

半乳糖凝集素-3在软骨细胞凋亡过程中作用的研究进展

杨德文, 马国洋, 韦宜山*

内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月16日

摘要

半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)作为凝集素超家族中的一员, 与其它凝集素一样, 由一个糖基与非糖基配体结合而成, 可在全身组织中表达并与诸多疾病具有相关性, 目前已得到广泛重视。近年来发现初级纤毛是一种感觉相关的细胞器, 其在软骨细胞中能敏锐感知机械载荷变化, 从而调控软骨细胞新陈代谢, 但其在软骨细胞中的形成及功能与Galectin-3密切相关。髋关节发育不良(developmental dysplasia of the hip, DDH)与软骨异常细胞凋亡相关。本文就Galectin-3在软骨细胞凋亡过程中的作用进行综述。

关键词

半乳糖凝集素-3, 软骨, 初级纤毛, 细胞凋亡, 综述

Research Progress on the Role of Galectin-3 in Chondrocyte Apoptosis

Dewen Yang, Guoyang Ma, Yishan Wei*

Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 14th, 2022; accepted: Mar. 8th, 2022; published: Mar. 16th, 2022

Abstract

As a member of the lectin superfamily, galectin-3, like other lectins, is composed of a glycosyl and non-glycosyl ligand. Galectin-3 can be expressed in whole body tissues and is associated with many diseases. In recent years, it has been found that primary cilia is a sensory-related organelle, which can acutely sense the changes of mechanical load in chondrocytes, thus regulating the me-

*通讯作者。

文章引用: 杨德文, 马国洋, 韦宜山. 半乳糖凝集素-3在软骨细胞凋亡过程中作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1807-1813. DOI: 10.12677/acm.2022.123260

tabolism of chondrocytes, but its formation and function in chondrocytes are closely related to galectin-3. Developmental dysplasia of the hip is associated with abnormal chondrocyte apoptosis. This article reviews the role of galectin-3 in the process of chondrocyte apoptosis.

Keywords

Galectin-3, Cartilage, Primary Cilia, Apoptosis, Summary

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 骺板软骨细胞、半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)、初级纤毛组织形态

1.1. 骺板软骨细胞

在出生后的骺板(也称生长板), 有三层软骨细胞促进长骨的纵向生长。第一层为静止区: 位于骺板顶部, 通过表达甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP)来维持骺板结构的完整性; 该区域的特点是距离骨化边缘最远, 软骨基质内的软骨细胞形态模糊; 第二层为增殖区, 由静止区细胞逐渐分裂并形成增殖区, 该区域的特征是所有细胞均为克隆体, 这些克隆细胞排列成柱状, 通过与相邻细胞的相互作用促进骨骼延长; 第三层为肥厚区, 由增殖区软骨细胞终末分化形成肥厚区, 其特征是软骨细胞增大、柱状排列并与延长轴平行, 该区表达丰富的印度刺猬因子(Indian Hedgehog, IHH)是一种信号传导分子。骺板软骨细胞在软骨正常发育和生长中起着核心作用。特别是在静止区表达 PTHrP 的软骨细胞群, 目前被认为是骨骼干细胞, 其具有自我更新的能力, 并在出生后的骺板中克隆性地分化为柱状软骨细胞[1]。肥厚区通过 PTHrP-IHH (甲状旁腺激素相关蛋白与印度刺猬因子调节轴)形成负反馈环与静止区相互作用, 促进柱状软骨细胞的形成, 同时维持骺板结构[2]。正常的骨发育需要软骨细胞分化和软骨细胞骨化之间形成完美协调, 其中肥大的软骨细胞是调节软骨生长速度的主要因素。肥大的软骨细胞在产生软骨基质成份和改变其特性方面起着至关重要的作用。Cooper [3]通过研究发现, 肥厚区软骨细胞增大存在三个不同阶段, 第一个阶段特征是软骨细胞体积和干质量同时增加, 第二个阶段是软骨细胞体积增加而干质量变化不明显, 第三个阶段是细胞体积和干质量成比例增加, 同时发现, 第三个阶段是通过胰岛素样生长因子进行局部调节而完成的。Hunziker [4]研究发现, 肥大的软骨细胞体积增大对哺乳动物生长速度贡献最大。

