

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-001

· 专家论坛 ·
· EXPERT FORUM ·

B4GALT1 在恶性肿瘤中的研究进展

谢明远^{1,2}, 姚冬², 莫碧文²

(1. 桂林医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 桂林 541001; 2. 桂林医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科, 桂林 541199)

专家简介 莫碧文, 博士, 二级教授, 博士生导师; 现为桂林医学院呼吸与危重症医学科学科带头人、广西慢性病代谢重塑与智能医学工程重点实验室主任、广西高校呼吸疾病重点实验室主任; 中国老年学和老年医学学会老年呼吸与危重症医学分会副主任委员、中国医师协会呼吸医师分会人才工作委员会副主任委员、中国医师协会呼吸医师分会全国委员、中华医学会呼吸病学分会哮喘学组委员; 荣获广西“新世纪十百千人才工程”第二层次人选等称号; 长期从事支气管哮喘、肺纤维化和肺癌的基础与临床研究; 主持包括 5 项国家自然科学基金项目在内的各级科研项目 30 余项; 获广西科技进步奖二等奖 3 项及三等奖 4 项; 在 *Cell Death Differ*、*Eur Respir Rev*、*J Exp Clin Cancer Res*、*Sci Adv*、*Cell Prolif* 等 SCI 收录期刊发表论文 60 余篇; 参与编写本专业国家级指南、共识及行业标准 10 项; 参编或主审教材和著作 5 部。



摘要 β 1,4 半乳糖基转移酶 1 (β 1,4 galactosyltransferase 1, B4GALT1) 是 β 1,4 半乳糖基转移酶家族成员之一, 主要生物学功能是在高尔基体上将尿苷二磷酸半乳糖中的半乳糖转移到末端的 β -N-乙酰葡萄糖胺残基上, 催化形成糖复合物。作为跨膜蛋白分布在细胞膜上, B4GALT1 还参与细胞黏附、免疫反应以及胚胎着床等生物学过程, 并且在血管生成和细胞凋亡等生理过程中发挥重要作用。B4GALT1 异常表达与多种恶性肿瘤的临床进程相关, 并在癌变过程中起关键作用。本文主要综述 B4GALT1 在恶性肿瘤中相关生物学功能及表达调控的最新进展, 以期为恶性肿瘤的防治提供理论依据。

关键词: β 1,4 半乳糖基转移酶 1; 恶性肿瘤; 糖基化

中图分类号: R730.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)04-0001-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060006); 桂林医学院硕士研究生科研项目(GYYK2023012)。

第一作者: 谢明远, 硕士研究生, 研究方向为肺癌发生与防治分子机制。

通信作者: 莫碧文, mobiwen2002@sohu.com。

Advances in the study of B4GALT1 in malignant tumours

XIE Mingyuan^{1,2}, YAO Dong², MO Biwen²

(1. Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China; 2. Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract β 1,4 galactosyltransferase 1 (B4GALT1) is a member of the β 1,4 galactosyltransferase family, and its main biological function is to transfer galactose from uridine diphosphate galactose to terminal β -N-acetylglucosamine residues on the Golgi and to catalyze the formation of glycoconjugates. As a transmembrane protein distributed on the cell membrane, B4GALT1 is also involved in biological processes such as cell adhesion, immune response, and embryo implantation, and plays an important role in physiological processes such as angiogenesis and apoptosis. Abnormal expression of B4GALT1 is associated with the clinical progression of many malignant tumors and plays a key role in carcinogenesis. This article mainly reviews the recent progress of the relevant biological functions of B4GALT1 in malignant tumors and its mechanism of expression regulation, which provides a theoretical basis for the prevention and treatment of malignant tumors.

Keywords: β 1,4 galactosyltransferase; malignant tumors; glycosylation

蛋白质糖基化是一种常见而重要的翻译后修饰。在真核生物体内,蛋白质常见的糖基化修饰主要包括以下两类:与蛋白质或多肽序列中的天冬酰胺残基相连形成的 N-糖基化;与蛋白质或多肽序列中的丝氨酸或苏氨酸相连形成的 O-糖基化^[1]。相关研究^[2]结果表明,糖基化有助于维持蛋白质的正确构象,避免蛋白质通过蛋白酶体以及溶酶体途径降解,对蛋白质功能的实现具有重要作用。同时,细胞膜蛋白糖基化在病原体与宿主细胞识别、受精及生长发育等生物学过程中均扮演重要角色^[3-5]。糖基转移酶表达变化是引起恶性肿瘤异常糖基化形成的主要原因,而异常糖基化修饰通过影响糖蛋白的功能加速恶性肿瘤演进。因此,了解糖基转移酶在恶性肿瘤中相关生物学功能及其调控机制,对于揭示恶性肿瘤的发病机制具有重要的意义。

