

# 糖组检测在肝脏疾病诊疗中的应用现状与未来展望

王蕾<sup>1</sup>, 李维泉<sup>1</sup>, 陈力<sup>2</sup>, 陈萃英<sup>1\*</sup>

(1. 先思达生物科技有限公司, 江苏 南京 211800; 2. 复旦大学上海医学院教育部/卫生部医学分子病毒学重点实验室, 上海 200032)

**[摘要]** 糖组泛指在特定的时间、空间和环境条件下细胞和组织产生的所有糖链的集合。蛋白上糖链的合成受到了基因的严格调控, 且很少受环境影响。并且, 个体水平上血清中糖组非常稳定。研究人员在肝病研究中发现, 岩藻糖、多分支、平分 *N*-乙酰葡萄糖胺和唾液酸等糖型均发生了显著的变化。综述了糖组检测在肝纤维化、肝硬化、肝癌的诊疗及肝移植中的应用进展。

**[关键词]** 糖组; 糖基化; 糖链; 糖蛋白; 肝病; 肝癌; 血清

**[中图分类号]** R575

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2021) 11-0827-08

## Application Status and Future Prospect of Glycome Test in Liver Disease Diagnosis and Treatment

WANG Lei<sup>1</sup>, LI Wei-quan<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>2</sup>, CHEN Cui-ying<sup>1</sup>

(1. Sysdiagno Biomedtech Co., Ltd., Nanjing 211800, China; 2. Ministry of Education/National Health Commission Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Fudan University Shanghai Medical College, Shanghai 200032, China)

**[Abstract]** Glycome refers to the collection of glycans produced by cell and tissue under defined situations of time, location and environment. Synthesis of glycan on protein is strictly regulated by genes while rarely affected by the environment. Besides, Serum glycome is very stable at the individual level. In the studies of liver diseases, researchers have found significant changes in fucosylation, branching, bisecting *N*-acetylglucosamine and sialic acid of glycans. This article reviews the advances in the application of glycome test in the diagnosis and treatment of liver fibrosis, liver cirrhosis, liver cancer and liver transplantation.

**[Key words]** glycome; glycosylation; glycan; glycoprotein; liver disease; hepatocellular carcinoma; serum

糖基化修饰是蛋白质翻译后修饰的重要形式, 约 70% 的蛋白需要经过糖基化修饰后, 转移到细胞膜或分泌到细胞外行使功能。在真核生物中, 蛋白上的糖链共价连接到天冬酰胺、苏氨酸或丝氨酸残基上, 参与蛋白的翻译后折叠和质控<sup>[1]</sup>。此外, 糖链还可以连接到脂质分子上, 甚至 RNA 上<sup>[2]</sup>。在多细胞生物中, 糖链广泛参与受精、发育、生长、分化以及免疫等生命过程中<sup>[3]</sup>。

糖组泛指在特殊的时间、空间和环境条件下细胞和组织产生的所有糖链的集合<sup>[4]</sup>。对比基因组、转录组和蛋白组的蓬勃发展, 糖组研究受限于分析技术。近 20 年来, 由于分析技术的突飞猛进, 糖组的研究也开始进入爆发期<sup>[5]</sup>。包括质谱 (MS)、毛细管电

泳 (CE)、高效液相色谱 (HPLC) 和凝聚素芯片等在内的新技术, 推动了肝脏糖链新标志物在疾病领域的临床应用。

肝病诊断中仍然存在着许多挑战。以肝癌为例,  $\alpha$ -甲胎血清蛋白 (AFP) 仍然是临床肝癌检测最常用的血液标志物, 其特点在于特异度高 (80%~94%), 而灵敏度有限 (25%~65%)。进一步研究表明, AFP 的糖基化物即 AFP 异质体 (AFP-L3) 在肝细胞癌 (HCC) 患者血清中的改变更具特异性, 也成为肝癌早期诊断的血清标志物<sup>[6]</sup>。近年来, 异常凝血酶原 (PIVKA-II) 也逐渐在肝癌的诊断中发挥作用, 并与 AFP 在临床使用中互补, 但是其临床效能需要进一步验证<sup>[7-8]</sup>。指南上推荐的基于液体活检方案的微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA)、循环肿瘤细胞 (CTC)、循环肿瘤 DNA (ctDNA) 技术作为潜在的肝癌标志物<sup>[9-10]</sup>, 其临床使用受限于样本量、检测周期和成本等因素。