1.2. Galectin-3

是一种 β -半乳糖苷结合蛋白, 属于 β -半乳糖苷结合动物凝集素家族, 在包括骨及软骨在内的各种组织中表达[5], 是与细胞内糖蛋白、细胞表面分子和细胞外基质蛋白相互作用的凝集素[6] [7]。Galectin-3 在细胞内、外均有表达, 由单基因编码, 位于染色体 14q21-22。该基因有 17 kb, 由 6 个外显子和 5 个内含子组成, 编码一种可溶性蛋白, 具有三个独特的结构域: 1) 碱性氨基端由 12 个氨基酸构成, 与细胞内调节及定位相关, 2) 一个含有多个氨基酸的胶原样物质, 是基质金属蛋白酶的底物, 与富含糖的细胞表面结合能发挥重要作用, 3) 羧基末端区是一个环绕着碳水化合物结合位点的球形结构, 可与细胞外基质及糖蛋白相互作用[8]。Galectin-3 是哺乳动物中唯一的嵌合型半乳糖凝集素, 保守的碳水化合物识别结构域, 通过胶原样连接区与非凝集素结构域相连[9], 其参与多种生理和病理过程, 包括细胞生长、凋亡、

细胞黏附、新生血管形成、肿瘤浸润及转移等。Galectin-3 在细胞质、细胞核和细胞表面均有表达,以细胞质为主,其生物学功能与细胞内定位有关。当细胞处于静息状态时它主要位于细胞浆,处于增殖状态时则主要分布于细胞核内。Galectin-3 的分泌不依赖内质网和高尔基体,其通过一种类似细胞胞吐的非经典机制转移至细胞外,使可溶性 Galectin-3 进入全身循环[10]。

1.3. 初级纤毛

纤毛是上皮细胞的表面突起,由纤毛膜、中央轴丝和基底组成,它的基本结构和组成部分在进化过程中高度保守,基底由细胞本体转化而来,轴丝由微管支撑。根据轴丝微管的结构和运动情况,纤毛可分为运动纤毛和初级纤毛,运动纤毛呈 9 + 2 微管模式,9 对微管围绕 2 个中央微管,初级纤毛的微管呈 9 + 0 排列,外围有 9 对微管,但没有中央微管。初级纤毛在细胞外表面呈触角状结构,它在调节细胞信号转导、细胞增殖、分化和迁移等方面发挥重要作用[11]。1968 年,初级纤毛第一次被确认为是感觉性细胞器,几乎在所有真核细胞表面均可发现[12]。

2. 机械载荷对软骨细胞的影响

2.1. 适度的机械载荷抑制炎症因子表达

负重关节的关节软骨在日常活动中承受各种应力,关节软骨是一种粘弹性、无血管的组织,由胶原蛋白、非胶原蛋白及富含蛋白多糖的细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)组成,其中的软骨细胞是其独特成分,可以为关节运动提供润滑的表面,在吸收和分散软骨下骨载荷方面起着关键作用。关节软骨的力学特性在很大程度上取决于 ECM 的组织成份,机械刺激对于软骨发育和维持软骨内环境稳态是必不可少的,而过量的载荷,无论是单次刺激还是反复刺激,都会诱导降解酶的表达,如带有凝血酶反应蛋白基序的金属多肽酶(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),从而影响 ECM 的组成,最终在软骨退变机制中发挥“破坏者”的作用。抑制炎症反应-促炎细胞因子,如 IL-1 β ,能上调 MMP1 和 MMP13 的表达和活性。在体外培养的软骨细胞,以流体切应力给予机械刺激可以抑制 IL-1 β 诱导的 MMP1 和 MMP13 的上调。关节活动同样能够减轻胶原蛋白诱导小鼠关节炎模型中的炎症反应,与体外实验结果一致。此外,在抗原诱导的兔关节炎模型中,持续被动活动可以抑制 IL-1 β 转录和炎性介质 COX-2 和 MMP1 合成,这些机械信号能够诱导 IL-10 合成,这表明给予关节适度载荷可以产生抗炎信号,关节制动会增加炎症因子的表达和活性。

