

冯博,刘姿宇,李月,等. 岩藻糖基化与肿瘤多药耐药 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(1): 113-118.

Feng B, Liu ZY, Li Y, et al. Fucosylation and multidrug resistance of tumors [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(1): 113-118.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.01.014

岩藻糖基化与肿瘤多药耐药

冯 博¹, 刘姿宇¹, 李 月¹, 刘立琨², 岳丽玲^{2*}

(1. 齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006; 2. 齐齐哈尔医学院医药科学研究院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

【摘要】 岩藻糖基化是最常见的糖基化修饰之一,与癌症的发生发展及预后密切相关。有研究报道,岩藻糖基转移酶的变化与肿瘤多药耐药具有一定的相关性,肿瘤细胞多药耐药是影响临床化疗效果的最重要因素之一,常常导致治疗效果不佳、患者预后不良等。本文重点介绍了岩藻糖基转移酶家族成员及其催化的岩藻糖基化修饰与肿瘤多药耐药的相关性,简述了岩藻糖基化抑制剂对肿瘤的治疗作用,提出岩藻糖类物作为岩藻糖基化抑制剂有可能成为逆转肿瘤多药耐药的潜在药物,为将岩藻糖基化修饰作为临床肿瘤耐药逆转和增敏的药物靶点提供依据。

【关键词】 岩藻糖基化;岩藻糖基化抑制剂;多药耐药;恶性肿瘤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 01-0113-06

Fucosylation and multidrug resistance of tumors

FENG Bo¹, LIU Ziyu¹, LI Yue¹, LIU Likun², YUE Liling^{2*}

(1. College of Pharmacy, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China.

2. Research Institute of Medical Sciences and Pharmacy, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006)

【Abstract】 Fucosylation is one of the most common glycosylation modifications that is closely related to the occurrence, development, and prognosis of cancer. A change in fucosyltransferase correlations with tumor multidrug resistance has been reported. Multidrug resistance of tumor cells is a major factor affecting chemotherapy efficacy, which often leads to a poor therapeutic effect and prognosis. This review focuses on the relationship between fucosyltransferase family members and their catalytic fucosylation modification and tumor multidrug resistance, briefly summarizes the therapeutic effect of fucosylation inhibitors on tumors, and describes fucosylation analogues as fucosylation inhibitors that may be potential drugs to reverse tumor multidrug resistance. This article provides a basis for fucosylation modification as a drug target to reverse and sensitize tumor drug resistance.

【Keywords】 fucosylation; fucosylation inhibitors; multidrug resistance; malignant tumor

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

糖基化是在酶的控制下,蛋白质或脂质附加糖类的过程,起始于内质网,结束于高尔基体。糖基化的异常改变能够促使肿瘤相关糖蛋白通过主动分泌释放入血,可作为一种非常理想的血清肿瘤生物标记物^[1]。蛋白质糖基化作为细胞内一种常见

的翻译后修饰^[2],对多种蛋白质的结构和功能产生影响。最近的研究表明,蛋白质糖基化的异常改变与多种肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)表型密切相关^[2]。

岩藻糖基化是蛋白质糖基化作用的一种重要

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81972491);黑龙江省省属本科高校中央支持地方高校改革发展基金(2020YQ06);黑龙江省卫生健康委科技计划(20220202040653)。

【作者简介】 冯博(1990—),女,硕士研究生,研究方向:药物抗肿瘤细胞多药耐药作用机制研究。E-mail:297375592@qq.com

【通信作者】 岳丽玲(1973—),女,教授,硕士生导师,研究方向:肿瘤分子药理学。E-mail:yuell1025@126.com

形式,与肿瘤的恶性进展密切相关^[3]。同时,有研究表明参与糖基化的酶即糖基转移酶(glycosyltransferase, GTs)在正常细胞和肿瘤细胞之间存在差异表达。一般情况下,肿瘤细胞中唾液酸转移酶和岩藻糖基转移酶的活力升高,而半乳糖基转移酶和乙酰氨基葡萄糖基转移酶的活力降低。使用化学药物治疗是肿瘤综合治疗过程中的一种重要手段,但肿瘤细胞在化学药物的作用下极易产生多药耐药导致化疗失败。本文重点就岩藻糖基化修饰在肿瘤多药耐药中的作用进行综述与分析,以期对指导临床化疗与研究提供参考。

