·综述与讲座·

半乳糖凝集素-3在相关疾病中的研究进展

丁 婧， 陈 晖

（首都医科大学附属北京友谊医院心血管内科，北京 100050）

［摘要］ 半乳糖凝集素-3是半乳糖凝集素家族中的重要一员，其在许多病理生理过程中发挥作用，例如炎症反应、纤维化、细胞增殖及凋亡、血管生成、免疫反应等。越来越多的证据表明半乳糖凝集素-3参与了多种疾病的发生发展，本文就其在相关疾病中的研究进展作一综述，以期为临床治疗提供依据。

［关键词］ 半乳糖凝集素-3；心血管疾病；呼吸系统疾病；慢性肾脏疾病；肿瘤

［中图分类号］ R392 ［文献标识码］ A DOI：10.12019/j.issn.1671-5144.2019.02.013

Research Progress of Galectin-3 in Related Diseases

DING Jing，CHEN Hui

（*Department of Cardiology，Beijing Friendship Hospital，Capital Medical University，Beijing 100050，China*）

Abstract：As an important member in galectin family，galectin-3 plays a role in many pathophysiological processes，such as：Inflammatory response，fibrosis，cell proliferation and apoptosis，angiogenesis，immune response. There is increasing evidence that galectin-3 is involved in the development of a variety of diseases. This article reviews the research progress of galectin-3 in related diseases，in order to provide basis for clinical treatment.

Key words：galectin-3；cardiovascular disease；respiratory disease；chronic kidney disease；tumors

1 半乳糖凝集素家族及半乳糖凝集素-3

半乳糖凝集素（galectin，Gal）是动物凝集素超级家族中的一类，广泛分布于各种动物体内。自从1976年首次被分离出来，迄今为止已发现的Gal共有15种，根据发现时间的早晚分别命名为Gal-1至Gal-15，依据分子结构的不同大致可分为三类：（1）原型Gal（包括Gal-1、Gal-2、Gal-5、Gal-7、Gal-10、Gal-11、Gal-13、Gal-14和Gal-15）：含有单一的糖识别结构域（carbohydrate recognition domain，CRD）；（2）嵌合型Gal（Gal-3）：一个CRD与一个胶原蛋白重复结构域融合而成；（3）串联重复型Gal（Gal-4、Gal-6、Gal-8、Gal-9和Gal-12）：两个CRD串联融合而成。虽然结构有所差别，它们具有共同的特征：拥有类似的由135个氨基酸构成的CRD以及对β-半乳糖苷的亲和性[1-2]。

作为嵌合型Gal的唯一成员，Gal-3由人类14号染色体上的LGALS3基因编码合成，在多种细胞（例如内皮细胞、表皮细胞、巨噬细胞）及组织（如心脏、肝脏、肾脏、卵巢等）中均有表达，其主要由两部分组成：不典型的氨基末端以及羧基末端的CRD。Gal-3的氨基末端由110~130个氨基酸组成，这一相对易变的结构富含脯氨酸-甘氨酸-丙氨酸-酪氨酸的重复序列，其后还有独特的短末端。尽管不含有碳水化合物结合活性，氨基末端对于Gal-3完整的生物学活性不可或缺，其可以通过第102位的酪氨酸残基及相邻残余物与CRD一起参与同寡糖的结合，它还参与多聚体的形成并且在凝集素与固定化配体集群的结合过程中表现出正协同性。此外，它与Gal-3分泌至细胞外密切相

［作者简介］ 丁婧（1993-），女，河南商丘人，硕士研究生，从事冠心病、心力衰竭方面的研究。

［通讯作者］ 陈晖，Tel：010-63138706；E-mail：chenhui72@medmail.com.cn

关，而其第6位丝氨酸残基如果发生突变则会影响Gal-3的抗凋亡作用[3]。羧基末端的CRD与Gal-3的大多数功能相关，它是由130个氨基酸残基组成的球形结构，能特异性识别并结合β-半乳糖残基，使得Gal-3可与细胞内外各种配体结合，并且，与完整的Gal-3相比，CRD表现出对晚期糖基化终产物更强的亲合力。Gal-3在细胞内可来回穿梭于胞核及胞质之间，从而参与诸如细胞增殖、分化、凋亡、RNA剪接等一系列细胞进程，其中它的抗凋亡作用主要与包含在CRD内的保守基序天冬酰胺-色氨酸-甘氨酸-精氨酸（NWGR）结构相关，该基序也存在于Bcl-2家族成员的BH1结构域。Gal-3主要通过不依赖信号肽以及内质网-高尔基复合体的方式从细胞内分泌到细胞外，从而发挥例如调节细胞粘附、细胞活化与趋化、参与免疫应答等作用[4]。

