



核心岩藻糖基化在肝脏疾病中的 双重作用及诊疗价值*

雷紫涵^{1,2)} 徐慧敏^{1,2)} 赵德志¹⁾ 郭永红^{3)**} 杜昊骐^{1,2)**}

(¹⁾ 西北大学医学院, 西安 710069; (²⁾ 西北大学生命科学与医学部功能糖组学实验室, 西安 710069;

(³⁾ 上海健康医学院附属浦东公利医院感染性疾病科, 上海 200135)

摘要 核心岩藻糖基化由岩藻糖基转移酶8 (fucosyltransferase 8, FUT8) 催化, 属关键蛋白质翻译后修饰。本文系统论述FUT8介导的核心岩藻糖基化在肝脏生理与病理全病程中的双重角色及诊疗意义。生理层面, 核心岩藻糖基化可维系肝脏稳态。其通过修饰生长因子受体调控肝再生, 指导肝源性糖蛋白极性分泌, 并参与胆固醇代谢及免疫稳态维持。然而在病理状态下, 该修饰会驱动肝脏疾病演进。FUT8异常高表达受Wnt/ β -联蛋白、病毒蛋白及非编码RNA等多层级网络调控, 致核心岩藻糖基化水平失衡。此失衡不仅通过激活表皮生长因子/肝细胞生长因子受体 (EGF/HGFR) 等致癌信号通路促使肝细胞恶性转化, 且构建程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1 (PD-1/PD-L1)、自然杀伤 (NK) 细胞及巨噬细胞功能障碍介导的免疫逃逸网络, 加剧肝病慢性化与恶性进展。基于此, 本文进一步探讨靶向核心岩藻糖基化的临床应用前景: 诊断方面, 基于甲胎蛋白异质体L3 (AFP-L3) 及新型糖肽标志物 (如A2MG-N1424) 的糖组学策略, 有望实现肝病全程的无创精准监测; 治疗方面, FUT8小分子抑制剂、去岩藻糖化抗体工程及核心岩藻糖基靶向递药系统, 为肝病精准干预提供新路径。本文旨在阐明FUT8作为肝病诊疗关键枢纽的分子机制, 为其临床转化提供理论依据。

关键词 核心岩藻糖基化, 岩藻糖基转移酶8, 肝脏疾病, 糖组学, 分子诊断, 靶向治疗

中图分类号 R575.02, R349.1

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0189

CSTR: 32369.14.pibb.20260189

肝细胞癌等肝脏疾病是全球性的重大健康挑战, 其发病机制复杂、早期诊断困难且晚期治疗选择有限。尽管在分子靶向与免疫治疗领域已取得进展, 但总体疗效与患者生存率仍有待突破。蛋白质的糖基化在调控蛋白质折叠、构象稳定性及细胞间识别等过程中发挥关键作用, 是真核生物中最普遍且结构最为复杂的修饰类型之一^[1]。近年来, 随着糖组学技术的快速发展, 异常糖基化表达已被证实是肿瘤、炎症、代谢性疾病等多种重大疾病的特征, 其在疾病发生发展中的作用日益受到关注。由岩藻糖基转移酶8 (fucosyltransferase 8, FUT8) 唯一催化的核心岩藻糖基化 (core fucosylation, CF), 因其在多种肝脏疾病, 尤其是肝细胞癌中显著异常表达, 并广泛修饰表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等多种关键蛋白质, 被视为连接肿瘤细胞恶性特征与免疫微环境重塑的关键分子。现有研究已初步报道了FUT8在促进肝癌增殖、侵袭及耐药等方面的

作用, 并揭示了其作为生物标志物的巨大潜力。然而, 该领域知识仍呈碎片化状态: 首先, 对于FUT8在肝脏中由正常生理、慢性炎症、纤维化向肝癌演进的全病程中的动态功能转换及其“双刃剑”特性缺乏系统梳理; 其次, 其通过精细调控糖基化修饰而影响生长因子表达、细胞黏附、代谢重编程以及多层次免疫逃逸网络的整合性机制尚未被阐明; 最后, 基于该靶点的诊断策略从单一标志物走向多组学整合, 以及治疗干预的精准化, 仍是临床转化面临的核心挑战。

本综述旨在系统整合近期研究, 阐明CF与

* 国家自然科学基金 (32401063, 32301088), 公利医院国家自然科学基金培养项目 (2024GPY-A04) 和陕西基础科学 (化学、生物学) 研究院基础科学研究计划 (23JHQ050) 资助。

