



# 半乳糖凝集素-3 在肾脏疾病领域中的研究进展

余晓梅, 黄 飏, 周秀梅

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

**摘 要:** 半乳糖凝集素-3(Galectin-3, Gal-3)是凝集素家族的重要成员,是在脊椎动物中发现的唯一具有三个结构域的嵌合型半乳糖凝集素。Gal-3 作为能够结合  $\beta$ -半乳糖苷的一种可溶性蛋白,在细胞分化、凋亡、炎症和纤维化等众多生物学过程中发挥重要的作用。根据其位置、伤害类型和损伤位置的不同, Gal-3 的作用可能会发生改变; Gal-3 浓度增加与肾脏纤维化有关,血清 Gal-3 水平升高还与肾功能下降,慢性肾脏疾病和进行性肾功能不全的风险增加有关, Gal-3 在肾病的发病和发展中起着重要的作用。文章对 Gal-3 的功能和特性进行了论述,总结了 Gal-3 在肾脏疾病领域的最新研究进展,并对其前景进行了展望。

**关键词:** 半乳糖凝集素-3; 肾病; 生物标志物; 诊断; 动物模型

**中图分类号:** R293

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-3851 (2021) 05-0430-07

## Research progress of galectin-3 in the field of renal diseases

YU Xiaomei, HUANG Biao, ZHOU Xiumei

(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** Galectin-3 (gal-3) is an important member of the galectin family, and the only chimeric galectin with three structural domains found in vertebrates. As a soluble protein that can bind to  $\beta$ -galactoside, galectin-3 plays a significant role in a variety of biological processes, including cell differentiation, apoptosis, inflammation and fibrosis. The effect of galectin-3 may vary with different positions, injury types and sites. Studies have shown that an increase in the concentration of galectin-3 is associated with the fibrosis of kidney. Elevated levels of galectin-3 in serum are also related to increased risks of reduced renal function, chronic renal disease and progressive renal insufficiency. Recent studies have indicated that gal-3 plays an important role in the onset and development of renal disease. In this article, we discuss the function and characteristics of gal-3, review the latest research progress of gal-3 in the field of renal disease, and anticipate the application prospect of gal-3.

**Key words:** galectin-3; renal disease; biomarker; diagnosis; animal model

## 0 引 言

半乳糖凝集素是一个广泛表达的凝集素家族,特征是能够结合  $\beta$ -半乳糖苷。到目前为止,在哺乳动物中已经鉴定出 15 种半乳糖凝集素,每种半乳糖凝集素包含 1 个或 2 个由大约 135 个氨基酸组成的保守

碳水化合物识别结构域(Carbohydrate recognition domains, CRDs)<sup>[1]</sup>。半乳糖凝集素是胞浆蛋白,在细胞质中合成,由胞浆分泌,随后作用于细胞表面的多糖,移位到细胞核或其他细胞之间,该分泌途径可能是在外切体的介导下完成<sup>[2]</sup>。

根据分子结构的差别,半乳糖凝集素家族成员

被划分为三种不同的类型<sup>[3]</sup>:a)原型,是一种非共价同源二聚体,即每个亚基中含有一个CRD,主要包含以下几种半乳糖凝集素:Galectin-1、Galectin-2、Galectin-5、Galectin-7、Galectin-10、Galectin-11、Galectin-13、Galectin-14和Galectin-15;b)串联-重复型,是由两个结构不同的CRD串联融合而成,其间由连接区连接,主要包括Galectin-4、Galectin-6、Galectin-8、Galectin-9和Galectin-12;c)嵌合型,具有N-末端结构域,该结构域由一个单一的CRD和一个促进齐聚的固有无序序列组成<sup>[4]</sup>。目前在脊椎动物中发现只有Gal-3。Gal-3是唯一具有三个结构域的嵌合体:a)具有短N端独特区域,该区域由12个氨基酸组成,并含有一个丝氨酸磷酸化位点;b)由100个含脯氨酸、甘氨酸和酪氨酸的串联重复序列组成;c)含有Asp-Trp-Gly-Arg基序的球形C-末端CRD结构域<sup>[5]</sup>。

