

半乳糖凝集素-3 在 2 型糖尿病及其并发症中的诊断进展^{*}

周 芳^{1,2}综述,朱光旭^{1△},潘兴华^{1△}审校(1. 成都军区昆明总医院细胞生物治疗中心/细胞生物医药技术国家地方联合工程实验室,昆明 650032;2. 昆明医科大学成都军区昆明总医院临床学院,昆明 650500)

【关键词】 半乳糖凝集素 3; 2 型糖尿病; 2 型糖尿病并发症

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 11. 056 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)11-1626-02

半乳糖凝集素(galectins)是一个由进化保守的氨基酸序列构成的古老凝集素家族,可识别 β -半乳糖苷结构,至今在哺乳动物中已发现 14 种类型,其均包含一个大约 130 个氨基酸的糖识别结合区域(CRD),按照 CRD 的数目及结构不同可将其分为 3 个亚型,包括原型组、嵌合体组及串联重复组,而半乳糖凝集素-3(galectin-3)是脊椎动物中唯一的嵌合体型,既有凝集素区域又有非凝集素区域,在多种生物学功能中均发挥着重要的调节作用,并可能成为癌症、免疫炎性及代谢综合征等疾病的新靶标。2 型糖尿病(T2DM)是一种由胰岛素抵抗和 β 细胞功能失调导致的代谢紊乱性疾病,其可导致视网膜病、肾病等微血管并发症及高血压、冠状动脉粥样硬化等大血管并发症的发生,现就 galectin-3 在 2 型糖尿病及其并发症中的诊断作用及进展作一综述。

1 galectin-3 的结构与功能

galectin-3 在人类基因组中由 LGALS3 单基因编码,约 $(29 \sim 35) \times 10^3$ 蛋白质大小,由 2 个结构域组成,包括含有 CRD 的羧基端和富含独特脯氨酸-甘氨酸-丙氨酸-酪氨酸重复序列的氨基末端。galectin-3 在细胞内广泛表达,即使不依赖内质网-高尔基复合体经典途径也可从细胞内分泌到细胞外,可通过羧基端与细胞外基质和细胞表面糖蛋白的 β -半乳糖苷残基相互作用,当与糖缀合物结合时,它可以形成肽-肽同源体;当缺乏糖缀合物时,它可以依赖其羧基端以抑制凝集素糖配体的方式自我结合,这些结构特性使 galectin-3 具有多种生物学功能。

1.1 细胞内 galectin-3 的功能 细胞内 galectin-3 具有两种生物学功能,一是作为前体 mRNA 的剪接因子,在体外实验中已经发现 galectin-1 和 galectin-3 均与细胞核内需要剪接因子的核糖核蛋白复合体有关,但在体内其是否具有剪接功能仍未见相关报道^[1];二是具有调节细胞周期的功能,包括对细胞增殖、分化及凋亡的控制等。

1.2 细胞外 galectin-3 的功能 首先,细胞外 galectin-3 可双重调节细胞的黏附,细胞表面的 galectin-3 可通过与互补的血清糖蛋白结合在相邻细胞间,形成交联桥以促进同、异型细胞黏附,相反 galectin-3 又可通过乳糖抑制的方式与 $\alpha 1 \beta 1$ 整合素受体结合,从而下调对层黏连蛋白的黏附,产生一种抗黏附效应。其次,galectin-3 可依靠多种炎性因子参与免疫炎性过程,被分泌或细胞表面化的 galectin-3 可通过自分泌与旁分泌的方

式影响免疫与炎性细胞。最后,细胞表面及循环中的 galectin-3 作为晚期糖基化终产物受体之一,可在 T2DM 及其并发症的发病过程中发挥重要作用。

2 galectin-3 与 T2DM 的关系

近年来相关文献研究证实,galectin-3 具有预测心力衰竭及其死亡的重要功能,并将成为一个有效的预后标志物应用于临床,虽然这项研究不是以糖尿病为群体,但其与代谢性疾病具有相关性^[2-3]。与此同时许多关于 galectin-3 在代谢综合征的形成过程中发挥了重要作用的众多文献也相继报道^[4]。T2DM 作为代谢综合征中最常见的一种,因此 galectin-3 在 T2DM 的发生、发展过程中的作用更是成为了研究的热点。