2.2. 机械载荷变化对软骨细胞内环境的调节

关节软骨中的软骨细胞对各种机械载荷做出反应,是维持 ECM 稳态的重要组成部分[13]。机械载荷对软骨细胞信号通路的调控具有复杂性和多样性,适度的载荷具有保护作用,增加软骨厚度,提高蛋白多糖含量和机械强度[14]。初级纤毛可以参与调节机械应力介导的软骨发育。当增殖区软骨细胞和肥厚区软骨细胞承受适度机械应力时, COL-II、COL-X 和 BMP-2 基因的表达上调,而这些基因会在初级纤毛复合体被破坏后表达受到抑制。相比之下,机械载荷只能促进肥大软骨细胞 COL-X 基因的表达,但纤毛结构的紊乱并不影响 COL-X 的表达,结果表明:在机械应力作用下[15],初级纤毛可以调节增殖区软骨细胞的分化,并影响终末肥厚区软骨细胞的发育。适当强度的机械应力可抑制 MMP-1 和 MMP-13 的表达,并启动 CITED2 (在软骨内稳态中起关键作用的一个转录调节因子)介导的初级纤毛信号转导的激活。机械应力通过调节初级纤毛 ATP-嘌呤钙-ERK1/2 信号轴反式激活 CITED2 [16]。在成年牛关节软骨细胞中的一项研究中证实[17],周期性的拉伸应变力可激活 IHH 信号转导,并以初级纤毛依赖的方式影响 ADAMTS-5 的表达,而高强度机械应力可诱导乙酰化酶 6 介导的初级纤毛解聚,同时阻断 IHH 信号和

ADAMTS-5 表达。

Takahashi 等[18]人通过实验证实, 4 周内关节软骨无机机械载荷刺激, 关节软骨会变薄, 基质染色减少, 从而导致关节软骨废用性萎缩。通过对照发现, 恢复关节机械载荷刺激 2 周, 废用性萎缩关节软骨基本恢复正常。另外, 软骨细胞自身也具有一套完整感知和响应各种细胞外机械信号变化的机制[19]。

3. Galectin-3 通过调节初级纤毛在软骨细胞中发挥作用

3.1. Galectin-3 是软骨细胞凋亡的调节因子

已有报道, Galectin-3 在软骨细胞中参与各种生理和病理过程, 如 RNA 剪接、细胞分化及凋亡, 由于其细胞外配体的不同, Galectin-3 在软骨细胞新陈代谢的功能有所不同[20] [21] [22]。Mélanie Guevremont 等[23]选取膝关节软骨正常的捐献者 13 人和 OA 患者 15 人, 从其膝关节关节软骨中提取部分关节软骨进行对比研究, 经过免疫组化发现, Galectin-3 在正常软骨细胞及肥大软骨细胞均有表达。给予一系列酶处理后获得原代软骨细胞, 经过培养及定量 PCR 检测, 发现骨关节炎软骨中 Galectin-3 的 mRNA 表达水平高于正常软骨。经过流式细胞技术和 亚细胞分离方法, 发现 Galectin-3 在细胞质、细胞膜及细胞核中均有分布, 该实验首次明确 Galectin-3 在软骨细胞的细胞质、细胞核及细胞膜均有表达, 但在细胞膜的含量很少, 胞膜中 Galectin-3 的作用可能与软骨细胞和软骨基质的相互作用有关。Janelle-Montcalm 等[24]人通过给小鼠关节腔注射 Galectin-3 观察关节肿胀、软骨及软骨下骨变化。实验小鼠被分成 4 组, 分别给予 0.1 μg 、1 μg 和 10 μg 的 Galectin-3 及注射同样剂量生理盐水为对照组, 注射当天记录为 D0, D4 天处死所有实验小鼠, 实验过程中发现, D2 天时, 注射 Galectin-3 0.1 μg 、1 μg 和 10 μg 的小鼠肿胀程度明显高于对照组, 并且随 Galectin-3 浓度增加, 肿胀程度增加。在上述研究的基础上, 进一步研究 Galectin-3 对人关节软骨及软骨下骨的影响, Galectin-3 不仅调控软骨细胞的基因表达, 也调节成骨细胞的基因表达。更具体地说, 骨钙素的产生被 Galectin-3 强烈抑制, 骨钙素是成骨细胞的标志物。在成骨细胞中, Galectin-3 识别的膜靶点尚不清楚, 然而在其它靶点中, Galectin-3 能够与整合素 $\beta 1$ 结合。用阻断抗体下调整合素 $\beta 1$ 可降低维生素 D3 刺激骨钙素水平。酪氨酸激酶和 p38 丝裂原活化蛋白激酶能抑制维生素 D3 刺激骨钙素的产生, 然而 Galectin-3 在这些抑制剂存在的情况下仍然引发进一步的抑制作用, 表明 Galectin-3 不诱导这些通路。Colnot 等[25]人通过 Galectin-3 基因缺失的小鼠研究中发现, 基因突变小鼠关节软骨肥厚区厚度较正常小鼠关节软骨肥厚区明显变薄并出现空泡。此外, 在肥厚区晚期发现大量聚集的软骨细胞, 表现出特征性的细胞异常凋亡迹象, 这表明突变体软骨细胞凋亡率增加, 进而说明, Galectin-3 是软骨细胞凋亡的调节因子。

