

领域前沿 · 中国



李平平, 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所研究员, 博士生导师, 国家“千人计划”青年人才, 协和学者特聘教授, 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目资助获得者。2001年毕业于中国药科大学, 获药理学学士; 2006年毕业于中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 获药理学博士学位。2006~2011年间在美国加州大学圣地亚哥分校(University of California San Diego)进行博士后研究, 2011~2013年担任项目科学家, 并于2013年被聘为该校助理教授。2015年1月起任中国医学科学院药物研究所研究员, 主要研究领域为肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病发生的分子免疫学机制及糖尿病药理学, 在Cell、Nat Med、Cell Metabolism、PNAS和Diabetes等著名学术期刊发表论文多篇。

半乳糖苷凝集素Galectin3直接诱发胰岛素抵抗

侯少聪 李平平*

(天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要 肥胖时, 巨噬细胞和其他免疫细胞在胰岛素靶组织大量聚集, 分泌一系列促炎症细胞因子[包括TNF α (tumor necrosis factor α)和IL1 β (interleukine 1 β)], 导致慢性炎症状态。研究表明, 由CD11c阳性巨噬细胞引起慢性炎症诱发胰岛素抵抗。然而, 通过抑制TNF α 或IL1 β 等方法来改善胰岛素抵抗的临床研究并不成功。该课题组之前的研究发现, 将肥胖小鼠由高脂饮食更换到正常饮食后, 脂肪组织中CD11c阳性巨噬细胞所表达的半乳糖苷凝集素3(Galectin3, Gal3)水平大幅降低。同时, 在这些更换饮食的小鼠中, 尽管脂肪组织CD11c阳性巨噬细胞数目相比高脂饮食喂养时并没有变化, 但炎症和胰岛素抵抗却得到了明显改善。因此, 该课题组提出, Gal3是介导炎症致胰岛素抵抗的关键分子。Gal3是一种主要由巨噬细胞分泌的凝集素, 其水平在肥胖病人和肥胖小鼠中都显著增加。在胰岛素敏感性正常小鼠上, 给予Gal3可导致胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受, 通过基因敲除或药物抑制Gal3则可在肥胖小鼠上改善胰岛素抵抗。体外实验表明, Gal3可直接增加巨噬细胞的化学趋化性, 减少肌肉细胞和3T3-L1脂肪细胞中胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 并可在原代肝细胞中阻碍胰岛素对肝糖输出的抑制作用。更重要的是, 该课题组发现, Gal3可与胰岛素受体结合并抑制其下游信号传导。这些发现阐明了Gal3在胰岛素三大作用靶细胞中的新作用, Gal3为连接炎症和胰岛素敏感性减低的关键分子, 抑制Gal3有望成为胰岛素抵抗和糖尿病的新治疗手段。

关键词 半乳糖苷凝集素3; 胰岛素抵抗; 肥胖; 炎症

Galectin3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance

Hou Shaocong, Li Pingping*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica,
Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

*通讯作者。Tel: 010-60213360, E-mail: lipp@imm.ac.cn

*Corresponding author. Tel: +86-10-60213360, E-mail: lipp@imm.ac.cn

网络出版时间: 2017-04-11 10:34:16

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170411.1034.002.html>

Abstract In obesity, macrophages and other immune cells accumulate in insulin target tissues, promoting a chronic inflammatory state. Chronic tissue inflammation leads to increased levels of proinflammatory cytokines, such as $\text{TNF}\alpha$ and $\text{IL}1\beta$, which impair insulin signaling and induce insulin resistance. However, therapeutic efforts focusing on inhibition of either $\text{TNF}\alpha$ or $\text{IL}1\beta$ to ameliorate inflammation-induced insulin resistance have had limited success in clinical studies. Our previous studies found that, after switching the diet in obese mice from a high fat diet (HFD) to normal chow (NC), adipose tissue $\text{CD}11\text{c}^+$ macrophages express much lower levels of Galectin3 (Gal3) compared to HFD fed mice. At the same time, there was amelioration of inflammation and insulin resistance in these diet-switched mice, despite retaining the same number of $\text{CD}11\text{c}^+$ macrophages in adipose tissue. Therefore, we hypothesize that Gal3 can promote insulin resistance, providing a link between inflammation and insulin resistance. Gal3, a lectin mainly secreted by macrophages, is elevated in both obese subjects and mice. Administration of Gal3 to mice causes cellular and systemic insulin resistance, whereas inhibition of Gal3, through either genetic or pharmacologic loss of function, improved insulin sensitivity in obese mice. *In vitro* treatment with Gal3 directly enhanced macrophage chemotaxis, reduced insulin-stimulated glucose uptake in myocytes and 3T3-L1 adipocytes and impaired insulin-mediated suppression of glucose output in primary mouse hepatocytes. Importantly, we found that Gal3 could bind directly to the insulin receptor (IR) and inhibit downstream IR signaling. These observations elucidate a novel role for Gal3 in insulin target cells, suggesting that Gal3 can link inflammation to decreased insulin sensitivity. Inhibition of Gal3 could be a new approach to treat insulin resistance and diabetes.

