

引用:郑春光,刘涛,李知鑫,等. 糖组学在食管癌诊断与发生发展中的研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2025, 38(5): 781-791.

Citation:ZHENG Chunguang, LIU Tao, LI Zhixin, GUO Qingcheng, SONG Lankun, JI Lusha, QIAN Weizhu, HOU Sheng, LI Jun, SUN Ziqiao, WANG Xuekun, XU Jin, ZHANG Dapeng, GUO Huaizu. Advances in glycomics applications for diagnosis and progression of esophageal cancer[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2025, 38(5):781-791.

文章编号 1672-6634(2025)05-0781-11

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025010019

糖组学在食管癌诊断与发生发展中的研究进展

郑春光^{1,2},刘涛^{1,2,3,4},李知鑫^{1,2,3,5},郭清城^{1,2,3,6},宋兰坤⁷,冀芦沙^{1,2,3},钱卫珠^{1,2,3},
侯盛^{1,2,3},李军^{1,2,3},孙梓乔^{1,2,3},王学堃^{1,2,3,8},徐进^{1,2,3},张大鹏^{1,2,3},郭怀祖^{1,2,3,8}

(1. 温州医科大学 药学院,大分子药物与规模化制备全国重点实验室,浙江 温州 325035; 2. 国家药品监督管理局治疗类
单抗质量控制重点实验室,上海 201203; 3. 聊城大学 药学与食品工程学院 大分子药物与规模化制备全国重点实验室,
山东 聊城 252059; 4. 复旦大学 华山医院 肿瘤科,上海 200040; 5. 南京中医药大学 第一临床医学院,江苏 南京 210023;
6. 泰州迈博太科药业有限公司,江苏 泰州 225316; 7. 安捷伦科技(中国)有限公司,上海 200131;
8. 张江生物技术有限公司 大分子药物与规模化制备全国重点实验室,上海 201203)

摘要 食管癌是一种全球常见的恶性肿瘤,特别是在中国等高发地区,严重威胁公众健康。尽管影像学技术是目前食管癌的主要诊断手段,但这些方法在早期诊断方面的效果有限。因此,深入研究食管癌的机制,探索新的生物标志物,对食管癌的早期诊断与靶向治疗具有重要意义。近年来,糖组学发展迅速,糖质密码在肿瘤的发生发展中发挥日益重要的作用。糖基化异常已被证明在肿瘤的发生发展中作用关键,食管癌中的糖组学改变可能为揭示肿瘤发生发展机制以及发现新的生物标志物提供重要线索。综述近年来糖组学在食管癌早期诊断和发生发展中的研究进展,重点讨论食管癌中糖链、糖蛋白、糖基转移酶及糖苷酶等的异常表达对肿瘤的影响,展望糖组学在食管癌生物标志物发现和靶向治疗中的潜力,以期为业界提供参考。

关键词 食管癌;糖组学;糖基化;早期诊断;生物标志物

中图分类号 R735.1

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Advances in glycomics applications for diagnosis and progression of esophageal cancer

ZHENG Chunguang^{1,2},LIU Tao^{1,2,3,4},LI Zhixin^{1,2,3,5},GUO Qingcheng^{1,2,3,6},
SONG Lankun⁷,JI Lusha^{1,2,3},QIAN Weizhu^{1,2,3},HOU Sheng^{1,2,3},LI Jun^{1,2,3},
SUN Ziqiao^{1,2,3},WANG Xuekun^{1,2,3,8},XU Jin^{1,2,3},
ZHANG Dapeng^{1,2,3},GUO Huaizu^{1,2,3,8}

(1. State Key Laboratory of Macromolecular Drugs and Large-Scale Preparation, School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou

收稿日期:2025-01-21

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2501700);国家自然科学基金项目(22304067);上海东方英才项目(CYQN2023031);
光岳青年学者创新团队项目(LCUGYTD 2022-04)资助

通信作者:郭怀祖,男,汉族,博士,教授,博士生导师,上海产业菁英高层次人才,研究方向:抗体药物与靶向治疗,E-mail:
guohuaizu@163.com.

Medical University, Wenzhou 325035, China; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Control of Therapeutic Monoclonal Antibodies, Shanghai 201203, China; 3. State Key Laboratory of Macromolecular Drugs and Large-Scale Preparation, School of Pharmaceutical Sciences and Food Engineering, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 4. Department of Oncology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 5. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 6. Taizhou Mabtech Pharmaceuticals Co., Ltd., Taizhou 225316, China; 7. Agilent Technologies (China) Co., Ltd., Shanghai 200131, China; 8. State Key Laboratory of Macromolecular Drugs and Large-Scale Preparation, Shanghai Zhangjiang Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China;)

Abstract Esophageal cancer is a prevalent malignancy worldwide, particularly in regions such as China, where its high incidence poses a significant threat to public health. Although imaging techniques are the primary diagnostic tools for esophageal cancer, their effectiveness in early detection is limited. Therefore, understanding the molecular mechanisms of esophageal cancer and identifying novel biomarkers are essential for improving early diagnosis and enabling targeted therapies. In recent years, glycomics has emerged as a rapidly advancing field, with the glycan code playing an increasingly crucial role in tumorigenesis, progression, and metastasis. Aberrant glycosylation has been demonstrated to exert a profound impact on a number of fundamental cancer processes, including tumorigenesis and progression. The glycomics alterations in esophageal cancer may offer valuable insights into the mechanisms of tumor development and aid in the discovery of new biomarkers. This review highlights recent advancements in glycomics related to the early diagnosis and progression of esophageal cancer, focusing on the aberrant expression of glycans, glycoproteins, glycosyltransferases and glycosidases. The potential of glycomics in the discovery of biomarkers and targeted therapies for esophageal cancer is also discussed, aiming to provide valuable insights for future research in the field.