2 Gal-3在不同疾病中的作用

2.1 心血管疾病

2.1.1 冠心病 作为一种慢性炎性病理过程，动脉粥样硬化是多种心血管疾病尤其是冠心病（coronary heart disease，CHD）的基础。作为一种强大的促炎症信号因子，Gal-3可广泛表达于多种炎症细胞，其在炎症细胞的激活、转运、细胞因子的释放等过程中均可发挥作用。越来越多的研究表明Gal-3参与了动脉粥样硬化的发生发展，从而在CHD中发挥作用。Lee等[5]对大鼠动脉粥样硬化病变组织研究发现，粥样硬化病变组织的Gal-3表达水平增加，并且随着动脉斑块病变程度的增加Gal-3表达水平升高。Oyenuga等[6]通过对5 061名符合入选条件的受试人员检测血浆Gal-3浓度并行颈动脉超声检查得出：高水平的Gal-3预示着平均颈动脉内膜中膜厚度和颈动脉斑块几率增加，即Gal-3水平与颈动脉粥样硬化程度相关。MacKinnon等[7]的研究表明给予高脂饮食12周后Apo-E/Gal-3基因双敲除的小鼠较之单纯Apo-E基因敲除的小鼠降主动脉斑块的面积减少了57%［（12% ±3%）vs.（28%±5%），$P<0.01$］，而给予ApoE基因敲除的小鼠Gal-3抑制剂可减小斑块面积。Lu等[8]通过试验也得出了相似的结论，这些研究证明Gal-3参与了动脉粥样硬化的形成。在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中也得到了相似的结论，Aksan等[9]通过检测82例CHD患者与82例健康对照者血清Gal-3水平，发现Gal-3在CHD患者中明显高于健康人［（12.96±4.92）ng/mL vs.（5.52±1.9）ng/mL，$P<0.001$）］，并且这一指标的水平与冠状动脉Gensini积分呈显著正相关（$r=0.715$，$P<0.001$）。Kang等[10]的研究表明随着CHD患者心肌缺血程度逐渐加重，血浆中的Gal-3水平明显升高。而与促进动脉粥样硬化斑块的生长相比，Gal-3在本质上促进了动脉粥样硬化斑块的不稳定性。血管平滑肌细胞从分化状态向去分化状态的表型变化是导致动脉粥样硬化进展及斑块不稳定性的一个重要因素，Tian等[11]的研究显示，Gal-3可通过参与氧化低密度脂蛋白（oxidized low-density lipoprotein，oxLDL）诱导Wnt/β-catenin信号转导从而促进血管平滑肌细胞表型转化，造成斑块不稳定性增加。颜文华等[12]通过血管内超声（intravascular ultrasound system，IVUS）分析CHD患者斑块成分发现血清Gal-3水平与冠脉斑块中坏死核心所占比例、血管重塑指数呈明显正相关，认为其在预测CHD患者斑块不稳定性方面可发挥作用。除了与冠脉病变程度相关外，Gal-3还与CHD患者的预后相关，Maiolino等[13]随机选取1 013名接受冠脉造影的患者进行了长期随访（平均7.2年），其中606名确诊CHD的患者中Gal-3高水平患者比中低水平患者更易发生心血管死亡事件（23.0% vs. 11.2% vs. 6.1%，$P<0.001$），就整体样本而言，Gal-3高水平患者预后更差。Sharma等[14]通过对52例急性ST段抬高型心肌梗死（ST-elevation myocardial infarction，STEMI）患者研究发现，发生主要不良心血管结局患者的血清Gal-3水平显著高于不发生主要不良心血管结局的患者［（5.05±1.67）ng/mL vs.（1.34±0.21）ng/mL，$P<0.01$）］，提示高Gal-3水平与STEMI患者预后不良有关。Mosleh等[15]的研究则进一步证实与血清肌钙蛋白和脑钠肽水平相比，Gal-3在预测STEMI患者主要不良心血管结局发生的受试者工作特征曲线下面积最大，而且总住院时间与Gal-3有显著的相关性。目前认为Gal-3主要通过刺激巨噬细胞分泌促炎因子和化学趋化因子、促进单核细胞聚集于血管内皮和动脉斑块病变处、促进血管内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌细胞摄取oxLDL、参与被晚期糖基化终末产物修饰的oxLDL的胞吞等过程、参与动脉粥样硬化斑块的形成。