Keywords Galectin3; insulin resistance; obesity; inflammation

1 肥胖、慢性炎症和胰岛素抵抗

2型糖尿病在全球有着庞大的患病人群, 在所含热量较高的西方饮食流行的环境下, 其患病率增长十分迅速。相对于胰岛素绝对缺乏的1型糖尿病, 2型糖尿病病人往往表现为胰岛素的相对缺乏, 即由于在脂肪、肝脏和肌肉组织这些胰岛素靶器官存在胰岛素抵抗, 使得胰岛素无法发挥其正常作用而导致血糖异常升高。大量研究证实, 在2型糖尿病的发病过程中, 肥胖及其相关的慢性炎症可导致胰岛素抵抗^[1-2]。肥胖状态下, 上述胰岛素靶组织中聚集了大量的巨噬细胞, 特别是M1样具有促炎症作用的 $\text{CD}11\text{c}^+$ 阳性巨噬细胞等免疫细胞, 导致了慢性低度炎症。这些巨噬细胞分泌一系列的细胞因子, 如 $\text{TNF}\alpha$ (tumor necrosis factor α)、 $\text{IL}1\beta$ (interleukine 1 β)等, 阻碍了胰岛素的信号传导, 进而导致了胰岛素抵抗^[3-4]。例如, Weisberg等^[5-6]研究发现, 在肥胖人群和小鼠中脂肪细胞可以分泌单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和其他趋化因子, 诱导巨噬细胞浸润, 这些巨噬细胞进入脂肪组织后继续分泌趋化因子诱导迁移, 最终导致大量巨噬细胞聚集在脂肪细胞周围, 加剧炎症状态。同时, 这些巨噬细胞[脂肪组织巨噬细胞(adipocyte tissue macrophages, ATMs)]在肥胖状态

下高度活化, 其分泌的肿瘤坏死因子 $\text{TNF}\alpha$ 等细胞因子的表达水平显著上升, 作用于胰岛素靶组织, 导致胰岛素抵抗^[6-7]。而在肝脏^[8-9]和肌肉^[10]中, 相关研究都证实了巨噬细胞数目在肥胖时显著增加并导致慢性炎症。由此可知, 巨噬细胞在肥胖导致胰岛素抵抗过程中起着重要作用。

巨噬细胞属于白细胞的一种, 由单核细胞进入组织后分化而来, 在体内有着广泛的功能。它可以通过清除衰老细胞、重塑和修复炎症反应后组织来维持组织稳态^[11]。浸润脂肪组织的巨噬细胞在肥胖相关的脂肪组织重构中起着重要作用^[12]。在死亡的脂肪细胞周围, ATMs会聚集形成“冠状结构”, 包裹并消化死亡的脂肪细胞。巨噬细胞有着明显的功能异质性, 有着两种极化状态, M1样和M2样^[13-14]。M1样(经典激活)巨噬细胞由促炎症分子[如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)和 $\text{IFN}\gamma$ (interferon γ)]诱导产生, 可分泌高水平的促炎症细胞因子 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6和IL-12, 促进炎症反应的发生。M2样(另类激活)巨噬细胞则可分泌低浓度的促炎症细胞因子和高水平的抗炎细胞因子, 如IL-10和IL-4^[15], 抑制炎症反应。在体内, M1样巨噬细胞表达 $\text{CD}11\text{c}$, 产生促炎症细胞因子及F4/80、 $\text{CD}11\text{b}$ 等细胞表面抗原, 促进胰岛素抵抗的发生。研究表明, 在高脂饮食喂养的肥

胖小鼠中, M1样巨噬细胞大量增加, 分泌更多的促炎症细胞因子, 如TNF α 和IL-6^[6,16-17], 而当M1样巨噬细胞被敲除后, 可以逆转肥胖小鼠的胰岛素抵抗^[18]。以上结果提示, 由巨噬细胞介导的慢性炎症导致胰岛素抵抗。