本篇综述旨在总结肝脏疾病发生发展过程中, 糖组作为标志物在肝脏疾病的早期诊断、治疗效果

**接受日期:** 2021-09-15

**项目资助:** “十二五”重大新药创制 (No.2014ZX09101046-004), 泰州市 113 高层次创新人才项目

**\* 通信作者:** 陈萃英, 博士;

**研究方向:** 肝病临床诊断的生物标志物研究、抗衰老分子生物学;

**Tel:** 025-85389193; **E-mail:** chitty.chen@sdbiomed.com

监测和预后评估中的潜力和最新进展。

## 1 人血清中糖组的稳定性

生理条件下, 糖蛋白主要来源于肝脏与免疫细胞<sup>[11]</sup>。对血液中主要糖蛋白的定量和糖型分析显示, 血液中蛋白总量为  $70\sim 75\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 其中非糖基化的白蛋白约为  $40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。糖基化的蛋白中, 免疫球蛋白(Ig)家族中 Ig G 在血清中平均能达到约  $12\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , Ig A 和 Ig M 在血清中浓度约为  $4\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , Ig E 和 Ig D 在血清中含量较低。除 Ig 之外, 包括纤维蛋白原、结合珠蛋白、酸性糖蛋白和载脂蛋白等在内的肝脏分泌蛋白约能占到  $14\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[11]</sup>。

糖链的合成、降解和转运, 涉及到至少 250 种不同的糖基转移酶参与其中, 在基因和转录水平上都受到了严格的调控<sup>[12]</sup>。糖链合成相关基因或调控元件的突变, 会导致一系列的先天性糖基化障碍综合征, 从而发生胚胎致死, 或因婴幼儿时期多系统

的发育迟缓和多脏器功能衰竭导致的早夭。对患者血液及组织水平上的蛋白糖基化研究, 均观察到了糖基化的显著变化<sup>[13]</sup>。

除了受遗传因素导致的蛋白糖基化改变外, 异常糖基化还与包括衰老、肿瘤、感染和自体免疫性疾病在内的生理病理改变密切相关<sup>[14-15]</sup>。人群队列的研究表明, 糖基化水平与年龄、性别和疾病等生理因素相关, 但不受血糖水平、饮食习惯、社会经济地位等生理和非生理因素的影响<sup>[16]</sup>。个体水平上, 血液中蛋白的糖基化水平稳定<sup>[17]</sup>。以上研究, 为糖链/糖组作为疾病的标志物奠定了基础。

## 2 肝脏疾病相关糖型

糖型与肿瘤的发生密切相关, 大量报道都观察到了在肝病尤其是乙型肝炎病毒相关的肝癌患者组织和血清样本中的特征糖型——岩藻糖、多分支、二平分 *N*-乙酰葡萄糖胺、唾液酸等糖型的变化(见图 1)<sup>[6]</sup>。