Keywords esophageal cancer; glycomics; glycosylation; early diagnosis; biomarkers

0 引言

食管癌(Esophageal cancer, EC)是一种源自食管黏膜上皮组织的常见恶性肿瘤,具有较高的发病率和死亡率,尤其在中国等高发地区,对公众健康构成了严重威胁。2022年,食管癌在全球约有511,054例新发病例和445,391例死亡,其中亚洲地区占据了约75%比例^[1]。食管癌通常在诊断时处于局部晚期或转移期,具有较高的侵袭性和复发转移率,且预后较差,五年生存率不足30%^[2]。因此,早期诊断和干预对提高患者的生存率至关重要。

食管癌的主要亚型为食管鳞状细胞癌(Esophageal Squamous Cell Carcinoma, ESCC)和食管腺癌(Esophageal Adenocarcinoma, EAC)。其中,ESCC主要发生在食管的中上段,而EAC则多见于食管下端和胃部交界处。食管腺癌的病理特征与胃癌相似,食管鳞状细胞癌在亚洲等地区更为常见。食管癌的发生机制复杂,涉及多种遗传、环境和分子因素,其分子异质性使得食管癌的早期诊断和治疗面临较大挑战^[3]。

目前,食管癌的诊断主要依赖内镜活检,但该方法具有侵入性且成本较高,因此不适合大规模人群筛查^[4]。尽管血清学检测如癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCCA)等标志物可辅助诊断和预后预测^[5],但这些生物标志物在早期诊断中的敏感性和特异性仍然有限。因此,寻找新的具有较高特异性和敏感性的早期生物标志物成为当前食管癌研究热点。

近年来,糖组学作为一个新兴领域,已逐渐成为肿瘤研究中的重要工具。糖基化是调节多种生理和病理功能的重要翻译后修饰,参与蛋白质肽链的折叠、聚合、成熟和转运,在细胞功能的调控中起着重要作用^[6]。糖基化修饰改变已经被公认为恶性肿瘤的重要特征,异常糖基化已被证明与癌症的发生、发展、侵袭、转移以及免疫逃逸等多种生物学过程密切相关。具体来说,糖基化通过调控细胞信号传导、细胞-细胞相互作用、细胞-基质相互作用等关键机制,在肿瘤的进程中起着至关重要的作用^[7]。糖质密码的改变不仅影响肿瘤的生物行为,还可作为潜在的生物标志物用于肿瘤的早期诊断、治疗靶点发现和预后监测^[8]。食管癌患者的糖蛋白糖基化模式与正常人群之间存在差异,这些糖基化特征可能为食管癌的早期诊断提供新的思路。此外,

糖基化相关的酶类,如糖基转移酶和糖苷酶,其在癌细胞中的活性改变,也可能为研究食管癌的发生机制提供新的视角。因此,糖组学的研究不仅有助于揭示食管癌的分子机制,还为该疾病的早期诊断和精准治疗提供了新的突破口。

本综述旨在回顾近年来糖组学在食管癌早期诊断、发生发展中的研究进展。我们将重点讨论与食管癌相关的糖链、糖蛋白、糖基转移酶和糖苷酶等糖组学相关特征的异常变化,并探讨这些变化在食管癌生物标志物发现和靶向治疗中的潜力。希望通过本文的总结,为食管癌的早期诊断和精准治疗提供理论支持,并为相关领域的研究人员提供有价值的参考。

1 糖组学背景

1.1 糖基化与糖组学

糖质是生物体内重要的生物大分子,广泛参与细胞与细胞之间的相互作用、细胞信号传递、免疫反应、代谢过程以及疾病发生与发展等多个生物学过程^[9]。糖基化是指糖类分子通过糖基转移酶的作用,附着到蛋白、脂质或核酸分子上,形成糖苷键的过程图 1。糖基化修饰对蛋白的功能、稳定性和定位等方面起着至关重要的影响,其异常往往与多种疾病密切相关。

在生物体内,蛋白的糖基化修饰最为常见。人体内约有 50%~70% 的蛋白发生糖基化修饰,尤其是膜蛋白和分泌蛋白通常都具有糖基化修饰。根据糖肽链的不同,蛋白糖基化通常可以分为:N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化和糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚等。其中 N-糖基化和 O-糖基化是最常见的糖基化类型,研究也更深入。N-糖基化修饰通常发生在 N-X-S/T 序列上,而 O-糖基化修饰通常发生在丝氨酸(Ser)或苏氨酸(Thr)侧链上,O-糖基化位点并不需要固定特征的氨基酸序列,其组成也更为复杂。糖组学作为一门新兴学科,致力于解析糖质分子的结构特征、功能特性及其相互作用网络。该学科不仅聚焦于糖基化修饰的分子机制,更系统阐释糖质分子在生物体内的动态表达、代谢通路、转运模式及其调控规律。

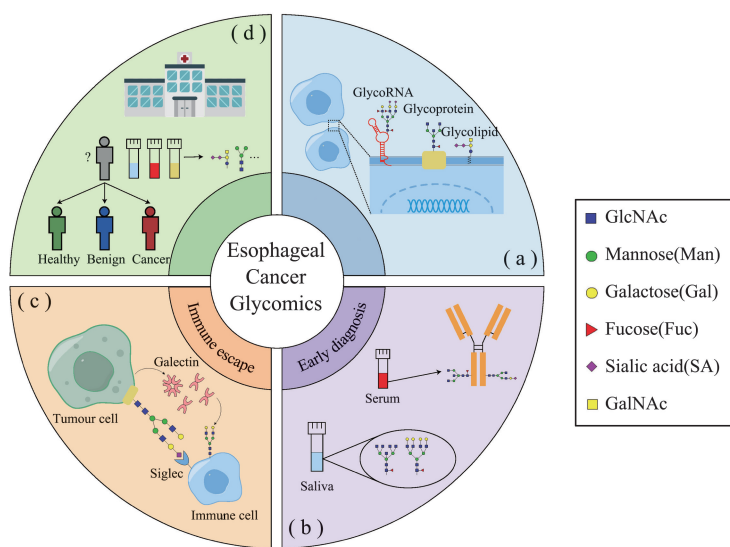
糖组学的研究对象涵盖糖质及其相关分子,着重于分析和破解糖质密码所含信息^[10]。糖组学为揭示糖质在生物学过程中的作用提供了新的视角,并为疾病的早期诊断、预后评估以及未来治疗靶点的开发提供了重要的研究基础。

1.2 糖组学研究的技术手段

糖质分子的结构复杂性,使其研究和分析成为巨大挑战。单糖的排列顺序、异头碳构型、糖苷键的连接位置、糖链的分支结构等因素使得糖质结构相比于基因和蛋白更加复杂多样。随着现代技术的不断发展,尤其是分析仪器的不断进步,糖组学的研究手段也取得显著进展。下面糖组学研究中常用的几种技术手段。

质谱(Mass Spectrometry, MS)分析:质谱是糖组学中最常用的技术之一。通过离子化技术,糖质分子可以被转化为带电离子,在电场中加速并在磁场中偏转,最终被分离并检测,从而得到分子量和结构信息。质谱技术可以高效解析复杂的糖基化修饰,提供糖链的组成、结构以及糖基化模式的信息。而高效液相色谱质谱的联用技术(High Performance Liquid Chromatograph-Mass Spectrometer, HPLC-MS)兼具分离分析和结构鉴定的功能,已经成为糖组学研究的主要方法(图 2)。