2 巨噬细胞与Galactin3(Gal3)

巨噬细胞分泌的TNF α 和IL1 β 曾被认为是导致胰岛素抵抗的关键因子, 然而, 采用抑制此二者方法的临床试验所取得的疗效有限^[19-21]。因此, 我们怀疑有其他的细胞因子参与了这一过程。

在之前的研究中, 我们观察到, 小鼠在高脂饮食喂养下, 体内CD11c+ M1样巨噬细胞数目大幅增加, 其分泌的促炎症细胞因子, 如IL-6、TNF α 、IFN γ 、IL-1 β 等基因表达水平显著增加^[22]。将小鼠由高脂饮食更换为普通饮食后, 虽然CD11c阳性巨噬细胞的数目保持恒定, 胰岛素敏感性却迅速改善。在ATMs所分泌的细胞因子中半乳糖苷凝集素Gal3基因表达水平和浓度都显著降低。因此, 我们推测, Gal3可能在慢性炎症导致的胰岛素抵抗中扮演着关键角色。

Gal3属于半乳糖苷凝集素Galectins家族的一员, 该家族是一类可结合 β -半乳糖苷的动物凝集素, 由巨噬细胞等免疫细胞分泌, 在诸如免疫和炎症应答、肿瘤发生和生长等多种生理和病理过程中都起着重要作用^[23]。Galectins均包括约130氨基酸的糖基识别结构域(carbohydrate recognition domain, CRD)负责结合糖基^[24]。通常情况下, 通过CRD与细胞表面的多聚糖相互作用, Galectins可与多种细胞表面或胞外基质抗原和受体结合^[24-25], 影响细胞内信号传导通路等多种细胞功能。

Gal3与半乳糖苷凝集素家族其他成员不同之处在于, 除C段CRD外, 还有着延长的非凝集素N-端结构域^[26]。由于N-端结构域的存在, Gal3在结合到多价糖基上时会寡聚化, 并且可以与细胞表面的糖基形成交联, 从而启动跨膜信号传导, 影响多种细胞功能^[27-28]。Gal3在自免疫、炎症和恶性肿瘤等方面的作用多有报道^[29-31], 但其在胰岛素抵抗方面的作用则研究很少。

3 Gal3可诱发炎症, 导致胰岛素抵抗

为了确认Gal3的作用, 我们首先构建了Gal3基

因敲除(knock out, KO)小鼠来评价Gal3对小鼠血糖和胰岛素敏感性等表型的影响。在高脂饮食喂养后, 野生型(wild type, WT)和Gal3 KO小鼠体重增长情况相似, 然而KO小鼠葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性好于WT小鼠。进一步采用高胰岛素正常血糖钳夹技术评价后, 确定了Gal3敲除对胰岛素抵抗的改善主要发生在肌肉和肝脏组织。在小鼠和人体中, 内源性Gal3的正常水平较高, 那么Gal3部分敲除也可能取得上述效果, 对Gal3部分敲除所得Gal3^{+/-}(Gal HET)小鼠的研究证实了我们的推测。在Gal3水平下降了50%的情况下, Gal HET小鼠表型和全敲除小鼠基本一致, 其胰岛素靶组织(肝、肌肉和脂肪组织)胰岛素刺激的AKT磷酸化水平也显著增加, 说明Gal3全敲除或部分敲除引起的Gal3水平降低可激活胰岛素信号通路, 提高胰岛素敏感性, 反之, Gal3是诱导胰岛素抵抗发生的重要因子^[32]。

Gal3对免疫细胞有趋化作用^[33], 可剂量依赖性地诱导人单核细胞和巨噬细胞迁移。与上述观察类似, 我们发现, 在体外, Gal3可刺激小鼠腹腔巨噬细胞的趋化作用, 其敲除后又可减弱巨噬细胞的吞噬作用。在体内, 通过直接测定巨噬细胞向脂肪组织的迁移, 我们证实了Gal3同样可促进巨噬细胞趋化作用。鉴于巨噬细胞可分泌Gal3, Gal3又通过趋化作用诱导更多的巨噬细胞入侵到胰岛素靶组织, 进而分泌更多的Gal3, 从而形成一个恶性循环。