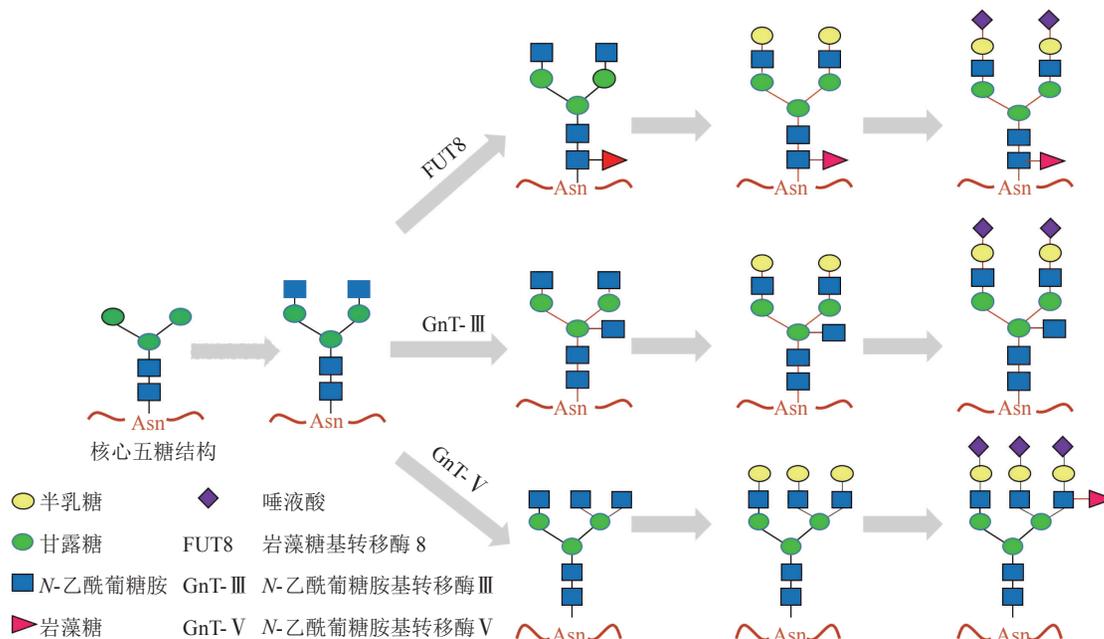


图 1 肝病相关糖型合成通路

Figure 1 Synthetic pathway of liver disease-related glycan

### 2.1 岩藻糖糖型

岩藻糖基化的改变是由岩藻糖基转移酶(FUT)缺乏或过度表达所致, 在肝病尤其是肝癌中, 可观察到核心岩藻糖基化和分支岩藻糖基化水平的升高。且基因组分析显示, 负责核心岩藻糖基化的糖基转

移酶 FUT8 的基因在 HCC 样本中过度表达, 与肝癌的发生发展相关<sup>[18]</sup>。

研究发现, 在非酒精性脂肪肝、肝硬化和肝癌患者的血清和肝组织中可观察到蛋白过度核心岩藻糖基化<sup>[19-22]</sup>。在非酒精性脂肪肝患者中, 岩藻糖基

化的结合珠蛋白显著升高, 并与肝细胞的气球样变相关<sup>[19]</sup>。研究人员比较了健康对照组和肝硬化患者血浆中的 Ig G 蛋白和其他血清蛋白质, 均发现双天线糖型、三天线糖型和四天线糖型的岩藻糖基化水平升高了约 2 倍<sup>[21]</sup>。岩藻糖基化 *N*-聚糖, 如核心  $\alpha$ -1,6-岩藻糖基化三天线聚糖, 在包括 HCC 在内的晚期肝病患者的血清中显著升高<sup>[22]</sup>。

岩藻糖基化的标志物 AFP-L3 (即 AFP 上修饰了核心岩藻糖基化的糖型) 在临床实践中展示了对早期肝癌的诊断效能<sup>[23-24]</sup>。在肝癌的组织病理样本中, 应用 *N*-糖基化的质谱成像分析也观察到了岩藻糖糖型的显著升高, 显示其在肝癌诊断中的潜在价值<sup>[25]</sup>。

## 2.2 多分支糖型

与未患肝癌患者的样本相比, 研究人员在肝癌患者的组织以及血清样本中也发现了高分支糖链的异常改变。多分支糖型的增加主要由 *N*-乙酰葡萄糖胺基转移酶 V (*N*-acetylglucosaminyltransferase V, GnT-V) 的上调引起<sup>[26]</sup>。

在严重的肝硬化患者中, 研究人员观察到  $\alpha$ 1-抗胰凝乳蛋白酶(AAT)的双天线寡糖减少<sup>[27]</sup>。并且, 在肝硬化和肝癌患者中, AFP 和 AAT 蛋白均出现了多分支的聚糖变化<sup>[28]</sup>, 以及四天线寡糖链水平的增加<sup>[29]</sup>。多分支糖型的改变同样也在肝癌患者的组织病理样本中被观察到<sup>[25]</sup>。

## 2.3 二平分 *N*-乙酰葡萄糖胺糖型

二平分 *N*-乙酰葡萄糖胺通过 *N*-乙酰葡萄糖胺基转移酶 III (*N*-acetylglucosaminyltransferase III, GnT-III) 转移到核心五糖  $\beta$  连接的甘露糖上。与健康人、肝炎和肝硬化患者相比, 肝癌患者血清样本中的 GnT-III 活性显著升高, 并在有效治疗后出现下降<sup>[30]</sup>。

肝纤维化向肝硬化进展的过程中, MS 和 CE 分析结果表明, 除了岩藻糖基化的改变外, 二平分 *N*-乙酰葡萄糖胺糖型显著增加<sup>[31]</sup>。并且, 随着肝硬化向肝癌转变的过程中, 二平分 *N*-乙酰葡萄糖胺糖型出现下降, 但依然高于健康组和肝纤维化组<sup>[32]</sup>。在肝癌患者样本中, GnT-III 和 GnT-V 都会升高, 在竞争同一底物的过程中, GnT-III 的活性强于 GnT-V<sup>[33-35]</sup>。