β 1,4 半乳糖基转移酶家族共有 7 个成员,均编码形成 II 型跨膜蛋白。该家族的糖基转移酶以糖蛋白以及鞘糖脂糖链末端的 GlcNAc 为底物,将 Gal 通过 β 1,4 糖苷键共价连接到 GlcNAc 上,形成 Gal β -1 \rightarrow

4GlcNAc 结构。B4GALT1 作为 β 1,4 半乳糖基转移酶家族的重要成员,在细胞生长、黏附和迁移等多个生物学过程中发挥重要作用^[7]。近年来,越来越多的研究结果^[6]表明,B4GALT1 的异常表达在多种恶性肿瘤的发生发展中都扮演着至关重要的角色。本文就 B4GALT1 在恶性肿瘤中的表达与调控机制、与恶性肿瘤增殖、转移、耐药、免疫逃逸和凋亡关系的最新进展作简要综述,为恶性肿瘤的防治提供理论依据。

1 B4GALT1 的结构与功能

B4GALT1 是 β 1,4 半乳糖基转移酶家族中较早被发现的成员,定位于人类染色体 9p21.1,转录本长度分别为 4.1 kb 和 3.9 kb。两种转录本是由不同的转录起始位点产生的,二者仅在 5' 端不同^[8-9]。B4GALT1 基因可产生两种蛋白质异构体,分别为长蛋白(399 个氨基酸)和短蛋白(386 个氨基酸)。人 B4GALT1 基因的结构、转录本和蛋白质如图 1 所示。

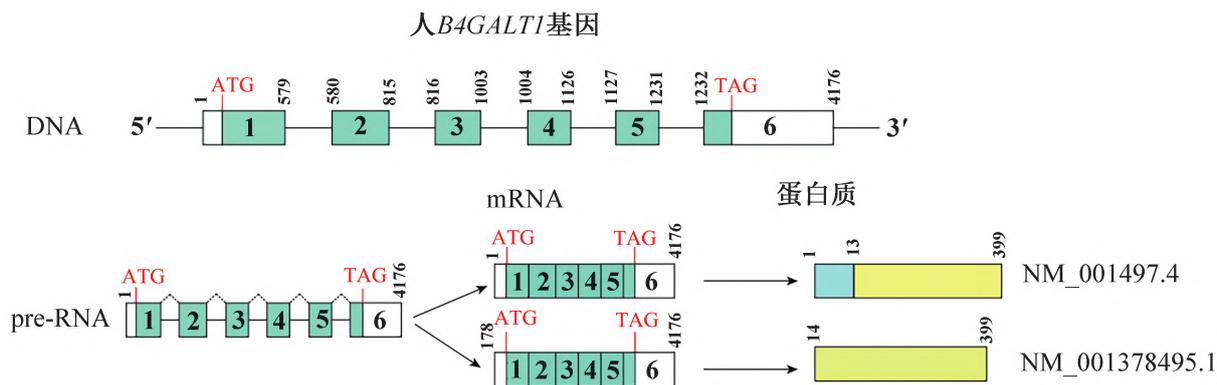


图 1 人 *B4GALT1* 基因的结构、转录本和蛋白质

这两种异构体都是 II 型膜结合糖蛋白,存在于高尔基体中,部分长蛋白在细胞表面作为识别分子与适当的糖苷底物结合^[10]。B4GALT1 在人肺组织、小肠、大肠和软骨等组织呈低表达,而在乳腺组织中呈高表达,提示 B4GALT1 在人体很多组织中表达,且随机体生长发育及生理周期而变化^[1]。在 Mn^{2+} 的存在下,B4GALT1 在高尔基体中可将尿苷二磷酸半乳糖中的半乳糖转移到末端的 β -N-乙酰葡萄糖胺残基上,形成糖蛋白和糖磷脂中的聚-N-乙酰半乳糖胺核心结构^[11]。B4GALT1 还作为细胞外糖苷配体的表面受体参与细胞黏附作用^[9-12]。B4GALT1 的表达水平与 IgG 中末端半乳糖的延续有关。B4GALT1 能将半乳糖与 IgG 的 N-连接寡糖中 N-乙酰葡萄糖胺的外臂连接,参与适应性免疫反应^[13]。胚胎植入是一个复杂的过程,包括附着、黏附和侵入。人绒毛膜促性腺激素可促进 B4GALT1 的表达,而 B4GALT1 又可调控 MMP2、MMP9 和 TIMP-1 的表达,表明人绒毛膜促性腺激素通过调控 B4GALT1 的表达来影响 MMP2、MMP9 和 TIMP-1 的表达和活性,从而调控胚胎着床过程中的细胞外基质降解和重塑过程^[14]。作为 IgA 的受体, B4GALT1 参与血清 IgA 抑制人肺微血管内皮细胞的迁移、增殖和血管形成过程^[15]。细胞凋亡是多细胞生物体正常发育的基础。相关研究^[16]结果表明, B4GALT1 不仅影响 hsa-miR-21-5p

