

蛋白质糖基化与衰老相关性疾病关系的研究进展

滕云飞¹, 苏东明^{1*}, 梁秀彬^{2**}

(1. 南京医科大学病理学系, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学病理生理学系, 江苏 南京 211166)

[摘要] 人体在衰老过程中, 体内的分子、细胞和器官损伤的积累会诱发一系列疾病, 例如心血管疾病、代谢类疾病、神经系统疾病等。近年来, 随着老年人口的不断增加, 因衰老带来的问题日渐严重, 亟需发现能够预测、诊断和随访衰老过程的生物标志物。研究表明, 蛋白质表面的聚糖具有充当这一生物标志物的可能性。蛋白质的糖基化水平反映了细胞内和细胞间的生物学过程的实时状态, 通过观察这些变化可以为不同疾病的诊断和预后观察筛选出潜在的生物标志物。对衰老以及与衰老相关的疾病中的糖组学变化情况进行综述, 旨在为疾病的机制研究及诊断和治疗提供思路。

[关键词] 衰老; 糖基化; 聚糖; 衰老相关性疾病

[中图分类号] R339.38

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 11-0818-09

Progress of Research on the Relationship between Protein Glycosylation and Aging-related Diseases

TENG Yunfei¹, SU Dongming¹, LIANG Xiubin²

(1. Department of Pathology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 2. Department of Pathophysiology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

[Abstract] The accumulation of molecular, cellular and organ damage in the process of aging can induce various diseases, such as cardiovascular, metabolic and nervous system diseases. With the continuous increase of elderly population in recent years, the problems caused by aging are becoming more and more serious, so biomarkers are needed to predict, diagnose and follow up the aging process. Studies have shown that polysaccharides on the surface of proteins are likely to act as the biomarkers. The glycosylation level of protein reflects the real-time state of intracellular and intercellular biological processes, which can provide potential biomarkers for diagnosis and prognosis of multifactor diseases by observing changes in glycosylation level. This article reviews the changes of glycosomics in aging and aging-related diseases, so as to provide ideas for the research on the mechanisms as well as the diagnosis and treatment of diseases.

[Key words] aging; glycosylation; glycan; aging-related disease

1 糖基化修饰简介

蛋白质糖基化 (protein glycosylation) 是指碳水化合物分子通过共价键附着到蛋白质功能基团的过程, 主要是指聚糖 (glycan) 与蛋白质结合的酶促反应, 其影响蛋白质在细胞内的折叠和运输, 从而在多种细胞信号传导和通信事件中发挥重要作用。*N*-连接糖基化 (*N*-linked glycosylation) 和 *O*-连接糖基化是两种最常见的蛋白质糖基化类型。*N*-连接糖基化是指在内质网 (endoplasmic reticulum, ER)

和高尔基体 (Golgi apparatus, GA) 内, 聚糖通过新生肽链的一致序列天冬酰胺-X-丝氨酸/苏氨酸中的游离氨基与新生多肽上的天冬酰胺残基相连接^[1-2]。*O*-连接糖基化则可以发生在蛋白质序列中的丝氨酸或苏氨酸残基的任何羟基上^[3]。

大多数细胞在其表面表达和分泌的蛋白质都被聚糖修饰^[4]。不同类型的聚糖其单糖单元的数量、类型和顺序均不同, 且由不同的酶催化合成。最常见的单糖有岩藻糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖、*N*-乙酰半乳糖胺、*N*-乙酰氨基葡萄糖 (GlcNAc)、唾液酸和木糖^[4]。细胞表面和分泌的蛋白质上附着的聚糖通过改变被修饰蛋白质的功能参与细胞内和细胞间的生物学过程^[5]; 同时也参与病毒感染的分子识别过程、炎症过程中的细胞黏附和肿瘤转移等病理过程^[6]。此外, 蛋白质与聚糖的相互作用在影响疾病进展的许多过程中发挥作用^[7]。在癌症^[8]、糖

接受日期: 2021-09-20

*** 通信作者:** 苏东明, 教授;

研究方向: 胰岛移植, 肥胖、胰岛素抵抗的发病机制研究, 肿瘤转移与侵袭的机制研究;

Tel: 025-86862085; **E-mail:** sudongming@njmu.edu.cn

**** 通信作者:** 梁秀彬, 教授;

研究方向: 衰老和肾脏疾病的发病机制;

Tel: 025-86861166; **E-mail:** liangxiubin@njmu.edu.cn

尿病和炎症患者经常出现糖基化异常的情况^[9]。

2 糖基化与衰老

在过去的几十年中, 人们不断寻找能够识别衰老与衰老相关疾病的生物标志物。美国老龄化研究联合会 (AFAR) 总结了 9 个“衰老特征”, 包括表观遗传学变化 (例如甲基化、磷酸化、泛素化、糖基化)、蛋白稳定性的丧失、营养感知缺失、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭、细胞间信号传递的改变、基因组不稳定以及端粒磨损^[10]。疾病常由遗传变异、表观遗传失调和环境等多种因素驱动。糖基化作为翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 的重要方式, 可以反映这些因素相互作用的实时状态, 并有望成为这些多因素疾病诊断和评价预后的潜在标志^[11]。在衰老过程中, 蛋白质的糖基化也不断发生改变。Vanhooren 等^[12]研究表明, 人类在 40 岁之后, 人体内蛋白质 *N*-糖基化的修饰会导致某些类型的糖型的增加, 甚至形成新糖型。