1 岩藻糖基化与岩藻糖基转移酶家族

岩藻糖(fucose, Fuc)是细胞内的一种单糖,岩藻糖基化(fucosylation)是糖基化的一种表现形式,是在酶的控制下蛋白质或脂质附加上 Fuc 的过程。在结构上,聚糖中的岩藻糖分为三类:核心岩藻糖、Lewis 表位和 O-岩藻糖(O-FUT)。核心岩藻糖以 N-聚糖核心形式存在;Lewis 表位在 N-、O-聚糖或糖脂的非还原性末端表达;O-FUT 是通过将岩藻糖直接添加到多肽链中合成的。这些岩藻糖基化聚糖对于维持免疫和发育在内的多种细胞正常功能至关重要。此外,岩藻糖基化聚糖的异常表达或缺陷与疾病的发生发展密切相关,如慢阻肺、肿瘤和先天性糖基化障碍^[4-5]。

鸟苷二磷酸岩藻糖(GDP-L-fucose)是岩藻糖基化过程中的唯一底物,合成方法包括从头合成和补救合成。从头合成是岩藻糖合成中最重要的方法。D-葡萄糖是从头合成路线的底物,L-葡萄糖是补救合成路线的底物,两个途径经过一系列反应后都会生成 GDP-L-fucose,进入高尔基体内,在酶的催化下最终完成整个岩藻糖基化过程。在此过程中,涉及到几个限速酶:将鸟苷二磷酸甘露糖(GDP-D-mannose)转化为 GDP-L-fucose 的 GDP-L-岩藻糖合酶(Tissue specific transplantation antigen P35B, TSTA3, FX)以及在高尔基体中反应的限速酶—岩藻糖基转移酶(Fucosyltransferase, FUTs)。而在 FUTs 家族中,包括四个子家族,即 α -1,2 链接对应的 FUT1 和 FUT2, α -1,3、 α -1,4 链接对应的 FUT3、FUT4、FUT5、FUT6、FUT7、FUT9、FUT10 和 FUT11, α -1,6 键对应 FUT8 和蛋白质 O-FUT(包括 POFUT1 和 POFUT2 两种亚型),其中 FUT8 是 FUTs 家族中唯一催化核心岩藻糖基化的酶^[6]。

由 FUTs 家族催化的岩藻糖基化是糖蛋白重要的功能调控方式,直接影响细胞一系列生物学特性,研究表明,岩藻糖基化的异常改变通常与 FUTs 家族关系密切,且与肿瘤进展相关。FUT4 过表达可促进恶性肿瘤细胞的增值,而 FUT7 过表达可促进肝癌细胞生长,增强肝癌细胞凋亡敏感性^[7];FUT3 和 FUT6 表达降低抑制结肠癌细胞增殖^[8];FUT4 高表达促进肺癌侵袭、迁移、上皮-间质转化和细胞粘附,与肺腺癌患者的总体存活率低相关^[9];FUT7 具有高底物专一性,其通过合成唾液酸化的路易斯寡糖-X 抗原(sialyl Lewis-X, sLeX)而促进肿瘤细胞增殖、上皮-间质转化以及细胞迁移和侵袭^[10-11]。FUT6 和 FUT8 在肝癌细胞中高表达,与肿瘤的恶性进展呈正相关^[12]。在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤中, FUT8 基因以及核心岩藻糖修饰水平都有着明显的升高^[13],并且在肝癌和肺癌患者血清中可以检测到显著增加的核心岩藻糖修饰,表明核心岩藻糖基化可能为肿瘤的早期检测提供新的循环生物标志物^[14-15]。

2 岩藻糖基化与多药耐药

众所周知,在恶性肿瘤细胞接触一种抗癌药后,继而对两种甚至更多的结构不同、作用机制各异的其他抗癌药产生耐药现象,这种现象被称为多药耐药(MDR),而对于多数癌症的治疗来说 MDR 仍然是一大难关,已经成为癌症化疗失败的重要原因。越来越多的研究支持蛋白质糖基化在肿瘤耐药中发挥重要作用^[16]。