的表达水平,还通过 p53 信号通路促进细胞凋亡和抑制细胞周期进程。上述研究结果表明,B4GALT1 与细胞免疫、胚胎着床、血管生成和细胞凋亡等生理功能相关。

2 B4GALT1 在恶性肿瘤中的表达

近年来, *B4GALT1* 基因在恶性肿瘤中的异常表达引起广泛关注。CHEN 等^[17]研究结果表明,高表达 B4GALT1 与胰腺癌淋巴结转移有关;而在前列腺癌中,低表达 B4GALT1 与 Gleason 高评分和转移相关^[18]。此外, B4GALT1 表达上调还与急性白血病^[12]、膀胱癌^[13]、胶质母细胞瘤^[19]、肺腺癌^[20]和肾透明细胞癌预后相关^[21]。值得注意的是, B4GALT1 在乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 阳性肝癌组织中表达升高^[22],而在 HBV 阴性肝癌组织中 B4GALT1 表达下调,低表达 B4GALT1 与总生存率低有关^[6],提示 HBV 与 B4GALT1 表达相关。还有研究^[23]结果表明, B4GALT1 在急慢性白血病耐药表型患者中存在高表达,且与急慢性白血病耐药相关。综上所述, *B4GALT1* 基因异常表达与恶性肿瘤患者的淋巴结转移、临床预后和耐药相关。 *B4GALT1* 基因在恶性肿瘤中的表达及临床病理意义如表 1 所示。

表 1 *B4GALT1* 基因在恶性肿瘤中的表达及临床病理意义

恶性肿瘤类型	检测方法	B4GALT1 表达情况	B4GALT1 的临床病理意义
胰腺癌	转录组测序+免疫组化	胰腺癌组织/正常组织,蛋白表达上调	B4GALT1 高表达与胰腺癌淋巴结转移有关 ^[17]
前列腺癌	转录组测序	前列腺癌组织/正常组织,mRNA 表达下调	B4GALT1 低表达与前列腺癌 Gleason 高分、转移相关 ^[18]
胶质母细胞瘤	转录组测序	胶质母细胞瘤组织/正常组织,mRNA 表达上调	B4GALT1 高表达胶质母细胞瘤患者的预后差 ^[19]
非小细胞肺癌	转录组测序	非小细胞组织/正常肺组织,mRNA 表达上调	B4GALT1 高表达肺腺癌患者预后差,与鳞癌预后无关 ^[20]
膀胱癌	免疫组化	膀胱癌组织/正常组织,蛋白表达上调	B4GALT1 高表达侵袭性膀胱癌患者的预后差 ^[13]
肾透明细胞癌	免疫组化	肾透明细胞癌组织/正常组织,蛋白表达上调	B4GALT1 高表达肾透明细胞癌患者的预后差 ^[21]
肝癌	免疫组化	肝癌组织/正常组织,蛋白表达下调	B4GALT1 低表达肝癌与总生存率低有关 ^[6]
急性白血病	转录组测序	急性白血病/正常造血组织,mRNA 表达上调	B4GALT1 高表达急性白血病患者的预后差 ^[12]
急慢性白血病	流式细胞+定量 PCR	耐药型急慢性白血病/非耐药型急慢性白血病,蛋白表达上调	B4GALT1 高表达与急慢性白血病患者耐药相关 ^[23]