Gal-3主要存在于细胞质中,表达在细胞表面,分泌到血清和尿液生物液中,在病理条件下,Gal-3从受损细胞和炎性细胞中释放出来<sup>[3]</sup>。根据其所处的位置不同,Gal-3的作用也会发生改变<sup>[6]</sup>。通过胞内Gal-3 N端的寡聚作用,细胞增殖、分化、凋亡以及前体基因的剪接受到调节。在细胞质中,Gal-3与某些生存相关蛋白相互作用,在细胞存活中发挥重要作用<sup>[3,6]</sup>。在细胞核中,Gal-3促进前mRNA剪接并调节基因转录<sup>[6]</sup>。胞外Gal-3通过识别细胞表面或细胞外基质上的 $\beta$ -半乳糖苷,通过其C端发挥细胞粘附、免疫调节、抗凋亡和核转运等功能<sup>[6]</sup>。

随着对Gal-3的研究不断深入,特别是在临床肾脏疾病患者以及肾脏损伤动物模型中的研究,发现在糖尿病肾病、系统性红斑狼疮肾炎、成人多囊肾病以及肾细胞癌等多种肾脏疾病中,Gal-3水平明显上调;同时在糖尿病肾病以及肾衰竭动物模型中,Gal-3水平显著上调<sup>[7]</sup>。Gal-3是一个与肾功能下降进程相关的生物标志物。血清Gal-3水平与肾功能呈负相关,血清Gal-3水平升高与肾小球滤过率迅速下降和发生CKD的风险增加相关<sup>[6]</sup>,因此,检测肾脏疾病患者血清Gal-3水平,对于了解肾脏疾病的发生和发展进程具有重要意义。

在过去的几年里,已经报道了许多关于肾脏疾病的研究,特别是关于Gal-3在肾脏疾病诊断和预后中的价值和应用<sup>[6,8]</sup>。因此,本文综述了Gal-3在肾脏疾病中的最新研究进展,并对其应用前景进行了展望。

## 1 Gal-3的鉴定

Gal-3又名MAC-2、CBP-35,是一种 $\beta$ -半乳糖苷结合蛋白,分子量在29~35 kDa,最先在小鼠腹腔巨噬细胞中被鉴定<sup>[3,9]</sup>,之后在多种类型的肿瘤组织、人和小鼠肿瘤细胞、嗜碱性白血病细胞、人肺和大鼠肠道等都检测到Gal-3的存在<sup>[3,10]</sup>。

## 2 Gal-3的组织分布

在成人中的Gal-3普遍表达,Gal-3的表达主要与上皮细胞和髓样细胞有关,但Gal-3在许多类型的细胞中均有表达,包括上皮细胞、内皮细胞和巨噬细胞<sup>[6]</sup>。在健康肾组织中,Gal-3表达于集合管、中间管和部分远端管<sup>[11]</sup>。在成人集合管中部分细胞的细胞质中同样发现低水平的Gal-3,Gal-3所处位置的不同也会导致其功能发生变化<sup>[6]</sup>。在细胞质中,Gal-3与某些生存相关蛋白相互作用,包括B细胞淋巴瘤-2和活化的鸟苷-5'-三磷酸结合的K-Ras,对细胞存活有着重要作用;在细胞核中,Gal-3通过促进前mRNA剪接以及参与剪接体组装对基因转录进行调节;而胞外Gal-3对细胞间相互作用进行调节<sup>[6]</sup>。因此,Gal-3在细胞生长、分化、凋亡、前mRNA剪接、炎症、纤维化和宿主防御等多种生物学活动中起着关键作用<sup>[10]</sup>。