3.2. Galectin-3 通过初级纤毛调节软骨细胞生物学活性

初级纤毛作为感觉细胞器, 有多种离子通道和信号受体。内环境中的生物、物理、化学刺激可以促进蛋白质与初级纤毛的结合或解离, 从而进行信号转导, 最终触发细胞活性, 如增殖和分化。压力门控离子通道瞬时受体电位香草素 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 锚定在初级纤毛表面, 它可以感知内环境中的渗透压, 从而调节钙离子流进和流出关节软骨细胞。在高渗或低渗微环境中培养软骨细胞时, 初级纤毛会迅速下沉到基底部, 从而缩短纤毛长度。而软骨细胞对渗透压变化的反应可通过抑制初级纤毛中 TRPV4 的活性而减弱。此外, 初级纤毛还可检测到细胞外微环境中炎症因子的变化, 当用 IL-1 处理软骨细胞时, 可以在关节软骨细胞中检测到一氧化氮和前列腺素 E2 的释放以及初级纤毛伸长。然而, 在纤毛鞭毛内转运体(Ciliary intraflagellar transport, IFT88)突变细胞中, 初级纤毛的结构被破坏, IL-1 的炎症反应明显减弱, 表明初级纤毛参与了细胞内炎症反应的调节过程。最近, 初级纤毛在机械信号转导引起了越来越多的关注。内环境中的流体压力可以迫使初级纤毛弯曲, 从而触发钙敏感通道的打开,

使 Ca^{2+} 离子流入初级纤毛。此外, Ca^{2+} 离子流入的级联效应可激活细胞内信号转导, 从而影响下游基因表达并引发细胞适应性变化。周期性压缩应力可以诱导关节软骨中初级纤毛的出现和长度的改变, 同时促进软骨细胞功能的改变。初级纤毛的感应功能是细胞在内环境中应对理化刺激以调节细胞生长发育所必需的。