随着人类年龄的增长, 血液中 3 种主要的糖蛋白 [血清、血浆和免疫球蛋白 (Ig)] 中主要的 *N*-糖链结构均会出现明显的变化。Ig 是一组与先天免疫和获得性免疫有关的糖蛋白, 约占人体血浆蛋白的 20%。在所有的 Ig 中, IgG 的含量最为丰富, 因此在糖组学的研究中经常检测 IgG 蛋白附着的糖链变化。IgG 参与的全身炎症反应, 受到附着在 IgG Fc 部分 2 条重链的保守区域 Asn297 的 *N*-聚糖的调节。*N*-聚糖通过改变 Fc 部分的构象、与不同受体和凝集素的亲和力控制 IgG 的炎症特性^[13-14]。人血清中存在 30 多种 IgG 糖型^[15]。人 IgG 中的大部分 Fc *N*-糖链为半乳糖基化, 中性 IgG 糖链由大约 40% 不含半乳糖的中性糖链组成, 40% 以上的中性糖链含有单端半乳糖, 20% 的中性糖链含有 2 个末端的半乳糖^[16]。半乳糖基化聚糖水平的降低与衰老和免疫激活直接相关^[16-17]。

半乳糖基 *N*-连接低聚糖 (NG0A2F 和 NG0A2FB) 随年龄增加而增加, 而去唾液酸半乳糖核心岩藻糖基化二天线 *N*-聚糖 (NA2F) 随年龄的增加而减少^[18]。在 50 岁以前, 这 3 种聚糖随年龄的变化不明显, 而

在 41~50 岁和 51~60 岁年龄组之间的差异则有统计学意义^[19]。这些发现表明, 人血清中低聚糖的半乳糖基化和岩藻糖基化水平是与年龄相关的指标^[18], 表明与年龄相关的生理变化发生在 50 岁前后。半乳糖基化大多随着年龄的增长而减少。此外, 非半乳糖基化糖肽在老年人中更为丰富。有研究发现, 在中年时含有平分型 *N*-乙酰氨基葡萄糖 (GlcNAc) 的 IgG 中非半乳糖基化糖肽水平降低, 是家族长寿的早期特征^[20]。

在成年人中, 唾液酸化与半乳糖基化一样, 也随着年龄的增长而减少。随着逐步进入更年期, 45~60 岁左右的女性表现出半乳糖基化和唾液酸化糖水平的显著下降。在较为年轻的个体中, 平分型 GlcNAc 的发生率增加, 并在较年轻时达到平台期^[21]。不同的是, 在儿童中, Fc 半乳糖基化随年龄增长保持相对恒定, 而 IgG 发生等分 (bisection) 增加, 发生岩藻糖基化和唾液酸化则减少^[22]。图 1 显示了与衰老相关的糖基化改变的一般趋势。

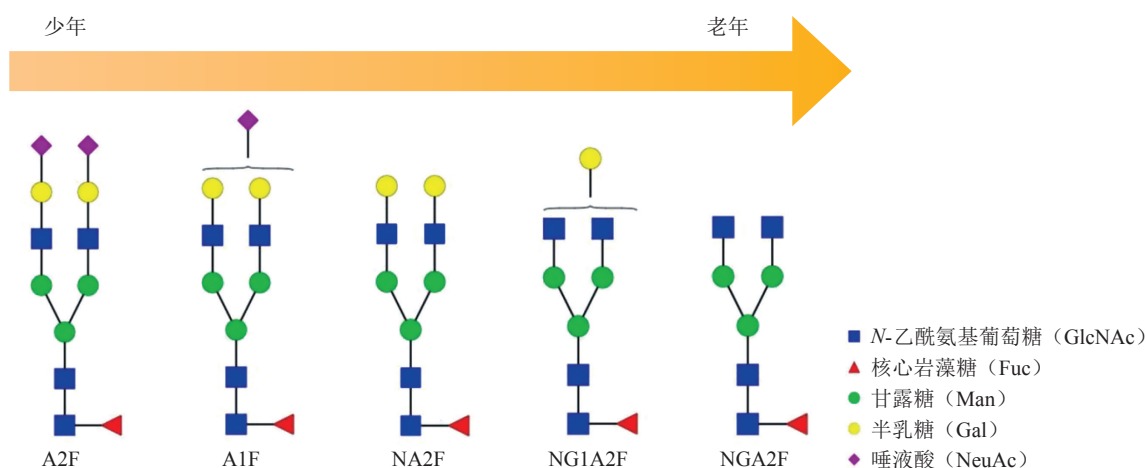
一款名为 GlycoAgeTest 的检测项目通过计算 NGA2F 和 NA2F 这 2 个聚糖比值的对数来预测衰老过程中可能发生的疾病。GlycoAgeTest 的衰老指标在 40 岁前保持稳定, 随着年龄增长逐渐增加, 90 岁达到峰值^[12]。老年痴呆患者的糖基测试水平高于同年龄的健康个体。有专家认为, GlycoAgeTest 检测比用年龄参数评估人的衰老程度更有临床价值。

能够找到在衰老过程中发生糖基化修饰的特异蛋白也非常重要。例如, 随年龄的增长, 人体内的 IgG 发生糖基化改变, 诱导了该糖蛋白的促炎修饰^[23-24]。这些修饰能够促进炎症恶性循环, 并可能诱导周围组织的细胞凋亡^[25]。