2.1.2 心力衰竭 心肌纤维化和心脏组织重构是心力衰竭发生的主要病理生理机制，Gal-3可通过介导巨噬细胞和肥大细胞浸润心肌、刺激成纤维细胞增殖及纤维化发展以及激活炎症反应，导致

心室重构的发生[16]。研究表明Gal-3在急性、慢性心力衰竭以及新发心力衰竭方面均有诊断价值，并且与心力衰竭的预后密切相关。一项包含5 958名受试者的队列研究表明[17]，Gal-3水平持续增高可预测一般人群发生新发心力衰竭的风险。Imran等[18]的一项纳入18项研究、包括32 350例受试者的Meta分析结果显示，高水平的Gal-3可增加受试者全因死亡、心血管疾病死亡及心力衰竭发生的风险。急性心力衰竭可能为新发心力衰竭，但更多情况下为慢性心力衰竭急性加重，相比较在诊断急性心力衰竭方面的作用，Gal-3更多被用于评估急性心力衰竭患者发生远期心血管事件的风险，从而确定需要被密切随访的人群。来自Miró等[19]的GALA研究收集了115名急性心力衰竭患者的临床资料，分析认为，与氨基末端B型利钠肽原相比，Gal-3在评估急性心力衰竭住院患者30天全因死亡率方面价值更大。van Vark等[20]对来自荷兰14家不同医院的496名急性心力衰竭患者进行了为期1年的随访调查并连续监测其血清Gal-3水平（平均每人检测4.3次），在校正了临床因素及氨基末端B型利钠肽原后，他们发现急性心力衰竭患者基线Gal-3水平与发生主要终点事件（包括全因死亡率以及心力衰竭再住院率）弱相关，而当连续监测时这种相关性显著增高，从而得出连续监测Gal-3水平可作为急性心力衰竭患者预后的强预测因子。早在2009年有学者研究发现慢性心力衰竭患者Gal-3升高与心肌细胞外基质重塑相关，后来陆续许多研究证实Gal-3参与了慢性心力衰竭的发病过程，其在慢性心力衰竭中具有重要的诊断价值并且与心力衰竭的预后相关[21-22]。有学者[23]对来自CORONA、COACH的两项大型临床研究进行分析发现，当慢性心力衰竭患者Gal-3水平在连续监测期间（3个月、6个月）较基线水平增加超过15%与发生再住院及死亡相关。Chen等[24]纳入了13项研究进行Meta分析，其中9项研究的综合结果显示每增加1%的Gal-3，就会增加28%的全因死亡风险，而另外3项研究显示Gal-3每增加1%，心血管疾病死亡率就会增加59%。以上这些研究证实了Gal-3在心力衰竭发病及评估预后中的作用，在2017年中国心力衰竭诊断和治疗指南中将Gal-3与可溶性ST2一起作为评估心力衰竭预后的指标（Ⅱ类，B级）。

2.1.3 心房颤动 心房颤动是一种常见的快速性心律失常，研究表明心房颤动的存在与心血管疾病发病率及死亡率的增加显著相关。关于心房颤动产生的机制并非十分清楚，目前主要的观点认为由于炎症及纤维化引起心房电重构及结构重构，从而造成心房颤动的发生。Gal-3作为参与炎症及纤维化的分子之一，研究表明其可促进心脏巨噬细胞浸润和刺激肌成纤维细胞增殖，从而引起心房纤维化，在心房颤动的发生中发挥作用[25]。一项纳入3 306名受试者的前瞻性研究表明，在校正了年龄及性别后，高循环水平的Gal-3仍是社区人群发生心房颤动的危险因素[26]。另一项包括8 436名受试者的前瞻性研究也显示血浆Gal-3水平升高与心房颤动发生风险增加有关[27]。Chen等[28]的研究发现相比于慢性心房颤动患者，新发心房颤动患者血清Gal-3水平明显升高，并且高水平的Gal-3与心房颤动患者的CHA_2D_2S-Vasc评分呈正相关，多元线性回归分析表明Gal-3与新发心房颤动独立相关。此外，Gal-3与心房颤动复发也存在相关性，Clementy等[29]通过对160名射频消融术后心房颤动的患者跟踪随访12个月后发现，高水平的Gal-3以及较大的左房内径是心房颤动复发的独立预测因子。综上所述，Gal-3在心房颤动的发生、进展中具有重要作用，其有望成为心房颤动病情判断的生化标志物。