高效液相色谱(High Performance Liquid Chromatograph, HPLC):HPLC 是常用的分离糖质分子的技术



注:(a) 糖基化修饰;(b) 早期诊断潜在生物标志物;(c) 糖基化与免疫逃逸;(d) 糖组学研究的临床转化。

图 1 糖组学与食管癌

Fig. 1 Glycomics and esophageal cancer

术。通过亲水相互作用色谱(Hydrophilic Interaction Chromatography, HILIC)和反相高效液相色谱(Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography, RP-HPLC)等,可以高效分离带有标记的糖质分子,并结合其他检测器进行定量定性分析,已成为糖组学分析的重要工具^[11]。

凝集素芯片:凝集素是一类糖结合蛋白。利用凝集素的单糖或糖链结合特异性,可以通过将不同类型的凝集素固定在固相载体上,制作成凝集素芯片。从而高通量地检测糖质分子,特别适用于糖质生物标志物的筛选与鉴定。

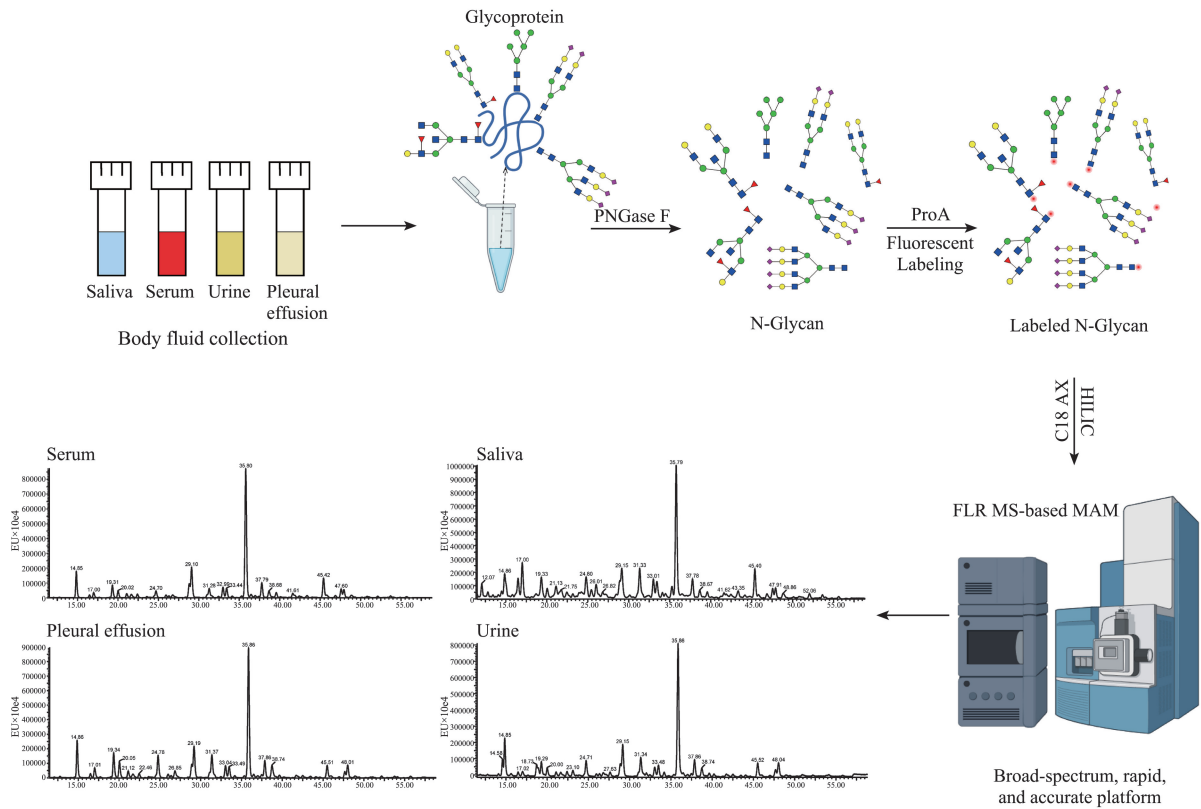


图 2 糖组学检测的典型流程
Fig. 2 Typical workflow of glycomics detection

核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR):核磁共振技术能够提供糖类分子的详细三维结构信息,尤其在解析较小分子糖类及其修饰时具有不可替代的优势。尽管 NMR 在解析复杂糖链结构方面的能力较为有限,但它在小分子糖和简单糖链的研究中仍然具有重要应用。

高通量筛选技术与机器学习:随着大数据和人工智能技术的发展,高通量筛选和机器学习(Machine Learning, ML)方法的结合正在推动糖组学研究进入新的阶段。机器学习方法,如支持向量机(Support Vector Machine, SVM)、随机森林(Random Forest, RF)和人工神经网络(Artificial Neural Network, ANN)等,能够帮助研究人员从大规模的糖组学数据中提取有价值的特征,识别糖基化模式,构建疾病诊断与预测模型。近年来,机器学习已广泛应用于糖基化标志物的发现及糖组学数据的深度解析,尤其在疾病风险分层和早期诊断中展示了重要潜力^[12]。

糖组学研究技术的不断进步为揭示糖质分子在生物学中的复杂作用和其与疾病的关系提供了强大的技术支持。随着高通量技术、质谱技术及人工智能的进一步发展,糖组学将能够更全面、深入地解析糖类分子在生物体内的功能及其在疾病中的潜在作用。

2 食管癌的类型及其分子机制

2.1 食管癌的类型与起因

食管癌是全球范围内致死率较高的恶性肿瘤之一,主要包括食管鳞状细胞癌和食管腺癌两大组织学类

型。这两种类型的食管癌在发病部位、危险因素及发病机制等方面存在显著差异。食管鳞状细胞癌通常发生在食管上部和中段,尤其在东亚、南亚及非洲等地区的发病率较高。主要危险因素众多包括过度吸烟和饮酒、食用过烫食物和饮品、营养缺乏、口腔卫生不良、亚硝胺暴露过多等。此外,某些遗传因素也与该类型癌症的发生相关,如食管失弛缓症、酒精代谢酶突变及非表皮溶解性掌跖角化病等。这些因素通过引发食管鳞状上皮细胞的慢性损伤与炎症,最终导致细胞恶性转化。而食管腺癌则主要发生在食管-胃交界处附近,近年来其在西方国家的发病率呈上升趋势。主要危险因素包括吸烟、肥胖、胃食管反流病和 Barrett 食管^[13]。