3 B4GALT1 在恶性肿瘤中的表达调控

B4GALT1 在恶性肿瘤中的表达调控是一个复杂的过程,涉及多个层面的分子调控。在表观遗传学方面,PICARDO 等^[24]在结肠癌中研究结果表明,B4GALT1 启动子高甲基化致其表达下调,且 B4GALT1 低表达患者与西妥昔单抗疗效不佳显著相关。转录水平调控方面,B4GALT1 启动子包含 E1AF 和 Sp1 转录因子的结合位点。相关研究^[25]结果表明,E1AF 和 Sp1 参与 *B4GALT1* 基因转录水平调控,在恶性肿瘤发生中具有重要作用。花生四烯酸(arachidonic acid, AA)刺激 MDA-MB-231 细胞,会诱导游离脂肪酸受体 1 活化,促进 AA 从膜磷脂中释放出来,游离 AA 被脂肪酸过氧化酶代谢并激活 G 蛋白偶联受体,进而诱导 Src 和 ERK1/2 激活并促进 *B4GALT1* 基因转录,增加其在 MDA-MB-231 细胞的表达^[7]。乙肝病毒 X 蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)是一种反式激活蛋白。染色质免疫共沉淀实验^[22]结果表明,HBx 可与 B4GALT1 启动子结合,过表达 HBx 能上调 B4GALT1 启动子的活性。在翻译水平调控方面,在三阴性乳腺癌中,RNA 结合基序单链相互作用蛋白 1(RNA-binding motif single-stranded interacting protein 1, RBMS1)与

B4GALT1 的 3'-UTR 结合进而稳定其 mRNA,促使 B4GALT1 表达升高^[26]。在慢性白血病细胞中,miR-124-3p 被鉴定为 B4GALT1 的靶基因,其能通过与 B4GALT1 的 mRNA 结合,在转录后水平上抑制 B4GALT1 的表达^[27]。因此,基于 *B4GALT1* 基因表达调控的研究,将会是恶性肿瘤防治的新方向。

4 B4GALT1 在恶性肿瘤发生发展中的作用

4.1 B4GALT1 与恶性肿瘤增殖的关系

相关研究^[22]结果表明,B4GALT1 在 HBV 阳性肝癌细胞中表达上调,促进肝癌细胞增殖,下调肝癌细胞 B4GALT1 的表达能抑制体内成瘤能力,并阻滞 HBx 诱导的细胞周期进展。在 K562 和 HL60 白血病细胞中,沉默 B4GALT1 能够促进 K562 和 HL60 白血病细胞的凋亡并抑制其增殖^[12]。胶质母细胞瘤 U87 细胞株中,B4GALT1 的 mRNA 和蛋白表达水平均升高,下调 B4GALT1 表达可抑制 U87 细胞增殖^[19]。这一发现为深入探寻胶质母细胞瘤的发病机制和开发新的治疗方法提供新的思路。

4.2 B4GALT1 与恶性肿瘤转移的关系

肿瘤转移是恶性肿瘤的基本特征之一。CHENP

等^[6]研究表明, B4GALT1 在肝癌组织中明显下调, 且 B4GALT1 的低表达与肝癌患者的高血管侵犯有关。沉默 B4GALT1 能改变整合素 $\beta 1$ 和整合素 $\alpha 6$ 上的 N-聚糖, 诱导整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 异二聚体形成更活跃的构象, 从而增强细胞与层粘连蛋白的黏附性, 进而促进肝癌细胞的迁移和侵袭。CHENG 等^[11] 研究表明, 上调溶质载体 35 成员 2 (solute carrier 35 member A2, SLC35A2) 表达能增强肝癌细胞的侵袭、黏附和转移能力, 与 SLC35A2 招募 B4GALT1 到高尔基体, 与之结合形成 SLC35A2-B4GALT1 复合体有关。在高转移性肺巨细胞癌 PGBE1 细胞中, E1AF 通过结合并激活 B4GALT1 启动子, 导致 B4GALT1 的高表达, 而上调 FAK 磷酸化水平, 参与了肺巨细胞癌的转移过程^[25]。KINOUCI 等^[28] 研究表明, 下调 Sp1 可降低 B4GALT1 表达和 p44/42MAPK 的磷酸化, 从而抑制肺腺癌 A549 细胞的生长和迁移。这些发现为理解肺癌的转移机制和开发新的治疗策略提供重要线索。

4.3 B4GALT1 与恶性肿瘤耐药的关系

根据肿瘤干细胞假说, 肿瘤中具有干细胞特性的细胞与肿瘤的耐药性和复发相关^[29]。在三维培养 NCI-H460 细胞中, 沉默 B4GALT1 能抑制肿瘤球的形成, 下调干细胞标志物 Nanog、Oct4 和 SOX2 的表达, 提示 B4GALT1 可能参与肺腺癌的耐药和复发^[30]。在吉西他滨耐药的 DT6066/MiaPaca2 胰腺