2.2 呼吸系统疾病

2.2.1 慢性阻塞性肺疾病 慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种常见的以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病，气流受限进行性发展，与气道和肺对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强有关。Agostoncoldea等[30]的研究发现，与健康人群相比，COPD患者血清Gal-3水平明显增高。还有研究表明，严重的COPD患者其血清及肺组织Gal-3水平增高与内皮损伤及气道阻塞程度加重相关[31]。除了肺部本身的炎症，COPD患者通常表现为系统性炎症状态，而COPD急性加重会导致该病的死亡率增高。中国的Feng等[32]通过对44例急性COPD患者检测急性加重期及缓解期血清Gal-3水平，发现前者明显高于后者[（32.10±9.83）ng/mL vs.（29.02±8.68）ng/mL，$P<0.01$]，此外吸烟患者高于不吸烟患者，从而认为Gal-3是预测COPD急性加重的一个有价值的指标。

2.2.2 肺动脉高压 肺动脉高压是由多种原因引起的肺动脉压异常升高的一种病理生理状态，血流动力学诊断标准为：在海平面、静息状态下，右

心导管测量平均肺动脉压≥25 mmHg。肺动脉高压的病理特点是介导血管收缩及舒张的物质及炎症介质的不平衡，导致平滑肌细胞增殖、血管收缩、炎症及纤维化，引起血管重塑，最终导致肺动脉高压[33]。尽管近些年来对于肺动脉高压的诊疗已有所进步，但其致残率和病死率仍较高。越来越多的证据表明，Gal-3在肺动脉高压的发生发展中发挥了重要作用。Fenster等[34]的研究发现，与对照组相比，肺动脉高压患者血清Gal-3水平明显升高。Guo等[35]则进一步证实Gal-3可通过参与血小板衍化生长因子介导的肺动脉平滑肌细胞增殖、凋亡和迁移，从而参与肺动脉高压的发病。Barman等[36]则通过动物实验及临床研究揭示了针对Gal-3的遗传和药理干预在阻止肺动脉血管重塑和肺动脉高压发展中的作用，从而认为Gal-3可能是治疗肺动脉高压和其他相关肺血管疾病的一个有吸引力的靶点。

2.3 慢性肾脏疾病

慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD）是世界性的公共卫生问题，在我国CKD患者约1.19亿[37]，肾脏纤维化是CKD的特征性标志之一，其起始于肾脏固有细胞的损伤，进而激活巨噬细胞使其释放活性因子，使成纤维细胞活化并转化为肌成纤维细胞，肌成纤维细胞产生大量的细胞外基质，细胞外基质沉积导致肾脏纤维化的发生。由此可知，巨噬细胞是肾脏纤维化进程中的关键细胞。前已述及，Gal-3主要由巨噬细胞分泌，研究表明其参与了心肌纤维化及肝脏纤维化进程，来自Henderson等[38]的研究则证实，Gal-3同样参与了肾脏纤维化的发生，他们通过结扎单侧输尿管建立小鼠进展性肾脏纤维化模型，发现与假手术组相比模型组小鼠肾间质及肾小管上皮细胞Gal-3表达明显增加（$P<0.001$），而预先行Gal-3基因敲除的模型组小鼠较之单纯的模型组小鼠胶原蛋白合成明显减少（$P<0.05$）、α-SMA表达亦明显降低（$P<0.01$），因此证实敲除Gal-3基因可起到抑制肾脏纤维化的作用。Rebholz等[39]通过对9 148名来自ARIC研究、无慢性肾功能不全及心力衰竭受试者的基础资料进行分析后发现，受试者基线血清Gal-3水平与肾小球滤过率呈负相关（$r=-0.23$，$P<0.001$）、与尿白蛋白/肌酐比值呈正相关（$r=0.08$，$P<0.001$），并且经过长达16年的随访共有1 983名受试者发展成CKD，在校正了年龄、性别、受教育水平、吸烟情况、体质量指数、收缩压、心血管疾病史及糖尿病等因素后，研究者发现血清Gal-3高水平仍与CKD发生具有显著的、等级相关的阳性相关性，高水平的Gal-3和迅速下降的肾小球滤过率相关，因而他们认为Gal-3可以用来识别CKD发生高风险的人群，并且可以作为阻止CKD发生、发展的药物治疗靶点。此外，还有研究发现在缺血性及肾毒性急性肾衰竭发展过程中，Gal-3表达均显著增加，并且与细胞损伤及再生相关，从而暗示其可能参与了急性肾小管损伤。总之，无论是急性受损还是CKD，Gal-3均参与其中，对疾病发展起重要的推动作用，抑制Gal-3可能成为治疗肾脏疾病的一种新方法。