在初级纤毛中筛选和鉴定了近 1000 个纤毛相关蛋白, 其中一些蛋白质锚定在纤毛膜上, 一些分布在基底体内, 一些可以通过 IFT 复合体沿轴突双向运输, 这些蛋白质大多参与不同的信号通路, 具有不同的生物学功能。初级纤毛参与 IHH、Wnt、PDGFR、Notch、TGF- β 、mTOR 和其它信号转导[26]。IHH 是最广为人知与纤毛相关的信号通路因子, 在哺乳动物胚胎发育过程中起到至关重要的作用, 并对人体的生长发育也有一定作用。哺乳动物相关的 HH 因子分为三种, 刺猬因子 Sonic (Hedgehog, SHH)、IHH 和沙漠刺猬因子(Desert Hedgehog, DHH) [13], 其中 IHH 在调节软骨细胞增殖和分化中起关键作用[27]。哺乳动物的 IHH 信号完全依赖于一个高度专门化的细胞器, 即初级纤毛, 所有的 IHH 因子信号转导所需蛋白都聚集在初级纤毛中, 并在不同的机械刺激下进行调整[28]。机械载荷信号通过初级纤毛和 IHH 因子转化为生化信号, 从而发挥调节软骨细胞增殖、分化及凋亡[17] [19]。初级纤毛可以作为一个调节开关, 调节非典型的 Wnt 信号通路, 外界刺激作用于初级纤毛, 增加 Ca^{2+} 内流, 纤毛相关蛋白分布于基底, 与胞浆的靶向结合, 可促进 APC/C 的泛素化和降解。血小板衍生生长因子受体(Platelet-derived growth factor receptor, PDGFR- α)是一种 G 蛋白偶联受体, 位于初级纤毛细胞膜上。PDGFR 途径可以通过 PDGF 配体与受体结合来激活, 并通过激活下游的 MEK/ERK 来诱导细胞反应。在 Notch [29]途径中, Notch3 受体锚定在初级纤毛膜上, 并可通过与位于初级纤毛基底体的早老素-2 相互作用而被激活。Notch 通路在调节纤毛伸长和影响纤毛结构对称性中起重要作用。在存在 TGF- β 配体的情况下, 活化的 TGF- β 受体可从初级纤毛表面迁移到基底部附近, 激活 smad2/3, 并通过结合 SMAD4 上调靶基因表达。纤毛依赖性 TGF- β 途径也可通过激活 ERK1/2 信号或影响软骨细胞中 IFT88 的表达发挥促进作用。当初级纤毛在流体力学条件下发生弯曲变形时, 下游信号传导 mTORC1 可通过调节初生纤毛基底部的 LKB1-AMPK-mTOR 级联反应而被阻断, 从而影响细胞体积[30]。因此, 人们认为维持初级纤毛信号转导的完整性有助于调节细胞的肥大和增殖, 并影响疾病的进展。初级纤毛是软骨细胞机械与生物信号转导所必需的, 它与细胞外基质的相互作用是软骨细胞内稳态的关键。软骨基质可在周期性机械应力下收缩, 导致软骨基质蛋白多糖内的含水量和渗透压在短时间内发生变化。突出在软骨细胞表面的初级纤毛可以通过改变长度对机械应力引起的渗透压变化作出反应, 说明在机械应力条件下, 初级纤毛具有良好的生物力学反应性[31]。

软骨细胞表面的初级纤毛可以敏感感知机械信号从而发生相应变化的细胞器, Galectin-3 对初级纤毛形成起到至关重要的作用[32]。Hafsia N 等[32]首先观察老年(14 月龄)、青年(3 月龄)野生型(WT)小鼠与 Galectin-3 基因敲除小鼠(Gal3-null 129SvEV mice, Gal3-/-)的膝关节软骨切片, 给予软骨藏红 O 染色, 发现 3 月龄和 14 月龄 WT 小鼠膝关节软骨中藏红素 O 染色的程度和强度相似, 但随着年龄的增长出现严重的缺损, 14 个月大的 GAL3-/-小鼠的膝关节软骨显示软骨厚度减少, 蛋白多糖大量丢失, 软骨细胞融合。由于 ADAMTS-5 是软骨破坏中最有效的聚糖酶之一, 所以随后用针对 ADAMTS-5 的抗体对软骨切片进行染色, 发现 GAL3-/-软骨染色都比 WT 软骨染色更强, 说明与野生型相比, 缺乏 Galectin-3 的小鼠在衰老过程中以及在机械载荷下表现出严重的软骨损伤。最后对 WT 与 GAL3-/-小鼠软骨细胞培养, 用共焦显微镜观察发现 Galectin-3 存在于初级纤毛基底部。WT 纤毛细胞总数比 GAL3-/-小鼠更高(68% 比 59%); 在无血清培养中, 这种差异甚至更大(81%比 66%)。在 WT 培养的软骨细胞中, 60%的软骨细胞表面观察到外观正常的初级纤毛, 而 Gal3-/-小鼠软骨细胞中仅有 10%。此外, Gal3-/-小鼠的纤毛明显比 WT 更长。实验还发现了在 Gal3-/-小鼠的软骨细胞中, 初级纤毛存在发育不良或弯曲, 偶尔还有双纤毛细胞。虽然这些“异常”也存在于 WT 软骨细胞, 但在 Gal3-/-小鼠软骨细胞中却要丰富得多。血清不