对多次低剂量链脲霉素诱导的糖尿病小鼠模型中的 galectin-3 基因敲除与否进行比较时发现,阳性小鼠发育延迟,持续高糖,有单核细胞浸润,并且胰岛素含量及促炎因子表达减少,而阴性小鼠则可对糖尿病发病过程有相对的抵抗能力,以上症状稍轻^[5]。Pang 等^[6]也得出了相似的结论,认为 galectin-3 在糖代谢、肥胖及炎性过程中具有重要的修饰作用,这些研究表明 galectin-3 参与了糖尿病的发生、发展过程,可能对 T2DM 的发病具有一定的诊断价值。除动物模型以外,对于糖尿病患者的研究也有许多文献报道。galectin-3 在 T2DM 患者血清中的表达水平较健康者明显升高,与 C-反应蛋白浓度呈正相关,但与糖化血红蛋白水平呈负相关,并且发现经二甲双胍治疗后,患者的 galectin-3 浓度明显降低,这可能为 T2DM 治疗情况的判断提供了一个重要的思路^[7]。目前 galectin-3 在 T2DM 中具有的诊断作用的研究还远远不够,仍需更加深入的探索,以便寻找出其在 T2DM 诊断中更确切的价值,早日应用于临床。

3 galectin-3 与 T2DM 并发症的关系

T2DM 可导致肾病、视网膜病等微血管并发症及冠状动脉粥样硬化、高血压等大血管并发症的发生,晚期糖基化终产物在 T2DM 并发症的发病机制中起着重要作用,而 galectin-3 作为一种晚期糖基化终产物受体,在 T2DM 并发症发生、发展过程中也可能具有一定的价值。且有文献报道血清 galectin-3 的增高与 T2DM 患者心力衰竭、肾病、外周动脉疾病等并发症发生的概率密切相关,可能成为 T2DM 血管并发症的一个潜在危险因素,并发现其与血清 hs-CRP 水平具有相关性^[8]。

3.1 galectin-3 与 T2DM 微血管并发症的关系 肾脏是糖尿

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81170316)。

[△] 通讯作者,E-mail:朱光旭 zhguxu2001@aliyun.com;潘兴华 xinghuapan@aliyun.com。

病微血管并发症所累及的主要靶器官,在肾脏生长过程中,galectin-3 广泛表达于内皮细胞中,成熟后则仅在远端小管与集合管中少量表达^[9]。早在 2001 年就有关于 galectin-3 敲除小鼠模型中观察糖尿病肾病发病情况的报道,发现 galectin-3 缺乏可加速小鼠糖尿病肾病的发生,表明 galectin-3 可能是一种具有“保护作用”的凝集素^[10]。之后也有研究数据显示 galectin-3 的上调可能在糖尿病肾病的发生过程中具有一定的作用,这为糖尿病肾病的诊断提供了潜在靶目标^[11]。但以上研究只是基于动物实验,首次关于 galectin-3 在人糖尿病肾病中的表达情况的文献于 2004 年报道,结果显示 galectin-3 阳性细胞的浸润在糖尿病肾病的发病进程中发挥重要作用,其表达水平可能对糖尿病肾病的预后情况具有一定预测价值^[12]。继 galectin-3 与糖尿病肾病相关性的研究之后,其在糖尿病视网膜病变中的作用也开始有文献报道,在小鼠模型中,galectin-3 表达缺乏可增加糖尿病视网膜缺血事件的发生,而在人体中,血清 galectin-3 的分泌有利于在糖尿病视网膜病变的筛选,提示 galectin-3 在糖尿病视网膜病变的发生、发展中也具有一定的作用,可能有助于对该病的诊断^[13-14]。尽管有关 galectin-3 在 T2DM 微血管并发症的发生、发展及转归过程中的作用研究很多,但关于诊断方面的依旧甚少,甚至陈旧,没有最新的相关文献报道,这也可能成为接下来的研究方向。