2.4 肿瘤

Gal-3作为β-半乳糖苷凝集素大家族中的一种多功能蛋白，它可以参与细胞的粘附、增生、血管形成、凋亡等过程。越来越多的证据表明其在肿瘤的进展过程中发挥重要作用。其中位于细胞核及细胞质中的Gal-3主要与血管侵袭、组织分化以及抑制或促进肿瘤发展相关，而表达于内皮细胞、细胞外基质及血清中的Gal-3则与肿瘤细胞的发生、生长、转移相关[40]。

2.4.1 甲状腺癌 现如今，细针抽吸活检已经成为诊断甲状腺恶性肿瘤的一种常用术前技术，然而仅仅依靠细胞病理学仍有部分病例无法准确判断其甲状腺结节的良恶性，为了解决这一问题，许多学者开始研究免疫组化标志物如Gal-3、细胞角蛋白19（CK19），间皮瘤抗原-1（HBME-1）和甲状腺过氧化物酶在辅助诊断甲状腺结节性质方面的价值。Arcolia等[41]获取了66例甲状腺滤泡状腺瘤及相同例数乳头状癌患者的外科手术标本，通过比较7种标志物（Gal-1、Gal-3、Gal-7、Gal-8、CK19、HBME-1和甲状腺过氧化物酶）在两种不同性质标本中的表达，他们发现，Gal-1、Gal-3、CK19和HBME-1在乳头状癌中的表达远远高于甲状腺滤泡状腺瘤（$P<0.001$），在诊断结节良恶性方面，Gal-3和CK19灵敏度最高（分别为97%和98%），而Gal-1的诊断特异性最强（97%），Gal-3、CK19和HBME-1是诊断乳头状癌的最佳标志物组合（特异度97%，灵敏度95%），从而他们提出通过检测这一组合可以提高诊断甲状腺癌的可靠性。

2.4.2 乳腺癌 乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之一，对女性的身体健康造成巨大的威胁，其5年生存率约50%~60%。Liu等[42]通过对120例经病理确诊乳腺癌患者的肿瘤组织及邻近组织检测发现，乳腺癌组织中Gal-3表达高于周围正常组织，并且高水平的Gal-3与较短的中位生存时间及

总体生存时间相关，通过siRNA沉默Gal-3基因表达可以降低MDA-MB-231细胞的存活率，还会增加细胞凋亡的数目，从而证实Gal-3通过抑制肿瘤细胞凋亡参与乳腺癌的发展。

2.4.3 胃腺癌 胃腺癌是胃癌的一种，其发生率占胃恶性肿瘤的95%，目前仍是全球第三大癌症死亡原因，由于早期症状不典型，许多胃腺癌患者发现时已是晚期，不幸的是，到目前为止，只有少数靶向制剂对胃腺癌患者有效，因此，寻找新的治疗方法迫在眉睫。既往有学者报道在胃腺癌患者中Gal-3 mRNA水平增高，并且高水平的Gal-3与胃腺癌较低的分化程度以及更高的临床分期相关。来自Ajani等[43]的一项研究通过对184名胃腺癌患者比较肿瘤的组织学分级、亚型的不同（播散型vs.肠型）以及种族区分（亚洲人vs.北美人），发现Gal-3在低分化腺癌中表达明显增高，而且在播散型中表达高于肠型，多变量分析表明Gal-3及N分期是胃腺癌患者总生存期较短的独立预测因子，并进一步揭示Gal-3通过增加RalA活性以及增进YAP1与RalA/RalBP复合物结合从而诱导c-MYC表达增加，导致肿瘤细胞向恶性程度更高的表型转化，YAP1抑制剂（CA3）则可有效地抑制这一转化过程，因此他们认为抑制Gal3/RalA/RalBP/YAP/c-MYC这一途径可能成为治疗胃腺癌的一种新方法。