## 3 小鼠体外模型

目前,已经建立了多种小鼠体外模型,在研究肾脏疾病的发病机理和潜在机制中发挥重要的作用。Marchant等<sup>[7]</sup>和Suzuki等<sup>[12]</sup>等利用基因工程小鼠以及近交系等技术研究复杂的人类肾病(如IgA肾病和糖尿病肾病)。大鼠的主动和被动Heymann肾炎模型与人类膜性肾病(MN)非常相似,已被用于研究MN<sup>[13]</sup>。Gal-3基因缺陷型小鼠与野生型小鼠相比,会发生急性肾小球病,系膜扩张和蛋白尿增加更加明显<sup>[14]</sup>。在脂肪性肝炎小鼠模型中,非酒精性脂肪性肝炎小鼠用GR-MD-02(抑制Gal-3的药物)治疗,随后观察到肾脏组织纤维化的百分比降低<sup>[15]</sup>。在性肾纤维化(单侧输尿管阻塞)的小鼠模型时发现Gal-3的表达上调,Gal-3的缺乏会阻止肾脏肌成纤维细胞的积累、活化以及纤维化<sup>[16]</sup>。Gal-3/AGE(高级糖化终产物)-受体3缺陷型小鼠模型中小鼠发生糖尿病性肾小球病的速度更快<sup>[14]</sup>,在糖尿病肾病或急性肾功能衰竭的动物模型中,Gal-3水平也出现上调<sup>[17]</sup>。

## 4 Gal-3 水平对肾病诊断的指导作用

Gal-3 在细胞中广泛分布,同时也存在于肾脏的细胞外空间<sup>[18]</sup>。Gal-3 的双重定位意味着其功能具有多样性,例如调节细胞周期、调节炎症/免疫功能并促进纤维发生<sup>[19]</sup>。Gal-3 在肾脏中起着重要作用,在发育过程中促进肾脏的发生。在正常成人肾脏中, Gal-3 在远端肾小管及集合管中表达,但在肾小球中不表达<sup>[10]</sup>。临床研究表明,血清 Gal-3 水平与肾脏功能成反比<sup>[20]</sup>。

慢性肾脏病(CKD)是对肾脏结构和功能产生影响的异质性疾病的总称<sup>[21]</sup>。CKD 的特征是指肾脏损害(即蛋白尿)或者肾功能下降多达 3 个月或更长时间<sup>[22]</sup>。已有研究表明,较高浓度的 Gal-3 可能与 CKD 的进展有关, Gal-3 在肾间质纤维化中也被发现起重要作用,因此,抑制 Gal-3 表达可能是预防晚期肾脏疾病的有前途的治疗策略<sup>[8]</sup>。血浆 Gal-3 的升高与肾小球滤过率迅速下降和 CKD 发病风险增加有关<sup>[23]</sup>。最近的一项基于社区的人群研究还发现,血浆 Gal-3 水平升高与发生 CKD 事件的风险增加有关<sup>[24]</sup>。CKD 的早期诊断对于预防 CKD 的进展和降低心血管疾病的发病率和死亡率至关重要。目前,测量肾功能和诊断 CKD 患者最有效的工具是肾小球滤过率检测<sup>[25]</sup>。基于 2450 例平均随访 10 年的肾脏结果分析显示,较高的血浆 Gal-3 水平与 GFR 降低以及发生 CKD 的风险较高相关<sup>[11]</sup>。