癌细胞中, 磷酸化 p65 活性升高, 能转录上调 B4GALT1 表达, B4GALT1 通过 N-糖基化与 CDK11^{p110} 相互作用并使其稳定, 从而促进胰腺癌细胞的迁移、侵袭和肿瘤球的形成, 并增强胰腺癌细胞对化疗的抗性^[17]。锌指蛋白 X (zinc finger protein X-linked, ZFX) 在白血病 K562 细胞中高表达, 沉默 ZFX 会诱导 K562 细胞凋亡, 从而抑制其生长。B4GALT1 在 ZFX 沉默后被显著下调, 过表达 B4GALT1 可使 ZFX 沉默的 K562 细胞恢复增殖并产生伊马替尼耐药性^[31]。LIU 等^[27] 研究表明, 在 K562 细胞中, SOCS3 表达降低导致 miR-124-3p 表达下调, 从而上调 B4GALT1 基因表达, 促使 K562 细胞增殖和伊马替尼耐药发生。B4GALT1 在 K562/ADR 细胞中存在高表达, 抑制 B4GALT1 的表达, 能增强 K562/ADR 细胞对阿霉素的敏感性, 其机制可能与 Hedgehog 信号通路的活性下调有关^[1]。还有研究^[23] 结果表明, 在阿霉素耐药的 HL60/ADR 细胞中, B4GALT1 基因的表达高于 HL60 细胞株, HL60/ADR 细胞 B4GALT1 基因沉默能提高其对化疗药物的敏感性, 其分子机理可能通过降低 Hedgehog 信号通路的活性, 并下调 P-gp 和 MRP1 表达来影响 HL60/ADR 细胞的耐药性。上述研究表明, B4GALT1 参与恶性肿瘤耐药进展。因此, 靶向 B4GALT1 可能为恶性肿瘤耐药的防治提供新的策略。B4GALT1 在恶性肿瘤耐药中的作用机制如图 2 所示。

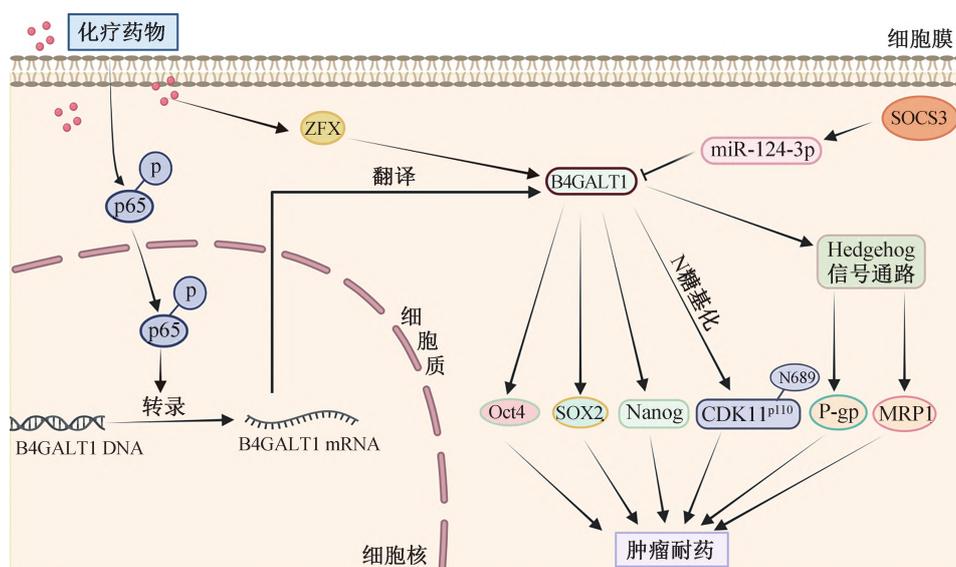


图 2 B4GALT1 在恶性肿瘤耐药中的作用机制

4.4 B4GALT1 与恶性肿瘤免疫逃逸的关系

细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 表达是预测肺癌免疫治疗反应的生物标志物。CUI 等^[20] 基于 4 例多原发肺癌模型, 利用转录组测序技术发现, B4GALT1 在早期肺腺癌中高表达。B4GALT1 通过调节 TAZ 的糖基化和直接与 PD-L1 相互作用来影响其转录和稳定性, 从而促进免疫逃逸。抑制 B4GALT1 的表达能增强抗 PD-1 疗法在肺腺癌中的治疗效果。在三阴性乳腺癌中, RBMS1 与糖基转移酶 B4GALT1 的 3'-UTR 结合, 进而稳定 B4GALT1 mRNA。B4GALT1 还能促进 PD-L1 糖基化, 增加 PD-L1 蛋白的稳定性, 阻止乳腺癌细胞受到免疫攻击。RBMS1 缺失降低 B4GALT1 mRNA 的稳定性, 减少 PD-L1 的糖基化, 促进 PD-L1 在三阴性乳腺癌中的泛素化和降解, 从而增强抗肿瘤 T 细胞免疫反应^[26]。这些研究结果表明, B4GALT1 能促进 PD-L1 糖基化, 从而影响 PD-1/PD-L1 信号通路的激活和免疫逃逸的发生。