2.4.4 宫颈癌 宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤，目前认为高危型人乳头瘤病毒持续感染是宫颈癌的主要危险因素。其中由人乳头瘤病毒表达产生的E6癌蛋白可以诱导抑癌蛋白P53的降解，导致细胞周期调节蛋白P16表达上调，因此P16被认为是人乳头瘤病毒感染相关所致肿瘤的诊断标志物。已有研究表明Gal-3可能通过激活血管内皮生长因子-3受体介导宫颈癌肿瘤细胞的侵袭。国外Stiasny等[44]通过对250例宫颈癌肿瘤标本进行免疫组化研究发现，在极低表达或不表达P16的宫颈癌患者中，Gal-3是其总体生存率的负性独立预测因子，Gal-3与这类患者肿瘤恶性程度增加相关，研究Gal-3相关抑制剂可能为此类患者的治疗带来新的方法。

2.4.5 肺癌 肺癌是发病率和死亡率增长最快、对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。在男性肿瘤死因中已居首位，在女性中仅次于乳腺癌居第二位。尽管有新的分子靶向疗法，但肿瘤细胞有时会产生耐药性并且发生转移。肿瘤干细胞样细胞是一类表达肿瘤干细胞标志物并且具有自我更新及分化能力的细胞，在动物模型中，肿瘤干细胞样细胞被认为与肿瘤转移及药物抵抗相关，Kuo等[45]研究发现肺癌干细胞样细胞可以表达高水平的Oct4（一种干细胞因子）从而导致Gal-3表达增加，而Gal-3可以与EGFR发生相互作用并激活EGFR，导致其下游的c-MYC蛋白稳定性增高，c-MYC和Sox2的启动子结合并诱导其转录活性，从而引起Sox2表达增加，最终引起肺癌细胞的干细胞特性增强。Zhou等[46]的研究表明肺腺癌组织中Gal-3和TLR4的mRNA表达和蛋白水平明显高于正常肺组织，并且Gal-3可通过诱导TLR4/NF-κB信号转导引起p65核易位和NEAT 1表达上调从而促进肺腺癌细胞的增殖和迁移。国内刘美燕等[47]的研究表明Gal-3在非小细胞肺癌中表达阳性率明显高于正常肺组织（$P<0.01$），并且其表达与分化程度呈负相关，与临床分期呈正相关，此外，Gal-3高表达者总生存率低于低表达者，从而他们认为Gal-3可作为判断非小细胞肺癌恶性程度及不良预后的生物学指标之一。

除上述肿瘤外，Gal-3在诸如大肠癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌等多种肿瘤中均呈现高表达，并且与肿瘤的恶性程度、侵袭、转移以及患者的生存期相关[48]，因此Gal-3不仅可作为肿瘤的血清学诊断标志物，亦是治疗肿瘤的靶蛋白之一。

2.5 其他疾病

干眼症是指任何原因造成的泪液质或量异常或动力学异常，导致泪膜稳定性下降，并伴有眼部不适和（或）眼表组织病变特征的多种疾病的总称。临床症状主要表现为眼睛干涩、发痒、有异物感、痛灼热感、畏光等，日久则可造成角结膜病变，并会影响视力。目前尚无有效的治疗方法。而最近来自Uchino等[49]的研究发现，Gal-3可能参与了干眼症的发病过程，他们收集了16名干眼症患者与11名健康受试者泪液和结膜细胞标本，通过检测发现前者泪液中Gal-3蛋白的浓度明显高于后者，并且Gal-3蛋白浓度与泪膜破裂时间呈负相关，也即是随着Gal-3浓度的升高，泪膜越不稳定，此外他们发现干眼症患者存在Gal-3蛋白溶解现象，并认为这可能是导致眼睛表面屏障功能受损的原因之一，因而Gal-3可作为干眼症的一种生物学标志物。

脑卒中作为一种急性脑血管疾病，是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤，包括缺血性和出血性卒中，其中缺血性卒中的发病率高于出血性卒中，占脑卒中总数的60%~70%。动脉粥样硬化及炎症反应被认为与缺血性卒中发生相关，而前已述及Gal-3在这两种

病理过程中所发挥的作用,越来越多的学者认为Gal-3与缺血性脑卒中相关。动物实验表明[50],在缺血纹状体内可检测到高表达的Gal-3,并且活化的小胶质细胞/浸润巨噬细胞和活化的星形胶质细胞是缺血性脑组织内Gal-3的主要来源,而通过在缺血纹状体中注入一种中和抗体,对Gal-3进行阻断,可减少由缺血引起的血管生成和神经祖细胞的增殖,从而证实Gal-3可通过增强血管生成和神经组织形成在缺血后组织重塑中发挥作用。除此之外,最近有研究证实血清Gal-3水平与急性缺血性卒中患者的临床结局亦相关[51],这一包含3 082名急性缺血性卒中患者的前瞻性队列研究表明,在急性缺血性脑卒中发生后的3个月内,高基线Gal-3水平与患者死亡或发生主要残疾的风险有显著关联。