3.2 galectin-3 与 T2DM 大血管并发症的关系 T2DM 大血管并发症主要为高血压、心力衰竭、冠状动脉粥样硬化等心血管疾病^[15]。其中关于血液中 galectin-3 在 T2DM 并发高血压的作用已有文献报道,galectin-3 在该病中表达明显增高,且与左心室体积呈相关关系,可能成为糖尿病患者心肌结构与功能病变的潜在生物学标志物^[16]。另有文献报道,galectin-3 在糖尿病并发心力衰竭中的表达水平较无糖尿病的心力衰竭患者明显增高,为临床诊断糖尿病并发心力衰竭提供新的依据^[17]。血糖过高是加速糖尿病患者并发动脉粥样硬化的重要原因,在观察高糖及晚期糖基化终产物对小鼠主动脉平滑肌细胞增殖情况的影响时发现,晚期糖基化终产物-galectin-3 途径可能参与糖尿病大血管并发症的发生,galectin-3 可能是加速 T2DM 并发动脉粥样硬化的潜在靶点^[18]。对高脂饮食的小鼠模型进行研究的有关文献报道,其肌肉内皮及血液中 galectin-3 的表达均有所增加,综合 T2DM 小鼠模型中内皮转录反应,认为 galectin-3 在动脉粥样硬化中发挥了一定的作用,galectin-3 在内皮及体液中的上调可能是糖尿病血管并发症反应的一部分,成为其直接的生物学标志物^[19]。冠状动脉粥样硬化可导致冠状动脉疾病(CAD)的发生,虽然 galectin-3 在冠状动脉粥样硬化中的研究很多,但都局限于动物模型及机制方面的研究,galectin-3 在人 T2DM 并发 CAD 的诊断方面的研究甚少,这也是本组所要研究的内容,通过对 T2DM、T2DM 并发 CAD、CAD 及健康者血液中的 galectin-3 进行 ELISA 检测及统计学分析,以便寻找 T2DM 并发 CAD 具有早期诊断作用的生物学指标。

4 小 结

galectin-3 是一种在细胞内外均可发挥重要作用的多功能凝集素,虽然近年来对于 galectin-3 在 T2DM 及其并发症发病机制方面的研究越来越多,也表明了 galectin-3 在该病的发生、

发展中可能发挥一定的作用,但其参与 T2DM 及其慢性并发症的确切机制仍有待进一步研究,并且其中有关诊断作用的报道甚少,而且主要以动物模型研究为主,目前只能根据已有的数据推测,认为 galectin-3 可能对人 T2DM 及其并发症的早期病情判断具有一定的诊断价值。因此,深入揭示 galectin-3 在 T2DM 及其并发症的发生、发展过程中的病理生理学意义,表明其是否对该病具有特异性诊断作用,将是今后开展 galectin-3 与 T2DM 及其并发症研究的重要内容。

参考文献

- [1] Haudek KC, Patterson RJ, Wang JL. SR proteins and galectins: what's in a name? [J]. Blood, 2010, 20(10): 1199-1207.
- [2] Puigliese G, Iacobini C, Ricci C, et al. Galectin-3 in diabetic patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(10): 1413-1423.
- [3] 韩雪晶, 贾克刚. 半乳糖凝集素 3 作为心力衰竭新的生物标记物的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 16(8): 882-884.
- [4] Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, et al. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications[J]. Blood, 2014, 26(12): 111-115.
- [5] Mensah-Brown EP, Rabesi Z, Shahin A, et al. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in decreased susceptibility to multiple low dose streptozotocin-induced diabetes in mice[J]. Clin Immunol, 2009, 130(1): 83-88.
- [6] Pang J, Rhodes DH, Pini M, et al. Increased adiposity, dysregulated glucose metabolism and systemic inflammation in Galectin-3 KO mice[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57915.
- [7] Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3): 1404-1411.
- [8] Jin QH, Lou YF, Li TL, et al. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Med J(Engl), 2013, 126(11): 2109-2115.
- [9] Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease[J]. Med Clin North Am, 2013, 97(1): 1-18.
- [10] Pugliese G, Pricci F, Iacobini C, et al. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice[J]. FASEB, 2001, 15(13): 2471-2479.
- [11] Iacobini C, Amadio L, Oddi G, et al. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8 Suppl 3): S264-270.
- [12] Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(3): 602-607.
- [13] Stitt AW, McGoldrick C, Rice-McCaldin A, et al. Impaired retinal angiogenesis in diabetes: role of advanced glycation end products and galectin-3[J]. Diabetes, 2005, 54(3): 785-794.