4.5 B4GALT1 与恶性肿瘤凋亡的关系

B4GALT1 在胶质母细胞瘤和白血病中存在高表达, 具有抗凋亡作用, 但具体分子机制尚不清楚^[12,19]。

而在环己酰亚胺 (cycloheximide, CHX) 诱导 SMMC-7721 肝癌细胞凋亡过程中, B4GALT1 的 mRNA 水平显著增加。过表达 B4GALT1 诱导 CDK11^{p58} 裂解, 促进细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质, 活化 Caspase-3 加强 CDK11^{p58} 介导的细胞凋亡^[32]。相关研究^[33] 结果表明, 在 SMMC-7721 细胞表面的 B4GALT1 通过抑制表皮生长因子受体在酪氨酸 1068 处的自身磷酸化, 其下游 PKB/Akt 和 ERK1/2 的磷酸化减少, Bad 和 Bax 从细胞质转位线粒体, 细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质, 激活 Caspase-3 并增强细胞凋亡。进一步研究^[34] 结果还表明, CHX 可能通过抑制 Akt 上调 Sp1 的表达, 而 Sp1 在转录水平上调 B4GALT1 表达, 从而诱导 SMMC-7721 细胞凋亡。糖胺聚糖-高活性蛋白激酶 B (glycosaminoglycan-constitutively active protein kinase B, Gag-PKB) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能抑制 SMMC 7721 凋亡。Gag-PKB 通过下调 B4GALT1 的 mRNA 表达水平来影响 SMMC 7721 细胞的凋亡过程, 并且这种影响呈剂量依赖性^[35]。B4GALT1 在环己酰亚胺诱导 SMMC7721 细胞凋亡中的作用机制如图 3 所示。