3 总结与展望

总之,Gal-3作为一种多功能的蛋白质,参与了多种疾病的发生、发展,对这一蛋白更加深入的研究可能为临床诊断相关疾病提供更多的依据,而对其抑制剂的相关研究则可为临床治疗提供新的方法。

[参 考 文 献]

[1] DESMEDT V, DESMEDT S, DELANGHE J R, et al. Galectin-3 in renal pathology: More than just an innocent bystander[J]. Am J Nephrol, 2016, 43(5): 305-317.

[2] HU Y, YÉLÉHÉ-OKOUMA M, EA H K, et al. Galectin-3: A key player in arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2016, 84(1):15-20.

[3] DUMIC J, DABELIC S, FLÖGEL M. Galectin-3: An open-ended story[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1760(4):616-635.

[4] SUTHAHAR N, MEIJERS W C, SILLJE H H W, et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: An update[J]. Theranostics, 2018, 8(3):593-609.

[5] LEE Y J, KOH Y S, PARK H E, et al. Spatial and temporal expression, and statin responsiveness of galectin-1 and galectin-3 in murine atherosclerosis[J]. Korean Circ J, 2013, 43(4): 223-230.

[6] OYENUGA A, FOLSOM A R, FASHANU O, et al. Plasma galectin-3 and sonographic measures of carotid atherosclerosis in the atherosclerosis risk in communities study[J]. Angiology, 2018 Jan 1: 3319718780772.

[7] MACKINNON A C, LIU X, HADOKE P W, et al. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Glycobiology, 2013, 23(6):654-663.

[8] LU Y, ZHANG M, ZHAO P, et al. Modified citrus pectin inhibits galectin-3 function to reduce atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 647-653.

[9] AKSAN G, GEDIKLI Ö, KESKIN K, et al. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis?[J]. J Investig Med, 2016, 64(3):764-770.

[10] KANG Q, LI X, YANG M, et al. Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation[J]. Clin Chim Acta, 2017, 478:166-170.

[11] TIAN L, CHEN K, CAO J, et al. Galectin-3-induced oxidized low-density lipoprotein promotes the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(4):4995-5002.

[12] 颜文华, 李新华, 赵晓燕, 等. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015,23(12):1268-1272.

[13] MAIOLINO G, ROSSITTO G, PEDON L, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3): 725-732.

[14] SHARMA U C, MOSLEH W, CHAUDHARI M R, et al. Myocardial and serum galectin-3 expression dynamics marks post-myocardial infarction cardiac remodelling[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(7): 736-745.

[15] MOSLEH W, CHAUDHARI M R, SONKAWADE S, et al. The therapeutic potential of blocking galectin-3 expression in acute myocardial infarction and mitigating inflammation of infarct region: A clinical outcome-based translational study[J]. Biomark Insights, 2018, 13: 1177271918771969.

[16] FILIPE M D, MEIJERS W C, ROGIER van der VELDE A, et al. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility[J]. Clin Chim Acta, 2015, 443:48-56.

[17] ROGIER van der VELDE A, MEIJERS W C, HO J E, et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population-Data of PREVEND[J]. JACC, 2016, 67(13):1320.

[18] IMRAN T F, SHIN H J, MATHENGE N, et al. Meta-analysis of the usefulness of plasma galectin-3 to predict the risk of mortality in patients with heart failure and in the general population[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(1): 57-64.

[19] MIRÓ Ò, GONZÁLEZ de la PRESA B, HERRERO-PUENTE P, et al. The GALA study: Relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure[J]. Biomarkers, 2017, 22(8): 731-739.

[20] van VARK L C, LESMAN-LEEGTE I, BAART S J, et al. Prognostic value of serial galectin-3 measurements in patients with acute heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(12). pii: e003700.

[21] AMIN H Z, AMIN L Z, WIJAYA I P. Galectin-3: A novel biomarker for the prognosis of heart failure[J]. Clujul Med, 2017, 90(2):129-132.

[22] YU X, SUN Y, ZHAO Y, et al. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure[J]. Int Heart J, 2015, 56(3): 314-318.

[23] van der VELDE A R, GULLESTAD L, UELAND T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: Data from CORONA and COACH [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(2): 219-226.