Ruhaak 等^[26]还发现 α 1-抗胰蛋白酶 (α AT) 富集组分的糖基化程度与实际年龄相关; α AT 富集部分中的这些聚糖也是心血管疾病和代谢性疾病的标志物。另有学者发现蛋白 C (protein C)、纤溶酶原 (plasminogen)^[27-28] 和 α 2-巨球蛋白 (α 2-macroglobulin, α 2M)^[29] 等其他蛋白质的糖基化修饰水平随年龄改变而不同^[27-29]。其中, α 2M 是一种糖基化的广谱抑制剂, 可抑制一些参与凝血的蛋白酶功能。Wide 等^[30]还分析了幼儿血液循环中糖蛋

白激素促甲状腺激素 (TSH) 的 *N*-聚糖组成。TSH 分子在细胞内的高尔基体中进行翻译后修饰, 主要是在蛋白分子上添加 *N*-聚糖的分支和末端阴离子单糖残基。TSH 分子的翻译后修饰会影响其在不同的

生理和病理情况下的生物学特性。与成人相比, 儿童的 *N*-糖基化程度较低, 而年龄较小的儿童的唾液酸化水平最低^[30]。



半乳糖基化和唾液酸化结构随年龄增加而减少。A2F: 二唾液酸半乳糖核心岩藻糖基化二天线 *N*-聚糖; A1F: 单唾液酸半乳糖核心岩藻糖基化二天线 *N*-聚糖; NA2F: 去唾液酸半乳糖核心岩藻糖基化二天线 *N*-聚糖; NG1A2F: 去唾液酸单支链半乳糖核心岩藻糖基化二天线 *N*-聚糖; NGA2F: 去唾液酸无半乳糖核心岩藻糖基化二天线 *N*-聚糖

图 1 与衰老相关的糖基化改变趋势

Figure 1 Trends in glycation changes associated with aging

除了血液标本, 皮肤也是反映衰老的重要标志。在皮肤糖组学中, 表皮具有大量的高甘露糖 *N*-糖基化蛋白, 这些蛋白在角质层脂质重塑、脱屑和维持皮肤屏障功能中发挥作用。与年轻皮肤相比, 老年皮肤角质层中高甘露糖聚糖的水平显著下降^[31]。

3 糖基化与衰老相关性疾病

多年来, 人们一直认为衰老是一种容易引发许多疾病的病理过程^[32], 最近出现了“年龄相关性疾病”一词^[33]。衰老与这些疾病发病之间存在共同发生机制, 包括压力适应、蛋白质平衡丧失、干细胞耗竭、代谢紊乱、大分子损伤、表观遗传修饰和炎症反应^[34-36]。与年龄相关的疾病的发生可以被视作衰老加速的表现, 我们迫切需要发现一些标志物, 能够帮助区分生物学年龄 (biological age) 和时间年龄 (chronological age), 以便识别哪些人更有可能患上与衰老相关性疾病^[35]。

3.1 在癌症中聚糖的改变

目前, 与癌症相关的特异性糖蛋白及其相应的聚糖已经受到高度关注。岩藻糖基化是肿瘤中最重

要的糖基化类型之一, 它调节黏附分子和生长因子受体的生物学功能。因此, 岩藻糖基化的改变可能为癌症治疗提供一种新的策略^[37-38]。

研究人员通过不断观察不同类型的癌症在疾病演变过程中的糖基化状态, 对 9 种 *N*-多糖结构进行比较, 发现血清 *N*-聚糖图谱在胃癌的发展过程中发生了改变。经过对单个 *N*-糖链结构的丰度分析, 他们发现核心岩藻糖基化结构的丰度在胃癌中显著降低, 与结直肠癌相似^[39]。这一发现无疑有助于胃癌的早期诊断。可以相信, 进一步研究癌症发生和发展的各个阶段中糖基化的变化可能会对胃癌的诊断、监测和筛查有很大的帮助^[40]。

N-葡聚糖 α -1, 3-岩藻糖基化三天聚糖 (NA3Fb) 可作为乙型肝炎病毒 (HBV) 感染后的肝硬化及肝细胞癌 (HCC) 的标志^[41-43], 与非酒精性脂肪性肝炎中的水平具有明显差异^[44]。在肝脏纤维化中 YKL-40 的血清含量明显升高^[45]。在使用 CCl₄ 构建的大鼠肝脏纤维化模型中进行的研究表明, *N*-糖链图谱可作为一种理想的血清生物标志^[46], 使用二乙基亚硝胺 (DEN) 构建的大鼠肝纤维化、肝硬化、

肝癌模型验证了这些血清聚糖的改变^[47-48]。血清 *N*-糖基分析是从肝硬化患者中筛选肝癌患者的一种创新方法, 可以更好地筛查、随访和治疗肝硬化和肝癌患者。

N-葡聚糖具有潜在的乳腺癌诊断潜力^[49-50]。Hu 等^[51]认为, 血浆糖组学的相关检测指标可以作为肺癌无创诊断和评价预后的新型生物标志物。通过量化 α 链甘露聚糖、 α -2, 6-唾液酸化、 β -1, 4-分支、 β -1, 6-分支、4 链 GlcNAc 和触角岩藻糖基化等聚糖特征, 可以预测处于不同阶段肺癌患者的生存率。大多数的肺癌患者聚糖特征与其吸烟状况、年龄、性别和组织学亚型无关。

