

embolism using point of care D-dimer tests in outpatients; a diagnostic meta-analysis[J]. BMJ 2009, 339: b2990.

[3] Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis; a systematic review and a meta-analysis of the literature[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4): 582-589.

[4] Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism; a meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(7): 448-460.

[5] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276-2315.

[6] Becattini C, Lignani A, Masotti L, et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(1): 48-57.

[7] Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(7): 481-490, W494.

[8] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy[J]. N Engl J Med, 2006, 355(17): 1780-1789.

[9] Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients[J]. Blood, 2010, 116(24): 5377-5382.

[10] Shimony A, Filion KB, Mottillo S, et al. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8): 1227-1234.

[11] Marill KA. Serum D-dimer is a sensitive test for the detection of acute aortic dissection; a pooled meta-analysis[J]. J Emerg Med, 2008, 34(4): 367-376.

[12] Sodeck G, Domanovits H, Schillinger M, et al. D-dimer in ruling out acute aortic dissection; a systematic review and prospective cohort study[J]. Eur Heart J, 2007, 28(24): 3067-3075.

[13] Sutherland A, Escano J, Coon TP. D-dimer as the sole screening test for acute aortic dissection; a review of the literature[J]. Ann Emerg Med, 2008, 52(4): 339-343.

[14] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. Br J Haematol, 2009, 145(1): 24-33.

[15] Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(5): 1327-1330.

(收稿日期: 2013-05-15)

• 综 述 •

岩藻糖基转移酶 FUT4 和 LeY 糖抗原在肿瘤患者血清中的相关性研究进展

赵晓薇¹, 李树敏¹, 何述祥¹综述, 燕 秋²审校

(1. 赤峰学院附属医院检验科, 内蒙古赤峰 024000; 2. 大连医科大学生物化学教研室, 辽宁大连 116044)

关键词: 岩藻糖基转移酶; 肿瘤; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 20. 038 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2013)20-2720-02

肿瘤的发病率呈逐年上升趋势, 肿瘤转移已是威胁肿瘤患者的生命健康, 导致其死亡主要原因, 因此在临床上研究肿瘤的早期标志物是近年来的热点问题。糖的研究已经有很长的历史, 近几年研究表明在一些细胞表面的糖复合物糖蛋白、糖脂和蛋白聚糖可以介导细胞间的识别、黏附及信号转导, 人体内许多生物学作用与糖复合物有关如生长、发育、免疫反应、肿瘤的发生发展^[1]。许多研究成果表明, 糖类是生物体内除蛋白质和核酸以外的又一类重要的生物分子和重要的信息分子。本文综述将对岩藻糖基转移酶、LeY 糖抗原和肿瘤患者的血清关系作相关介绍。

1 岩藻糖基转移酶

岩藻糖基转移酶是己糖基转移酶, 催化核苷二磷酸岩藻糖将岩藻糖基转移至受体分子, 受体分子一般常为另一种糖、糖蛋白或糖脂分子。例如: 糖蛋白 6-β-L-岩藻糖基转移酶、半乳糖苷 2-β-L-岩藻糖基转移酶、3-半乳糖基-N-乙酰氨基葡萄糖苷 4-β-L-岩藻糖基转移酶^[2]。岩藻糖基转移酶 FUT4 是 α-1, 3 岩藻糖基转移酶关键合成酶, 是合成细胞表面唾液酸化的 Lewis Y 的特异性合成酶基因。同时实验还证明, 在人类的 70%~90% 上皮癌中 Lewis Y 是高表达的^[3]。岩藻糖是位于糖链末