### 4.1 Gal-3 与糖尿病肾病

晚期糖基化终末产物(AGEs)由非酶糖基化形成,在糖尿病肾病的发展中起重要作用<sup>[26]</sup>。Gal-3 是一种 AGE 结合蛋白,也是晚期脂肪氧化终产物(ALE)的受体,已被提出作为糖尿病肾病的重要介质<sup>[27]</sup>。Gal-3 参与 AGE 特异性细胞受体复合物组分的组装,通过不同亲和力的 AGE 修饰的巨噬细胞,来协助有效的细胞表面附着和胞吞作用<sup>[27]</sup>。Gal-3 基因敲除,小鼠会发展为糖尿病性肾小球疾病,因此 Gal-3 也可能在糖尿病肾病中起作用<sup>[14]</sup>。Gal-3 充当 AGE 的清除受体,而 Gal-3 基因缺陷型小鼠的肾脏 AGE 沉积显著增加,在对 270 例 2 型糖尿病患者进行检测时发现,他们的血清 Gal-3 水平显著高于年龄和性别匹配的非糖尿病对照组,因此血清 Gal-3 可能在预防或加速糖尿病肾病的进展中发挥作用<sup>[28]</sup>。已有报道显示,血清 Gal-3 是 2 型糖尿病患者糖尿病肾病进展的重要预测因子,可作为预测糖尿病肾病进展的重要指标以及预后生物标志物<sup>[29-30]</sup>。

### 4.2 Gal-3 与成人多囊肾病

在欧洲最常见的遗传性肾病是常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD),约占所有终末期肾病患者的 10%<sup>[31]</sup>。囊肿是从出生开始发育的,但由于剩余功能性肾单位的代偿性超滤,肾小球滤过率(GFR)可能保持了数十年,与目前存在的突变有关<sup>[32]</sup>。不断增长的囊肿会压迫健康的肾组织,导致肾功能进行性下降,大多数患者最终都需要肾脏替代治疗<sup>[33]</sup>。对于 ADPKD 患者,肾脏总体积(TKV)是疾病严重程度的早期标志,并被证明是肾功能下降的决定因素<sup>[33]</sup>。Gal-3 是肾脏集合管终末分化和生长的关键调节因子<sup>[34]</sup>,被认为在常染色体隐性遗传性多囊肾病(ARPKD)的发病机制中发挥作用<sup>[33]</sup>。

### 4.3 Gal-3 与心肾综合征

研究显示,心血管疾病(CVD)和 CKD 之间有着密切的联系,CKD 患者有很强的 CVD 风险<sup>[8]</sup>。心肾综合征 4 型,也称为 CKD 心肌病,是 CKD 通过改变心肌来诱导心力衰竭的一种临床症状反应<sup>[35]</sup>。在慢性肾功能衰竭患者中, Gal-3 可能是一个与心肾综合征进展相关的生物标志物<sup>[8]</sup>。高血压、糖尿病、代谢异常综合征和肥胖症等慢性疾病会导致心和肾组织发生纤维化<sup>[27]</sup>。Gal-3 是纤维化的标志物, Gal-3 水平可以预示心力衰竭以及肾功能不全<sup>[6]</sup>。在对 133 名慢性心力衰竭患者进行研究时发现,血浆 Gal-3 浓度与肾功能不全指标(包括胱抑素 C 水平)之间存在很强的相关性<sup>[36]</sup>。在单侧输尿管阻塞模型中,与野生型动物相比, Gal-3 基因敲除,动物肾纤维化程度似乎要低得多<sup>[16]</sup>。Frenay 等<sup>[37]</sup>的研究结果表明, Gal-3 的表达被抑制,对肾脏疾病有保护作用。蛋白激酶 C- $\alpha$  是肾脏中维持正常肾功能的蛋白激酶 C 的主要亚型<sup>[38]</sup>,蛋白激酶 C- $\alpha$  可以抑制 Gal-3 的表达,并通过减轻肾组织细胞凋亡和减少 I 型胶原的合成对蛋白激酶 C- $\alpha$  进行调节<sup>[39]</sup>,从而发挥肾脏保护作用。在急性肾损伤的大剂量叶酸模型中, Gal-3 抑制剂似乎在损伤后的康复日内减少了肾纤维化<sup>[40]</sup>。

### 4.4 Gal-3 与肾细胞癌

肾细胞癌(RCC)约占成人恶性肿瘤的 4%,且发病率仍不断上升。RCC 在男性中发病率更高,在生命的第六到第七个十年中达到峰值<sup>[41]</sup>。在诊断时,通常有三分之一的患者已经发展为转移性或局部晚期的 RCC<sup>[42]</sup>。Gal-3 在肾癌患者血清和肿瘤组织中的表达水平上调<sup>[6]</sup>,与之前报道的结果正好相反<sup>[43]</sup>。与相邻的正常肾组织相比, RCC 部位的