肝脏合成的糖蛋白——结合珠蛋白 (haptoglobin) 是食管癌、胃癌、结肠癌、胆囊癌、胰腺癌、前列腺癌和卵巢癌的生物标志物。该蛋白含有天冬氨酸 184、天冬氨酸 207、天冬氨酸 211 和天冬氨酸 241 等 4 个糖基化位点。据报道, 在肝癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌患者的血清中, 所有双天线 *N*-聚糖均增加, 未经核心岩藻糖基化修饰的三天线 *N*-聚糖则减少, 核心岩藻糖基化的聚糖增加^[48, 52-54]。由于参与分支形成和岩藻糖基化的糖基转移酶在不同的器官和组织中的表达是不同的, 因此理论上 *N*-糖基化结合珠蛋白在 *N*-糖链结构上应存在差异, 然而在食管癌、胃癌、结肠癌、胆囊癌、胰腺癌和前列腺癌中, 研究人员发现 *N*-糖链结构或岩藻糖基化并无差异, 这提示癌症患者血清中的结合珠蛋白可能是在肝脏中产生的^[55]。

目前尚未发现在所有癌症中都会发生变化的 *N*-聚糖。除胰腺癌外, 四天线 *N*-聚糖在其他癌症患者血清中的水平均有增加, 表明四天线 *N*-聚糖是不同类型的癌症中 *N*-聚糖共同的结构特征。然而, 人们还未能不同癌症中观察到可供相互比较的 *N*-聚糖图谱。目前也没有研究表明, 不同类型的癌症都具有独一无二的 *N*-聚糖图谱。如果想通过分析血清中异常的 *N*-聚糖来区分不同类别的癌症为时尚早^[52]。

3.2 糖组学与老年神经退行性病变

神经退行性疾病的特征是神经元的功能丧失和死亡, 其往往会影响老年患者的日常生活, 并增加社会负担^[56]。人们发现, 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic

lateral sclerosis, ALS) 或帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等神经退行性疾病的患者体内都存在聚糖的改变。AD 是一种常见的、与年龄相关的慢性神经退行性疾病^[57], 其主要表现为认知障碍^[6]。AD 患者的免疫反应不仅出现于大脑, 而且还会在外周血中有所反映。作为炎症和/或免疫反应受损的临床标志物, 人们可以通过测量 IgG Fc 糖基化的水平来监测 AD 的进展^[58]。AD 患者在血液中往往会出现炎症介质和促炎 IgG Fc 糖型水平的升高^[58]。而在 AD 中复杂的半乳糖基化和唾液酸化形式的数量较低, 并存在性别差异。在 AD 发病之前, 女性中半乳糖基化水平下降, 而在男性中则成相反变化趋势。这说明, 与男性患者相比, 女性抑制周围炎症的能力可能较低^[58]。相关研究发现, 一些可导致或加速衰老过程的疾病, 如 AD^[59-60] 或创伤后应激障碍会影响免疫系统并加速细胞衰老, 这些改变会影响动物和人类的 *N*-糖链图谱和代谢^[60-61]。

3.3 代谢综合征及相关疾病中糖蛋白的变化

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 是一组包括高血压、中心性肥胖、胰岛素抵抗和致动脉粥样硬化性血脂代谢紊乱的状态。随着年龄的增长, MetS 的患病率也相应增加。这会增加动脉粥样硬化性心血管疾病 (CVD) 的发生风险^[62]。

NGA2FB 和 NA3F 水平在患有甲亢的妇女体内显著升高。与健康的同龄人相比, 患有 MetS 的女性的 NG1A2F 显著降低。与不伴有 MetS 的老年患者相比, 老年 MetS 患者的 NGA2FB 和 NA3F 水平升高, 而 NG1A2F 水平更低。这项研究证实了在老年人体内存在与代谢风险有关的 *N*-聚糖水平异常。此外, 研究结果表明, *N*-聚糖谱的变化不仅与老年代谢风险有关, 还受到体力活动的影响^[63]。Testa 等^[64]报道, 患有 MetS 的老年妇女 NGA2FB 和 NA3F 水平增加, NG1A2F 水平下降。此外, NA3 和 NA4 水平的降低与坚持体力活动有关^[63]。人体血浆的 *N*-糖链可以准确反映人类新陈代谢的变化, 并可能成为 MetS 的潜在生物标志物^[65]。

高血压也是与 MetS 相关的危险因素, 在老年人中发病率较高^[66]。IgG 的糖基化改变与血压状态有关, 随着血压升高, 其半乳糖基化水平降低^[67]。

在炎症性肠病 (IBD)^[68] 和 AD^[58] 的相关研究中, 研究人员也发现了完全相同的关联。AD 患者血液中的炎症介质蛋白和促炎 IgG Fc 聚糖水平增加, 提示全身处于炎症状态。此外, 已知外周炎症状态引起的糖谱变化也与性别有关^[58]。因此, 亚类特异性 IgG Fc *N*-糖基化图谱有望成为高血压引起的炎症和代谢紊乱的生物标志^[69]。

除了高血压之外, 血脂异常也是 MetS 的危险因素。在血脂异常的患者中, 血脂与半乳糖和唾液酸的减少以及平分型 *N*-乙酰氨基葡萄糖的增加有关, 这可能与伴随着血脂异常的慢性炎症有关。此外, 基于在不同的疾病状态下 IgG *N*-糖基化所具有的特征, 其有望成为血脂异常的潜在生物标志^[70]。