足条件下有利于纤毛形成,在血清不足条件下观察 WT 和 Gal3^{-/-}小鼠软骨细胞纤毛,发现其纤毛长度、异常纤毛比率均不相同,其中 Gal3^{-/-}小鼠软骨细胞纤毛长度及异常纤毛比率更高。最常见的缺陷类型是发育不良,在 Gal3^{-/-}中观察到发育不良为 44.4%,而在 WT 软骨细胞仅 16.4%。这为 Galectin-3 可以调节机械载荷对软骨细胞异常凋亡提供有力证据,为临床提供新的治疗思路。

为了确定在没有 Galectin-3 的情况下,哪些凋亡途径受到影响,用 TNF- α 和放线菌素 D 处理培养软骨细胞,实验发现细胞外凋亡途径不依赖于 Galectin-3,而内源性途径在没有 Galectin-3 的情况下被过度刺激。这一结论可以通过直接监测线粒体稳态状态得到证实。事实上用放线菌素 D 诱导处理软骨细胞,在 GAL3^{-/-}小鼠中细胞色素 C 释放比 WT 软骨细胞广泛得多。说明 Galectin-3 缺失通过线粒体途径增加软骨细胞凋亡。Koch A 等[33]利用三维培养马丁达比狗肾(Madin-Darby canine kidney, MDCK)细胞和 Galectin-3 缺失突变的小鼠肾脏,发现 Galectin-3 的缺乏会影响初级纤毛形态,如突变体初级纤毛的长度是正常初级纤毛的 3 倍多,并且形状各异。Delacour 等[34]人发现 Galectin-3 定位于上皮细胞的初级纤毛,并且 Galectin-3 的缺失导致初级纤毛生长缺陷,其中包括初级纤毛肿胀、出现复合纤毛以及轴丝异常。

4. 展望

哺乳动物的纤毛是一种敏感的感觉性细胞器,对机体内环境的动态平衡机制和旁分泌信号调节都至关重要。值得注意的是,纤毛病变在许多临床疾病的表现形式为发育性结构缺陷和左右轴确认失败,也可表现为进行性退行性变,这表明纤毛在器官发生、组织维持和潜在的再生中发挥重要功能。目前认识到 Galectin-3 在参与调节细胞分化、保持干细胞特性和自我更新中起作用,对心血管疾病、癌症、神经系统疾病的预防和靶向治疗起到关键作用,但 Galectin-3 在软骨细胞生物学中所起作用及潜在靶点的治疗值得进行深入研究。