Gal-3 mRNA 的表达显著增加,表明 Gal-3 可能在 RCC 进展或癌变中起作用<sup>[44]</sup>。现有关于各种肿瘤的研究数据显示, Gal-3 介导癌细胞的侵袭和迁移可能是通过调节 Wnt / $\beta$ -catenin 信号传导途径和 Akt(蛋白激酶 B)磷酸化实现<sup>[45]</sup>。

Gal-3 在 RCC 中经常过表达,特别是在远端小管分化中,表明 Gal-3 在肾肿瘤与嗜酸细胞或颗粒细胞的鉴别诊断中具有一定的价值<sup>[46]</sup>。在透明细胞 RCC 中观察到 Gal-3 的过度表达与高核级别密切相关,提示 Gal-3 可能作为透明细胞 RCC 的分化和预后因子<sup>[11]</sup>。凝集素抑制细胞-细胞外基质和细胞-细胞相互作用, Gal-3 水平低的患者,透明细胞 RCC 转移进展的机会较低<sup>[46]</sup>。与无远端转移的 RCC 患者相比,具有远端转移的 RCC 患者的血浆 Gal-3 水平明显更高<sup>[46]</sup>。Gal-3 在 RCC 中的表达的免疫组化研究中发现,在嫌色 RCC 中, Gal-3 过表达,表明 Gal-3 具有一定的诊断价值<sup>[47]</sup>。

#### 4.5 Gal-3 与其他肾脏疾病

造影剂肾病是指在患者因使用造影剂导致肾功能急性下降,临床上一直未寻找到一种特异性指标可直接预测造影剂肾病的发生,并对其预后进行评估<sup>[48]</sup>。近年来研究发现,炎症反应参与了造影剂肾病的发病过程, Gal-3 作为一种新发现的炎性因子,被认为与造影剂肾病发生存在联系<sup>[49]</sup>。在研究冠心病患者造影剂肾病的过程中发现, Gal-3 水平是造影剂肾病发生的危险因素, Gal-3 水平升高与冠心病患者造影剂肾病发生存在着密切关联,可用于造影剂肾病的预测和诊断<sup>[49]</sup>。在系统性红斑狼疮肾炎患者的研究中发现,在 82% 的系统性红斑狼疮肾炎患者中观察到肾小球 Gal-3 表达;系统性红斑狼疮肾炎患者肾组织中血清 Gal-3 水平和肾小球 Gal-3 表达较高,表明 Gal-3 可能有助于系统性红斑狼疮的炎症过程<sup>[50]</sup>。

肾移植可以显著提高患者的生存率和短期生活质量,但长期同种异体移植物的存活是一项重大的挑战。因此,必须确定与不良移植结果相关的生物标志物,以制定长期成功的治疗策略。肾移植受体的血清 Gal-3 水平的研究结果显示,肾移植患者 Gal-3 水平高于正常人,并且肾移植改善了 Gal-3 水平<sup>[51]</sup>。血清 Gal-3 水平在肾移植受体中升高, Gal-3 的表达和分泌与肾小管萎缩和间质纤维化相关,并且与晚期移植失败的风险增加独立相关<sup>[52]</sup>。在研究 Gal-3 在慢性同种异体移植物损伤中的作用中发现, Gal-3 可能促进肾移植纤维化,提示 Gal-3 可能