糖尿病、高血压、衰老及其相关危险因素, 均可引起慢性肾脏疾病^[71]。IgG 半乳糖基化、唾液酸化和平分型 *N*-乙酰氨基葡萄糖特征的 14 个糖链特征与肾脏损伤相关, 提示了 IgG 糖基化在肾功能中的作用。这一发现为阐明慢性肾脏疾病的病理生理学机制、发现潜在的诊断和治疗靶点提供了新的思路^[71]。

3.4 慢性炎症疾病中糖蛋白的改变

类风湿性关节炎是一种老年人常见的慢性自身免疫性炎症性疾病, 与患者体内蛋白糖基化、瓜氨酰化和氨甲酰化密切相关。由于临床上缺乏针对类风湿性关节炎患者的可靠诊断和随访指标, 研究人员对类风湿性关节炎患者展开了血液糖基化分析及相关探索。人体内如存在 2 个无乳糖基化聚糖 (FA1 和 A2) 和 1 个双半乳糖基化双天线聚糖 (FA2BG2S2), 会增加类风湿性关节炎发生的可能性; 人体内如存在双乳糖基化和双唾液酸化聚糖 (聚糖 A2BG2S2), 则该病发生的几率很低^[72]。类风湿性关节炎患者重链 CH2 区保守的 *N*-糖链 (Asn297) 半乳糖基化程度降低, 并与疾病的严重程度成正比、与疾病发生的风险相关^[73-74]。

IgG 半乳糖基化与类风湿性关节炎的治疗效果密切相关。甲氨蝶呤和雷米卡等治疗药物会改善类风湿性关节炎患者的 IgG 半乳糖基化水平^[73]。IgG *N*-糖基化在类风湿性关节炎确诊前就会发生改变, 表明聚糖链参与疾病的病理过程^[74]。另一项研究通过检测 IgG 异常糖基化证明类风湿性关节炎体液免疫

失调。这种失调至少在症状出现前 3.5 年就开始了。研究表明, 异常的 IgG 半乳糖基化大大早于关节炎和类风湿性关节炎的诊断, 并且选择性地存在于抗瓜氨酸自身抗体部分^[75]。这些 *N*-糖基的早期变化可能有助于创建一种早期诊断类风湿性关节炎的特异性测试, 并足以评估疾病的进展、缓解和治疗状况^[74]。此外, 类风湿性关节炎患者体内 IgG 的半乳糖基化与病情严重程度和病程有关。与关节炎病程小于 5 年的患者相比, 病程较长 (超过 15 年) 的 RA 患者体内的半乳糖比例显著降低。在类风湿性关节炎患者中观察到 IgG 的半乳糖基化降低, 这与类风湿性关节炎的严重程度和病程相关, 可用于监测早期关节炎的进展^[76]。

3.5 糖组学与 2 型糖尿病

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种非胰岛素依赖性的慢性代谢疾病, 好发于中老年人。T2DM 是一种由多种致病因素引起的疾病, 包括遗传变异、表观遗传调控、翻译后修饰、获得性环境因素以及它们在多组学水平上的相互作用。在 T2DM 患者中可检测到不含半乳糖的琼脂糖基化聚糖的减少、单半乳糖基化的聚糖和岩藻糖基化结构的增加, 这些 IgG 糖链特征能够显示炎症反应和生物老化状态, 增加了患 T2DM 的风险^[9]。除此以外, NG1A2F 显著减少^[64]。T2DM 患者中的 *N*-糖链 FA2G2 和 FA2BG2 (均为中性多糖) 水平随年龄增长而降低, 而 *N*-糖链 A2[3]BG1S[3]1 (单唾液酸糖) 水平随年龄增长而升高^[77]; α -2, 3-链接和 α -2, 6-唾液酸化岩藻糖基化多糖随年龄增长而增加, 而非岩藻糖基化多糖随年龄增长而减少^[78]。通过对不同人群生物年龄的研究发现, 岩藻糖基化的二分 GlcNAc 水平升高^[23-24], 这表明 T2DM 患者可能处于一种慢性炎症状态, 或者是一种生物老化状态^[9]。因此, IgG *N*-糖基化的特异性改变使之有望成为 T2DM 的诊断以及从 T2DM 进展到心血管疾病或肾功能衰竭的潜在炎症观测指标。

4 结语与展望

衰老的研究是医学生物学研究中非常重要的一环。随着有关老化的生物标志物的研究不断深入,

糖组学作为后基因组技术, 可以对衰老实时或纵向分析, 正在成为衰老相关病理状态潜在的生物标志。

在许多关于衰老和衰老相关性疾病的糖组学研究中, 聚糖都发生了不同的改变。糖基化的异常可以帮助我们区分不同的疾病, 识别潜在的诊断和预

后生物标志物。在临床研究中, 比较不同疾病的聚糖水平往往会导致不一致的结果, 可能是由于不同种群甚至不同环境中糖类的多样性所致。疾病可以在人群中表现出多样性, 而聚糖特性可被认为是系统理解复杂疾病的一条新的研究途径。