GnT-III 会一定程度上阻碍肿瘤的进展, 而 GnT-V 则会促进肿瘤进展<sup>[36-37]</sup>。

## 2.4 唾液酸糖型

唾液酸的高表达, 伴随着肝癌的发生和进展。在肝病尤其是 HCC 患者的组织和血清中也观察到了  $\alpha$ -2, 3- 和  $\alpha$ -2, 6- 唾液酸转移酶的异常变化。与正常肝脏和肝硬化肝脏相比, 肝癌组织中  $\alpha$ -2, 6-唾液酸显著过度表达<sup>[38]</sup>。与肝硬化患者相比, 早期 HCC 患者血清中对氧磷酶 1 异质体的岩藻糖基化和唾液酸化水平显著升高, 表现出其在区分早期肝细胞癌和肝硬化患者中的潜力<sup>[39]</sup>。

## 3 血清糖组作为诊断标志物的效能

血清糖组检测是一种评估肝脏状态的非侵入性方法。通过糖组标志物的确定, 建立相关的预测模型和方法, 来预测和辅助诊断相关的疾病 (包括肝纤维化、肝硬化、肝癌), 以及进行肝移植的过程监测。

### 3.1 肝纤维化诊断标志物

肝纤维化是一个病理生理过程, 多种致病因子会导致肝内结缔组织异常增生。对于乙型肝炎病毒感染引起的肝纤维化, 由于病人体内病毒长期存在, 不断刺激免疫系统产生免疫反应, 最终导致肝细胞受损、凋亡。

Kam 等<sup>[40]</sup> 利用飞行时间质谱技术 (MALDI-TOF) 发现, *N*-糖组图谱可作为乙型肝炎肝纤维化的诊断标志物, 在 17 个 *N*-糖相关的标志物中, 通过线性回归发现 4 个峰纳入诊断模型, 对于 46 例肝纤维化诊断的 AUC 达到 0.912, 灵敏度 85%, 特异度 84%。随后, Gui 等<sup>[41]</sup> 在 173 例乙型肝炎患者中, 通过荧光 CE 技术获得血清的 *N*-糖组图谱, 发现 *N*-糖链的变化与肝纤维化的分级显著相关。该研究组用 GlycoFibroTest 算法获得了诊断肝纤维化的 AUC 为 0.740, 略优于肝纤四项 (FibroTest)。同时, *N*-糖组图谱对肝纤维化的诊断效能, 在 128 例肝损伤病理结果确认的样本中得到了验证; 且研究组进一步发现 *N*-糖组图谱在区分纤维化不同阶段方面的潜力<sup>[42]</sup>。此后, Cao 等<sup>[43]</sup> 基于 423 例乙型肝炎肝纤维化患者的 *N*-糖组图谱的分析结果, 建立了多参数的

诊断模型, 对于肝纤维化 F0-F1/F2/F3/F4 的分期效能分别为 0.917、0.720 和 0.785。

### 3.2 肝硬化诊断标志物

乙型肝炎病毒感染后, 肝脏经历损伤、产生纤维因子, 使纤维母细胞合成胶原的作用增强, 致使肝内纤维组织不断地增生, 形成纤维包绕的异常肝细胞结节(假小叶), 即形成肝硬化。

Callewaert 等<sup>[31]</sup> 基于荧光 CE 技术, 分析丙型肝炎肝硬化病人的血清中蛋白糖组图谱。该方法对于 24 例代偿期肝硬化病例的灵敏度为 79%, 特异度为 86%; 对于 24 例失代偿期肝硬化病例的诊断, 达到了 100% 的灵敏度和特异度。与之一致, Kam 等<sup>[40]</sup> 利用 MALDI-TOF 获得 *N*-糖组图谱, 对 46 例乙型肝炎肝硬化诊断的 AUC 达到 0.911, 灵敏度 88%, 特异度 83%。

### 3.3 肝癌的诊断标志物

由乙型肝炎病毒所引发的肝炎、肝硬化、肝癌被众多医者比喻为肝癌“三部曲”。我国的肝癌患者约 90% 与慢性乙型肝炎病毒感染有关。85%~95% 的肝癌发生在肝硬化基础上。

