

## 基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003834

# Galectin-3 通过 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路增加肺动脉成纤维细胞中 I 型胶原的表达

魏海东, 胡雅婷, 李彬彬, 薛小丽, 刘喜悦, 李芳伟, 王逸婕

(兰州大学第二医院呼吸与危重症医学科, 兰州 730030)

**【摘要】目的:**探讨细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积在肺血管重塑和肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)中的作用及其分子机制。**方法:**采用不同浓度(0、1、2、5、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)刺激大鼠肺动脉成纤维细胞(pulmonary artery fibroblasts, PAFs)24 h,或者采用2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Gal-3处理PAFs不同时间(0、12、24、48、72 h),酶联免疫吸附试验检测 I 型胶原的蛋白水平;使用 GSK-3 $\beta$  siRNA 及  $\beta$ -catenin siRNA 分别特异性沉默 GSK-3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 表达,qRT-PCR 检测  $\beta$ -catenin mRNA 水平,免疫印迹法检测  $\beta$ -catenin 蛋白水平,免疫荧光染色检测  $\beta$ -catenin 蛋白的亚细胞定位。**结果:**Gal-3 剂量和时间依赖性增加大鼠 PAFs 培养上清液中的 I 型胶原蛋白;与对照组比较,Gal-3 处理组细胞中 GSK-3 $\beta$  磷酸化和失活, $\beta$ -catenin 蛋白含量增加( $F=18.242, P=0.000$ )并从细胞质向细胞核移位。与对照组比较,Gal-3 处理组或 GSK-3 $\beta$  siRNA 组均可增加  $\beta$ -catenin 的蛋白水平,但不影响其 mRNA 水平;与 Gal-3 处理组比较, $\beta$ -catenin siRNA+Gal-3 组细胞中的 I 型胶原蛋白水平有所下调( $F=9.965, P=0.028$ )。**结论:**Gal-3 通过调节 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路增加 PAFs 中 I 型胶原的表达,表明干预 Gal-3 或 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路在预防和治疗 PH 方面具有潜在价值。

**【关键词】**肺动脉高压;半乳糖凝集素-3;GSK-3 $\beta$ ; $\beta$ -catenin; I 型胶原蛋白

**【中图分类号】**R543.2

**【文献标志码】**A

## Galectin-3 increases the expression of collagen type I in pulmonary artery fibroblasts by regulating the glycogen synthase kinase-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway

Wei Haidong, Hu Yating, Li Binbin, Xue Xiaoli, Liu Xiyue, Li Fangwei, Wang Yijie

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Hospital of Lanzhou University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the role and molecular mechanism of excessive deposition of extracellular matrix in pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension (PH). **Methods:** Rat pulmonary artery fibroblasts (PAFs) were treated with galectin-3 (Gal-3) at different concentrations (0, 1, 2, 5, 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) for 24 hours or 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Gal-3 for different periods of time (0, 12, 24, 48, 72 hours), and ELISA was used to measure the level of collagen type I. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) siRNA and  $\beta$ -catenin siRNA were used to specifically silence GSK-3 $\beta$  and  $\beta$ -catenin, respectively; qRT-PCR was used to measure the mRNA level of  $\beta$ -catenin, Western blotting was used to measure the protein level of  $\beta$ -catenin, and immunofluorescent staining was used to determine the subcellular localization of  $\beta$ -catenin. **Results:** Gal-3 increased the level of collagen type I in culture supernatant of rat PAFs in a dose- and time-dependent manner. Compared with the control group, the Gal-3 treatment group had phosphorylation and inactivation of GSK-3 $\beta$ , a significant increase in the content of  $\beta$ -catenin ( $F=18.242, P=0.000$ ), and the translocation of  $\beta$ -catenin from cytoplasm to nucleus. In addition, compared with the control group, Gal-3 treatment and GSK-3 $\beta$  siRNA increased the level of  $\beta$ -catenin and did not affect the mRNA level of  $\beta$ -catenin, and compared with the Gal-3 group, the  $\beta$ -catenin siRNA+Gal-3 group had a reduction in the protein level of collagen type I in cells ( $F=9.965, P=0.028$ ). **Conclusion:** Gal-3 increases the expression of collagen type I in PAFs by regulating the GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway, suggesting that intervention of Gal-3 or the GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway may have a potential value in the prevention and treatment of PH.