** 通讯联系人。

郭永红 Tel: 13891866147, E-mail: gyh01678@glhospital.com

杜昊骐 Tel: 029-88302120, E-mail: haoqidu@nwwu.edu.cn

收稿日期: 2026-04-12, 接受日期: 2026-06-10

FUT8的分子基础与调控网络,继而深入剖析其在肝脏生理稳态维持及病理状态中的多重功能与机制,接着全面评述其在肝病无创诊断、分子分型及预后评估中的应用转化,进而展望靶向该通路的新治疗策略的潜力与设计思路,最后,理性探讨该领域面临的挑战与未来方向,以期把FUT8、CF方面的生物学发现转化为破解肝病诊疗瓶颈的创新理论与策略提供系统的知识框架和前瞻性视角。

1 核心岩藻糖基化与FUT8的分子基础

1.1 核心岩藻糖基化的定义与生物学独特性

岩藻糖基化是指L-岩藻糖(L-fucose, Fuc)通过 α 1,2-、 α 1,3-、 α 1,4-或 α 1,6-糖苷键连接至糖链特定位置的修饰形式。依据连接位点的不同,岩藻糖基化可分为末端岩藻糖基化与CF:前者指Fuc连接于聚糖非还原末端,后者则特指Fuc以 α 1,6-糖苷键连接至N-聚糖五糖核心中最内层的N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)残基。人类基因组编码13种岩藻糖基转移酶^[2]在结构与功能上存在明确分工,其中仅FUT8具备催化CF的能力^[3-6](表1)。

由于FUT8是催化CF的唯一酶,这使其成为一种高度独特、不可替代的糖基化过程。相应地,

Table 1 Substrate specificity and catalytic linkages of the human fucosyltransferase family

表1 人源岩藻糖基转移酶家族的糖基化底物分类与催化特性

名称	N-/O-glycan 类型	连键方式	参考文献
FUT1	N-/O-glycan	α 1,2	[7]
FUT2	N-/O-glycan	α 1,2	[8]
FUT3	N-/O-glycan	α 1,3/4	[9]
FUT4	N-/O-glycan	α 1,3	[10]
FUT5	N-/O-glycan	α 1,3/4	[11]
FUT6	N-glycan	α 1,3/4	[12]
FUT7	N-glycan	α 1,3	[13]
FUT8	N-glycan	α 1,6	[14-15]
FUT9	N-/O-glycan	α 1,3	[16]
FUT10	O-glycan	Ser/Thr-O	[17]
FUT11	O-glycan	Ser/Thr-O	[17]
POFUT1	O-glycan	Ser/Thr-O	[15]
POFUT2	O-glycan	Ser/Thr-O	[15]

FUT: 岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase); POFUT: 蛋白质O-岩藻糖基转移酶(protein O-fucosyltransferase)。

Fut8^{-/-}小鼠因EGFR、血小板源性生长因子受体及转化生长因子 β 1受体(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等关键信号分子的功能障碍,表现出围产期高死亡率、严重生长迟滞及肺气肿样肺部病变^[3, 5, 18],这充分印证了FUT8介导的CF在哺乳动物发育与器官稳态维持中的不可或缺性。

1.2 GDP-Fuc代谢通路及其在肿瘤中的异常激活

核心岩藻糖的供体分子鸟苷二磷酸-岩藻糖(guanosine diphosphate fucose, GDP-Fuc)可通过两条代谢路径合成:一是从头合成途径,由GDP-甘露糖-4,6-脱水酶(GDP-mannose 4,6-dehydratase, GMDS)和GDP-L-岩藻糖合成酶(GDP-L-fucose synthase, GFUS)催化;二是补救合成途径,依赖游离岩藻糖经岩藻糖激酶和岩藻糖-1-磷酸鸟苷酰转移酶逐步磷酸化与活化。Norton等^[19]基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库分析发现,在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,*GMDS*与*TSTA3*常伴随基因拷贝数扩增,其mRNA和蛋白质表达水平显著升高,并与血清GDP-Fuc浓度及整体核心岩藻糖化水平呈正相关,提示肿瘤细胞通过增强GDP-Fuc合成能力,为异常糖基化表型提供代谢支撑。

1.3 FUT8的结构特征与催化机制

FUT8属于B型糖基转移酶(GT-B fold glycosyltransferase, GT-B)家族,其三维结构包含N端跨膜螺旋、中间茎区及C端催化结构域^[4,5]。晶体结构分析表明,其催化口袋可同时识别GDP-Fuc的鸟嘌呤环与N-聚糖核心GlcNAc,形成“双底物夹心”构象。FUT8对底物的识别具有高度专一性,如Asp302和Glu189对酶活性至关重要,D302A或E189A突变可完全消除其转移酶活性。此外,Tomida等^[4]发现,寡糖基转移酶(EC 2.4.1.119)复合物中的核糖蛋白1/寡糖基转移酶复合体亚基(ribophorin I/dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase subunit, RPN1/DDOST)亚基可与FUT8的茎区相互作用,协助其定位于高尔基体顺面膜囊(cis-Golgi network, CGN),并影响其对不同长度N-聚糖底物的选择偏好。