- ization of CDC25B; binding site preferences of 14-3-3 subtypes and the subcellular localization of CDC25B[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt14):3011-3020.
- [12] Astuti P, Gabrielli B. Phosphorylation of Cdc25B3 Ser169 regulates 14-3-3 binding to Ser151 and Cdc25B activity[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(12):1960-1967.
- [13] Wang B, Liu K, Lin HY, et al. 14-3-3Tau regulates ubiquitin-independent proteasomal degradation of p21, a novel mechanism of p21 downregulation in breast cancer[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(6):1508-1527.
- [14] Okamoto K, Kashima K, Pereg Y, et al. DNA damage-induced phosphorylation of MdmX at Serine 367 activates p53 by targeting MdmX for Mdm2-dependent degradation[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21):9608-9620.
- [15] Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins *Biochim Biophys Acta* [J]. *Blood*, 2011, 118(11): 1938-1945.
- [16] Xiao JY, Liu C, Hou JJ, et al. Ser149 is another potential PKA phosphorylation target of Cdc25B in G2/M transition of fertilized mouse eggs[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(12):10356-10366.
- [17] Jeong SO, Seung JH, Marco C. Wee1B, Myt1, and Cdc25 function in distinct compartments of the mouse oocyte to control meiotic resumption[J]. *J Cell Biol*, 2010, 188(2): 199-207.
- [18] Meng J, Cui C, Liu Y, et al. The role of 14-3-3 ϵ interaction with phosphorylated Cdc25B at its Ser321 in the release of the mouse oocyte from prophase I arrest[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53633.
- [19] Preisinger C, Short B, de Corte V, et al. YSK1 is activated by the Golgi matrix protein GM130 and plays a role in cell migration through its substrate 14-3-3zeta[J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(7):1009-1020.
- [20] Gardino AK, Yaffe MB. 14-3-3 proteins as signaling integration points for cell cycle control and apoptosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(7):688-695.
- [21] Li Z, Liu JY, Zhang JT. 14-3-3sigma, the double-edged sword of human cancers[J]. *Am J Transl Res*, 2009, 1(4):326-340.
- [22] Neal CL, Yu D. 14-3-3zeta as a prognostic marker and therapeutic target for cancer. *Expert Opin Ther Targets* [J]. *Cancer*, 2010, 14(12):1343-1354.
- [23] Bergamaschi A, Katzenellenbogen BS. Tamoxifen down-regulation of miR-451 increases 14-3-3zeta and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance[J]. *Oncogene*, 2012, 31(1):39-47.
- [24] Matta A, de Souza LV, Ralhan R, et al. Small interfering RNA targeting 14-3-3zeta increases efficacy of chemotherapeutic agents in head and neck cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(10):2676-2688.
- [25] Lai S, O'Callaghan B, Zoghbi HY, et al. 14-3-3 Binding to ataxin-1(ATXN1) regulates its dephosphorylation at Ser-776 and transport to the nucleus[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40):34606-34616.
- [26] Jafar-Nejad P, Ward CS, Richman R, et al. Regional rescue of spinocerebellar ataxia type 1 phenotypes by 14-3-3haploinsufficiency in mice underscores complex pathogenicity in neurodegeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(5):2142-2147.
- [27] Shimada T, Fournier AE, Yamagata K. Neuroprotective function of 14-3-3 proteins in neurodegeneration[J]. *Biomol Res Int*, 2013, 66(15):e564534.
- [28] Yacoubian TA, Slone SR, Harrington AJ, et al. Differential neuroprotective effects of 14-3-3 proteins in models of Parkinson's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(1):e2.
- [29] Slone SR, Lesort M, Yacoubian TA. 14-3-3theta protects against neurotoxicity in a cellular parkinson's disease model through inhibition of the apoptotic factor Bax[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21720.

(收稿日期:2014-12-18 修回日期:2015-02-12)

(上接第 1627 页)

- [14] Chen YH, Chou HC, Lin ST, et al. Effect of high glucose on secreted proteome in cultured retinal pigmented epithelium cells; its possible relevance to clinical diabetic retinopathy[J]. *J Proteomics*, 2012, 77(23):111-128.
- [15] Hayashi T. Macrovascular diseases-based on the data of Japanese cohort study (JCDM) including 1,016 very elderly diabetic individuals older than 75 years old[J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(11):1999-2004.
- [16] Seferovic JP, Lalic NM, Floridi F, et al. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension; the role of galectin-3[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(10): 1499-1505.
- [17] Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes; a RELAX trial ancillary study[J]. *Cell*, 2014, 64(6):541-549.
- [18] Seki N, Hashimoto N, Sano H, et al. Mechanisms involved in the stimulatory effect of advanced glycation end products on growth of rat aortic smooth muscle cells[J]. *Metabolism*, 2003, 52(12):1558-1563.
- [19] Darrow AL, Shohet RV, Maresh JG. Transcriptional analysis of the endothelial response to diabetes reveals a role for galectin-3[J]. *Blood*, 2011, 118(20):1144-1152.

(收稿日期:2014-12-15 修回日期:2015-02-10)