**【Key words】** pulmonary hypertension; galectin-3; glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ;  $\beta$ -catenin; collagen type I

作者介绍:魏海东, Email: weihd@lzu.edu.cn,

研究方向:呼吸系统疾病。

通信作者:王逸婕, Email: yj\_turbo@yeah.net。

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(编号:20JR10RA734、20JR5RA341)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250417.1707.008>

(2025-04-18)

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种危及生命的临床综合征,其特征是肺血管阻力和肺动脉压力增加,最终导致右心衰竭甚至死亡<sup>[1]</sup>。PH 的常见病理表现包括持续性肺血管收缩、血管重塑和原位血栓形成。其中肺血管重塑是极其关键的病理改变,细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的过度积聚和胶原沉积的增加是肺血管重塑的关键和不可缺少的病理改变<sup>[2]</sup>。因此,探讨 ECM 异常沉积的分子机制对于预防和治疗肺血管重塑和肺动脉高压具有重要意义。

半乳糖凝集素-3 (galectin-3, Gal-3) 是 galectin 家族的成员<sup>[3]</sup>。除了定位于细胞质和穿梭于细胞核外, Gal-3 还分泌到细胞表面和生物体液中。Gal-3 的不同位置有助于其各种功能,包括细胞生长和凋亡、细胞存活和转化、前体 mRNA 剪接、血管生成、炎症、纤维化和宿主防御,在多种肿瘤和非肿瘤疾病中发挥着重要作用<sup>[4-5]</sup>。其中细胞外 Gal-3 被认为是一种关键的细胞激活因子,它调节细胞与细胞以及细胞与 ECM 之间的相互作用,参与多种疾病的发病机制,包括肿瘤、血管纤维化和心力衰竭<sup>[6-7]</sup>。最近的研究发现, Gal-3 在肺血管重塑和 PH 的发病机制中起着关键调节器的作用<sup>[8-9]</sup>。然而,关于 Gal-3 导致 PH 的潜在分子机制尚不完全清楚。

$\beta$ -catenin 是 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路中的一个关键效应器,控制着许多重要的生物学过程,如细胞增殖、凋亡和分化<sup>[10]</sup>。在缺乏细胞外 WNT 配体的情况下,胞质  $\beta$ -catenin 蛋白被 GSK-3 $\beta$  迅速泛素化和降解;而细胞外 WNT 配体导致 GSK-3 $\beta$  磷酸化和失活,随后  $\beta$ -catenin 蛋白稳定。最后,  $\beta$ -catenin 蛋白可以积聚并移位到细胞核以诱导基因转录<sup>[11]</sup>。研究发现,细胞核中积累的  $\beta$ -catenin 蛋白可诱导多种类型细胞中的 I 型胶原蛋白表达<sup>[12-13]</sup>。然而, GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 途径的激活是否会增加肺动脉成纤维细胞 (pulmonary artery fibroblasts, PAFs) 中 I 型胶原蛋白的表达,并与 ECM 过度积聚有关,目前尚不清楚。在本研究中,使用 Gal-3 刺激 I 型胶原蛋白生成,测定 GSK-3 $\beta$  的磷酸化和  $\beta$ -catenin 的表达,并进一步探索这些变化的分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞培养和鉴定

大鼠 PAFs 购买自 ProCell 生物公司 (中国,武汉)。细胞

在含有杜尔贝科改良的 Eagle 培养基 (Dulbecco's modified eagle medium, DMEM) 高糖培养基 (Gibco, 美国)、15% 胎牛血清 (四季青, 中国杭州) 和双抗 (含 100 U/mL 青霉素和 100  $\mu$ g/mL 链霉素) 的培养瓶中培养,并置于 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中。当细胞达到 80% 密度时,使用 0.25% 胰蛋白酶 (Invitrogen, 美国) 通过胰蛋白酶法进行细胞传代培养,本研究使用第 3~6 代的细胞。使用针对 vimentin 的免疫染色对 PAFs 的纯度进行鉴定 (Abcam, 英国)。通过在含有 1% 胎牛血清的 DMEM 培养基中培养细胞 12 h,将血清对 PAFs 的诱导作用降至最低。使用 Gal-3 (R&D, 美国) 刺激 I 型胶原表达。

### 1.2 方法

1.2.1 siRNA 转染及分组处理 当细胞在 6 孔板中达到 30%~50% 的融合时,首先使用荧光 FAM 标记的阴性对照 siRNA (FAM-NC siRNA) 测定 PAFs 的转染效率。然后依据操作说明书使用 Lipofectamine 2000 (Invitrogen, 美国) 将 200 nmol/L GSK-3 $\beta$  siRNA、 $\beta$ -catenin siRNA 或阴性对照 siRNA (GenePharma, 中国上海) 转染细胞。将细胞分为 3 组:对照组、阴性对照 siRNA 组、特异性沉默基因组 (GSK-3 $\beta$  siRNA 组或者  $\beta$ -catenin siRNA 组)。最后,使用免疫印迹法分析 siRNA 沉默基因的效果。随后依据实验需求对 PAFs 做如下分组及处理。①不同浓度 Gal-3 处理组:采用不同浓度 (0、1、2、5、10  $\mu$ g/mL) Gal-3 处理 PAFs 24 h;不同时间 Gal-3 处理组:采用 2  $\mu$ g/mL Gal-3 处理 PAFs 不同时间 (0、12、24、48、72 h)。②对照组:PAFs 正常培养 24 h 不做任何处理;Gal-3 处理组:PAFs 经 2  $\mu$ g/mL Gal-3 处理 24 h。③阴性对照 siRNA 组:将阴性对照 siRNA 转染至 PAFs 中;GSK-3 $\beta$  siRNA 组:将 GSK-3 $\beta$  siRNA 转染至 PAFs 中。④阴性对照 siRNA+Gal-3 组:转染阴性对照 siRNA 后的 PAFs 经 2  $\mu$ g/mL Gal-3 处理 24 h; $\beta$ -catenin siRNA+Gal-3 组:转染  $\beta$ -catenin siRNA 后的 PAFs 经 2  $\mu$ g/mL Gal-3 处理 24 h。