2.1 肺癌

吉非替尼(Gefitinib)是一种常用的肺癌化疗药物,它是一种表皮生长因子受体-酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, EGFR-TK)抑制剂,是非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)的一线治疗药物^[17],这种药物的初始效果是比较让人满意的,但是在治疗后 1~2 年内会显现出耐药性,导致最终治疗效果不佳和预后不良^[18]。值得注意的是,在酪氨酸激酶抑制剂耐药的肺癌细胞中,表皮生长因子受体(EGFR)的核心岩藻糖基化增加了 EGF 介导的细胞生长和对吉非替尼的敏感性^[19],表明 EGFR 岩藻糖基化状态可能是决定吉非替尼敏感性的一个重要因素。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是经典的肿瘤耐药相关分子,研究表明,糖基化修饰可通过稳定 P-gp 蛋白功

能活性构象、增加细胞膜定位等机制,增强 P-gp 蛋白外排能力,最终导致肿瘤细胞耐药性的产生^[20-21]。Ding 等^[22]证实在紫杉醇耐药肺癌 A549/T 细胞中 FUT4 和 P-gp 的表达远高于亲本 A549 细胞,是与耐药性相关的潜在治疗靶点,而倍半萜内酯可通过抑制肺癌细胞肺腺癌转移相关转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma tran 1, MALAT1)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/FUT4 轴和 P-gp 转运体克服紫杉醇耐药性。

2.2 乳腺癌

在乳腺癌的治疗中,化疗耐药仍然是临床治疗中的重要阻碍,如曲妥珠单抗(Trastuzumab)是乳腺癌治疗中的常用药物,这种药物主要用于治疗人表皮生长因子受体 2 (epidermal growth factor receptor 2, erbB-2, HER2) 阳性表型的乳腺癌,可以降低手术患者的死亡风险,但是,多数患者会在治疗一年之内表现出耐药性^[23]。有报道称一些乳腺癌不良预后的预测标志物在乳腺癌中的表达过度增加,这些标志物的表达升高可能与细胞的多药耐药性相关^[24]。还有报道称 FUT4 调节的岩藻糖基化可促进乳腺癌细胞的多药耐药^[25]。对乳腺癌 T47D 和 T47D/ADR 细胞的岩藻糖基转移酶基因表达谱分析表明,FUT4 在阿霉素耐药细胞 T47D/ADR 中表达显著升高,并在体内影响乳腺癌的耐药表型,其机制可能是 miR-224-3p 通过靶向 FUT4 介导了乳腺癌细胞的多药耐药。同时,FUT4 的过表达也显著增强了 T47D 细胞对长春新碱、阿霉素和紫杉醇的耐药性^[25]。

2.3 肝癌

肝癌的一线治疗药物索拉菲尼(Sorafenib),这是一种多靶点的激酶抑制剂,但是患者常在 6 个月内就产生获得性耐药性(区别于天然耐药,获得性耐药是指对药物治疗有初始反应,但在接受治疗后,肿瘤产生了耐药性,这可能与肿瘤微环境的改变有关),因而降低了药物的疗效^[26-27];另一种治疗肝癌的药物多西紫杉醇,这种药物可以抑制肿瘤细胞的有丝分裂,有研究表明,FUT 家族通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路介导人肝癌多药耐药,调节肝癌细胞对多西紫杉醇的敏感性;还有一种抗肿瘤的常见药物 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU),这种药物是通过抑制 DNA 合

成发挥作用,但是对于 5-FU 而言,耐药性也是临床上亟待解决的问题,研究发现,FUT4、FUT6 和 FUT8 的过度表达是肝癌 BEL7402 细胞和 5-FU 耐药 BEL/FU 细胞体外和体内耐药表型改变的原因,FUTs 所介导的多药耐药是通过激活 PI3k/Akt 通路和多药耐药相关蛋白 1 (multidrug resistance associated protein 1, MRP1) 的表达增加肝癌细胞对 5-FU 的耐药性^[28]。