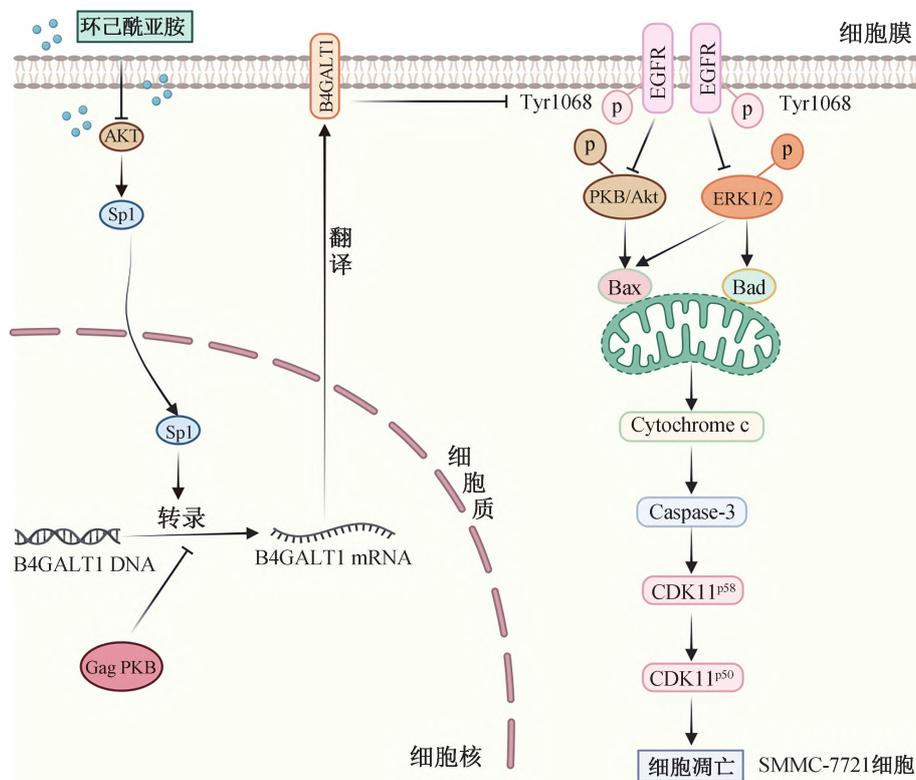


图 3 B4GALT1 在环己酰亚胺诱导 SMMC7721 细胞凋亡中的作用机制

5 结束语

异常糖基化在恶性肿瘤的发生和发展中起关键作用。作为N-糖基化的关键酶,目前关于B4GALT1基因异常表达与各种恶性肿瘤临床病理意义的研究,主要基于mRNA水平的基因芯片和转录组测序,还需在蛋白质水平上进行验证和深入研究。B4GALT1基因在恶性肿瘤组织中异常表达与其转录组水平的调控相关,且不同恶性肿瘤中的调控因子存在差异,是否还存在其他调控因子仍需进一步研究。B4GALT1在恶性肿瘤中的异常表达与其促进细胞增殖和转移的生物学功能密切相关,但其调控的下游信号通路仍不清楚。未来,为了更深入地理解B4GALT1在恶性肿瘤中的作用机制,需整合多组学数据,预测B4GALT1相关信号通路蛋白的相互作用网络以及核心蛋白的子网络。这不仅有助于更全面地理解B4GALT1与其他分子的相互作用,还能揭示其在糖基化分子机制中的关键调控作用。在阐明B4GALT1的结构、功能以及参与恶性肿瘤发生和发展的分子基础上,靶向B4GALT1可能是一种有前途的恶性肿瘤治疗新方法。

参考文献

- [1] ZHOU H M, ZHANG Z H, LIU C Q, et al. B4GALT1 gene knockdown inhibits the hedgehog pathway and reverses multidrug resistance in the human leukemia K562/adriamycin-resistant cell line [J]. *IUBMB Life*, 2012, 64 (11): 889–900.
- [2] LILKOVA E, PETKOV P, ILIEVA N, et al. Molecular modeling of the effects of glycosylation on the structure and dynamics of human interferon-gamma [J]. *J Mol Model*, 2019, 25(5): 127.
- [3] ZHANG X L, QU H R. The role of glycosylation in infectious diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1325: 219–237.
- [4] ZHAO Y W, VANDERKOOI S, KAN F W K. The role of oviduct-specific glycoprotein(OVGP1) in modulating biological functions of gametes and embryos [J]. *Histochem Cell Biol*, 2022, 157(3): 371–388.
- [5] POLENGHI M, TAVERNA E. Intracellular traffic and polarity in brain development [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1172016.
- [6] CHEN P D, LIAO Y Y, CHENG Y C, et al. Decreased B4GALT1 promotes hepatocellular carcinoma cell invasiveness by regulating the laminin-integrin pathway [J]. *Oncogenesis*, 2023, 12(1): 49.
- [7] VILLEGAS-COMONFORT S, SERNA-MARQUEZ N, GALINDO-HERNANDEZ O, et al. Arachidonic acid induces an increase of β -1,4-galactosyltransferase I expression in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3330–3341.
- [8] VITIS C D, D'ASCANIO M, SACCONI A, et al. B4GALT1 as a new biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15040.
- [9] 庞星辰. B4GALT1在骨髓基质细胞中介导髓系恶性克隆细胞耐药的机制研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [10] XU D W, ZHU X H, HE M Q, et al. β 4GalT1 promotes inflammation in human osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes by enhancing autocrine TNF- α activity [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4530–4540.
- [11] CHENG H X, WANG S K, GAO D M, et al. Nucleotide sugar transporter SLC35A2 is involved in promoting hepatocellular carcinoma metastasis by regulating cellular glycosylation [J]. *Cell Oncol*, 2023, 46(2): 283–297.
- [12] REN Z H, HUANG X Y, LV Q, et al. High expression of B4GALT1 is associated with poor prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 882004.
- [13] XIE H Y, ZHU Y, ZHANG J Y, et al. B4GALT1 expression predicts prognosis and adjuvant chemotherapy benefits in muscle-invasive bladder cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 590.
- [14] CHEN L L, XIE Y P, FAN J H, et al. HCG induces β 1,4-GalT I expression and promotes embryo implantation [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4673–4683.
- [15] TAKADA K, SUZUKAWA M, IGARASHI S, et al. Serum IgA augments adhesiveness of cultured lung microvascular endothelial cells and suppresses angiogenesis [J]. *Cell Immunol*, 2023, 393/394: 104769.
- [16] LI J J, YUE S, GAO Z Y, et al. Novel approach to enriching glycosylated RNAs: specific capture of GlycoRNAs via solid-phase chemistry [J]. *Anal Chem*, 2023, 95(32): 11969–11977.
- [17] CHEN Y T, SU L P, HUANG C, et al. Galactosyltransferase B4GALT1 confers chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinomas by upregulating N-linked glycosy-