陈萃英研究组发现, 与乙型肝炎肝硬化患者相比, 乙型肝炎肝癌患者血清中的  $\alpha$ -1, 3-岩藻糖基化三天线寡糖增加, 而二平分的核心  $\alpha$ -1, 6-岩藻糖基化二天线寡糖降低。针对这 2 个标志物建立的分析预测模型 GlycoHCCTest 对 HCC 患者的诊断准确率为 81%, 优于常规的 AFP 检测(对 HCC 患者的诊断准确率为 50%~60%)<sup>[32]</sup>。与此一致, Comunale 等<sup>[44]</sup> 报道了总血清的聚糖分析方法, 其区分乙型肝炎肝硬化和乙型肝炎肝癌的 AUC 为 0.851, 灵敏度为 73%, 特异性为 88%。并且, 总血清聚糖分析方法与 AFP 检测联合应用时, 对乙型肝炎肝癌的灵敏度在 90% 的特异性下可提高到 95%。此后, Cong 等<sup>[45]</sup> 通过血清糖组中 3 个特征糖峰, 建立了早癌预测模型 Glycomics-EHCC。在 247 例患者中, 该模型在临界值为 -0.39 时, 区分早期 HCC 与肝纤维化/肝硬化的灵敏度为 84.6%, 特异性为 85.0%。此外, 在 67 例早期 HCC 患者确诊前 6 和 12 个月的样本中, 该模型预测早期 HCC 的灵敏度和特异性分别超过 90% 和 85%。

### 3.4 肝移植过程的监测

肝脏移植是终末肝病的最终治疗手段, 移植成功后的病人生存率较长。对于移植手术, 移植肝脏的状态直接影响移植结局。在一项肝脏移植手术中, 研究人员前瞻性地对肝脏灌洗液进行糖组检测, 发现在原发性肝失能病例中出现特征的去唾液酸无半乳糖核心岩藻糖基化二天线 *N*-聚糖, 与移植的结局完全相符<sup>[46]</sup>, 提示糖组检测在肝移植过程监测中的潜力。

## 4 糖组检测方法

检测技术的发展和进步, 为糖组在各种疾病(特别是肝脏疾病)领域的基础研究和临床应用提供了强有力的支撑。从糖蛋白上释放的糖链/糖组, 可通过质谱(成像)、高效液相色谱和 CE 等技术对其进行直接分离和分析, 或使用凝聚素芯片进行间接检测。

质谱技术基于物质质荷比, 对分子进行直接解析, 在疾病标志物的发现中占有重要的位置。2010 年后, 质谱技术在糖肽和糖链分析中的显著进步, 推动了该技术在糖蛋白质组学和糖组学中的应用<sup>[47-48]</sup>。质谱技术具有高灵敏度、高覆盖率和高分辨等优势。但是, 设备、专业分析人员、复杂样本预处理及结果稳定性不佳等方面的因素, 制约了质谱技术在临床中的大规模应用<sup>[49]</sup>。基于质谱技术的质谱成像技术, 在包括肝癌在内的肿瘤诊断中展现了巨大的价值<sup>[25]</sup>。质谱成像技术在病理切片样本分析中的应用, 展现了其无需标记、高灵敏和可反映分子的空间分布等优势。在未来的临床应用中, 高昂的平台建设和复杂的前处理过程仍是需要解决的问题。高效液相色谱具有优越的分离功能, 常与质谱技术联用, 可将灵敏度提高至纳克水平<sup>[50]</sup>。而单独使用高效液相色谱时, 仍需要对样本进行相应前处理来获得高质量的结果。

临床应用场景中, 操作简单、灵敏、可靠和高通量是决定检测能否大规模使用的先决条件。CE 是以高压电场为驱动力, 分离不同构型糖链的方法。只需微量样本, 无需样本预处理, 即可对样本进行高灵敏和高分辨率的检测, 且每次上机可以达到 96

个样品的检测通量<sup>[51]</sup>。

凝集素芯片是间接的糖组检测方法,该方法系通过凝集素对特定寡糖结构、糖键和糖型的识别,检测样本间的糖组差异。对于各种天然/重组的凝集素的高需求、糖芯片定制的复杂性,以及特异度不高等因素,限制了该方法在临床应用过程中的推广<sup>[52]</sup>。