2.2 食管癌的分子机制

食管癌的发生是一个复杂的多步骤过程,涉及环境因素、遗传易感性以及分子机制的多方面变化。

食道鳞状细胞癌通常是由长期暴露于致癌因素引起的鳞状上皮恶性转化发展而来。TP53 基因突变在鳞状细胞癌的发生中起着重要作用。此外,细胞周期调控因子如 CDKN2A 失活、CCND1 基因扩增以及 RB1 缺失等也常见于该类型食管癌中。这些突变和失调导致细胞周期失控,使得细胞不断增殖并发生体细胞突变。基因组的不稳定性和染色质重塑过程,如 RTK、Wnt 信号通路的激活,也在食管鳞状细胞癌的发生和发展中发挥着重要作用。食管腺癌往往起源于 Barrett 食管,由于胃酸反流刺激,鳞状黏膜被柱状上皮取代。癌基因激活和抑癌基因失活是关键事件,RTK、TGF- β 和 Wnt 等信号通路的失调和染色质重塑等是推动腺癌发生的关键因素,从而 Barrett 食管向食管腺癌恶性转化^[14]。

糖基化修饰在食管癌发生中的作用逐渐受到关注。在食管癌中,糖基化的异常变化与癌症的发生、进展及预后密切相关。异常的糖基化模式可能通过改变细胞信号通路、影响免疫逃逸、促进肿瘤细胞的增殖和转移等机制,促进肿瘤的发展。因此,糖基化作为一种潜在的生物标志物,已成为食管癌研究中的重要方向(图 1)。

3 糖组学在食管癌早期诊断中的研究

3.1 传统生物标志物

目前,食管癌的早期诊断主要依赖于血清生物标志物检测。临床中常用的标志物包括糖类抗原(Carbohydrate antigen 12-5, CA125)、细胞角蛋白 19 片段抗原(Cytokeratin 192 fragments, CYFRA21-1)、糖类抗原(Carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCCA)等。这些血清生物标志物在食管癌的早期诊断中具有一定的临床应用价值,但其灵敏度及特异性存在局限,尤其是在早期阶段,许多标志物的变化较小,导致无法精确区分食管癌与其他疾病^[15]。

除了血清标志物,食管癌组织中也发现一些癌症进展相关的分子标志物,如蛋白激酶 D1 (Protein kinase D1, PRKD1)、基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)、基质金属蛋白酶组织抑制因子(Metalloproteinase Inhibitor, TIMP)、血清巨噬细胞集落刺激因子(Macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)等。这些分子在食管癌的发生和发展中发挥重要作用,并与癌症分期、病理特征以及患者预后相关^[16-18]。然而,尽管这些标志物在某些情况下具有诊断潜力,它们的临床应用仍然面临诸多挑战。因此,基于新技术寻找更具特异性的生物标志物,成为了当前研究的热点。

3.2 食管癌的糖组学分析

肿瘤细胞的糖基化模式与正常细胞相比存在显著差异,且这种差异在癌症的发生、发展及转移过程中发挥着重要作用。糖基化通常通过糖基转移酶进行调控。肿瘤细胞中的糖基化模式变化可能由糖基转移酶的活性失调、肿瘤微环境的变化以及炎症反应等多种因素共同驱动。因此,通过糖组学研究食管癌患者的糖基化特征,能够揭示与癌症发生发展密切相关的分子机制,为食管癌的早期诊断提供新的靶点。

糖组学分析通常可通过血清、唾液、组织等样本进行。可以揭示糖质类型、修饰丰度、糖链长度和分支结构等方面的变化。这些变化可能反映癌症多阶段演变的过程,有助于对食管癌进行诊断及分型分期,并可以辅助个性化治疗策略的选择。近年来,基于糖组学的研究提示糖质可能成为一种有前景的生物标志物,尤其是 N-糖基化、O-糖基化的改变,为食管癌的早期筛查提供了新的可能性。

3.2.1 N-糖基化。N-糖基化是糖组学研究中的一个重要方面,在多种疾病的发生发展中发挥重要作用, IgG 的 N-糖基化模式是 ESCC 的有前途的诊断标志物,异常的岩藻糖基化和甘露糖基化也可能在 ESCC 的

发生发展过程中发挥作用^[19]。

唾液由于其易得及无创性,也是糖质密码解析的优选样本。与健康人群相比,ESCC 患者唾液样本表现出较高水平的 GalNAc、Gal、SA 和 GlcNAc 表达,而甘露糖和岩藻糖表达水平较低。ESCC 患者唾液中的特定 N-糖结构,如 GlcNAc 或 Gal β 1-4GlcNAc 显著增加,这些糖基化特征可作为 ESCC 早期诊断的潜在生物标志物(图 1B)^[20]。

3.2.2 O-糖基化。O-糖基化由于其高度复杂性,也是糖组学研究的一个重要方向。黏蛋白 1(Mucin 1, MUC1)是一种典型的高糖基化的跨膜蛋白,ESCC 肿瘤组织中的 MUC1 O-糖基化水平显著高于癌旁组织。而且 MUC1 O-糖基化与 C1GALT1 之间存在潜在联系,提示 MUC1 O-糖基化及其调控因子在食管癌中的诊断意义。此外,MUC1 O-糖基化与 ESCC 患者的淋巴结转移和生存时间呈正相关,表明它不仅是潜在诊断标志物,还可能与预后密切相关^[21]。

尽管糖组学在食管癌早期诊断中的研究成果不断涌现,但其临床转化方面依然面临挑战。现有研究大多集中于小规模的样本,尚缺乏大规模、多中心的临床验证,因此尚不能全面评估糖组学标志物的临床有效性和稳定性。尽管如此,糖组学作为一种新兴的诊断工具,凭借其高敏感性和较好的特异性,仍具有广阔的挖掘空间。随着更多研究的推进,糖组学有望成为食管癌早期诊断中的重要手段。

4 糖组学在食管癌发生发展中的研究

4.1 糖基化与癌症进展的关系

糖基化参与基本的癌症过程,糖基化异常会导致肿瘤细胞信号传递的紊乱,进而促进肿瘤生长、侵袭和转移。在食管癌的发生发展中,糖基化异常表现尤为显著。

糖链表位的异常表达参与癌症转移。如 E-钙黏蛋白、选择素、整合素等糖基化蛋白在上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)中发挥着重要作用,整合素的糖基化改变,如末端 α 2,6-唾液酸化增加,可通过干扰细胞黏附斑的形成来调控肿瘤细胞的迁移和转移^[22]。糖链抗原(如 Tn、sTn 和 T 抗原)在食管癌中的表达与肿瘤细胞的转移密切相关^[23]。Tn 抗原还可与半乳糖凝集素-3 结合,促进转移性外渗和适应性免疫应答的调节^[24]。

糖基化的变化同样对肿瘤的血管生成过程起着重要作用。血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)和 Notch 受体等血管生成相关受体通常具有较高糖基化水平。糖基化异常可能改变其生物活性和功能。 α 2,6-唾液酸结合凝集素可以抑制 VEGFR-2 的激活,从而阻止血管生成。VEGFR-2 的唾液酸化可能在肿瘤血管生成中发挥重要作用^[25]。