1.2.2 ELISA 按照说明书进行操作,使用大鼠 I 型胶原 ELISA 试剂盒 (西塘, 中国上海) 检测 PAFs 培养上清液中的 I 型胶原蛋白水平。收集 PAFs 的培养上清液,并根据测量的光密度值进行换算,通过仪器软件计算样本中的 I 型胶原蛋白水平。此外,对多个样本进行了重复测试,所有结果均以平均值表示。

1.2.3 免疫荧光染色 免疫荧光染色用于检测  $\beta$ -catenin 蛋白的亚细胞定位。在室温下使用 4% 多聚甲醛将 PAFs 固定 20 min。用 PBS 清洗细胞 3 次,然后用 0.3% Triton X-100 渗透 10 min。在室温下用 5% BSA 封闭 30 min 后,在 4  $^{\circ}$ C 下用抗  $\beta$ -catenin (Abcam, 1:500) 一抗孵育细胞过夜。接下来,用 PBS 洗涤细胞 3 次,然后在室温下用 Alexa Fluor 488 标记的山羊抗兔的二抗 (Abcam, 1:200) 在黑暗中培养 1 h。此外,

细胞核在室温下使用 DAPI 染色 5 min。最后,使用共焦激光扫描显微镜随机扫描图像。

**1.2.4 qRT-PCR** 根据试剂盒说明书操作,使用 TRIzol 试剂 (Invitrogen, 美国) 提取 PAFs 中的总 RNA。使用 RevertAid First Strand cDNA 合成试剂盒 (Thermo, 美国) 进行反转录; 然后使用 Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (Thermo, 美国) 在 CFX Realtime PCR 系统 (Bio-Rad) 上, 通过定量聚合酶链反应对所有样本进行分析。在 95 °C 下进行 30 s 的扩增, 然后在 95 °C 下进行 40 个周期的扩增, 扩增时间为 5 s, 在 58 °C 下扩增时间为 30 s, 在 72 °C 下扩增时间为 30 s。相对于对照组样品的扩增倍数由  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算。β-catenin mRNA 的对照为 GAPDH, 两者的引物均购于生工生物公司 (中国上海), 其引物具体序列如下。β-catenin: Forward, 5'-CTGAGGA CAAGCCACAAGATTA-3', Reverse, 5'-ATCCACCAGAGTGA AAAGAACG-3'; GAPDH: Forward, 5'-AGAAGGCTGGGGCTC ATTTG-3', Reverse, 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'。

**1.2.5 免疫印迹法** 首先, 按如下方式提取细胞裂解液: 用冰的 PBS 轻轻冲洗 PAFs 2 次, 然后在含有 50 mmol/L Tris/HCl (pH 7.4)、1% Nonide P-40、0.1% 十二烷基硫酸钠 (sodium dodecylsulfate, SDS)、150 mmol/L NaCl、0.5% 脱氧胆酸钠、1 mmol/L EDTA、1 mmol/L-苯甲磺酰基氟化物、1 mmol/L-Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、1 mmol/L-NaF 和蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解缓冲液中进行裂解。在 4 °C 以 12 000 × g 离心 10 min 后, 收集上清液作为样品蛋白质。接下来, 在 6%~10% 的 SDS-PAGE 凝胶上分离蛋白质, 并通过湿转仪将蛋白转移到硝化纤维素膜 (Bio-Rad) 上。然后在 4 °C 下将膜与抗 p-GSK-3β (CST, 1:1 000)、t-GSK-3β (CST, 1:1 000) 和 β-catenin (Abcam, 1:1 000) 一抗孵育过夜。在 PBST 中洗涤 15 min 共 3 次后, 在室温下用辣根过氧化物酶结合的山羊抗兔 IgG 二抗 (Sigma-Aldrich, 1:5 000) 孵育膜 2 h。最后, 使用化学发光液在 ChemiDoc XRS 系统 (Bio-Rad) 上显示蛋白质条带, 并使用 Quantity One 软件 (Bio-Rad) 量化。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。采用单向方差分析和 Tukey 检验分析各组之间的差异。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 Gal-3 增加大鼠 PAFs 中 I 型胶原蛋白的表达