2.4 卵巢癌

在卵巢癌的治疗中,顺铂(cisplatin, cDDP)是一线常用的药物,这种药物会对 RNA、蛋白质、DNA 都有不同程度的作用,会导致 DNA 损伤和细胞骨架结构的改变^[29]。在使用铂类药物的治疗过程中,大多数患者效果良好,但是复发率高且复发后耐药性会大幅度提升^[30]。有研究表明高核心岩藻糖基化抑制了铜转运蛋白 1 (copper transporter 1, CTR1) 与 cDDP 之间的相互作用,从而影响了 cDDP 的摄取,导致 cDDP 耐药性的产生^[31],而在耐 cDDP 卵巢癌患者血清中的 CTR1 核心岩藻糖基化水平显著增加,这对 cDDP 耐药患者的判断具有指导意义。晚期卵巢癌的治疗以紫杉醇联合铂类化合物为主^[32],而癌细胞对于紫杉醇的耐药性也在近年来受到了广泛的关注,其中 FUTs 也可能通过抑制半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族的激活来增强卵巢癌细胞的紫杉醇耐药性。此外,FUT1 和 FUT2 的过度表达促进了人卵巢癌细胞的增殖和对 5-FU、卡铂(Carboplatin, CBP)等抗癌药物的耐药^[33]。

除上述列举的几种癌症外,其它癌症如前列腺癌、结肠直肠癌、胃癌、胰腺癌等在治疗过程中产生的多药耐药也是临床上影响患者生存和预后的重要阻碍,但其与 FUTs 家族的关系尚不完全明确。

3 岩藻糖类似物与含岩藻糖的天然药物

3.1 岩藻糖类似物

岩藻糖类似物(fucose analogues)是一类用化学修饰的方法对岩藻糖进行结构改造后得到的与细胞内岩藻糖结构相似的产物,这类物质可以用来标记识别细胞内的岩藻糖基化,更重要的是,现今开发出的一些岩藻糖类似物可能对细胞内岩藻糖异常糖基化有抑制作用,达到抗肿瘤增值或侵袭的目的。

随着对细胞内 Fucosylation 研究的逐渐深入,对于 Fucose analogues 的研究也逐渐火热。2016 年,

Kizuka 等^[34]发现 7-呋基-Fuc (7-Alk-Fuc) 在细胞中可以标记岩藻糖且细胞毒性较低;2017 年他们又报道了 6-Alk-Fuc 可被广泛用作岩藻糖基化检测的探针,在研究中发现,它还是一种有效地岩藻糖基化抑制剂(fucosylation inhibitor),可以有效的抑制细胞内的岩藻糖基化进程,且其效力强于 2-脱氧-2-氟-L-岩藻糖 (2-Deoxy-2-fluoro-L-fucose, 2-F-Fuc, 2FF)^[4]。这种抑制剂直接作用于 FX 阻止肝癌的侵袭,说明岩藻糖基化对于癌症的早期诊断和治疗具有潜在的用途^[4]。

2-F-Fuc 是一种含氟基的岩藻糖基化抑制剂,可以影响细胞的迁移和侵袭能力。给小鼠注射 2-F-Fuc 后,细胞的 Fucosylation 水平降低,肿瘤细胞的生长受到显著抑制,用高浓度 2-F-Fuc 培养的 CHO 细胞核心岩藻糖基化显著降低^[35]。研究表明,过乙酰化的 2-F-Fuc 处理后 TSTA3 表达降低,其原因可能是通过补救途径从 2-F-Fuc 积累的 GDP-2F-Fuc 通过负反馈回路关闭了 GDP-L-岩藻糖的从头合成,从而导致核岩藻糖基化结构的减少,并证明岩藻糖基化抑制剂可通过阻断食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)异常岩藻糖基化抑制肿瘤转移^[36]。同时,Fucosylation 抑制剂在动物试验中也显示出效用,如 2-F-Fuc 治疗的小鼠血清含有更有效地介导肿瘤细胞溶解的非岩藻糖基化抗体(Non fucosylated antibody)(岩藻糖基化抗体是指在岩藻糖基化相关酶的催化下在抗体蛋白上加入岩藻糖,非岩藻糖基化抗体则与之相对),2-F-Fuc 治疗小鼠外周血中产生的肿瘤特异性 I 型 T 细胞可增强抗肿瘤活性,所以,口服 2-F-Fuc 可以抑制或预防小鼠的癌症发展,表明在癌症预防或辅助治疗方面有潜在的用途^[37]。还有一种 6-三氟代甲基岩藻糖(6,6,6-3F-Fuc)也可以在一定程度上阻断细胞内的 Fucosylation^[38]。6,6,6-3F-Fuc 通过降低细胞中表达的重组抗体岩藻糖基化程度,抑制 GDP-甘露糖 4,6 脱氢酶(GDP-mannose 4,6-dehydrogenase, GMD)在 Fuc 从头合成中的活性^[39]。

