

糖基化与宫颈癌及其临床应用的研究进展

陈莹莹(综述), 曾笑梅(审校)

作者单位: 352100 福建, 宁德师范学院附属宁德市医院妇产科

作者简介: 陈莹莹(1994-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 妇产科疾病的诊治。E-mail: 1726492762@qq.com

通讯作者: 曾笑梅(1975-), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 妇产科常见病、多发病的诊治。E-mail: 673416104@qq.com

[摘要] 宫颈癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 宫颈癌细胞的侵袭与转移是患者死亡的重要原因。糖基化异常与宫颈癌的发生、侵袭转移、免疫逃逸等密切相关。该文就糖基化与宫颈癌发生发展的可能机制及其在宫颈癌临床诊治的相关应用进行了阐述。

[关键词] 糖基化; 宫颈癌; 发生发展; 临床应用

[中图分类号] R 71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)11-1175-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.11.25

Advances in research on glycosylation and cervical cancer and its clinical application CHEN Ying-ying, ZENG Xiao-mei. Department of Obstetrics and Gynecology, Ningde Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Fujian 352100, China

[Abstract] Cervical cancer is one of the most common malignant tumors in clinics. Invasion and metastasis of cervical cancer cells is an important cause of death. The abnormal glycosylation is closely related to the occurrence, invasion, metastasis and immune escape of cervical cancer. In this paper, the possible mechanisms of glycosylation and the occurrence and development of cervical cancer and its related application in the clinical diagnosis and treatment of cervical cancer are reviewed.

[Key words] Glycosylation; Cervical cancer; Occurrence and development; Clinical application

在细胞生物活动中有 50% 以上的蛋白质存在糖基化现象, 糖基化在各种生命现象中有着重要作用^[1-3]。糖基化通过糖基转移酶将糖类转移至蛋白质或脂质分子的氨基酸残基上从而形成糖苷键, 而蛋白质被标记成不同的糖蛋白, 改变了原有的构象和稳定性, 最终其作用和功能得以调节, 是一种重要的生物学行为。糖基化根据糖苷链的类型主要分为 N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化以及其他类型糖基化。而前两种糖基化类型是生物细胞中常见的糖基化类型。本文就糖基化与宫颈癌及其临床应用的研究进展进行综述。

1 糖基化与肿瘤

异常糖基化与肿瘤细胞的侵袭、黏附、迁移和转移关系密切, 是肿瘤发生的显著特征之一^[4,5]。体内外试验均发现异常糖基化对肿瘤的发现有显著意义, 尤其是晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation end products, RAGE)与多种肿瘤的发生发展密不可分^[6-8]。糖基化在临床上普遍应用。许多

肿瘤的血清标志物, 如前列腺癌的 PSA、卵巢癌的 CA125、乳腺癌的 CA153、肝癌的 AFP 都与糖基化有关^[9]。由此可见, 糖基化在肿瘤的发生发展及临床诊治上有重要意义。

2 糖基化与宫颈癌

2.1 糖基化与宫颈癌的发生发展 宫颈癌是妇女高发的恶性肿瘤, 发病率和病死率仅低于乳腺癌, 且呈明显低龄化趋势^[10,11]。目前学者认为肿瘤侵袭转移与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)密切相关。EMT 是指上皮细胞在某些特殊诱导因子作用下, 细胞形态向成纤维细胞或间质细胞的表型转变, 并获得迁移能力的过程。而研究发现, 蛋白质 TSLC1^[12]、Twist、YB-1、E-cadherin^[13]、EBI3^[14]、P-gp^[15]、TREM-1^[16]、CIP2A^[17]、STC2^[18]、HPV-16 E6/E7^[19]、RAGE^[10,20]等糖基化异常与宫颈癌的发生发展、诊治以及预后估测上有重要意义。这些异常的糖基化可能通过改变细胞的正常形态, 增强宫颈癌细胞的黏附能力, 加速细胞外基质降解和组织