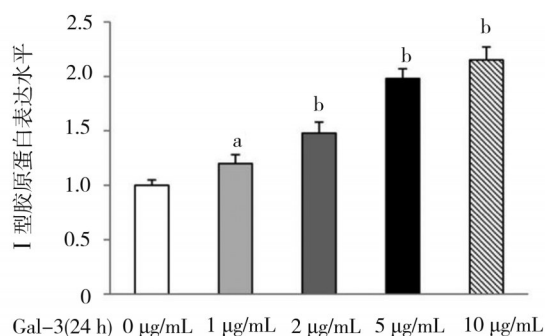
与对照组 (10 μg/mL) 相比, Gal-3 在 24 h 后剂量依赖性地诱导 PAFs 培养上清液中的 I 型胶原蛋白表达, 2 μg/mL Gal-3 诱导 I 型胶原蛋白 1.50 倍地增加 ( $F=8.283, P=0.036$ )。Gal-3 以时间依赖的方式上调 I 型胶原蛋白的表达; 2 μg/mL Gal-3 在 72 h 将其增加至对照组的 2.06 倍 ( $F=20.162, P<0.001$ )。结果表明 Gal-3 可有效增加大鼠 PAFs 中 I 型胶原蛋白的表达。见图 1。

### 2.2 Gal-3 激活大鼠 PAFs 中 GSK-3β/β-catenin 信号通路

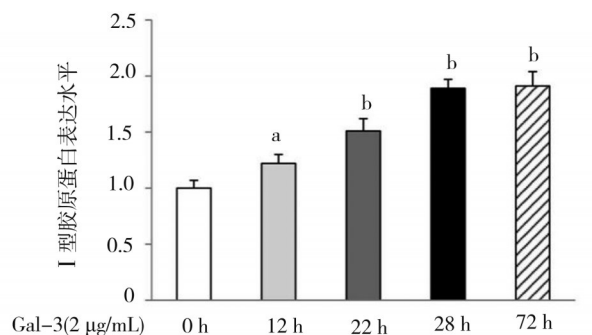
用 2 μg/mL Gal-3 处理 PAFs 5 min 后, 明显增加了 GSK-3β 的磷酸化水平, 而不影响 GSK-3β 的总水平; Gal-3 处理组的 GSK-3β 的磷酸化水平提高至对照组的 1.51 倍 ( $F=11.344, P=0.019$ ), 见图 2A。与对照组相比, Gal-3 处理组的 β-catenin mRNA 水平没有变化 ( $F=3.310, P=0.186$ ); 但与对照组比较, Gal-3 处理组的 β-catenin 蛋白水平增加至 2.16 倍 ( $F=18.242, P<0.001$ ), 见图 2B、C。然后用免疫荧光染色法检测 PAFs 中的 β-catenin。对照组细胞中, β-catenin 主要位于细胞质中, 而 Gal-3 处理组的细胞核中荧光标记的 β-catenin 明显增加, 见图 2D。

### 2.3 抑制 GSK-3β 上调大鼠 PAFs 中 β-catenin 蛋白水平

siRNA 的转染效率 (转染阳性细胞数占总细胞数的百分比) 超过 80% (图 3A)。与对照组相比, GSK-3β siRNA 组的 GSK-3β 蛋白水平降低了 59% ( $F=22.761, P<0.001$ ), 而与对照组相比, 阴性对照 siRNA 组的 GSK-3β 蛋白表达水平未见明显变化 (图 3B)。与对照组相比, Gal-3 处理组或 GSK-3β siRNA 组的 β-catenin mRNA 水平没有改变, 但 β-catenin 蛋