3.2 岩藻糖的天然药物

海参硫酸软骨素(sea cucumber chondroitin sulfate, SC-CHS)是一种海参多糖,研究发现,SC-CHS 作为一种带有岩藻糖支链的天然酸性黏多糖,硫酸化程度高,有着不同于其它动物体内硫酸软骨素的生物活性。在很早的研究中发现,SC-CHS 具有抗凝血作用,这种作用依赖于其成分中的岩藻糖

支链和硫酸酯含量较高,这两种成分正是 SC-CHS 发挥作用的关键。

近年来的研究发现,刺参硫酸软骨素也能显著抑制小鼠乳腺癌细胞的生长,动物实验表明,它能抑制肿瘤细胞向小鼠肺组织的转移。研究还表明,海参硫酸软骨素经化学处理后,体内外对岩藻糖支链的抑制作用消失,表明岩藻糖支链在海参硫酸软骨素的生理活性中起着关键作用^[40]。还有研究表明,SC-CHS 具有体外抗肿瘤活性、促进细胞凋亡、抗肿瘤转移以及抑制肿瘤血管新生的作用,而在小鼠体内实验中也具有抑制肿瘤生长和转移的作用^[41]。这些研究为含岩藻糖药物对肿瘤的抑制作用提供了实验依据,为研究含岩藻糖药物是否可能通过抑制肿瘤细胞中的岩藻糖基化对肿瘤 MDR 产生抑制作用开拓了新的思路,为开发新的抗肿瘤生物因子提供了理论依据。

4 小结和展望

总的来说,糖基化作为蛋白翻译后修饰的方式之一,参与肿瘤细胞对化疗药物的泵出、摄入及吸收代谢,细胞凋亡、DNA 损伤修复、上皮细胞-间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)等多种肿瘤耐药机制^[42]。尤其是近年来对于 FUTs 家族的关注更加广泛,它们通过多种信号通路及机制促进肿瘤细胞的 MDR,导致患者治疗效果不佳或预后不良,为临床治疗增加了难度。

虽然在体外实验中,对岩藻糖基化抑制剂的研究显示其对肿瘤 MDR 有一定的抑制作用,但仍然需要更多的体内实验来证明药物的效果和安全性。含岩藻糖的天然药物和岩藻糖基化抑制剂作为有潜力的抗肿瘤药物,有望为继续研究蛋白质糖基化修饰与肿瘤 MDR 的分子机制以及两者之间的关联提供更好的选择,也可为开发新的肿瘤分子靶点、肿瘤临床疗效评定、治疗肿瘤 MDR 提供更好的策略。

参考文献:

- [1] Bastian K, Scott E, Elliott DJ, et al. FUT8 α -(1,6)-fucosyltransferase in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(1): 455.
- [2] Oliveira-Ferrer L, Legler K, Milde-Langosch K. Role of protein glycosylation in cancer metastasis [J]. Semin Cancer Biol, 2017, 44: 141-152.
- [3] Scott DA, Drake RR. Glycosylation and its implications in breast cancer [J]. Expert Rev Proteomic, 2019, 16(8): 665-680.