4.2 特定糖类结构与食管癌进展的相关性

食管癌发生发展中的糖基化异常主要表现为以下 4 种 N-糖基化、O-糖基化、岩藻糖基化和唾液酸化等修饰的改变。

4.2.1 N-糖基化。食管癌细胞中,N-糖基化的变化不仅反映了糖基化模式的异常,也可能在癌症的发生、进展、侵袭和转移中扮演着至关重要的角色。

溶酶体相关膜糖蛋白 1(Lysosomal Associated Membrane Protein 1, LAMP1)是一个典型的 N-糖基化蛋白,其 N-糖基化水平在食管癌细胞中显著增加,尤其是在癌细胞质膜上的定位异常^[26]。LAMP1 通过其 N-糖基化修饰,特别是唾液酸-LeX 残基的存在,能够与 E-选择素结合,从而增强癌细胞与细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的黏附能力,进而促进癌细胞的侵袭性和转移^[27]。

ESCC 中一些关键 N-糖基化蛋白的变化。例如,结合珠蛋白(Haptoglobin, HP)、聚集素和补体 C3 的 N-糖基化修饰在 ESCC 中的表达发生了显著变化。这些蛋白质及其糖链结构组成的变化可能在 ESCC 发生与发展过程中发挥重要作用^[28]。此外,高甘露糖型 N-聚糖(如 Man3、Man4、Man6 等)和复杂性 N-聚糖(如 Hex6HexNAc5、Hex6HexNAc5NeuAc1 等)在食管癌晚期阶段显著升高^[29]。这些研究表明,特定类型的 N-糖基化修饰与癌症的进展密切相关,可能成为癌症分期和预后评估的重要标志物。

4.2.2 O-糖基化。O-GlcNAc 糖基化在食管癌中的研究相对较多。O-GlcNAc 糖基化为蛋白丝氨酸、苏氨酸羟基末端连接乙酰氨基葡萄糖的单糖基修饰,该修饰受 O-GlcNAc 转移酶(OGT)和 O-GlcNAc 水解酶

(OGA)的动态调控,具有独特的生物学功能。

O-GlcNAc 糖基化的增强通常与代谢异常密切相关。癌细胞通常依赖糖酵解途径来支持其快速增殖,增加葡萄糖的摄取和代谢。通过己糖胺途径生成的 UDP-GlcNAc 作为 O-GlcNAc 糖基化的前体,促进了 O-GlcNAc 糖基化修饰的发生^[31]。这一代谢调控机制使得癌细胞在高糖代谢状态下,O-GlcNAc 糖基化水平显著升高。O-GlcNAc 对肿瘤细胞的影响主要通过其与细胞信号转导途径的交叉调控作用实现。O-GlcNAc 糖基化和磷酸化共享修饰位点,并且两者在某些情况下表现出相互竞争的关系^[32]。

O-GlcNAc 糖基化对癌症相关蛋白的稳定性和功能也有显著影响。例如,p53 和 c-Myc 在 O-GlcNAc 糖基化后,稳定性增加^[33-35]。这种调控机制在癌症的发展中起着重要作用。ESCC 中 O-GlcNAc 转移酶(OGT)表达显著增加,且 O-GlcNAc 糖基化水平在癌组织中呈现上升趋势^[36]。OGT 的高表达与与肿瘤细胞增殖、浸润及转移密切相关,下调体外和体内的 OGT 表达可抑制食管癌的增殖和侵袭^[37]。

在食管癌的侵袭和转移中,O-GlcNAc 糖基化也发挥重要作用,高水平的 O-GlcNAc 糖基化与 ESCC 中的淋巴结转移密切相关。O-GlcNAc 修饰的抗体(如 RL2 抗体)在有淋巴结转移的 ESCC 样本中呈现强阳性,而在无淋巴结转移的样本中则较弱。这些结果表明,O-GlcNAc 糖基化在食管癌的转移过程中扮演着关键角色,尤其是与淋巴结转移的发生紧密相连^[36]。E-钙黏蛋白(E-cadherin)是细胞间连接的重要分子,能通过维持细胞间黏附来抑制肿瘤细胞的转移。在食管癌中,E-钙黏蛋白的表达往往下调,而这种下调与 O-GlcNAc 糖基化水平的增加相关。O-GlcNAc 糖基化修饰不仅影响 E-cadherin 的稳定性,还通过调控 p120 和 β -环蛋白等细胞黏附相关蛋白的功能,破坏细胞-细胞黏附,从而促进癌细胞的浸润和转移^[38-39]。

因此,O-GlcNAc 糖基化是食管癌发展中的关键调控因素,通过调节 OGT 表达或 O-GlcNAc 糖基化水平,有可能成为治疗食管癌的新策略。

4.2.3 岩藻糖基化。岩藻糖基化是一种常见的糖基化修饰,主要由 $\alpha 1,6$ -岩藻糖基转移酶(Fucosyltransferase 8,FUT8)介导,广泛存在于多种细胞表面的糖蛋白和膜结合糖蛋白的糖基化修饰中。岩藻糖基化分为核心岩藻糖基化($\alpha 1,6$ -岩藻糖基化)和末端岩藻糖基化。

癌症的异常岩藻糖基化现象已被广泛研究,并显示出与肿瘤的侵袭、转移、血管生成及免疫逃逸密切相关。特别是在 ESCC 中,岩藻糖基化的变化可能与疾病进展、临床预后相关。TSTA3 基因编码的 GDP-L-岩藻糖合成酶的增加可以预测 ESCC 患者的不良预后^[40-41]。岩藻糖基化的变化还与一些信号转导通路失调相关。例如,Notch 通路的失调与多种癌症,包括 ESCC,密切相关,在 ESCC 中发现了 Notch1 的功能丧失,导致 O-岩藻糖基化缺陷,从而引发 Notch 信号通路失调^[42]。

此外,FUT8 在食管癌中的作用也被广泛关注。FUT8 在耐放射性的 ESCC 细胞系中过表达,使 CD147 发生岩藻糖基化来增强放射抗性。因此,FUT8 可作为一个潜在指标,其表达水平可能为 ESCC 患者的放射疗效提供预测依据^[43]。