[24] CHEN A, HOU W, ZHANG Y, et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2015, 182:168-170.

[25] CLEMENTY N, PIVER E, BISSON A, et al. Galectin-3 in atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4). pii: E976.

[26] HO J E, YIN X, LEVY D, et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community[J]. Am Heart J, 2014, 167(5): 729-734.

[27] FASHANU O E, NORBY F L, AGUILAR D, et al. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. Am Heart J, 2017, 192:19-25.

[28] CHEN D, PROCTER N, GOH V, et al. New onset atrial fibrillation is associated with elevated galectin-3 levels[J]. Int J Cardiol, 2016, 223:48-49.

[29] CLEMENTY N, BENHENDA N, PIVER E, et al. Serum galectin-3 levels predict recurrences after ablation of atrial fibrillation[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34357.

[30] AGOSTON-COLDEA L, LUPU S, PETROVAI D, et al. Correlations between echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction and galectin-3 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension[J]. Med Ultrason, 2015, 17(4): 487-495.

[31] PILETTE C, COLINET B, KISS R, et al. Increased galectin-3 expression and intra-epithelial neutrophils in small airways in severe COPD[J]. Eur Respir J, 2007, 29(5): 914-922.

[32] FENG W, WU X, LI S, et al. Association of serum galectin-3 with the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Med Sci Monit, 2017, 23:4612-4618.

[33] MAZUREK J A, HORNE B D, SAEED W, et al. Galectin-3 levels are elevated and predictive of mortality in pulmonary hypertension[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(11):1208-1215.

[34] FENSTER B E, LASALVIA L, SCHROEDER J D, et al. Galectin-3 levels are associated with right ventricular functional and morphologic changes in pulmonary arterial hypertension [J]. Heart Vessels, 2016, 31(6): 939-946.

[35] GUO S, FENG Z. Galectin-3 mediates the effect of PDGF on pulmonary arterial hypertension[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9):15302-15307.

[36] BARMAN S A, CHEN F, LI X, et al. Galectin-3 promotes vascular remodeling and contributes to pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018,197(11):1488-1492.

[37] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney diseasein China: A cross-sectional surrey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.

[38] 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.

[39] REBHOLZ C M, SELVIN E, LIANG M, et al. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2018, 93(1): 252-259.

[40] SONG L, TANG J W, OWUSU L, et al. Galectin-3 in cancer [J]. Clin Chim Acta, 2014, 431:185-191.

[41] ARCOLIA V, JOURNE F, RENAUD F, et al. Combination of galectin-3, CK19 and HBME-1 immunostaining improves the diagnosis of thyroid cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4):4183-4189.

[42] LIU X H, DENG C X, HU P C, et al. Functional impact of Galectin-3 and TRAIL expression in breast cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(16):3626-3633.

[43] AJANI J A, ESTRELLA J S, CHEN Q, et al. Galectin-3 expression is prognostic in diffuse type gastric adenocarcinoma, confers aggressive phenotype, and can be targeted by YAP1/BET inhibitors[J]. Br J Cancer, 2018, 118(1):52-61.

[44] STIASNY A, FREIER C P, KUHN C, et al. The involvement of E6, p53, p16, MDM2 and Gal-3 in the clinical outcome of patients with cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 4467-4476.

[45] KUO H Y, HSU H T, CHEN Y C, et al. Galectin-3 modulates the EGFR signalling-mediated regulation of Sox2 expression via c-Myc in lung cancer[J]. Glycobiology, 2016, 26(2): 155-165.

[46] ZHOU W, CHEN X, HU Q, et al. Galectin-3 activates TLR4/NF-κB signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):580.

[47] 刘美燕, 杜冰, 李春红, 等. 半乳凝素-3在非小细胞肺癌中的表达及相关性研究[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(8):417-421.

[48] AHMED H, ALSADEK D M. Galectin-3 as a potential target to prevent cancer metastasis[J]. Clin Med Insights Oncol, 2015, 9:113-121.

[49] UCHINO Y, MAURIS J, WOODWARD A M, et al. Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease[J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159(6):1027-1035.

[50] YAN Y P, LANG B T, VEMUGANTI R, et al. Galectin-3 mediates post-ischemic tissue remodeling[J]. Brain Res, 2009, 1288:116-124.

[51] WANG A, ZHONG C, ZHU Z, et al. Serum galectin-3 and poor outcomes among patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(1):211-214.

[收稿日期] 2018-02-28