重建,同时参与宫颈癌细胞的血管形成、分化、侵袭转移、凋亡以及免疫逃逸的异常信号转导通路,从而促使宫颈癌的恶化。

2.2 糖基化与宫颈癌的异常凋亡及增殖 目前大多数学者认为,宫颈癌细胞的凋亡主要由 PI3K/Akt^[21]、Fas/FasL^[22] 以及 Wnt/ β -catenin 这三个信号转导通路所介导的。而异常的糖基化可能改变正常的凋亡通路的信号转导,并导致宫颈癌细胞的凋亡异常,从而促进肿瘤细胞的发生发展。而 IRS-1、PI3K 和 AKT 是宫颈癌 PI3K/Akt 通路中的 O-GlcNAc 修饰的糖基化产物;在 Fas/FasL 通路中,宫颈癌细胞 Fas 缺失或功能降低时,则会导致逃逸免疫的发生。Wnt/ β -catenin 通路中的 Dickkopf-1 蛋白(DKK-1)表达的下降,则可能抑制宫颈癌细胞凋亡^[23]。侵袭性宫颈鳞状细胞癌中 ST6 Gal-I、ST3 Gal-III 表达的增加,CIN 中 ST3 Gal-III、ST3 Gal-IV 和 ST6 Gal-I 表达的改变,都可能在肿瘤的恶性转化过程中发挥着重要作用^[24]。其中,ST3Gal-IV 可促进 p21 的表达,抑制 Cyclin D1、CDK4、Cyclin E1 和 CDK2 的表达,使宫颈癌 HeLa 细胞发生 S 期阻滞,从而抑制肿瘤细胞的增殖及克隆形成的能力。另外,邢秀月^[25] 指出,CD73 的过表达可能激活 EGFR/Akt 及 VEGF/Akt 通路以促进宫颈癌细胞的增殖和迁移能力。综上,糖基化可能作用于信号转导系统,参与宫颈癌细胞的异常凋亡及增殖。

2.3 糖基化与宫颈癌的免疫逃逸 肿瘤的免疫监视主要是由 T 细胞、树突状细胞、自然杀伤性细胞和巨噬细胞等介导的,而免疫监视能力的不足导致的免疫逃逸往往会诱发肿瘤的发生。Cornelissen 和 Van Vliet^[26] 提出肿瘤细胞表面的异常糖基化不仅支持肿瘤生长,还可促进免疫逃逸。然而,宫颈癌细胞膜表面异常糖基化的产生,可形成带负电荷的异常糖链糖蛋白外衣,也可躲避人体免疫系统的攻击。除此之外,研究^[27,28] 发现,NK 细胞和 T 细胞 NKG2D 受体的下调可降低肿瘤细胞的免疫原性,逃避 NK 和 CD8⁺ T 细胞的免疫监视功能,而 T 细胞 FasL 受体与宫颈癌细胞上调的 FasL 结合,启动 T 细胞的凋亡程序,可避免 T 细胞对癌细胞的杀伤作用。相关研究表明,黏蛋白的异常糖基化是肿瘤细胞逃避 NK 细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤的重要原因之一^[29]。另外,有专家研究指出,免疫调节 C 型凝集素 MGL 的特异性碳水化合物配体的表达与宫颈癌最常见的组织学亚型鳞状细胞癌和腺鳞状癌的疾病特异性生存率低和远处复发相关,而 C 型凝集素 MGL 在肿瘤

免疫中起着重要的免疫逃避作用^[30]。由此可见,糖基化和宫颈癌的逃避免疫密切相关,但具体机制仍需进一步探讨。

3 糖基化与宫颈癌的临床应用

3.1 糖基化与宫颈癌的临床筛查与诊断 宫颈癌的早发现和早治疗是影响患者预后的重要因素。根据 2018 年美国预防服务工作组颁布的新版宫颈癌筛查指南,其中强调了个体化检查,且首次提出单纯 HPV 检测或细胞学筛查可替代常规巴氏涂片,而阴超、MRI 等也应用于宫颈癌的普通筛查^[31,32]。尽管细胞学及 HPV 检查是目前临床上最常见的宫颈癌筛查方式,但仍有宫颈癌筛查结果显示阴性但病理为阳性病例的存在。贺淑巍^[33] 提出,检测患者血清中的 SCC、CEA、CA125 和 CA199 对宫颈癌早期发现和宫颈癌的病理类型和分化程度有不可或缺的意义,更利于宫颈癌早期的诊治。此外,也有学者^[34] 表明,患者血清 E-cad、TKI 和 SCC 的联合检测也可明显提高临床上对宫颈癌的诊断价值。综上,糖基化产物的临床检测可能提高宫颈癌的筛查和诊断的灵敏度,对宫颈癌的早期治疗有重要作用。