会成为肾移植后监测肾功能恢复的一个生物标志物,也可以作为慢性同种异体移植物损伤中潜在的治疗靶点<sup>[53]</sup>。

#### 5 血清 Gal-3 的检测方法

目前已有许多不同的血液检测方法应用于 Gal-3 临床实践,酶联免疫吸附测定(ELISA)是最常用的方法,该方法适合使用血清或 EDTA 血浆标本进行临床检测<sup>[3]</sup>。最近,利用化学发光微粒免疫测定可以进行自动化 Gal-3 测定,常规和短期周转时间测定的总变异系数分别为 2.3%~6.2% 和 1.7%~7.4%,两种方法的线性关系均可达 120 ng/mL,血浆中 Gal-3 浓度高于血清,测定结果与 Gal-3 ELISA 法具有良好的相关性<sup>[54]</sup>。VIDAS<sup>®</sup> 自动酶联荧光测定是测量 Gal-3 浓度的另一种方法,已经证明该方法与 ELISA 测定法具有极好的相关性<sup>[3]</sup>。

FDA 也批准了以更快的速度得出结果的自动血液分析方法,如 BGM Gal-3 检测方法由 BG Medicine Inc 公司开发, ARCHITECT Gal-3 检测方法由 Abbott Diagnostics 公司创造,还有其他检测方法正在研发中<sup>[3]</sup>。对门诊疑似心力衰竭患者进行评估,血浆 Gal-3 水平低于 17.8 ng/mL 表示低风险, Gal-3 水平高于 17.8 ng/mL 但低于 25.9 ng/mL 表示中度风险, Gal-3 水平高于 25.9 ng/mL 与不良结局的高风险相关,需要更频繁的随访以及先进的治疗策略<sup>[55]</sup>;血浆 Gal-3 水平高于 25.9 ng/mL,与症状、临床结果和其他实验室指标无关,可以预测患者可能会迅速发展为心力衰竭,最终住院和死亡<sup>[55]</sup>。

Gal-3 水平可能因患者的不同临床因素而改变,决于潜在的病理条件。已有研究表明, Gal-3 水平与临床结果预测之间的关系存在矛盾的结果<sup>[56]</sup>,但这些研究可能受到临床样本量不足的限制。

#### 6 结论与展望

在糖尿病肾病、心肾综合征、成人多囊肾病以及肾衰竭等多种肾脏疾病中,血清 Gal-3 水平均有明显上调表达,并且血清 Gal-3 水平与肾脏疾病的进程也有一定的关联; Gal-3 在对肾脏疾病的诊断,预测肾脏疾病患者的疾病进程,以及预测普通人群的肾功能方面具有重要的价值;此外 Gal-3 在肾间质纤维化和 CKD 进展中起着关键作用。因此,抑制 Gal-3 可能是预防晚期肾病的一种治疗策略。

Gal-3 在肾脏疾病中的作用机制很复杂,因此,仍然需要更深入的研究才能使 Gal-3 成为一种肾病诊断、预后生物标志物以及治疗肾病的有力靶点。目前的研究结果表明, Gal-3 具有促进巨噬细胞迁移、肌成纤维细胞活化和胶原蛋白合成的作用,因而参与多种肾脏疾病的发病机制,但其潜在的信号传导途径仍需进一步研究阐明。

Gal-3 可能由于缺乏灵敏性和特异性而不适于作为肾病的诊断(筛查)生物标志物,但其具有预测肾功能下降的能力,因此,需要新颖的大型前瞻性临床试验研究来验证 Gal-3 在不同人群和环境中的临床终点的差别。有研究针对 Gal-3、血肌酐、胱抑素 C 进行联合检测,发现与 Gal-3 单独检测相比, Gal-3 与血肌酐、胱抑素 C 联合检测对肾病的诊断更为准确<sup>[57]</sup>。因此,可以通过对 Gal-3 与其他肾病诊断指标进行联合检测,提高对肾病诊断的灵敏性和特异性。未来可以针对 Gal-3 与其他检测指标的联合检测进行更深入的研究,为实现更快更准确的诊断和预后奠定基础,也为实现对肾脏疾病患者更快更精准的治疗带来希望。

## 参考文献:

[1] Cooper D N W. Galectinomics: Finding themes in complexity[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1572(2): 209-231.

[2] Hughes R C. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1473(1): 172-185.