A. 不同浓度 Gal-3 刺激后 I 型胶原蛋白水平变化 ( $n=3$ )



B. Gal-3 刺激后不同时间 I 型胶原蛋白水平变化 ( $n=3$ )

注: a, 与对照组相比,  $P<0.05$ ; b, 与对照组相比,  $P<0.01$

图 1 不同浓度和不同时间 Gal-3 对大鼠 PAFs 中 I 型胶原蛋白表达的影响

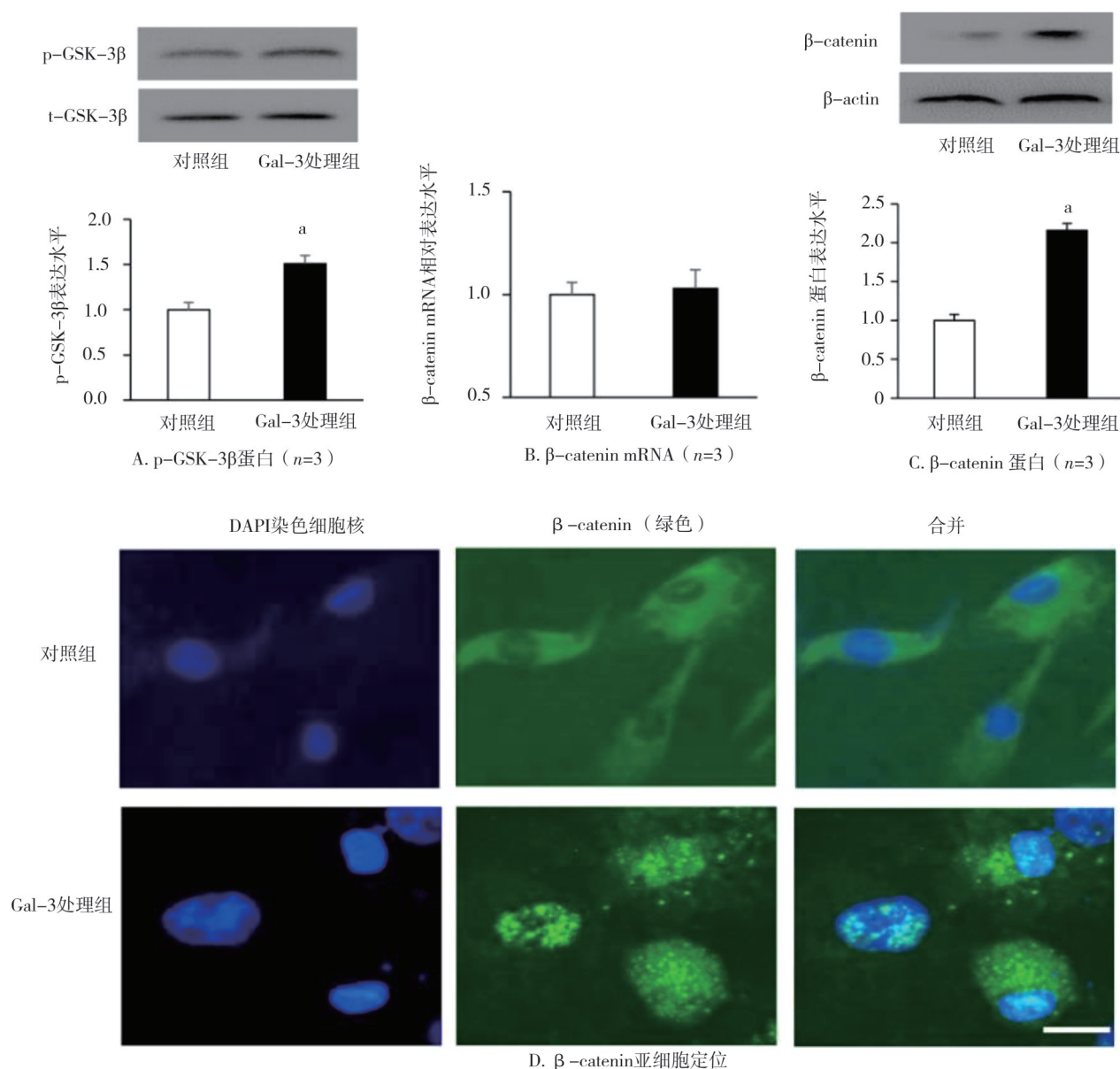


图 2 Gal-3 对大鼠 PAFs 中 GSK-3β/β-catenin 信号通路的影响

白水平明显增加, 分别为对照组的 1.88 倍和 1.93 倍 ( $F=15.281, P=0.022$ ;  $F=16.962, P=0.009$ ), 见图 3C、D。同时, Gal-3 处理组或 GSK-3β siRNA 组细胞核中荧光标记的 β-catenin 明显升高, 而对照组细胞中荧光标记 β-catenin 主要位于细胞质中(图 3E)。结果表明, 抑制 GSK-3β 促进了 PAFs 中 β-catenin 蛋白含量增加及 β-catenin 蛋白从细胞质转移至细胞核。

#### 2.4 抑制 GSK-3β/β-catenin 通路上调大鼠 PAFs 中 I 型胶原蛋白水平

GSK-3β 的失活或敲除提高了大鼠 PAFs 培养上清液中 I 型胶原蛋白的表达, 与对照组相比, Gal-3 处理组和 GSK-

3β siRNA 组中 I 型胶原蛋白表达分别升高至 1.61 倍和 1.71 倍 ( $F=9.281, P=0.025$ ;  $F=10.740, P=0.021$ ), 见图 4A。与对照组相比, β-catenin siRNA 组的 β-catenin 蛋白水平降低至 31% ( $F=30.135, P < 0.001$ ), 而阴性对照 siRNA 组的 β-catenin 蛋白水平未见明显变化(图 4B)。与对照组相比, Gal-3 处理组的 I 型胶原蛋白表达水平明显增加 ( $F=17.618, P=0.005$ ); 而与 Gal-3 处理组相比, β-catenin siRNA+Gal-3 组的 I 型胶原蛋白表达水平有明显回降。Gal-3 处理组中, I 型胶原蛋白表达水平为对照组的 1.45 倍, 而 β-catenin siRNA+Gal-3 组中 I 型胶原蛋白表达水平回降至对照组的 0.92 倍 ( $F=9.965, P=0.028$ ), 见图 4C。