4.2.4 唾液酸化。癌症中常呈现高唾液酸化现象,通常与肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭密切相关。在食管癌等多种癌症类型中,唾液酸化表现出特定的模式变化,尤其在癌细胞表面。唾液酸化直接影响肿瘤微环境与免疫系统之间的相互作用,特别是通过调节唾液酸结合凝集素在免疫细胞上的作用,增强肿瘤的免疫逃逸能力^[44]。值得注意的是,唾液酸化的 Lewis 抗原(sialyl-Lewis antigen, sLewis)在癌症的侵袭和转移中扮演重要角色。唾液酸化 Lewis 抗原 α (sLe^a)和唾液酸化 Lewis 抗原 x (sLe^x)与食管癌的肿瘤侵袭性和临床病理特征相关^[45],sLe^{a/x} 的表达水平可作为食管癌的独立预后因素。此外,sLe^a 作为血管内皮细胞上的 E-选择素配体,促进肿瘤细胞的入侵,并在血源性转移过程中发挥重要作用^[46]。靶向 sLe^{a/x} 的单抗具有抑制癌细胞与内皮细胞黏附的潜力,从而有助于防止肿瘤转移的发生^[47]。

尽管唾液酸化 Lewis 抗原在食管癌中的重要性已得到确认,现有检测方法(如 CA19-9 检测)在早期诊断中仍面临灵敏度和特异性不足的问题^[48]。但针对 sLe^a 的治疗靶向策略正在积极研究中,期望能够通过这一靶点实现更有效的癌症治疗和预后监测。

4.3 糖基化与肿瘤免疫

糖基化在肿瘤免疫调节中发挥了重要作用。糖组学与免疫学的交叉研究揭示了肿瘤细胞如何通过糖基化改变与免疫系统的相互作用,进而影响肿瘤免疫逃逸。肿瘤细胞的糖基化变化不仅影响免疫细胞的识别

和清除能力,还可能影响免疫检查点的活性,进而改变肿瘤的免疫微环境。

凝集素介导的免疫调节作用:糖基化对肿瘤免疫的调节主要是由各种凝集素(聚糖结合受体)介导,包括唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin, Siglecs)、半乳糖凝集素(Galectin)和C型凝集素等。糖免疫学研究正是对这些糖质和受体相互作用的深入探索,揭示它们如何通过识别异常糖基化修饰,影响肿瘤免疫的识别与应答。半乳糖凝集素-9(Gal-9)在免疫稳态、炎症、癌症和自身免疫性疾病中发挥多种作用,在不同肿瘤类型中表现出的表达模式存在显著差异,表达水平与食管癌进展呈负相关^[49]。其与T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, Tim-3)相互作用,通过诱导T细胞凋亡和耗竭,抑制肿瘤免疫反应^[50]。

唾液酸化对肿瘤免疫逃逸的影响:肿瘤的高唾液酸化是其逃逸免疫监视的重要机制。唾液酸可与肿瘤浸润免疫细胞上表达的Siglec结合,抑制抗肿瘤免疫细胞的激活[图1(c)]^[51]。Siglec-15是一种新型免疫检查点分子,虽然与程序性细胞死亡配体1(Programmed cell death ligand 1, PD-L1)高度同源,但在ESCC中的作用仍不明确。Siglec-15在接受新辅助CRT治疗的ESCC患者中与更好的病理反应和更长的生存率相关,这提示其在食管癌免疫治疗中的潜在应用价值^[52]。

免疫检查点蛋白糖基化对免疫的调控:大多数免疫检查点是膜糖蛋白,其糖基化状态对肿瘤免疫逃逸的影响也越来越受到关注。PD-L1的N-糖基化能够调节其在癌症干细胞(Cancer Stem Cell, CSC)中的表达,进而促进免疫逃逸。N-糖基化通过调节PD-L1与糖原合成激酶3 β (GSK3 β)相互作用,减少PD-L1的降解,从而使肿瘤细胞能够维持其免疫抑制功能^[53]。针对PD-L1糖基化的干预,可为免疫治疗提供新的策略。

针对糖基化异常的免疫治疗策略逐渐成为新的研究热点,如抗聚糖疫苗、肿瘤相关糖基化-凝集素相互作用的阻断剂、靶向聚糖的CAR-T细胞等,已在肿瘤免疫治疗中显示出潜力^[54]。虽然针对食管癌的糖基化免疫治疗的研究尚不充分,但这一方向仍被视为实现精准治疗的有力手段。

4.4 糖组学联合多组学研究

糖组学的研究正日益融合其他“组学”领域,如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等,推动我们对疾病机制的深入理解。这种交叉组学研究不仅提升了糖基化过程的全面认识,也为药物研发和生物标志物的发现提供了新的视角,促进了糖组学在疾病诊断、治疗及精准医学中的应用。

结合转录组学、蛋白组学的研究,可以揭示肿瘤中糖基因、N-糖和糖蛋白的动态变化,探索异常的糖基化在肿瘤进展中的关键作用^[55]。交叉组学有助于糖基化生物过程的全面理解,推动疾病相关糖基化模式的识别与新治疗靶点的发现。在技术层面,多组学的整合促进了高通量测序、质谱分析等技术的发展,使得糖组学的研究更加高效精准。但分析技术一般追求简单适用,需要与之匹配的数据解读与分析能力,有助于识别疾病相关糖基化模式并发现新治疗靶点^[56]。

总的来说,糖组学与多组学的联合研究不仅能揭示糖基化在肿瘤免疫中的作用,还为食管癌等肿瘤的精准诊断与个性化治疗开辟了新的方向。这种整合性研究方法将在未来的癌症研究和临床应用中发挥越来越重要的作用。

5 糖组学研究的临床转化

代谢和生理状况的变化往往会反映在血液等体液中,糖基化模式的改变可能在症状出现前显现。这使得糖基化作为一种早期生物标志物在癌症早期诊断中具有巨大潜力。尤其是在癌症患者的血清中,糖质谱的显著变化为早期检测提供了希望。

随着糖组学研究的深入,糖基化模式的改变与肿瘤的发生密切相关。不同类型的肿瘤中,蛋白质糖基化修饰的模式存在差异,这为糖型检测提供了独特的诊断价值。糖型检测不仅限于血清,还可以通过唾液、尿液等体液进行,具备了多样化的检测途径,进一步增强了其作为肿瘤标志物的潜力^[57-58]。ESCC组织中,MUC1表达量显著升高,且其N、O-糖基化水平较癌旁组织有显著差异。此外,食管癌癌前病变、ESCC、健康人群间,血清IgG N-糖谱存在显著差异。这为食管癌早期诊断提供了潜在标志物。

糖组学研究在肿瘤早筛上的应用逐渐增多。可以通过联合检测多种特异性IgG亚类糖型进行鉴别,进一步探索了糖基化标志物联合检测的潜力,这为多癌种的早期筛查提供了新的思路[图1(d)]^[59]。