- [4] Kizuka Y, Nakano M, Yamaguchi Y, et al. An Alkynyl-Fucose halts hepatoma cell migration and invasion by inhibiting GDP-fucose-synthesizing enzyme FX, TSTA3 [J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(12): 1467–1478.
- [5] Blanas A, Sahasrabudhe NM, Rodríguez E, et al. Fucosylated antigens in cancer: An alliance toward tumor progression, metastasis, and resistance to chemotherapy [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 39.
- [6] Fujita K, Hatano K, Hashimoto M, et al. Fucosylation in urological cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 133.
- [7] Cong J, Gong J, Yang C, et al. MiR-200c/FUT4 axis prevents the proliferation of colon cancer cells by downregulating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 2.
- [8] Yang X, Zhang Z, Jia S, et al. Overexpression of fucosyltransferase IV in A431 cell line increases cell proliferation [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2007, 39(9): 1722–1730.
- [9] Lu H, Lin S, Weng RR, et al. Fucosyltransferase 4 shapes oncogenic glycoproteome to drive metastasis of lung adenocarcinoma [J]. *EBioMedicine*, 2020, 57: 102846.
- [10] Qin H, Liu J, Yu M, et al. FUT7 promotes the malignant transformation of follicular thyroid carcinoma through α 1, 3-fucosylation of EGF receptor [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112095.
- [11] Liang J, Gao W, Cai L. Fucosyltransferase VII promotes proliferation via the EGFR/AKT/mTOR pathway in A549 cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3971–3978.
- [12] Li C, Xin Z, He L, et al. eFUT8 promotes liver cancer progression by miR-548c/FUT8 axis [J]. *Signal Transduct Tar*, 2021, 6(1): 30.
- [13] Liu D, Gao Z, Yue L. Fucosyltransferase 8 deficiency suppresses breast cancer cell migration by interference of the FAK/integrin pathway [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 25(4): 303–311.
- [14] Norton PA, Mehta AS. Expression of genes that control core fucosylation in hepatocellular carcinoma: systematic review [J]. *World J Gastroentero*, 2019, 25(23): 2947–2960.
- [15] Leng Q, Tsou J, Zhan M, et al. Fucosylation genes as circulating biomarkers for lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin*, 2018, 144(11): 2109–2115.
- [16] Ferreira JA, Peixoto A, Neves M, et al. Mechanisms of cisplatin resistance and targeting of cancer stem cells: adding glycosylation to the equation [J]. *Drug Resist Update*, 2016, 24: 34–54.
- [17] Hsiue EH, Lee J, Lin C, et al. Safety of gefitinib in non-small cell lung cancer treatment [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(7): 993–1000.
- [18] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380–2388.
- [19] Liao C, An J, Yi S, et al. FUT8 and protein core fucosylation in tumours: from diagnosis to treatment [J]. *J Cancer*, 2021, 12(13): 4109–4120.
- [20] Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(1): 48–58.
- [21] Molnár J, Kars MD, Gündüz U, et al. Interaction of tomato lectin with ABC transporter in cancer cells; glycosylation confers functional conformation of P-gp [J]. *Acta Histochem*, 2009, 111(4): 330–334.
- [22] Ding Y, Zhen Z, Nisar MA, et al. Sesquiterpene lactones attenuate paclitaxel resistance via inhibiting MALAT1/STAT3/FUT4 axis and P-Glycoprotein transporters in lung cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 795613.
- [23] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *New Engl J Med*, 2001, 344(11): 783–792.
- [24] Aloia A, Petrova E, Tomiuk S, et al. The sialyl-glycolipid stage-specific embryonic antigen 4 marks a subpopulation of chemotherapy-resistant breast cancer cells with mesenchymal features [J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2015, 17(1): 146.
- [25] Feng X, Zhao L, Gao S, et al. Increased fucosylation has a pivotal role in multidrug resistance of breast cancer cells through miR-224-3p targeting FUT4 [J]. *Gene*, 2016, 578(2): 232–241.
- [26] Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25–34.
- [27] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 2008, 359(4): 378–390.
- [28] Li BO, Su S, Zhang M, et al. Effect of GnT-V knockdown on the proliferation, migration and invasion of the SMMC7721/R human hepatocellular carcinoma drug-resistant cell line [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 469–476.
- [29] Zeng W, Zheng S, Mao Y, et al. Elevated N-Glycosylation contributes to the cisplatin resistance of non-small-cell lung cancer cells revealed by membrane proteomic and glycoproteomic analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 805499.
- [30] Markman M. Combination versus sequential cytotoxic chemotherapy in recurrent ovarian cancer: Time for an evidence-based comparison [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 118(1): 6–7.
- [31] Lv X, Song J, Xue K, et al. Core fucosylation of copper transporter 1 plays a crucial role in cisplatin-resistance of epithelial ovarian cancer by regulating drug uptake [J]. *Mol Carcinogen*, 2019, 58(5): 794–807.
- [32] González-Martín A, Sánchez-Lorenzo L, Bratos R, et al. First-line and maintenance therapy for ovarian cancer: Current status and future directions [J]. *Drugs*, 2014, 74(8): 879–889.
- [33] Iwamori M, Tanaka K, Kubushiro K, et al. Alterations in the glycolipid composition and cellular properties of ovarian carcinoma-derived RMG-1 cells on transfection of the α 1, 2-fucosyltransferase gene [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(1): 26–30.
- [34] Kizuka Y, Funayama S, Shogomori H, et al. High-sensitivity