参考文献

- [1] Hallett, S.A., Ono, W. and Ono, N. (2019) Growth Plate Chondrocytes: Skeletal Development, Growth and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 6009. <https://doi.org/10.3390/ijms20236009>
- [2] Hall, B.K. and Miyake, T. (2000) All for One and One for All: Condensations and the Initiation of Skeletal Development. *Bioessays*, **22**, 138-147. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(200002\)22:2<138::AID-BIES5>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200002)22:2<138::AID-BIES5>3.0.CO;2-4)
- [3] Cooper, K.L., Oh, S., Sung, Y., et al. (2013) Multiple Phases of Chondrocyte Enlargement Underlie Differences in Skeletal Proportions. *Nature*, **495**, 375-378. <https://doi.org/10.1038/nature11940>
- [4] Hunziker, E.B. and Schenk, R.K. (1989) Physiological Mechanisms Adopted by Chondrocytes in Regulating Longitudinal Bone Growth in Rats. *The Journal of Physiology*, **414**, 55-71. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017676>
- [5] Colnot, C., Sidhu, S.S., Poirier, F., et al. (1999) Cellular and Subcellular Distribution of Galectin-3 in the Epiphyseal Cartilage and Bone of Fetal and Neonatal Mice. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand)*, **45**, 1191-1202.
- [6] Nakahara, S. and Raz, A. (2006) On the Role of Galectins in Signal Transduction. *Methods in Enzymology*, **417**, 273-289. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(06\)17019-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(06)17019-6)
- [7] Ruvolo, P.P. (2016) Galectin 3 as a Guardian of the Tumor Microenvironment. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1863**, 427-437. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.08.008>
- [8] 陈雨秋, 周国华, 顾军, 等. 半乳糖凝集素 3 与乳腺癌的研究进展[J]. 东南国防医药, 2020(5): 510-515.
- [9] Iacobini, C., Amadio, L., Oddi, G., et al. (2003) Role of Galectin-3 in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, S264-S270. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000077402.95720.B4>
- [10] 葛令清, 赵春秀, 胡巧珍, 等. 半乳糖凝集素-3 在国内外的研究进展[J]. 中国血液流变学杂志, 2017, 27(1): 120-125.
- [11] Wang, B., Liang, Z. and Liu, P. (2021) Functional Aspects of Primary Cilium in Signaling, Assembly and Microenvironment in Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 3207-3219. <https://doi.org/10.1002/jcp.30117>
- [12] Sorokin, S.P. (1968) Reconstructions of Centriole Formation and Ciliogenesis in Mammalian Lungs. *Journal of Cell Science*, **3**, 207-230. <https://doi.org/10.1242/jcs.3.2.207>
- [13] Lane, S.R., Trindade, M.C., Ikenoue, T., et al. (2000) Effects of Shear Stress on Articular Chondrocyte Metabolism.