4 Gal3可与胰岛素受体结合并抑制胰岛素作用

在证明了Gal3可导致胰岛素抵抗后, 我们进一步研究了其是否会干扰胰岛素的生理作用及信号传导。结果发现, Gal3在L6肌肉细胞、3T3-L1脂肪细胞及人诱导多功能干细胞衍生的骨骼肌细胞中均可剂量依赖性地抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 在原代肝细胞中则可与胰高血糖素类似, 增加肝糖输出, 不同的是, Gal3的这一作用并不会被胰岛素抑制, 因此其作用方式与胰高血糖素并不相同。

在体内实验中, 正常饮食小鼠注射给予重组Gal3后, 其血中Gal3浓度显著升高, 与高脂饲料喂养小鼠血中水平相似, 并且表现出葡萄糖不耐受、胰岛素敏感性降低等表型。随后, 我们将Gal3基因用腺病毒包裹后注射进正常小鼠体内, 以实现其过表达后, 在小鼠上同样观察到了葡萄糖不耐受等相似

表型。用分离自WT或KO小鼠腹膜内巨噬细胞的调整培养基(CM)培养L6肌肉细胞,进行葡萄糖摄取实验,结果发现,来自WT小鼠的调整培养基显著抑制了胰岛素刺激的糖摄取,KO小鼠的培养基则无此作用。上述实验结果进一步证实,巨噬细胞分泌的Gal3可抑制胰岛素的多种生理作用,进而导致胰岛素抵抗表型。

我们知道胰岛素通过结合胰岛素受体(insulin receptor, IR)发挥作用,二者结合后,胰岛素可刺激IR酪氨酸自磷酸化,激活其激酶活性,进而招募如胰岛素受体底物IRS1(insulin receptor substrate 1)等底物接头蛋白并将其磷酸化。IRS1可激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1),将信号传递至AKT和葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUT),GLUT进而发生转位,被招募到细胞膜上,开启葡萄糖转运。为探明Gal3究竟会影响上述哪一环节,我们采用L6肌肉细胞和3T3-L1脂肪细胞进行了研究。结果显示, Gal3可抑制胰岛素刺激的IR酪氨酸磷酸化, IRS1的磷酸化水平也相应降低,还可抑制胰岛素对PDK1和AKT的激活作用。胰岛素刺激的GLUT4转位也可被Gal3抑制。

由上述结果可知, Gal3可阻碍胰岛素信号通路的多个主要环节。而这一作用很有可能是Gal3对IR直接的抑制作用。我们的实验结果也证明了这一点,免疫共沉淀实验发现,在肌肉和脂肪细胞中, IR/Gal3可形成复合物,而Gal3和IRS1则没有相互作用,说明Gal3可直接与胰岛素受体IR结合。有趣的是,我们在脂肪细胞和原代肝细胞中进行的胰岛素结合实验结果表明, Gal3同样并不阻碍胰岛素与IR的结合,说明虽然胰岛素与Gal3均可以结合胰岛素受体,二者之间并没有竞争作用,可能二者与胰岛素受体结合位点并不相同。

5 Gal3的转化医学研究

在实验中我们发现,高脂饮食喂养小鼠血液中Gal3含量显著高于正常饮食组,人体研究也表明, Gal3在肥胖个体中水平高于瘦的个体,并且其水平与身高体重指数(body mass index, BMI)和稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)指数正相关,说明肥胖和胰岛素抵抗均与异常升高的Gal3水平关系密切。而当通

过给予氯膦酸(clodronate)敲除巨噬细胞后^[34-35],高脂饮食喂养小鼠血中Gal3水平显著降低,几乎降到了和正常饮食小鼠血中相同的水平,提示肥胖时大量聚集在代谢组织的巨噬细胞是异常升高Gal3的主要来源。巨噬细胞属于免疫细胞,而免疫细胞则来自骨髓造血细胞,因此,我们通过骨髓移植手段研究了免疫细胞对血中Gal3水平的影响。在得到的嵌合鼠中,移植自“Gal3 KO小鼠”骨髓的小鼠(BMT Gal3 KO)血中Gal3的水平相比移植自“WT小鼠”(BMT Gal3)骨髓的小鼠下降了约90%,说明绝大部分血液循环中的Gal3来自免疫细胞。进行高脂饮食喂养后,两种嵌合鼠体重增长类似,但是BMT Gal3 KO小鼠葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性均优于BMT Gal3小鼠,胰岛素水平也更低,而进一步的高胰岛素正常血糖钳夹实验也证明前者的肝脏和肌肉胰岛素敏感性更好。这一结果进一步说明了免疫细胞分泌了绝大部分的Gal3,而Gal3水平的高低影响着机体的胰岛素敏感性。