- lation of CDK11^{p110}[J]. *Cancer Lett*,2021,500:228-243.
- [18] WANG B, WU S Q, FANG Y, et al. The AKR1C3/AR-V7 complex maintains CRPC tumour growth by repressing B4GALT1 expression[J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(20):12032-12043.
- [19] WANG P, LI X L, XIE Y. B4GalT1 regulates apoptosis and autophagy of glioblastoma in vitro and in vivo[J]. *Technol Cancer Res Treat*,2020,19:1533033820980104.
- [20] CUI Y N, LI J, ZHANG P P, et al. B4GALT1 promotes immune escape by regulating the expression of PD-L1 at multiple levels in lung adenocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2023,42(1):146.
- [21] XIE H Y, ZHU Y, AN H M, et al. Increased B4GALT1 expression associates with adverse outcome in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncotarget*,2016,7(22):32723-32730.
- [22] WEI Y Y, LIU D, ZHOU F B, et al. Identification of beta-1,4-galactosyltransferase I as a target gene of HBx-induced cell cycle progression of hepatoma cell[J]. *J Hepatol*,2008,49(6):1029-1037.
- [23] ZHOU H, MA H, WEI W, et al. B4GALT family mediates the multidrug resistance of human leukemia cells by regulating the hedgehog pathway and the expression of p-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1[J]. *Cell Death Dis*,2013,4(6):e654.
- [24] PICARDO F, ROMANELLI A, MUINELO-ROMAY L, et al. Diagnostic and prognostic value of B4GALT1 hypermethylation and its clinical significance as a novel circulating cell-free DNA biomarker in colorectal cancer[J]. *Cancers*,2019,11(10):1598.
- [25] ZHU X Y, JIANG J H, SHEN H L, et al. Elevated β 1,4-galactosyltransferase I in highly metastatic human lung cancer cells[J]. *J Biol Chem*,2005,280(13):12503-12516.
- [26] ZHANG J R, ZHANG G, ZHANG W J, et al. Loss of RBMS1 promotes anti-tumor immunity through enabling PD-L1 checkpoint blockade in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Differ*,2022,29(11):2247-2261.
- [27] LIU Y X, WANG L, LIU W J, et al. MiR-124-3p/B4GALT1 axis plays an important role in SOCS3-regulated growth and chemo-sensitivity of CML[J]. *J Hematol Oncol*,2016,9(1):69.
- [28] KINOUCI S, SATO M, FURUKAWA H, et al. Suppression of malignant potentials of A549 human lung cancer cell line by downregulation of the β 4-galactosyltransferase 1 gene expression[J]. *Biol Pharm Bull*,2020,43(4):747-751.
- [29] 翟肇锟,陈旭.结直肠癌干细胞耐药性相关信号通路研究进展[J].*华夏医学*,2023,36(4):153-158.
- [30] VITIS C D, CORLEONE G, SALVATI V, et al. B4GALT1 is a new candidate to maintain the stemness of lung cancer stem cells[J]. *J Clin Med*,2019,8(11):1928.
- [31] WU J, XIAO L, ZHOU H X, et al. ZFX modulates the growth of human leukemic cells via B4GALT1[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*,2018,50(5):522.
- [32] LI Z J, WANG H Z, ZONG H L, et al. Downregulation of beta1,4-galactosyltransferase 1 inhibits CDK11(p58)-mediated apoptosis induced by cycloheximide[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2005,327(2):628-636.
- [33] LI Z J, ZONG H L, KONG X F, et al. Cell surface beta 1,4-galactosyltransferase 1 promotes apoptosis by inhibiting epidermal growth factor receptor pathway[J]. *Mol Cell Biochem*,2006,291(1/2):69-76.
- [34] SHEN J L, JIANG J H, WEI Y Y, et al. Two specific inhibitors of the phosphatidylinositol 3-kinase LY294002 and wortmannin up-regulate beta1,4-galactosyltransferase I and thus sensitize SMMC-7721 human hepatocarcinoma cells to cycloheximide-induced apoptosis[J]. *Mol Cell Biochem*,2007,304(1/2):361-367.
- [35] ZHU X Y, CHEN S, YIN X L, et al. Constitutively active PKB/Akt inhibited apoptosis and down-regulated beta1,4-galactosyltransferase 1 in hepatocarcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2003,309(2):279-285.

[收稿日期:2024-03-05]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]