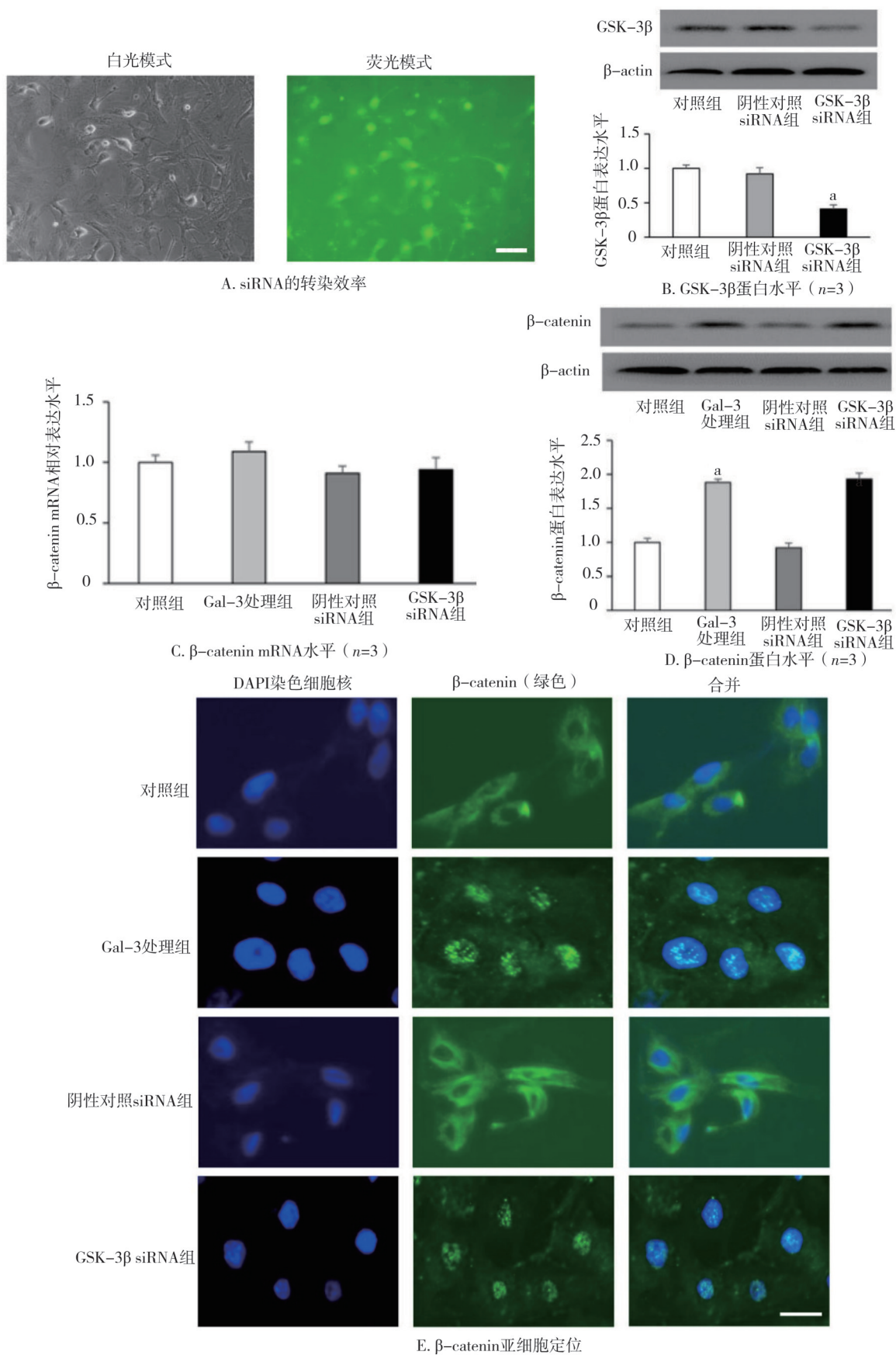
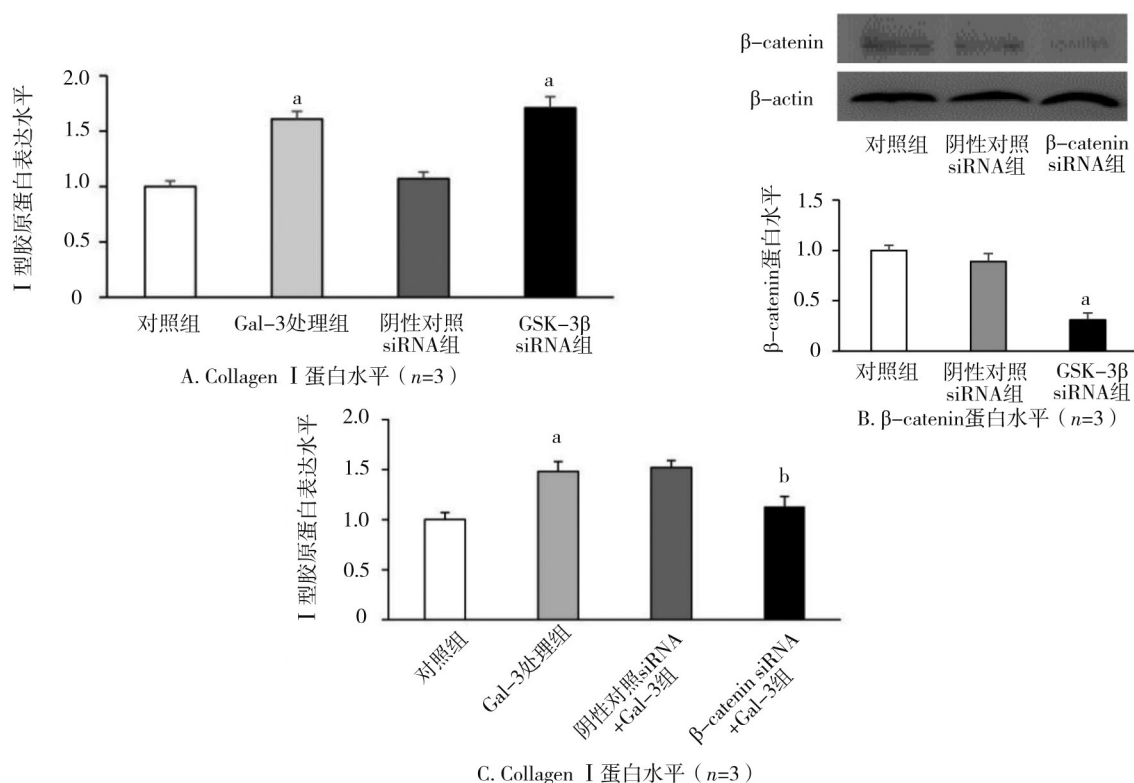