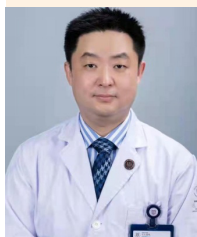
【参考文献】

- [1] Van den Steen P, Rudd P M, Dwek R A, *et al.* Concepts and principles of O-linked glycosylation[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1998, 33(3): 151-208.
- [2] Miura Y, Endo T. Glycomics and glycoproteomics focused on aging and age-related diseases--Glycans as a potential biomarker for physiological alterations[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(8): 1608-1614.
- [3] Woodin C L, Maxon M, Desaire H. Software for automated interpretation of mass spectrometry data from glycans and glycopeptides[J]. *Analyst*, 2013, 138(10): 2793-2803.
- [4] Lauc G, Kristic J, Zoldos V. Glycans - the third revolution in evolution[J]. *Front Genet*, 2014, 5: 145. DOI: 10.3389/fgene.2014.00145.
- [5] Ohtsubo K, Marth J D. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease[J]. *Cell*, 2006, 126(5): 855-867.
- [6] Schjoldager K T, Narimatsu Y, Joshi H J, *et al.* Global view of human protein glycosylation pathways and functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(12): 729-749.
- [7] Dennis J W, Granovsky M, Warren C E. Protein glycosylation in development and disease[J]. *Bioessays*, 1999, 21(5): 412-421.
- [8] Handerson T, Camp R, Harigopal M, *et al.* Beta1,6-branched oligosaccharides are increased in lymph node metastases and predict poor outcome in breast carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8): 2969-2973.
- [9] Li X, Wang H, Russell A, *et al.* Type 2 diabetes mellitus is associated with the immunoglobulin G N-glycome through putative proinflammatory mechanisms in an Australian population[J]. *OMICS*, 2019, 23(12): 631-639.
- [10] Lopez-Otin C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [11] Kailemia M J, Park D, Lebrilla C B. Glycans and glycoproteins as specific biomarkers for cancer[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(2): 395-410.
- [12] Vanhooren V, Dewaele S, Libert C, *et al.* Serum N-glycan profile shift during human ageing[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(10): 738-743.
- [13] Nimmerjahn F, Anthony R M, Ravetch J V. Agalactosylated IgG antibodies depend on cellular Fc receptors for *in vivo* activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(20): 8433-8437.
- [14] Russell A C, Simurina M, Garcia M T, *et al.* The N-glycosylation of immunoglobulin G as a novel biomarker of Parkinson's disease[J]. *Glycobiology*, 2017, 27(5): 501-510.
- [15] Arnold J N, Wormald M R, Sim R B, *et al.* The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 21-50.
- [16] Pucic M, Knezevic A, Vidic J, *et al.* High throughput isolation and glycosylation analysis of IgG-variability and heritability of the IgG glycome in three isolated human populations[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(10): M111.010090. DOI:10.1074/mcp.M111.010090.
- [17] Parekh R, Isenberg D, Rook G, *et al.* A comparative analysis of disease-associated changes in the galactosylation of serum IgG[J]. *J Autoimmun*, 1989, 2(2): 101-114.
- [18] Vanhooren V, Desmyter L, Liu X E, *et al.* N-glycomic changes in serum proteins during human aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2007, 10(4): 521-531.
- [19] Ding N, Nie H, Sun X, *et al.* Human serum N-glycan profiles are age and sex dependent[J]. *Age Ageing*, 2011, 40(5): 568-575.
- [20] Ruhaak L R, Uh H W, Beekman M, *et al.* Decreased levels of bisecting GlcNAc glycoforms of IgG are associated with human longevity[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12566. DOI: 10.1371/journal.pone.0012566.
- [21] Bakovic M P, Selman M H, Hoffmann M, *et al.* High-throughput