- and low-toxicity fucose probe for glycan imaging and biomarker discovery [J]. *Cell Chem Biol*, 2016, 23(7): 782–792.
- [35] Burkart MD, Vincent SP, Duffels A, et al. Chemo-enzymatic synthesis of fluorinated sugar nucleotide: useful mechanistic probes for glycosyltransferases [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 8(8): 1937–1946.
- [36] Zhang L, Gao Y, Zhang X, et al. TSTA3 facilitates esophageal squamous cell carcinoma progression through regulating fucosylation of LAMP2 and ERBB2 [J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 11339–11358.
- [37] Disis ML, Corulli LR, Gad EA, et al. Therapeutic and prophylactic antitumor activity of an oral inhibitor of fucosylation in spontaneous mammary cancers [J]. *Mol cancer ther*, 2020, 19(5): 1102–1109.
- [38] Rillahan CD, Antonopoulos A, Lefort CT, et al. Global metabolic inhibitors of sialyl- and fucosyltransferases remodel the glycome [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(7): 661–668.
- [39] Allen JG, Mujacic M, Frohn MJ, et al. Facile modulation of antibody fucosylation with small molecule fucostatin inhibitors and cocrystal structure with GDP-mannose 4, 6-dehydratase [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(10): 2734–2743.
- [40] Borsig L, Wang L, Cavalcante MCM, et al. Selectin blocking activity of a fucosylated chondroitin sulfate glycosaminoglycan from sea cucumber [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(20): 14984–14991.
- [41] 李辉. 岩藻糖基化海参硫酸软骨素抑制肿瘤生长和转移作用及其机制的研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2011.
- [42] 胡一, 何东, 曹科, 等. 蛋白糖基化修饰在肿瘤多药耐药中的作用 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(23): 1223–1226.
- [收稿日期] 2022-04-21

(上接第 84 页)

也方便了缺乏超声经验的研究人员更快的操作超声检测大鼠甲状腺疾病,为进一步研究甲状腺疾病动物模型的发病机制和药物筛选提供了保障。

参考文献:

- [1] 赖倚文. 癭肿消软膏剂开发及穴位贴敷治疗结节性甲状腺肿的临床研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [2] 潘雅婧, 张秋娥, 张程斐, 等. 甲炎康泰颗粒剂对自身免疫性甲状腺炎大鼠免疫相关细胞因子的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 77–83.
- [3] 李咏泽. 中国成人甲状腺疾病与糖尿病患病率及危险因素的流行病学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [4] 连小兰. 美国《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 (2006)》解读 [J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 22(12): 933–936.
- [5] 白耀. 甲状腺病学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社; 2003.
- [6] 周建桥, 詹维伟. 2020 年中国超声甲状腺影像报告和数据系统 (C-TIRADS) 指南解读 [J]. *诊断学理论与实践*, 2020, 19(4): 4.
- [7] 顾诗瑶, 黄瑛. 应用超声引导下甲状腺细针穿刺技术比较四种临床指南的诊断效果 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(11): 5.
- [8] Tamura M, Kimura H, Koji T, et al. Role of apoptosis of thyrocytes in a rat model of goiter. a possible involvement of Fas system [J]. *Endocrinology*, 1998, 139(8): 3646–3653.
- [9] 刘彤华. 诊断病理学. 第三版 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2013.
- [10] 夏宗霄, 刘海鹏, 张艳娇, 等. 甲状腺疾病动物模型的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(2): 87–93.
- [11] Sun J, Hui C, Xia T, et al. Effect of hypothyroidism on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and reproductive function of pregnant rats [J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1): 30.
- [12] Alayoubi A, Sullivan RD, Lou H, et al. *In vivo* evaluation of transdermal iodide microemulsion for treating iodine deficiency using sprague dawley rats [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, 17(3): 618–30.
- [13] Li J, Liu Z, Zhao H, et al. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats [J]. *Endocrine*, 2019, 65(2): 338–347.
- [收稿日期] 2022-05-05