[3] Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: One molecule for an alphabet of diseases, from a to z [J]. *Int J of Mol Sci*, 2018, 19(2): 379-438.

[4] Liu Y, Meng H, Xu S, et al. Galectins for diagnosis and prognostic assessment of human diseases: An overview of meta-analyses[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923901

[5] Clementy N, Piver E, Bisson A, et al. Galectin-3 in atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic implications[J]. *Intl J Mol Sci*, 2018, 19(4): 976-990.

[6] Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy: Review[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 599-614.

[7] Marchant V, Droguett A, Valderrama G, et al. Tubular overexpression of gremlin in transgenic mice aggravates renal damage in diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(6): 559-568.

[8] Hara A, Niwa M, Noguchi K, et al. Galectin-3 as a next-generation biomarker for detecting early stage of

various diseases[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 389-408.

[9] Roff C F, Wang J L. Endogenous lectins from cultured cells. Isolation and characterization of carbohydrate-binding proteins from 3T3 fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 1983, 258(17): 10657-10663.

[10] Chen S C, Kuo P L. The role of galectin-3 in the kidneys[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 565-575.

[11] Dancer J Y, Truong L D, Zhai Q, et al. Expression of galectin-3 in renal neoplasms: A diagnostic, possible prognostic marker[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(1): 90-94.

[12] Suzuki H, Suzuki Y, Novak J, et al. Development of animal models of human IgA nephropathy[J]. *Drug Discov Today Dis Models*, 2014, 11: 5-11.

[13] Makker S P, Tramontano A. Idiopathic membranous nephropathy: An autoimmune disease [J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(4): 333-340.

[14] Pugliese G, Pricci F, Iacobini C, et al. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/age receptor 3 knockout mice[J]. *FASEB J*, 2001, 15(13): 2471-2479.

[15] Traber P G, Zomer E. Therapy of experimental nash and fibrosis with galectin inhibitors[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83481.

[16] 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.

[17] Nishiyama J, Kobayashi S, Ishida A, et al. Up-regulation of galectin-3 in acute renal failure of the rat [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(3): 815-823.

[18] Ravani P, Barrett B J. Galectin-3 and new-onset ckd: Marker or mediator? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(9): 1342-1344.

[19] Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, et al. Galectin-3 in diabetic patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(10): 1413-1423.

[20] Drechsler C, Delgado G, Wanner C, et al. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: Results from the luric and 4d studies[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9): 2213-2221.

[21] Levey A S, Coresh J. Chronic kidney disease [J]. *Lancet*, 2012, 379(9811): 165-180.

[22] Andrassy K M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622-623.