3.2 糖基化与宫颈癌的耐药 随着宫颈癌患者年轻化的发展趋势,生育要求也愈发升高,化疗成为临床上治疗宫颈癌的重要选择,然而宫颈癌耐药的发生却严重影响了化疗效果。相关文献指出目前宫颈癌多药耐药产生机制主要是由典型性多药耐药、谷胱甘肽-S-转移酶- π 的表达、非典型性多药耐药的相互影响、共同作用介导的^[35~38]。研究^[39,40] 表明,P 糖蛋白(P-gP)对宫颈癌的化疗耐药性产生重要作用,其作为 ATP 结合盒转运蛋白超家族成员之一,具有能量依赖性“药泵”功能,利用 ATP 供能将癌细胞内药物泵出细胞外。而王漪和陈必良^[41] 指出 p53 蛋白的 O-糖基化与宫颈癌发生发展呈正相关,并介导了宫颈癌细胞的顺铂耐药性。糖基化和宫颈癌的耐药有一定的联系,若研制出针对宫颈癌细胞表面的糖蛋白的靶向药物就有可能抑制宫颈癌多药耐药,提高宫颈癌化疗的疗效。

4 结语

宫颈癌的早发现、早治疗,对改善其预后具有重要意义。而异常糖基化的检测是在蛋白和脂质分子水平上精确地定量定性分析,具有创伤性小、简单易行、费用少、灵敏性和特异性较高的优点,可作为宫颈癌的筛查及宫颈癌患者治疗过程中的动态监测及预后评估的指标之一。异常糖基化不仅参与宫颈癌的发生发展、转移浸润,更是和宫颈癌的免疫逃逸及

耐药密切相关,增加了治疗的难度。但随着糖蛋白组学的飞速发展,学者对异常糖蛋白、糖基转移酶的结构及功能研究的深入,糖基化为基础的分子靶向治疗将成为可能。如若能阻断宫颈癌的异常糖基化过程,或将成为宫颈癌预防及治疗的新策略。