最后,为研究Gal3是否是一个具有临床应用潜力的新靶点,我们采用Gal3的小分子抑制剂Cpd47(compound 47)^[36]直接处理L6细胞,发现它可以废除Gal3对胰岛素刺激的葡萄糖转运的抑制作用。在原代肝细胞上给予Cpd47处理后, Gal3也不再阻碍胰岛素对肝糖输出的抑制。高脂喂养的肥胖小鼠给予单剂量Cpd47一小时后即可改善葡萄糖耐受性,而Cpd47通过渗透性微量蠕动泵长期给药后,同样可改善HFD/肥胖小鼠的葡萄糖耐受性。结果说明,通过药物手段抑制Gal3来改善胰岛素敏感性是一个可行的方法。

本研究通过上述一系列实验,证明了来自免疫细胞的Gal3可直接与胰岛素受体结合并抑制其下游信号传导,从而导致胰岛素抵抗,进而系统地研究了其在肥胖和胰岛素抵抗中的作用及其作为药物靶点的潜力。我们的研究表明,作为联系肥胖、慢性炎症和胰岛素敏感性的关键分子, Gal3有望成为糖尿病治疗的新靶点。

参考文献 (References)

- 1 Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003; 108(13): 1541-5.
- 2 Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 219-46.
- 3 Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF,

- Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271(5249): 665-8.
- 4 Jager J, Gremeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 2007; 148(1): 241-51.
- 5 Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-808.
- 6 Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 175-84.
- 7 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91.
- 8 Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-45.
- 9 Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; 18(3): 363-74.
- 10 Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: Muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304(5): E453-65.
- 11 Gordon S. The role of the macrophage in immune regulation. *Res Immunol* 1998; 149(7/8): 685-8.
- 12 Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, *et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46(11): 2347-55.
- 13 Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(12): 953-64.
- 14 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25(12): 677-86.
- 15 Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: Mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32(5): 593-604.
- 16 Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF- α -induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(7): 119-25.
- 17 Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278(46): 45777-84.
- 18 Patsouris D, Li PP, Thapar D, Chapman J, Olefsky JM, Neels JG. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell Metab* 2008; 8(4): 301-9.
- 19 Donath MY, Dalmas E, Sauter NS, Boni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: Islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab* 2013; 17(6): 860-72.
- 20 Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, *et al.* Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1517-26.
- 21 Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, *et al.* TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): E146-50.
- 22 Li P, Lu M, Nguyen MT, Bae EJ, Chapman J, Feng D, *et al.* Functional heterogeneity of CD11c-positive adipose tissue macrophages in diet-induced obese mice. *J Biol Chem* 2010; 285(20): 15333-45.
- 23 Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: Structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e17.
- 24 Elola MT, Wolfenstein-Todel C, Troncoso MF, Vasta GR, Rabinovich GA. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64(13): 1679-700.
- 25 Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. *Glycocon J* 2004; 19(7/8/9): 527-35.
- 26 Gorski JP, Liu FT, Artigues A, Castagna LF, Osdoby P. New alternatively spliced form of galectin-3, a member of the beta-galactoside-binding animal lectin family, contains a predicted transmembrane-spanning domain and a leucine zipper motif. *J Biol Chem* 2002; 277(21): 18840-8.
- 27 Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(1): 29-41.
- 28 Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J* 2004; 19(7/8/9): 575-81.
- 29 Gao P, Simpson JL, Zhang J, Gibson PG. Galectin-3: Its role in asthma and potential as an anti-inflammatory target. *Respir Res* 2013; 14: 136.
- 30 Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 351(2): 336-43.
- 31 Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: Regulators of acute and chronic inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 158-82.
- 32 Li P, Liu S, Lu M, Bandyopadhyay G, Oh D, Imamura T, *et al.* Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance. *Cell* 2016; 167(4): 973-84.
- 33 Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, *et al.* Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000; 165(4): 2156-64.
- 34 Feng B, Jiao P, Nie Y, Kim T, Jun D, van Rooijen N, *et al.* Clodronate liposomes improve metabolic profile and reduce visceral adipose macrophage content in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2011; 6(9): e24358.
- 35 Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, O'Connor MH, Dudakov JA, Jenq RR, *et al.* Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature* 2015; 528(7583): 560-4.
- 36 Salameh BA, Cumpstey I, Sundin A, Leffler H, Nilsson UJ. 1H-1,2,3-triazol-1-yl thiodigalactoside derivatives as high affinity galectin-3 inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2010; 18(14): 5367-78.