端的六碳糖, 他的作用是将 L-岩藻糖基上的活性体 GDP-岩藻糖转移整合到糖复合物上。在岩藻糖基转移酶的基因家族 (FUTs) 中编码着一组名为酶蛋白的物质^[4]。机体组织中含有很多种岩藻糖基转移酶, 截止到目前, 人类基因组现已发现了岩藻糖基转移酶共 13 种, 根据岩藻糖基转移酶催化生成的类型不同, 具体可分几大类类: 第 1 类生成催化 α-1, 3, 1, 4-糖苷键岩藻糖基转移酶, 有 FUT3、FUT4、FUT5、FUT6、FUT7、FUT9 6 种; 第 2 类是生成催化 α-1, 2 糖苷键岩藻糖基转移酶, 有 FUT1、FUT2 两种; 再有一种催化生成 α-1, 6 糖苷键的糖基转移酶。一般而言, 岩藻糖基化容易发生在糖链的末端, 是糖链末端岩藻糖基给予糖复合物相关生物学活性^[5]。岩藻糖基转移酶 α-1, 3 是四个结构域组成的包括 (跨膜区、胞质区、催化结构域、茎部结构域), 呈现 II 型膜蛋白拓扑学样结构岩藻糖基转移酶是位于细胞质中的高尔基体膜上, FUT4 型酶基因是位于 11q21, FUT4 型酶基因是由一个单独外显子编码的, 编码着约 400 个氨基酸的蛋白质^[6]。而且氨基酸的数目不同结构也不同, FUT4 主要是催化 LewisY 寡糖抗原的关键酶, 有报道称, 在大多数鳞状上皮细胞癌、胃癌、卵巢癌中, 这些肿瘤患者的血清 α-1, 3 岩藻糖基转移酶的活性很明显, 治疗后在测血清

中的 α -1,3 岩藻糖基转移酶有显著的下降。这一点得到证明在肿瘤患者的血清中 α -1,3 岩藻糖基转移酶活力与肿瘤病灶的大小和肿瘤转移有着密切关系^[7]。在岩藻糖基转移酶家族中岩藻糖基转移酶 FUT1 催化着Ⅱ型抗原形成了 H Ⅱ型抗原(H Type Ⅱ),他们属于 A、B、H 血型抗原家族,在唾液腺和上皮组织中,H 型抗原被唾液酸化。

2 LeY 寡糖抗原

LeY 是细胞表面的岩藻糖寡糖,LeY 抗原是一个双岩藻糖基化的寡糖链结构[Fuc1→2Galβ1→4(Fuc1→3) GlcNAcβ1→R]^[8]。糖链非还原末端的二糖-半乳糖- N- 乙酰氨基葡萄糖(Gal- NGlcNAc),在其外侧的半乳糖上连接有 α 1→2 岩藻糖(Fuc) 及 α 1→3 岩藻糖(Fuc) 而形成。lewis Y 寡糖在肿瘤的细胞中表达很常见,因而 LeY 寡糖抗原可以作为一个肿瘤抗癌的靶点来研究。那么 Lewis Y 寡糖抗原在肿瘤中出现的生物学意义是糖基转移酶化学修饰造成糖链性质的改变;有可能遮掩肿瘤糖抗原,造成肿瘤免疫原性降低,减弱巨噬细胞能力而且损伤了肿瘤细胞的作用,使肿瘤细胞发生免疫发应造成 LeY 的糖脂或糖蛋白脱落 在血液 中^[9]。研究者用免疫组化技术,用抗 Lewis Y 和 Lewis X 相应抗原结构的单克隆抗体,发现在卵巢癌、乳腺癌组织中有 Lewis X 和 Lewis Y 的高表达, Lewis Y 的表达还与恶性肿瘤的发展进程也是有相关性,在恶性的肠绒毛膜腺癌中表达明显高于在良性的肠道管状腺瘤中的表达^[10]。人的血型主要有 A、B、O 式血型主要分 4 种: A 型、B 型、O 型、AB 型,这是 1900 年兰德斯坦纳发现的。经过半个世纪的免疫学家研究 1960 年瓦特终于确定了 ABO(H) 抗原的决定基的糖链结构发现 H 抗原有一型和二型之分。主链二糖是半乳糖—以贝特-(1-3)或者(1-4)键与 N-乙酰葡萄糖胺连接而成,前者有称之为 N-乙酰新乳糖胺,后者叫 N-乙酰乳糖胺。路易斯血型 Lewis 也由 4 种型别(LeX、LeA、LeY、LeB),见表 1。其中 LeA、LeX 是 H 形主链二糖的 N-乙酰葡萄糖胺上连接 α 1→4-岩藻糖成 Lewis A,在连接 α 1→3 岩藻糖形成 Lewis X。后两种为在 H 型三糖的 N-乙酰葡萄糖胺上连接 α 1→4-岩藻糖成为 Lewis B,连接 α 1→3-岩藻糖形成 Lewis Y^[11],连接糖的位置不同就成了完全不同的血型。用单克隆抗体来确认糖脂和糖蛋白的糖链结构是有必要的。岩藻糖在生命科学中具有重要的作用,在糖化学的研究中也经常使用。在微生物领域中糖也占有重要角色扮演,在胃炎中约有半数以上的人群中有革兰阴性幽门螺杆菌,但幽门螺杆菌主要在胃黏膜层但也能表达 Lewis Y 糖链的胃上皮细胞相互作用。大约 80% 的人群中有 Lewis Y 血型抗原,那么幽门螺杆菌有选择性的与 Lewis Y 糖链黏附,而不识别其他型路易斯抗原。那么也有研究者证明 Lewis Y 寡糖与炎症也有着密切的关系。