图3 抑制GSK-3β功能对大鼠PAFs中β-catenin蛋白水平的影响



注:a,与对照组相比, $P<0.05$ ;b,与Gal-3处理组相比, $P<0.05$

图4 抑制GSK-3β功能对大鼠PAFs中I型胶原蛋白水平的影响

### 3 讨论

本研究表明,Gal-3导致GSK-3β磷酸化和失活,随后β-catenin蛋白含量增加,从而进一步提高PAFs中I型胶原蛋白的表达。结果提示,Gal-3通过调节GSK-3β/β-catenin信号通路,部分促进了ECM的过度积聚;抑制Gal-3从而抑制ECM重塑的策略可能对PH的预防和治疗具有重要价值。

研究表明,Gal-3通过调节多种基本细胞功能,如细胞间和细胞基质相互作用、细胞生长、增殖和分化,在包括癌症、纤维化、慢性炎症和心血管功能障碍在内的各种人类疾病中发挥着关键作用<sup>[14-15]</sup>。最近研究进一步发现,PH患者和模型动物的肺组织中Gal-3明显增加;低氧或野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的模型PH因Gal-3的上调而加重,但因Gal-3的抑制而改善,细胞外Gal-3通过激活细胞内的多种信号通路发挥其生物学功能<sup>[16-17]</sup>。本研究表明,Gal-3通过激活PAFs中GSK-3β/β-catenin信号通路,增加I型胶原蛋白的表达,这表明Gal-3可能是PH诊断和治疗中一个有前景的生物标志物和靶点。

WNT信号通路包括经典WNT通路和非经典WNT通路。经典WNT通路即WNT/β-catenin信号

通路,由4个部分组成:细胞外信号、细胞膜段、细胞质段和细胞核段。细胞外信号主要由WNT蛋白介导,受细胞外刺激因素(如Gal-3)影响下,细胞外WNT蛋白与其细胞膜上的受体结合,从而激活细胞质中的GSK-3β/β-catenin通路,最终调节细胞核中下游靶基因的表达<sup>[10]</sup>。亦有研究表明,galactin-3作为细胞外信号,通过激活PI3K/AKT信号轴,进一步使GSK-3β磷酸化和失活,最终导致β-catenin蛋白含量增加<sup>[18]</sup>。GSK-3β是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在静息细胞中具有活性,因此对WNT/β-catenin信号通路具有负调节作用;而在细胞外刺激的存在下,GSK-3β被磷酸化和失活,并失去对β-catenin蛋白的降解作用。随后,β-catenin在细胞内集聚并移位到细胞核,通过影响多个靶基因的表达,在细胞增殖、凋亡和分化中发挥重要作用<sup>[19-20]</sup>。最近,研究发现GSK-3β/β-catenin信号通路的激活参与PH的血管重塑,并导致多种人类疾病中ECM的过度生成<sup>[21-22]</sup>。本研究表明,GSK-3β的失活或缺失不影响β-catenin mRNA水平,而仅提高了β-catenin蛋白水平;β-catenin siRNA可逆转Gal-3诱导的I型胶原蛋白生成增加。这些结果表明,Gal-3使GSK-3β失活,然后增加β-catenin蛋白含量,进而提高PAFs中I型胶原蛋白的表达。

PH的特征是肺动脉ECM重塑,胶原沉积增

加<sup>[23]</sup>。ECM 重塑通过多种信号通路促进肺血管细胞增殖;抑制 ECM 重塑可以预防和逆转实验性 PH,表明 ECM 重塑在 PH 发病机制中起着中心作用<sup>[24]</sup>。在肺血管壁的各种类型的胶原中, I 型胶原蛋白是 ECM 最重要的组成部分之一。本研究发现,外源性 Gal-3 刺激 PAFs 激活 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路,进而促进 I 型胶原蛋白生成。有研究发现,核内激活的  $\beta$ -catenin 蛋白导致基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂之间的失衡,因此进一步提高了 I 型胶原的生成<sup>[25-26]</sup>,这有待于未来的研究证实。