以上糖组检测技术的方法、检测原理、优势和

现存问题如表 1 所示。CE 技术因其操作简单、无需样本前处理、只需微量样本、高灵敏等特性,目前正在临床转化过程中<sup>[53]</sup>。质谱(成像)、高效液相色谱和凝集素芯片技术则广泛应用于实验室研究中。在未来的技术发展过程中,降低仪器成本、简化样本预处理过程、提高样本处理和分析自动化水平是糖组检测技术的主要发展方向。

表 1 糖组检测技术汇总

Table 1 Glycome test techniques

方法	检测原理	优势	现存问题
质谱	糖链分子质荷比	高灵敏度、高覆盖率与高分辨率	样本预处理复杂、成本高、结果重复性较差
质谱成像	基于质谱技术的成像	无需标记、高灵敏度、可反映分子的空间分布	平台建设成本高
高效液相色谱	色谱柱分离	分离分析精度高	低通量,需要样本预处理
CE	高电压下毛细管分离	高灵敏度、高通量、高分辨率、低成本	无法绝对定量
凝集素微阵列	凝集素对于特定寡糖结构、糖键和糖型的识别	个性化定制	制造过程复杂,特异度低

## 5 结语与展望

在生理和病理过程中,糖链均发挥着重要的作用。糖链结构和数量的改变,与肝病尤其是肝癌的发生发展密切相关。近几十年的研究表明,血清糖组在肝纤维化、肝硬化和肝癌的诊断和预后中具有巨大潜力。

未来,血清糖组的临床数据和进入临床后的随访数据,将更清晰地为其在临床病人管理、诊断、治疗和预后中提供方向。此外,在肝癌发生发展的

过程中,特征糖链的生物学意义将会得到阐明,为疾病的干预提供新的手段。

感染乙型肝炎病毒后,部分患者会经历肝炎、肝硬化,甚至肝癌的病程阶段,需要终身随访和管理。如何对肝病进行全周期的管理,是一个重大挑战。结合现有的临床诊断和干预手段,我们也对肝病糖组寄以厚望,相信它能为临床的决策提供新的信息和手段。

## 【参考文献】

- [1] Moremen K W, Tiemeyer M, Nairn A V. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(7): 448-462.
- [2] 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 e3122. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.023.
- [3] Haltiwanger R S, Lowe J B. Role of glycosylation in development[J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73: 491-537.
- [4] Varki A, Cummings R D, Esko J D, et al. *Essentials of Glycobiology*[M]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017: 651.
- [5] Hart G W, Copeland R J. Glycomics hits the big time[J]. *Cell*, 2010, 143(5): 672-676.
- [6] Mehta A, Herrera H, Block T. Glycosylation and liver cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 126: 257-279.
- [7] Liebman H A, Furie B C, Tong M J, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310(22): 1427-1431.
- [8] Feng H, Li B, Li Z, et al. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 401. DOI: 10.1186/s12885-021-08138-3.