6 总结与讨论

随着糖组学的快速发展,逐渐引起广泛关注。糖组学提供多维度信息,通过深度解析,为癌症发生发展机制的理解、精准分型、精准治疗和预后提供了全新的思路。在食管癌研究领域,糖组学研究揭示了食管癌患者体内糖基化修饰的异常,尤其 N-糖基化和 O-糖基化的显著改变与肿瘤高侵袭性、快速转移及不良预后密切相关,提供了潜在的早期诊断标志物^[60]。这些标志物的发现和应用,为食管癌的早期筛查和早期诊断提供了可能的技术路径。

然而,糖组学的临床转化仍然面临显著挑战。当前的糖组学检测技术虽然具有高灵敏度、高特异性(如凝集素芯片、质谱分析),但糖链从主体肽段上游离的操作易导致部分糖链信息的丢失。并且不同平台在低丰度糖链识别、单糖结构解析等方面存在局限。目前临床检测还主要集中在蛋白,缺乏对糖型信息的利用^[61]。将糖基化模式作为标志物推广至临床,亟需建立标准化的样品处理流程与数据分析规范以提升结果可重复性。未来研究需聚焦三方面突破:其一,开发高精度多平台联用技术,优化糖链捕获与定量方法;其二,通过大规模多中心队列验证糖基化标志物在不同人群中的稳定性,构建糖基化标志物诊断模型;其三,结合机器学习等算法深度挖掘糖组学数据,进一步提升糖组学在肿瘤早期筛查中的应用价值^[62]。

随着糖组学研究的深入和技术的不断进步,其灵敏度、特异性和可操作性不断提高,预计其将在癌症的临床诊断、治疗和预后评估中发挥越来越重要的作用。未来,加强糖组学与其他组学的综合研究,深入理解糖基化修饰对癌症发生发展的具体机制,将有助于推动这一领域的临床转化进程,并为癌症的精准及个性化治疗奠定坚实的基础。

参 考 文 献

- [1] TENG Y, XIA C F, CAO M M, et al. Esophageal cancer global burden profiles, trends, and contributors[J]. *Cancer Biology & Medicine*, 2024, 21(8): 656-666.
- [2] MALHOTRA G K, YANALA U, RAVIPATI A, et al. Global trends in esophageal cancer[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2017, 115(5): 564-579.
- [3] WANG W J, YE L S, LI H H, et al. Targeting esophageal carcinoma: molecular mechanisms and clinical studies[J]. *MedComm* (2020), 2024, 5(11): e782.
- [4] SMYTH E C, LAGERGREN J, FITZGERALD R C, et al. Oesophageal cancer[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, 3: 17048.
- [5] ZHENG X, XING S, LIU X M, et al. Establishment of using serum YKL-40 and SCCA in combination for the diagnosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 490.
- [6] WANG M M, ZHU J H, LUBMAN D M, et al. Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey [J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2019, 57(4): 407-416.
- [7] PEIXOTO A, RELVAS-SANTOS M, AZEVEDO R, et al. Protein glycosylation and tumor microenvironment alterations driving cancer hallmarks[J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 380.
- [8] LIN Y, LUBMAN D M. The role of N-glycosylation in cancer[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2024, 14(3): 1098-1110.
- [9] FLYNN R A, PEDRAM K, MALAKER S A, et al. Small RNAs are modified with N-glycans and displayed on the surface of living cells [J]. *Cell*, 2021, 184(12): 3109-3124.
- [10] 李铮. 糖组学研究技术[J]. *生命世界*, 2014, (2): 2.
- [11] YI Z, CAO C Y, GUO Z M, et al. Applications of chromatography in glycomics[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2024, 42(7): 646-657.
- [12] FLEVARIS K, DAVIES J, NAKAI S, et al. Machine learning framework to extract the biomarker potential of plasma IgG N-glycans towards disease risk stratification[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2024, 23: 1234-1243.
- [13] LAGERGREN J, SMYTH E, CUNNINGHAM D, et al. Oesophageal cancer[J]. *The Lancet*, 2017, 390(10110): 2383-2396.
- [14] YANG H, WANG F, HALLEMEIER C L, et al. Oesophageal cancer[J]. *The Lancet*, 2024, 404(10466): 1991-2005.
- [15] 黄丛改,汪少华,刘云,等. 早期食管癌血清肿瘤标志物的研究进展[J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(19): 2846-2849.
- [16] XIE X, ZHANG S S, WEN J, et al. Protein kinase D1 mRNA level may predict cancer-specific survival in heavy smokers with esophageal squamous cell cancers[J]. *Diseases of the Esophagus*, 2014, 27(2): 188-195.
- [17] GROBLEWSKA M, SIEWKO M, MROCZKO B, et al. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) in