- [23] Gu M, Mei X L, Zhao Y N. Galectins as potential pharmacological targets in renal injuries of diverse etiology[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173213-173252.
- [24] 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.
- [25] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888): 260-272.
- [26] Vlassara H. Protein glycation in the kidney: Role in diabetes and aging[J]. *Kidney Int*, 1996, 49(6): 1795-1804.
- [27] 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.
- [28] Tan K C B, Cheung C L, Lee A C H, et al. Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(5): 1212-1219.
- [29] 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.
- [30] Hodeib H, Hagraas M M, Abdelhai D, et al. Galectin-3 as a prognostic biomarker for diabetic nephropathy[J]. *Diabet Metab Syndr Ob*, 2019, 12: 325-331.
- [31] Spithoven E M, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (adpkd) in europe: Prevalence and survival-an analysis of data from the era-edta registry [J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2014, 29: 15-25.
- [32] Grantham J J, Chapman A B, Torres V E. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: The major factor determining clinical outcomes[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(1): 148-157.
- [33] Ozkurt S, Dogan I, Ozcan O, et al. Correlation of serum galectin-3 level with renal volume and function in adult polycystic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(7): 1191-1197.
- [34] Bullock S L, Johnson T M, Bao Q, et al. Galectin-3 modulates ureteric bud branching in organ culture of the developing mouse kidney[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(3): 515-523.
- [35] Hundae A, McCullough P A. Cardiac and renal fibrosis in chronic cardiorenal syndromes [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127(1-4): 106-112.
- [36] Tang W H, Shrestha K, Shao Z, et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(3): 385-390.
- [37] Frenay A R, Yu L, van der Velde A R, et al. Pharmacological inhibition of galectin-3 protects against hypertensive nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308(5): 500-509.
- [38] Wang D L, Dai W Y, Wang W, et al. Interfering rna against pkc-alpha inhibits tnfr-alpha-induced ip3r1 expression and improves glomerular filtration rate in rats with fulminant hepatic failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(5): F942-F955.
- [39] Li H Y, Yang S, Li J C, et al. Galectin 3 inhibition attenuates renal injury progression in cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): 1803-1831.
- [40] Kolatsi-Joannou M, Price K L, Winyard P J, et al. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18683.
- [41] Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(1): 74-84.
- [42] Huang C S, Tang S J, Chung L Y, et al. Galectin-1 upregulates cxcr4 to promote tumor progression and poor outcome in kidney cancer[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(7): 1486-1495.
- [43] 陈国纯, 刘伏友. Galectin-3 与肾脏疾病的相关研究进展[J]. *国外医学-泌尿系统分册*, 2005, (2): 268-271.
- [44] Von Klot C A, Kramer M W, Peters I, et al. Galectin-1 and galectin-3 mrna expression in renal cell carcinoma [J]. *BMC Clin Pathol*, 2014, 14: 15-22.
- [45] Zhang D, Chen Z G, Liu S H, et al. Galectin-3 gene silencing inhibits migration and invasion of human tongue cancer cells in vitro via downregulating beta-catenin[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(1): 176-184.
- [46] Straube T, Elli A F, Greb C, et al. Changes in the expression and subcellular distribution of galectin-3 in clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 89-99.
- [47] Aboulhagag N A, El-Deek H E M, Sherif M F. Expression of galectin-1 and galectin-3 in renal cell carcinoma; immunohistochemical study[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 36: 31-37.
- [48] 孙志明. 血清半乳糖凝集素-3 及 c-反应蛋白水平与冠

心病患者冠状动脉 gensini 评分相关性分析[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(14): 15-18.

[49] 徐旺, 曾芳, 马超, 等. 血清半乳糖凝集素-3 与冠心病患者造影剂肾病的关系研究[J]. 中国医学创新, 2019, 16(33): 44-47.

[50] Kang E H, Moon K C, Lee E Y, et al. Renal expression of galectin-3 in systemic lupus erythematosus patients with nephritis [J]. Lupus, 2009, 18(1): 22-28.

[51] Tan R, Liu X, Wang J, et al. Alternations of galectin levels after renal transplantation[J]. Clin Biochem, 2014, 47(15): 83-88.

[52] Sotomayor C G, Te Velde-Keyzer C A, Diepstra A, et al. Galectin-3 and risk of late graft failure in kidney transplant recipients: A 10-years prospective cohort study[J]. Transplantation, 2020, 67(12):123-134.

[53] Dang Z X, MacKinnon A, Marson L P, et al. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3[J]. Transplantation, 2012, 93(5): 477-484.

[54] Gaze D C, Prante C, Dreier J, et al. Analytical evaluation of the automated galectin-3 assay on the abbott architect immunoassay instruments [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(6): 919-926.

[55] McCullough P A, Olobatoke A, Vanhecke T E. Galectin-3: A novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure [J]. Rev Cardiovasc Med, 2011, 12(4): 200-210.

[56] Zhou K, Zhou Y Z, Zhao Y, et al. The relationship between galectin-3 and different patterns of ventricular geometry remodelling in aortic valve stenosis[J]. Heart Lung Circ, 2016, 25(4): 371-377.

[57] Ji F, Zhang S, Jiang X, et al. Diagnostic and prognostic value of galectin-3, serum creatinine, and cystatin c in chronic kidney diseases[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(5): 22074-22080.

(责任编辑:唐志荣)