- [9] Xu R H, Wei W, Krawczyk M, *et al.* Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(11): 1155–1161.
- [10] Zhou J, Yu L, Gao X, *et al.* Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4781–4788.
- [11] Clerc F, Reiding K R, Jansen B C, *et al.* Human plasma protein N-glycosylation[J]. *Glycoconj J*, 2016, 33(3): 309–343.
- [12] Schachter H, Freeze H H. Glycosylation diseases: quo vadis?[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(9): 925–930.
- [13] Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1214: 190–198.
- [14] Ohtsubo K, Marth J D. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease[J]. *Cell*, 2006, 126(5): 855–867.
- [15] Pinho S S, Reis C A. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(9): 540–555.
- [16] Knezevic A, Polasek O, Gornik O, *et al.* Variability, heritability and environmental determinants of human plasma N-glycome[J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(2): 694–701.
- [17] Gornik O, Wagner J, Pucic M, *et al.* Stability of N-glycan profiles in human plasma[J]. *Glycobiology*, 2009, 19(12): 1547–1553.
- [18] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1327–1341.
- [19] Kamada Y, Akita M, Takeda Y, *et al.* Serum fucosylated haptoglobin as a novel diagnostic biomarker for predicting hepatocyte ballooning and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66328. DOI: 10.1371/journal.pone.0066328.
- [20] Comunale M A, Lowman M, Long R E, *et al.* Proteomic analysis of serum associated fucosylated glycoproteins in the development of primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Proteome Res*, 2006, 5(2): 308–315.
- [21] Sanda M, Zhang L, Edwards N J, *et al.* Site-specific analysis of changes in the glycosylation of proteins in liver cirrhosis using data-independent workflow with soft fragmentation[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(2): 619–627.
- [22] Nie H, Liu X, Zhang Y, *et al.* Specific N-glycans of hepatocellular carcinoma cell surface and the abnormal increase of core-alpha-1, 6-fucosylated triantennary glycan via N-acetylglucosaminyltransferases-IVa regulation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16007. DOI: 10.1038/srep16007.
- [23] Shiraki K, Takase K, Tameda Y, *et al.* A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients[J]. *Hepatology*, 1995, 22(3): 802–807.
- [24] Wu C S, Lee T Y, Chou R H, *et al.* Development of a highly sensitive glycan microarray for quantifying AFP-L3 for early prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99959. DOI: 10.1371/journal.pone.0099959.
- [25] West C A, Wang M, Herrera H, *et al.* N-linked glycan branching and fucosylation are increased directly in hep tissue as determined through in situ glycan imaging[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(10): 3454–3462.
- [26] Ito Y, Miyoshi E, Sakon M, *et al.* Elevated expression of UDP-N-acetylglucosamine: alpha-mannoside beta1,6 N-acetylglucosaminyltransferase is an early event in hepatocarcinogenesis[J]. *Int J Cancer*, 2001, 91(5): 631–637.
- [27] Hachulla E, Laine A, Hedouin V, *et al.* Variations in the glycoforms of serum alpha 1-antichymotrypsin in liver diseases and after liver transplantation[J]. *Clin Sci*, 1992, 82(4): 439–446.
- [28] Mondal G, Chatterjee U, Chawla Y K, *et al.* Alterations of glycan branching and differential expression of sialic acid on alpha fetoprotein among hepatitis patients[J]. *Glycoconj J*, 2011, 28(1): 1–9.
- [29] Mehta A, Norton P, Liang H, *et al.* Increased levels of tetra-antennary N-linked glycan but not core fucosylation are associated with hepatocellular carcinoma tissue[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(6): 925–933.
- [30] Mori S, Aoyagi Y, Yanagi M, *et al.* Serum N-acetylglucosaminyltransferase III activities in hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13(6): 610–619.

- [31] Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, *et al.* Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics[J]. *Nat Med*, 2004, 10(4): 429-434.
- [32] Liu X E, Desmyter L, Gao C F, *et al.* N-glycomic changes in hepatocellular carcinoma patients with liver cirrhosis induced by hepatitis B virus[J]. *Hepatology*, 2007, 46(5): 1426-1435.
- [33] Miyoshi E, Nishikawa A, Ihara Y, *et al.* N-acetylglucosaminyltransferase III and V messenger RNA levels in LEC rats during hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(17): 3899-3902.
- [34] Nishikawa A, Gu J, Fujii S, *et al.* Determination of N-acetylglucosaminyltransferases III, IV and V in normal and hepatoma tissues of rats[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1035(3): 313-318.
- [35] Koenderman A H, Koppen P L, Koeleman C A, *et al.* N-acetylglucosaminyltransferase III, IV and V activities in Novikoff ascites tumour cells, mouse lymphoma cells and hen oviduct. Application of a sensitive and specific assay by use of high-performance liquid chromatography[J]. *Eur J Biochem*, 1989, 181(3): 651-655.
- [36] Dennis J W, Laferte S, Waghorne C, *et al.* Beta 1-6 branching of Asn-linked oligosaccharides is directly associated with metastasis[J]. *Science*, 1987, 236(4801): 582-585.
- [37] Shim J K, Lee Y C, Chung T H, *et al.* Elevated expression of bisecting N-acetylglucosaminyltransferase-III gene in a human fetal hepatocyte cell line by hepatitis B virus[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(12): 1374-1387.
- [38] Dall'Olio F, Chiricolo M, D'Errico A, *et al.* Expression of beta-galactoside alpha2,6 sialyltransferase and of alpha2,6-sialylated glycoconjugates in normal human liver, hepatocarcinoma, and cirrhosis[J]. *Glycobiology*, 2004, 14(1): 39-49.
- [39] Sun C, Chen P, Chen Q, *et al.* Serum paraoxonase 1 heteroplasmon, a fucosylated, and sialylated glycoprotein in distinguishing early hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis patients[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, 44(9): 765-773.
- [40] Kam R K, Poon T C, Chan H L, *et al.* High-throughput quantitative profiling of serum N-glycome by MALDI-TOF mass spectrometry and N-glycomic fingerprint of liver fibrosis[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(7): 1254-1263.
- [41] Gui H L, Gao C F, Wang H, *et al.* Altered serum N-glycomics in chronic hepatitis B patients[J]. *Liver Int*, 2010, 30(2): 259-267.
- [42] Qu Y, Gao C F, Zhou K, *et al.* Serum N-glycomic markers in combination with panels improves the diagnosis of chronic hepatitis B[J]. *Ann Hepatol*, 2012, 11(2): 202-212.
- [43] Cao X, Shang Q H, Chi X L, *et al.* Serum N-glycan markers for diagnosing liver fibrosis induced by hepatitis B virus[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(10): 1067-1079.
- [44] Comunale M A, Wang M, Anbarasan N, *et al.* Total serum glycan analysis is superior to lectin-FLISA for the early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2013, 7(9/10): 690-700.
- [45] Cong M, Ou X, Huang J, *et al.* A predictive model using N-glycan biosignatures for clinical diagnosis of early hepatocellular carcinoma related to hepatitis B virus [J]. *OMICS*, 2020, 24(7): 415-423.
- [46] Verhelst X, Geerts A, Jochmans I, *et al.* Glycome patterns of perfusate in livers before transplantation associate with primary nonfunction[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1361-1368.
- [47] Zielinska D F, Gnad F, Wisniewski J R, *et al.* Precision mapping of an *in vivo* N-glycoproteome reveals rigid topological and sequence constraints[J]. *Cell*, 2010, 141(5): 897-907.
- [48] Wang H, Wong C H, Chin A, *et al.* Integrated mass spectrometry-based analysis of plasma glycoproteins and their glycan modifications[J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(3): 253-269.
- [49] Briggs M T, Condina M R, Klingler-Hoffmann M, *et al.* Translating N-glycan analytical applications into clinical strategies for ovarian cancer[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2019, 13(3): e1800099. DOI: 10.1002/prca.201800099.
- [50] Bladergroen M R, Reiding K R, Hipgrave Ederveen A L, *et al.* Automation of high-throughput mass spectrometry-based plasma N-glycome analysis with linkage-specific sialic acid esterification[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(9): 4080-4086.
- [51] Laroy W, Contreras R, Callewaert N. Glycome mapping on DNA

