. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.027

Cite this article as: ZHAO Shuang, HAO Lirong. Research progress of galectin-3 in chronic kidney disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(2): 427-431. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.027