综上所述,本研究发现 Gal-3 通过调节 PAFs 中的 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 途径上调 I 型胶原蛋白水平,进而加剧 ECM 的过度积聚,表明抑制 Gal-3 或 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 信号通路可能在肺血管重塑和 PH 的预防和治疗中至关重要。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 魏海东:提出研究思路,设计研究方案,论文撰写;胡雅婷:数据分析与图表制作;李彬彬:数据收集与整理;薛小丽、刘喜悦:实验操作与分析数据;李芳伟:文献查阅与实验技术指导;王逸婕:辅助实验研究与论文修改

## 参 考 文 献

- [1] Gallardo-Vara E, Ntokou A, Dave JM, et al. Vascular pathobiology of pulmonary hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(5): 544-552.
- [2] Jia ZZ, Wang S, Yan HF, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(2):366.
- [3] Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9232.
- [4] Bouffette S, Botez I, De Ceuninck F. Targeting galectin-3 in inflammatory and fibrotic diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(8):519-531.
- [5] Li YS, Li XT, Yu LG, et al. Roles of galectin-3 in metabolic disorders and tumor cell metabolism[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 142: 463-473.
- [6] Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(5):2002559.
- [7] Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update[J]. *Theranostics*, 2018, 8(3):593-609.
- [8] Jia Q, Yang YY, Yao SL, et al. Emerging roles of galectin-3 in pulmonary diseases[J]. *Lung*, 2024, 202(4):385-403.
- [9] Barman SA, Bordan Z, Batori R, et al. Galectin-3 promotes ROS, inflammation, and vascular fibrosis in pulmonary arterial hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1303:13-32.
- [10] Liu JQ, Xiao Q, Xiao JN, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):3.
- [11] Yu FY, Yu CH, Li FF, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):307.
- [12] Zhu YY, Liu WW, Chen SG, et al. Collagen type I enhances cell growth and insulin biosynthesis in rat pancreatic cells[J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 67(3):135-148.
- [13] Lv YL, Shan YJ, Song LN, et al. Type I collagen promotes tumor progression of integrin  $\beta$ 1 positive gastric cancer through a BCL9L/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14):19064-19076.
- [14] Song MJ, Pan QZ, Yang JY, et al. Galectin-3 favours tumour metastasis via the activation of  $\beta$ -catenin signalling in hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(10):1521-1534.
- [15] Thomas L, Pasquini LA. Extracellular galectin-3 induces accelerated oligodendroglial differentiation through changes in signaling pathways and cytoskeleton dynamics[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1):336-349.
- [16] Gopal DM, Ayalon N, Wang YC, et al. Galectin-3 is associated with stage B metabolic heart disease and pulmonary hypertension in young obese patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(7):e011100.
- [17] Hao MW, Li MM, Li WJ. Galectin-3 inhibition ameliorates hypoxia-induced pulmonary artery hypertension[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1):160-168.
- [18] Song SM, Mazurek N, Liu CM, et al. Galectin-3 mediates nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signaling in human colon cancer cells by regulation of glycogen synthase kinase-3beta activity[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4):1343-1349.
- [19] Xue WH, Yang L, Chen CX, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin-driven EMT regulation in human cancers[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1):79.
- [20] Shree Harini K, Ezhilarasan D. Wnt/beta-catenin signaling and its modulators in nonalcoholic fatty liver diseases[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023, 22(4):333-345.
- [21] Yuan JQ, Li SS, Han Y, et al. Restoration of miR-328a-5p function curtails hypoxic pulmonary hypertension through a mechanism involving PIN1/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123:110599.
- [22] Zhang L, Zhang Q, Teng D, et al. FGF9 recruits  $\beta$ -catenin to increase hepatic ECM synthesis and promote NASH-driven HCC[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(28):e2301166.
- [23] Ambade AS, Hassoun PM, Damico RL. Basement membrane extracellular matrix proteins in pulmonary vascular and right ventricular remodeling in pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(3):245-258.
- [24] Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9739.
- [25] Fang T, Sun SJ, Zhao BJ, et al. NLRC5 modulates phenotypic transition and inflammation of human venous smooth muscle cells by activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway via TLR4 in varicose veins[J]. *Microvasc Res*, 2022, 143:104405.
- [26] El-Fadaly AA, Afifi NA, El-Eraky W, et al. Fisetin alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats by inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(3):355-366.

(责任编辑:曾 玲)

(收稿:2025-01-02;修回:2025-02-25;录用:2025-03-04)

本文引用格式:

魏海东,胡雅婷,李彬彬,等. Galectin-3 通过 GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路增加肺动脉成纤维细胞中 I 型胶原的表达[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(4):540-546