sequencing equipment[J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(1): 397-405.

<https://doi.org/10.1038/srep01065>.

[52] Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, *et al*. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1065. DOI:

[53] 中国肝炎防治基金会编辑委员会. 慢性乙型肝炎病毒感染  
者肝细胞癌筛查和监测专家指导意见 [J]. *中华肝脏病杂志*,  
2021, 29(10): 939-947.



**【专家介绍】陈萃英**: 先思达生物科技有限公司董事长, 比利时根特大学 (Ghent University) 生物工程博士。陈博士于 2004 年任职根特大学及弗兰德生物技术研究所 (VIB) 分子生物医学实验室研究组负责人。她领导的研究组开创了后基因组学——糖组学的应用理念, 凭借对糖组这一新型标志物的应用发现与检测技术的重大创新, 为糖组学从理论研究到临床应用的迈进奠定了坚实的基础、提供了先进的技术、拓展了广阔的空间。据此成果, 陈博士荣获比利时 FFMI- 肿瘤标志物最新发明奖、欧洲华人十大科技创业创新人物奖, 在 SCI 国际学术期刊上发表 50 多篇独立研究学术论文, 在国内外申请专利 12 项、获得专利授权 9 项。2012 年起, 陈萃英博士创建了先思达 (南京) 生物科技有限公司, 建立起国际上首个基于糖组学检测技术的测序平台, 针对十几项重大疾病种类开发检测、诊断产品。2018 年先思达首个肝癌检测诊断产品 G-Test 寡糖链检测试剂盒被认定为国家创新产品。

## 《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管, 月刊, 80 页, 全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨, 以综述、评述为特色, 以药学科进展、技术进展、新药研发各环节前沿科技信息为重点, 主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构 200 余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划, 加强组稿约稿, 以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度, 增加报道深度, “药咖论坛”栏目细分领域和药学科, 已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”等 60 余个重点专题, 并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时, 本刊还定期刊登“生物制药论坛”“新技术新方法”“医药知识产权”等专栏, 逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点, 就以下专题广泛征稿:

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 精神神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿!

投稿系统: <http://pps.cpu.edu.cn> 联系电话: 025-83271227