- Biorheology*, **37**, 95-107.
- [14] Yokota, H., Leong, D.J. and Sun, H.B. (2011) Mechanical Loading: Bone Remodeling and Cartilage Maintenance. *Current Osteoporosis Reports*, **9**, 237-242. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0067-y>
 - [15] Deren, M.E., Yang, X., Guan, Y., Chen, Q., *et al.* (2016) Biological and Chemical Removal of Primary Cilia Affects Mechanical Activation of Chondrogenesis Markers in Chondroprogenitors and Hypertrophic Chondrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 188. <https://doi.org/10.3390/ijms17020188>
 - [16] He, Z., Leong, D.J., Zhuo, Z., *et al.* (2016) Strain-Induced Mechanotransduction through Primary Cilia, Extracellular ATP, Purinergic Calcium Signaling, and ERK1/2 Transactivates CITED2 and Downregulates MMP-1 and MMP-13 Gene Expression in Chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, **24**, 892-901. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.11.015>
 - [17] Thompson, C.L., Chapple, J.P. and Knight, M.M. (2014) Primary Cilia Disassembly Down-Regulates Mechanosensitive Hedgehog Signalling: A Feedback Mechanism Controlling ADAMTS-5 Expression in Chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, **22**, 490-498. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.12.016>
 - [18] Takahashi, I., Matsuzaki, T., Kuroki, H. and Hosono, M. (2021) Disuse Atrophy of Articular Cartilage Induced by Unloading Condition Accelerates Histological Progression of Osteoarthritis in a Post-Traumatic Rat Model. *Cartilage*, **13**, 1522S-1529S. <https://doi.org/10.1177/1947603520982350>
 - [19] Jiang, W., Liu, H., Wan, R., *et al.* (2021) Mechanisms Linking Mitochondrial Mechanotransduction and Chondrocyte Biology in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Ageing Research Reviews*, **67**, Article ID: 101315. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101315>
 - [20] Piperno, M., Reboul, P., Hellio le Graverand, M.P., *et al.* (1998) Osteoarthritic Cartilage Fibrillation Is Associated with a Decrease in Chondrocyte Adhesion to Fibronectin. *Osteoarthritis Cartilage*, **6**, 393-399. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0138>
 - [21] Pulai, J.I., Del Carlo, M. and Loeser, R.F. (2002) The alpha5beta1 Integrin Provides Matrix Survival Signals for Normal and Osteoarthritic Human Articular Chondrocytes *in Vitro*. *Arthritis & Rheumatology*, **46**, 1528-1535. <https://doi.org/10.1002/art.10334>
 - [22] Weinmann, D., Schlangen, K. and André, S., *et al.* (2016) Galectin-3 Induces a Pro-Degradative/Inflammatory Gene Signature in Human Chondrocytes, Teaming Up with Galectin-1 in Osteoarthritis Pathogenesis. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 39112. <https://doi.org/10.1038/srep39112>
 - [23] Guévremont, M., Martel-Pelletier, J., Boileau, C., *et al.* (2004) Galectin-3 Surface Expression on Human Adult Chondrocytes: A Potential Substrate for Collagenase-3. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **63**, 636-643. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007229>
 - [24] Janelle-Montcalm, A., Boileau, C., Poirier, F., *et al.* (2007) Extracellular Localization of Galectin-3 Has a Deleterious Role in Joint Tissues. *Arthritis Research & Therapy*, **9**, R20. <https://doi.org/10.1186/ar2130>
 - [25] Colnot, C., Sidhu, S.S., Balmain, N. and Poirier, F. (2001) Uncoupling of Chondrocyte Death and Vascular Invasion in Mouse Galectin 3 Null Mutant Bones. *Developmental Biology*, **229**, 203-214. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9933>
 - [26] Pala, R., Alomari, N. and Nauli, S.M. (2017) Primary Cilium-Dependent Signaling Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, 2272. <https://doi.org/10.3390/ijms18112272>
 - [27] Shao, Y.Y., Lai, W., Welter, J.F., *et al.* (2012) Primary Cilia Modulate Ihh Signal Transduction in Response to Hydrostatic Loading of Growth Plate Chondrocytes. *Bone*, **50**, 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.08.033>
 - [28] Bangs, F. and Anderson, K.V. (2017) Primary Cilia and Mammalian Hedgehog Signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a028175. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028175>
 - [29] Theisen, C.S., Wahl, J.K., Johnson, K.R. and Wheelock, M.J. (2007) NHERF Links the N-Cadherin/Catenin Complex to the Platelet-Derived Growth Factor Receptor to Modulate the Actin Cytoskeleton and Regulate Cell Motility. *Molecular Biology of the Cell*, **18**, 1220-1232. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-10-0960>
 - [30] Chang, C.F., Schock, E.N., Attia, A.C., Stottmann, R.W. and Brugmann, S.A. (2015) The Ciliary Baton: Orchestrating Neural Crest Cell Development. *Current Topics in Developmental Biology*, **111**, 97-134. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2014.11.004>
 - [31] Tao, F., Jiang, T., Tao, H., Cao, H. and Xiang, W. (2020) Primary Cilia: Versatile Regulator in Cartilage Development. *Cell Proliferation*, **53**, e12765. <https://doi.org/10.1111/cpr.12765>
 - [32] Hafsia, N., Forien, M., Renaudin, F., *et al.* (2020) Galectin 3 Deficiency Alters Chondrocyte Primary Cilium Formation and Exacerbates Cartilage Destruction via Mitochondrial Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1486. <https://doi.org/10.3390/ijms21041486>
 - [33] Koch, A., Poirier, F., Jacob, R., *et al.* (2010) Galectin-3, a Novel Centrosome-Associated Protein, Required for Epithelial Morphogenesis. *Molecular Biology of the Cell*, **21**, 219-231. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-03-0193>
 - [34] Delacour, D., Piolot, T., Pichard, E., *et al.* (2012) *In Vivo* Function of Galectin-3 in Motile Cilia of Airway Epithelium. *Cilia*, **1**, 84. <https://doi.org/10.1186/2046-2530-1-S1-P84>