- the development of esophageal cancer[J]. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2012, 50(1): 12-19.
- [18] ŁUKASZEWICZ-ZAJAC M, MROCZKO B, KOZŁOWSKI M, et al. Clinical significance of serum macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in esophageal cancer patients and its comparison with classical tumor markers[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2010, 48(10): 1467-1473.
- [19] PAN H Y, WU Z Y, ZHANG H P, et al. Identification and validation of IgG N-glycosylation biomarkers of esophageal carcinoma[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 981861.
- [20] SHU J, MA J, REN X M, et al. The abnormal glycopatterns of salivary glycoproteins in esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9: 637730.
- [21] WANG Y M, LIAO X D, YE Q, et al. Clinic implication of MUC1 O-glycosylation and C1GALT1 in esophagus squamous cell carcinoma [J]. *Science China-Life Sciences*, 2018, 61(11): 1389-1395.
- [22] RANJAN A, BANE S M, KALRAIYA R D. Glycosylation of the laminin receptor ($\alpha 3\beta 1$) regulates its association with tetraspanin CD151: Impact on cell spreading, motility, degradation and invasion of basement membrane by tumor cells[J]. *Experimental Cell Research*, 2014, 322(2): 249-264.
- [23] U Karsten, Goletz S. What controls the expression of the core-1 (Thomsen-Friedenreich) glycotope on tumor cells? [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2015, 80(7): 801-807.
- [24] KÖLBL A C, JESCHKE U, FRIESE K, et al. The role of TF-and Tn-antigens in breast cancer metastasis[J]. *Histology and Histopathology*, 2016, 31(6): 613-621.
- [25] CHIODELLI P, REZZOLA S, URBINATI C, et al. Contribution of vascular endothelial growth factor receptor-2 sialylation to the process of angiogenesis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(47): 6531-6541.
- [26] ALESSANDRINI F, PEZZÈ L, CIRIBILI Y. LAMPs: shedding light on cancer biology[J]. *Seminars in Oncology*, 2017, 44(4): 239-253.
- [27] GAO Y Z, SHEN L Y, DONG T Y, et al. An N-glycoproteomic site-mapping analysis reveals glycoprotein alterations in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 285.
- [28] 杜家笑,刘其伟,卜旺雨,等. 食管鳞癌中差异表达的 N-连接糖蛋白鉴定[J]. *食管疾病*, 2022, 4(3): 177-182.
- [29] VOS D R N, MEIJER S L, POUW R E, et al. 2. 5D mass spectrometry imaging of N-glycans in esophageal adenocarcinoma and precursor lesions[J]. *Frontiers in Analytical Science*, 2022, 2:1010317.
- [30] YI W, CLARK P M, MASON D E, et al. Phosphofructokinase 1 glycosylation regulates cell growth and metabolism[J]. *Science*, 2012, 337(6097): 975-980.
- [31] ZHANG J C, WANG Y Z. Emerging roles of O-GlcNAcylation in protein trafficking and secretion[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2024, 300(3): 105677.
- [32] JONES S N, ROE A E, DONEHOWER L A, et al. Rescue of embryonic lethality in Mdm2-deficient mice by absence of p53[J]. *Nature*, 1995, 378(6553): 206-208.
- [33] CHOU T Y, HART G W, DANG C V. C-myc is glycosylated at threonine 58, a known phosphorylation site and a mutational hot spot in lymphomas[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(32): 18961-18965.
- [34] CHOU T Y, DANG C V, HART G W. Glycosylation of the c-Myc transactivation domain[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, 92(10): 4417-4421.
- [35] VERVOORTS J, LÜSCHER-FIRZLAFF J, LÜSCHER B. The ins and outs of MYC regulation by posttranslational mechanisms[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(46): 34725-34729.
- [36] QIAO Z, DANG C X, ZHOU B, et al. O-linked N-acetylglucosamine transferase (OGT) is overexpressed and promotes O-linked protein glycosylation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Biomedical Research*, 2012, 26(4): 268-273.
- [37] HAN D L, WANG L L, ZHANG G F, et al. MiRNA-485-5p, inhibits esophageal cancer cells proliferation and invasion by down-regulating O-linked N-acetylglucosamine transferase[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(7): 2809-2816.
- [38] BROGAN J T, STOOPS S L, BRADY S, et al. Optimization of a small molecule probe that restores e-cadherin expression[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(19): 4260-4264.
- [39] GU Y C, MI W Y, GE Y Q, et al. GlcNAcylation plays an essential role in breast cancer metastasis[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(15): 6344-6351.
- [40] YANG J, KONG P Z, YANG J, et al. High TSTA3 expression as a candidate biomarker for poor prognosis of patients with ESCC[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2018, 17:1533033818781405.
- [41] ZHANG L, GAO Y Z, ZHANG X J, et al. TSTA3 facilitates esophageal squamous cell carcinoma progression through regulating fucosylation of LAMP2 and ERBB2[J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 11339-11358.
- [42] PENNARUBIA F, ITO A, TAKEUCHI M, et al. Cancer-associated Notch receptor variants lead to O-fucosylation defects that deregulate Notch signaling[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(12): 102616.

- [43] SHEN L, XIA M, DENG X Z, et al. A lectin-based glycomic approach identifies FUT8 as a driver of radioresistance in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cellular Oncology*, 2020, 43(4): 695-707.
- [44] THOMAS D, RATHINAVEL A K, RADHAKRISHNAN P. Altered glycosylation in cancer: a promising target for biomarkers and therapeutics[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BAA)-Reviews on Cancer*, 2021, 1875(1): 188464.
- [45] FARIED A, KIMURA H, FARIED L S, et al. Expression of carbohydrate antigens in human esophageal squamous cell carcinoma: prognostic application and its diagnostic implications[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2007, 14(2): 960-967.
- [46] KANNAGI R, IZAWA M, KOIKE T, et al. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis[J]. *Cancer Science*, 2004, 95(5): 377-384.
- [47] DEANGELO D J, JONAS B A, LIESVELD J L, et al. GMI-1271 improves efficacy and safety of chemotherapy in R/R and newly diagnosed older patients with AML: results of a phase 1/2 study[J]. *Blood*, 2017, 130(Suppl_1): 894.
- [48] MCCARTY O J T, MOUSA S A, BRAY P F, et al. Immobilized platelets support human colon carcinoma cell tethering, rolling, and firm adhesion under dynamic flow conditions[J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1789-1797.
- [49] AKASHI E, FUJIHARA S, MORISHITA A, et al. Effects of galectin-9 on apoptosis, cell cycle and autophagy in human esophageal adenocarcinoma cells[J]. *Oncology Reports*, 2017, 38(1): 506-514.
- [50] ZHANG R, CHEN S, LUO T T, et al. Activated Tim-3/Galectin-9 participated in the development of multiple myeloma by negatively regulating CD4 T cells[J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2288481.
- [51] STANCZAK M A, MANTUANO N, KIRCHHAMMER N, et al. Targeting cancer glycosylation repolarizes tumor-associated macrophages allowing effective immune checkpoint blockade[J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(669): eabj1270.
- [52] ZHOU S, WANG Y T, ZHANG R, et al. Association of sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 15 with phenotypes in esophageal squamous cell carcinoma in the setting of neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *JAMA Network Open*, 2023, 6(1): e2250965.
- [53] LI C W, LIM S O, XIA W Y, et al. Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 12632.
- [54] RODRÍGUEZ E, SCHETTERS S T T, VAN KOOYK Y. The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(3): 204-211.
- [55] LI Z, ZHANG N, DONG Z W, et al. Integrating transcriptomics, glycomics and glycoproteomics to characterize hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2024, 22(1): 200.
- [56] 徐梦娇,刘涛,徐进,等. 英夫利西单抗糖化方法开发验证及其在抗体药物中的普适性[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(5): 155-168.
- [57] LIU X W, YU H J, QIAO Y, et al. Salivary glycopatterns as potential biomarkers for screening of early-stage breast cancer[J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 70-79.
- [58] ISHIKAWA S, SUGIMOTO M, EDAMATSU K, et al. Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics[J]. *Oral Diseases*, 2020, 26(1): 35-42.
- [59] LIU S, LIU Y Y, LIN J J, et al. Three major gastrointestinal cancers could be distinguished through subclass-specific IgG glycosylation[J]. *Journal of Proteome Research*, 2022, 21(11): 2771-2782.
- [60] ADAMCZYK B, THARMALINGAM T, RUDD P M. Glycans as cancer biomarkers[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1820(9): 1347-1353.
- [61] GRZESIK K, JANIK M, HOJA-ŁUKOWICZ D. The hidden potential of glycomarkers: glycosylation studies in the service of cancer diagnosis and treatment[J]. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Reviews on Cancer*, 2023, 1878(3): 188889.
- [62] HE K, BANIASAD M, KWON H, et al. Decoding the glycoproteome: a new frontier for biomarker discovery in cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2024, 17(1): 12.

(责任编辑:刘庆松)