表 1 Lewis 寡糖抗原家族成员化学结构式

Lewis 血型 抗原种类	化学结构式
Lewis A	Galβ1→3(Fuca1→4) GlcNAc
Lewis B	Fuca1 →2Galβ1→3(Fuca1→4) GlcNAc
sLewis A	NeuNAcα2→3 Galβ1→3(Fuca1→4) GlcNAc
Lewis X	Galβ1→4(Fuca1→3) GlcNAc
Lewis Y	Fuca1 →2Galβ1→4(Fuca1→3) GlcNAc
sLewis X	NeuNAcα2→3Galβ1→4(Fuca1→3) GlcNAc

3 展 望

岩藻糖基转移酶化是细胞膜的重要组成成分,也是糖的重要组成部分,具有多种多样的生物学功能。掌握岩藻糖基转移酶的生物学功能,对疾病的治疗有很重要的意义。那么迄今为止也已发现了与抗菌药物生物合成相关的糖基转移酶,但有待于深入的研究。随着对岩藻糖基转移酶研究的深入,有可能发现在疾病发生、发展机制有了新的帮助。为肿瘤的治疗提供新的潜在的靶点,并将成为运用糖生物学对肿瘤的诊断和治疗提供新的研究思路和治疗手段。

参考文献

[1] Srivastava G,Kaur KJ,Hinds Gaul O,et al. Enzymatic transfer of a preassembled trisaccharide antigen to cell surfaces using a fucosyl-transferase [J]. J Biol Chem,1992,267(31):22356-223561.

[2] Dettke M,Loibner H. Different types of FC gamma-receptors are involved in anti-Lewis Y antibody induced effector functions in vitro [J]. Br J Cancer,2000,82(2):441-445.

[3] Lin WM,Karsten U,Goletz S,et al. Co-expression of CD173 (H2) and CD174 (Lewis Y) with CD44 suggests that fucosylated his to-blood group antigens are markers of breast cancer-initiating cells [J]. Virchows Arch,2010,12(4):403-409.

[4] Nystrom K,Grahn A,Lindh M,et al. Virus-induced transcriptional activation of host FUT genes associated with neo-expression of-Ley in cytomegalovirus-infected and sialyl-Lex in varicella-zoster virus-infected diploid human cells[J]. Glycobiology,2007,17 (4): 355-366.

[5] Madjd Z,Parsons T,Watson NF,et al. High expression of Lewis y/b antigens is associated with decreased survival in lymph node negative breast carcinomas [J]. Breast Cancer Res,2005,7(5): R780-787.

[6] Koh YW, Lee HJ, Ahn JH, et al. Expression of Lewis X is associated with poor prognosis in triple-negative breast cancer [J]. Am J Clin Pathol,2013,139(6):746-753.

[7] Yan L, Lin B, Gao L, , et al. Lewis (y) Antigen Overexpression Increases the Expression of MMP-2 and MMP-9 and Invasion of Human Ovarian Cancer Cells [J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(11): 4441-4452.

[8] Azuma Y,Ito M, Taniguchi A, , et al. Expression of cell surface Lewis X and Y antigens and FUT4 mRNA is increased in Jurkat cells undergoing apoptosis [J]. Biochim Biophys Acta,2004,1672 (3):157-163.

[9] Westwood JA,Murray WK, Trivett M, , et al. The Lewis-Y carbohydrate antigen is expressed by many human tumors and can serve as a target for genetically redirected T cells despite the presence of soluble antigen in serum [J]. J Immunother, 2009, 32(3): 292-301.

[10] Cazet A,Julien S,Bobowski M, , et al. Tumour-associated carbohydrate antigens in breast cancer [J]. Breast Cancer Res,2010,12 (3):204.

[11] Bekiroglu S,Kenne L,Sandstr? m C. NMR study on the hydroxy protons of the Lewis X and Lewis Y oligosaccharides [J]. Carbo-hydr Res,2004,339(14):2465-2468.

(收稿日期:2013-03-22)