参考文献

- Apweiler R, Hermjakob H, Sharon N. On the frequency of protein glycosylation, as deduced from analysis of the SWISS-PROT database [J]. *Biochimica Biophys Acta*, 1999, 1473(1): 4–8.
- Opdenakker G, Rudd PM, Ponting CP, et al. Concepts and principles of glycobiology[J]. *FASEB J*, 1993, 7(14): 1330–1337.
- Bertozzi CR, Kiessling LL. Chemical glycobiology[J]. *Science*(New York, NY), 2001, 291(5512): 2357–2364.
- Gruszevska E, Chrostek L. The alterations of glycosylation in malignant diseases[J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2013, 34(199): 58–61.
- Vajaria BN, Patel PS. Glycosylation; a hallmark of cancer? [J]. *Glycoconj J*, 2017, 34(2): 147–156.
- Palanissami G, Paul SFD. RAGE and Its ligands: molecular interplay between glycation, inflammation, and hallmarks of cancer—a review [J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(5): 295–325.
- Tesarova P, Kalousova M, Zima T, et al. HMGB1, S100 proteins and other RAGE ligands in cancer—markers, mediators and putative therapeutic targets[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(1): 1–10.
- 陈颖,张三元. S100A14 在妇科肿瘤发生发展中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2019, 46(5): 552–555.
- Kim EH, Misek DE. Glycoproteomics-based identification of cancer biomarkers[J]. *Int J Proteomics*, 2011, 2011: 601937.
- 付欣,王慧玉,田菁,等. 晚期糖基化终产物受体 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(19): 1201–1204.
- Llorca J, Rodriguez-Cundin P, Dierssen-Sotos T, et al. Cervical cancer mortality is increasing in Spanish women younger than 50[J]. *Cancer Lett*, 2006, 240(1): 36–40.
- 赵旭晖,崔勇,李亚玲,等. 肺癌肿瘤抑制因子 1 基因甲基化和肺癌肿瘤抑制因子 1 蛋白在宫颈病变中的表达及意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, (5): 356–360.
- 李旻,关弘,胡新荣,等. Twist 及 YB-1 基因表达上调与子宫颈癌上皮间质转化的相关性[J]. *中华病理学杂志*, 2015, (8): 594–599.
- Hou YM, Dong J, Liu MY, et al. Expression of Epstein-Barr virus-induced gene 3 in cervical cancer: association with clinicopathological parameters and prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 330–334.
- Huang Z, Zhang S, Shen Y, et al. Influence of MDR1 methylation on the curative effect of interventional embolism chemotherapy for cervical cancer[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 217–223.
- Anaya-Prado R, Norzgaray-Ibarra FG, Bravo-Cuellar A, et al. Expression of TREM-1 in patients with invasive cervical cancer and precursor lesions[J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53(6): 722–727.
- Liu J, Wang M, Zhang X, et al. CIP2A is associated with multidrug resistance in cervical adenocarcinoma by a P-glycoprotein pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 2673–2682.
- Wang Y, Gao Y, Cheng H, et al. Stanniocalcin 2 promotes cell proliferation and cisplatin resistance in cervical cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(3): 362–368.
- Hu D, Zhou J, Wang F, et al. HPV-16 E6/E7 promotes cell migration and invasion in cervical cancer via regulating cadherin switch in vitro and in vivo[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(6): 1345–1354.
- 周璐璐,朱雪洁,李如意,等. 晚期糖基化终末产物受体对宫颈癌细胞生物学行为的影响[J]. *浙江医学*, 2018, 40(17): 1913–1917.
- 黄秀兰,崔国辉,周克元. PI3K-Akt 信号通路与肿瘤细胞凋亡关系的研究进展[J]. *癌症*, 2008, 27(3): 331–336.
- 孙建华,李雁. Fas/FasL 系统在肿瘤细胞凋亡中的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(20): 3694–3696.
- 王诗卓,姜涛,张淑兰. Dickkopf-1 在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2008, 35(5): 344–347.
- López-Morales D, Velázquez-Márquez N, Valenzuela O, et al. Enhanced sialyltransferases transcription in cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Invest Clin*, 2009, 50(1): 45–53.
- 邢秀月. CD73 在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(32): 55–58.
- Cornelissen LA, Van Vliet SJ. A bitter sweet symphony: immune responses to altered O-glycan epitopes in cancer[J]. *Biomolecules*, 2016, 6(2): E26.
- Weiss-Steider B, Soto-Cruz I, Martinez-Campos CA, et al. Expression of MICA, MICB and NKG2D in human leukemic myelomonocytic and cervical cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 37.
- 张彩,冯进波,王郡甫,等. 膜型分泌型 MICA 对 NK 细胞受体 NKG2D 的相反调节效应及其对 NK 细胞受体谱的影响[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2004, 24(2): 107–111.
- Madsen CB, Lavrsen K, Steentoft C, et al. Glycan elongation beyond the mucin associated Tn antigen protects tumor cells from immune-mediated killing[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72413.
- Sahasrabudhe NM, Van Der Horst JC, Spaans V, et al. MGL ligand expression is correlated to lower survival and distant metastasis in cervical squamous cell and adenosquamous carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 29.
- US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2018, 320(7): 674–686.
- 李光辉,周山. MRI 在诊断宫颈癌宫旁浸润中的价值[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(11): 1110–1113.
- 贺淑巍. 血清 SCC、CEA、CA125 与 CA19-9 水平联合检测对早期宫颈癌患者诊断准确率的影响[J]. *现代医用影像学*, 2019, 28(2): 433–434, 437.
- 闵玲,陈琳娜,钟亮星. 血清 E-cad, TK1 和 SCC 在宫颈癌诊断中的价值[J]. *广东医学*, 2014, 35(14): 2227–2228.
- Punfa W, Suzuki S, Pitchakarn P, et al. Curcumin-loaded PLGA