- IgG Fc *N*-glycosylation profiling by mass spectrometry of glycopeptides[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(2): 821–831.
- [22] De Haan N, Reiding K R, Driessen G, *et al*. Changes in healthy human IgG Fc-glycosylation after birth and during early childhood[J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(6): 1853–1861.
- [23] Kristic J, Vuckovic F, Menni C, *et al*. Glycans are a novel biomarker of chronological and biological ages[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(7): 779–789.
- [24] Yu X, Wang Y, Kristic J, *et al*. Profiling IgG *N*-glycans as potential biomarker of chronological and biological ages: a community-based study in a Han Chinese population[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e4112. DOI: 10.1097/MD.0000000000004112.
- [25] Dall'Olio F, Vanhooren V, Chen C C, *et al*. *N*-glycomic biomarkers of biological aging and longevity: a link with inflammaging[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(2): 685–698.
- [26] Ruhaak L R, Koeleman C A, Uh H W, *et al*. Targeted biomarker discovery by high throughput glycosylation profiling of human plasma alpha1-antitrypsin and immunoglobulin A[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73082. DOI: 10.1371/journal.pone.0073082.
- [27] Berry L R, Van Walderveen M C, Atkinson H M, *et al*. Comparison of *N*-linked glycosylation of protein C in newborns and adults[J]. *Carbohydr Res*, 2013, 365: 32–37.
- [28] Kim B S, Choi C W, Shin H, *et al*. Comparison of the gut microbiota of centenarians in longevity villages of South Korea with those of other age groups[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(3): 429–440.
- [29] Calvert L, Atkinson H, Berry L, *et al*. Age-dependent variation in glycosylation features of alpha-2-macroglobulin[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2019, 77(4): 335–342.
- [30] Wide L, Eriksson K. Unique pattern of *N*-glycosylation, sialylation, and sulfonation on TSH molecules in serum of children up to 18 months[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(10): 4651–4659.
- [31] Donovan M, Duke R, Simonetti L, *et al*. 212 Skin Glycomics - characterization of the *N*-glycome in the stratum corneum of aged and dry skin[J]. *J Investig Dermatol*, 2019, 139(9): S251. DOI: 10.1016/j.jid.2019.07.213.
- [32] Da C J, Vitorino R, Silva G M, *et al*. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 29: 90–112.
- [33] Kovell L C, Yeung E H, Miller E R, *et al*. Healthy diet reduces markers of cardiac injury and inflammation regardless of macronutrients: results from the OmniHeart trial[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 299: 282–288.
- [34] Kennedy B K, Berger S L, Brunet A, *et al*. Geroscience: linking aging to chronic disease[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 709–713.
- [35] Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, *et al*. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 61. DOI: 10.3389/fmed.2018.00061.
- [36] Vanhooren V, Liu X E, Desmyter L, *et al*. Over-expression of heat shock protein 70 in mice is associated with growth retardation, tumor formation, and early death[J]. *Rejuvenation Res*, 2008, 11(6): 1013–1020.
- [37] Miyoshi E, Moriwaki K, Nakagawa T. Biological function of fucosylation in cancer biology[J]. *J Biochem*, 2008, 143(6): 725–729.
- [38] Wang L, Vanhooren V, Dewaele S, *et al*. Alteration of liver *N*-glycome in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Open J Gastroenterol*, 2012(1): 1–8.
- [39] Zhao Y P, Ruan C P, Wang H, *et al*. Identification and assessment of new biomarkers for colorectal cancer with serum *N*-glycan profiling[J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 639–650.
- [40] Liu L, Yan B, Huang J, *et al*. The identification and characterization of novel *N*-glycan-based biomarkers in gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77821. DOI: 10.1371/journal.pone.0077821.
- [41] 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.
- [42] 刘学恩, Claude L, Roland C, 等. 乙型肝炎病毒导致的肝硬化伴肝癌患者血清中 *N* 糖组学改变 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2008(1): 74–75.
- [43] 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.
- [44] Chen C, Schmilovitz-Weiss H, Liu X E, *et al*. Serum protein *N*-glycans profiling for the discovery of potential biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(2): 463–470.
- [45] 高春芳, Axel M G, Chen C Y. 肝纤维化的生物标志物研究现状 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2008(3): 173–174.

- [46] Desmyter L, Fan Y D, Praet M, *et al.* Rating of CCl₄-induced rat liver fibrosis by blood serum glycomics[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(7): 1148–1154.
- [47] Liu X E, Dewaele S, Vanhooren V, *et al.* Alteration of *N*-glycome in diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma mice: a non-invasive monitoring tool for liver cancer[J]. *Liver Int*, 2010, 30(8): 1221–1228.
- [48] Fang M, Dewaele S, Zhao Y P, *et al.* Serum *N*-glycome biomarker for monitoring development of DENA-induced hepatocellular carcinoma in rat[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 215. DOI: 10.1186/1476-4598-9-215.
- [49] Li Q, Li G, Zhou Y, *et al.* Comprehensive *N*-glycome profiling of cells and tissues for breast cancer diagnosis[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(6): 2559–2570.
- [50] Liu X, Nie H, Zhang Y, *et al.* Cell surface-specific *N*-glycan profiling in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72704. DOI: 10.1371/journal.pone.0072704.
- [51] Hu Y, Ferdosi S, Kapuruge E P, *et al.* Diagnostic and prognostic performance of blood plasma glycan features in the Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) study[J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(11): 3985–3998.
- [52] Hu M, Lan Y, Lu A, *et al.* Glycan-based biomarkers for diagnosis of cancers and other diseases: past, present, and future[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162: 1–24.
- [53] Fang M, Zhao Y P, Zhou F G, *et al.* *N*-glycan based models improve diagnostic efficacies in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 148–159.
- [54] Vanhooren V, Liu X E, Franceschi C, *et al.* *N*-glycan profiles as tools in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of healthy human ageing[J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, 130(1/2): 92–97.
- [55] Takahashi S, Sugiyama T, Shimomura M, *et al.* Site-specific and linkage analyses of fucosylated *N*-glycans on haptoglobin in sera of patients with various types of cancer: possible implication for the differential diagnosis of cancer[J]. *Glycoconj J*, 2016, 33(3): 471–482.
- [56] Wang W, Gopal S, Pocock R, *et al.* Glycan mimetics from natural products: new therapeutic opportunities for neurodegenerative disease[J]. *Molecules*, 2019, 24(24): 4604. DOI: 10.3390/molecules24244604.
- [57] Anon. 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J/OL]. *Alzheimers Dement*, 2020 [2020-03-10]. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>.
- [58] Lundstrom S L, Yang H, Lyutvinskiy Y, *et al.* Blood plasma IgG Fc glycans are significantly altered in Alzheimer's disease and progressive mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(3): 567–579.
- [59] Kizuka Y, Kitazume S, Taniguchi N. *N*-glycan and Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(10): 2447–2454.
- [60] Chen C C, Engelborghs S, Dewaele S, *et al.* Altered serum glycomics in Alzheimer disease: a potential blood biomarker[J]. *Rejuvenation Res*, 2010, 13(4): 439–444.
- [61] Konjevod M, Tudor L, Svob S D, *et al.* Metabolomic and glycomic findings in posttraumatic stress disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 88: 181–193.
- [62] Grundy S M, Hansen B, Smith S J, *et al.* Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(2): e19–e24.
- [63] Nilsson A, Santoro A, Franceschi C, *et al.* Detrimental links between physical inactivity, metabolic risk and *N*-glycomic biomarkers of aging[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 124: 110626. DOI: 10.1016/j.exger.2019.05.015.
- [64] Testa R, Vanhooren V, Bonfigli A R, *et al.* *N*-glycomic changes in serum proteins in type 2 diabetes mellitus correlate with complications and with metabolic syndrome parameters[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e119983. DOI: 10.1371/journal.pone.0119983.
- [65] Lu J P, Knezevic A, Wang Y X, *et al.* Screening novel biomarkers for metabolic syndrome by profiling human plasma *N*-glycans in Chinese Han and Croatian populations[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(11): 4959–4969.
- [66] Buford T W. Hypertension and aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 26: 96–111.
- [67] Gao Q, Dolikun M, Stambuk J, *et al.* Immunoglobulin G *N*-glycans as potential postgenomic biomarkers for hypertension in the Kazakh population[J]. *OMICS*, 2017, 21(7): 380–389.
- [68] Trbojevic A I, Ventham N T, Theodoratou E, *et al.* Inflammatory

- bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(6): 1237-1247.
- [69] Liu J N, Dolikun M, Stambuk J, *et al.* The association between subclass-specific IgG Fc *N*-glycosylation profiles and hypertension in the Uyghur, Kazak, Kirgiz, and Tajik populations[J]. *J Hum Hypertens*, 2018, 32(8/9): 555-563.
- [70] Liu D, Chu X, Wang H, *et al.* The changes of immunoglobulin G *N*-glycosylation in blood lipids and dyslipidaemia[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 235. DOI: 10.1186/s12967-018-1616-2.
- [71] Barrios C, Zierer J, Gudelj I, *et al.* Glycosylation profile of IgG in moderate kidney dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 933-941.
- [72] Sebastian A, Alzain M A, Asweto C O, *et al.* Glycan biomarkers for rheumatoid arthritis and its remission status in Han Chinese patients[J]. *OMICS*, 2016, 20(6): 343-351.
- [73] Pasek M, Duk M, Podbielska M, *et al.* Galactosylation of IgG from rheumatoid arthritis (RA) patients--changes during therapy[J]. *Glycoconj J*, 2006, 23(7/8): 463-471.
- [74] Gudelj I, Salo P P, Trbojevic-Akmacic I, *et al.* Low galactosylation of IgG associates with higher risk for future diagnosis of rheumatoid arthritis during 10 years of follow-up[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(6 Pt A): 2034-2039.
- [75] Ercan A, Cui J, Chatterton D E, *et al.* Aberrant IgG galactosylation precedes disease onset, correlates with disease activity, and is prevalent in autoantibodies in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(8): 2239-2248.
- [76] Gindzienska-Sieskiewicz E, Klimiuk P A, Kisiel D G, *et al.* The changes in monosaccharide composition of immunoglobulin G in the course of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(5): 685-690.
- [77] Adua E, Memarian E, Russell A, *et al.* High throughput profiling of whole plasma *N*-glycans in type II diabetes mellitus patients and healthy individuals: a perspective from a Ghanaian population[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 661: 10-21.
- [78] Dotz V, Lemmers R, Reiding K R, *et al.* Plasma protein *N*-glycan signatures of type 2 diabetes[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(12): 2613-2622.



【专家介绍】苏东明：南京医科大学病理系教授、博士生导师，南京医科大学附属逸夫医院临床病理与检验中心主任。毕业于中国医科大学，获临床外科学博士学位。曾在美国匹兹堡大学医学中心、美国范德比大学医学院和日本九州大学医学院从事博士后研究。主持国家自然科学基金课题面上项目3项，江苏省“双创”团队重点支撑项目1项，参与国家重点基础研究发展计划（973计划）1项。2012年被江苏省卫生厅评为首批“江苏省特聘医学专家”；2013、2016年2次入选“江苏省333高层次人才培养工程”；2014年入选“江苏省卫生拔尖人才”；在国际知名杂志发表SCI论文45篇；作为第一发明人获得国家发明专利（中国）3项、国际发明专利（欧盟、美国、瑞典）3项。受邀参与人民卫生出版社英文版《外科学》临床医学教材的编写，并于2019年出版；主持和参与编写《脂肪内分泌学》、《乳腺癌外科学》、《胆道肿瘤外科学》等临床专著；主持翻译英文原著《癌症免疫治疗学》、《美国癌症联合会肿瘤分期手册》、《腹外疝》及《抗生素手册》。2019年获得中华医学科技奖。



【专家介绍】梁秀彬：南京医科大学特聘教授，博士生导师。毕业于北京大学医学部，获得肾脏内科学博士学位。曾在美国范德堡大学（Vanderbilt University）病理系、美国匹兹堡大学（University of Pittsburgh）细胞生物学系进行博士后研究。主持国家自然科学基金面上项目5项，参与科技部“973”重大导向项目1项。在*JASN*、*Diabetologia*、*JCS*、*JBC*、*Mol Biol Cell*等杂志发表SCI收录文章40多篇。申请国家专利并授权3项。曾获得美国肾脏病理学会“Young Investigator Award”、国际肾脏病学会“蓝丝带奖”。