- nanoparticles conjugated with anti- P-glycoprotein antibody to overcome multidrug resistance[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(21): 9249-9258.
- 36 Gutierrez-Iglesias G, Hurtado Y, Palma-Lara I, et al. Resistance to the antiproliferative effect induced by a short-chain ceramide is associated with an increase of glucosylceramide synthase, P-glycoprotein, and multidrug-resistance gene-1 in cervical cancer cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(4): 809-817.
- 37 吕锡芳,王英红. 多药耐药基因产物在宫颈癌中的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2010,10(9):1794-1797.
- 38 吕讷男,孔为民. 宫颈癌耐药基因的表达及其与同步放化疗疗效的关系[J]. 肿瘤学杂志,2006,12(5):385-388.
- 39 张 媛,李胜泽. Ki-67、P-糖蛋白预测宫颈癌新辅助化疗敏感性的研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2014,20(12):977-981.
- 40 刘思思,田 佳,张美艳,等. 细胞周期突变体相关蛋白激酶 2、P-糖蛋白和谷胱甘肽巯基转移酶- π 在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(13):58-62.
- 41 王 漪,陈必良. p53 蛋白 O-乙酰氨基葡萄糖修饰介导宫颈癌细胞的顺铂耐药[J]. 实用医学杂志,2019,35(19):3004-3008.
- [收稿日期 2020-01-13][本文编辑 韦 颖 韦所苏]

本文引用格式

陈莹莹,曾笑梅. 糖基化与宫颈癌及其临床应用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2020,13(11):1175-1178.

新进展综述

人睾丸单倍体圆形精子细胞鉴别技术研究进展

毛献宝(综述), 薛林涛(审校)

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z20180742)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心

作者简介: 毛献宝(1985-),男,硕士,助理研究员,研究方向:辅助生殖实验室技术。E-mail:gxh_mxb@163.com

[摘要] 圆形精子细胞注射(ROSI)技术是通过显微注射技术将单倍体圆形精子细胞注入成熟卵母细胞中,使卵母细胞受精进而分裂形成胚胎的技术,是目前部分非梗阻性无精子症患者获得自己遗传学后代的最后希望。圆形精子细胞为单倍体雄性生殖细胞,是精原细胞经过减数分裂后变形成为精子前的最后一个阶段,主要通过睾丸穿刺取精术(TESA)或显微外科睾丸取精术(Micro-TESE)获得。虽然已经有 ROSI 试管婴儿出生,但总体来说 ROSI 技术效率(妊娠率、活产率)较低,因此到目前为止国内外还没有广泛推行该技术,其中不能准确鉴别活体单倍体圆形精子细胞是导致 ROSI 技术效率低下的主要原因之一。该文对目前几种鉴别人睾丸单倍体圆形精子细胞的方法进行综述。

[关键词] 无精子症; 圆形精子细胞; 男性不育; 圆形精子细胞注射技术

[中图分类号] R 698.2 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2020)11-1178-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.11.26

Research progress in identification techniques of human testis haploid round spermatid MAO Xian-bao, XUE Lin-tao. Center for Reproductive Medicine and Genetics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Round spermatid injection(ROSI), a technique by which haploid round spermatids are injected into mature oocytes through microinjection to fertilize the oocytes and then divide them into embryos, is the last hope that non-obstructive azoospermia patients may obtain their own genetic offsprings. Round spermatids, haploid male germ cells, the last stage before spermatogonia undergo meiosis to form sperm, and are collected mainly through testicular sperm aspiration(TESA) or microscopic testicular sperm extraction(Micro-TESE). Although ROSI test-tube babies have been born, the ROSI technology efficiency(pregnancy rate, live birth rate) is generally low, and so far this technology has not been widely implemented at home and abroad. The inaccurate identification of living haploid round spermatids is one of the main reasons for the inefficiency of ROSI. This paper introduces several methods to identify human testis haploid round spermatid.

[Key words] Azoospermia; Round spermatid; Male infertility; Round spermatid injection(ROSI) technology