1.4 FUT8表达的多层级调控网络

FUT8的转录与表达受到多层次、精细复杂的网络化调控,不仅涉及经典的信号通路,还涵盖了多种非编码RNA,进而在多种生物学过程和病理

状态中发挥核心作用。

1.4.1 信号通路转录因子

在信号通路层面, Wnt/ β -联蛋白 (β -catenin) 通路可显著激活 *FUT8* 转录: Lee 等^[20] 通过染色质免疫沉淀测序 (chromatin immunoprecipitation-sequencing, ChIP-seq) 鉴定出 *FUT8* 启动子区域存在两个功能性 T 细胞因子/淋巴样增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合位点, β 联蛋白激活后招募 B 细胞淋巴瘤 9 (B-cell lymphoma 9, BCL9) 共激活复合物, 使 *FUT8* 转录水平上调 3~5 倍。与此同时, 抑癌因子 p53 也能直接调控 *FUT8* 表达。Okagawa 等^[21] 报道, 野生型 p53 可结合 *FUT8* 启动子 220 bp 区域, 而组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂通过增强 p53 的乙酰化修饰, 进一步强化其对 *FUT8* 的转录激活作用, 从而提升 Fuc 修饰脂质体在甲胎蛋白异质体 L3 (α -fetoprotein-L3, AFP-L3) 阳性 HCC 细胞中的摄取效率。此外, 核受体法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 及其协同抑制因子小异二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP) 构成肝脏代谢调控轴, 间接影响 *Fut8* 转录。Mathur 等^[22] 发现, 肝脏特异性 *Fxr-Shp* 双敲除小鼠中 *Fut8* mRNA 显著上调, CF 水平增加约 2 倍, 并伴随 Golgi 体结构紊乱及白蛋白、胆固醇分泌异常, 提示代谢性核受体信号通路参与 *FUT8* 表达调控。除此之外, Pan 等^[23] 研究表明, 包括丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、水疱性口炎病毒等多种病毒可通过其包膜蛋白激活宿主细胞 EGFR-蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路, 进而调控 Snail 同源盒转录因子 1 (Snail homolog 1, SNAIL1) 表达, 最终诱导 *FUT8* 转录上调及核心岩藻糖化水平升高。这说明病毒感染可作为一类特殊的信号, 直接参与 *FUT8* 的表观遗传调控。

1.4.2 非编码 RNA

在非编码 RNA 层面, 一种长链非编码 RNA——HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, *HOTAIR*) 被证实可促进 *FUT8* 表达。Guo 等^[24] 发现, *HOTAIR* 可招募组蛋白乙酰转移酶 p300-信号转导与转录激活因子 3 (histone acetyltransferase p300-signal transducer and activator of transcription 3, p300-STAT3) 转录复合物, 同步激活 *FUT8* 与黏蛋白 1 (Mucin 1, *MUC1*) 转录,

进而形成 “*HOTAIR*-Janus 激酶 1/信号转导及转录激活因子 3 (Janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3, JAK1/STAT3) -*FUT8*-热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90)/*MUC1*-STAT3” 正反馈环路, 促进 HCC 恶性进展。此外, lncRNA 淋巴增强子结合因子 1 反义 RNA1 (lymphoid enhancer-binding factor 1 antisense RNA 1, LEF1-AS1) 能通过招募混合系白血病蛋白 1 (mixed-lineage leukemia 1, MLL1) 复合物至靶基因启动子区, 诱导组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸三甲基化修饰 (trimethylated lysine 4 on histone H3, H3K4me3), 从而协同增强 *FUT8* 的转录^[25]。

相反, 多个微 RNA 可负向调控 *FUT8*。研究表明, *miR-122*、*miR-34a*、*miR-26a* 及 *miR-146a* 能靶向 *FUT8* 的 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 区域, 降低其 mRNA 稳定性, 从而抑制 HCC 细胞的核心岩藻糖化水平、上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 表型及体内转移能力^[26-27]。此外, 值得注意的是, Chen 等^[28] 在肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 中发现, *miR-122-5p* 可靶向抑制 *FUT8* 表达, 进而削弱肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA) 细胞的增殖与迁移能力, 并证实 *FUT8* 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /AKT 通路促进肿瘤进展。提示 *miR-122*-*FUT8* 轴在肝胆肿瘤中具有较广泛的调控作用。

另外, 近期研究发现, 由 *FUT8* 基因位点产生的环状 RNA *circFUT8* 在造血干细胞向成熟巨核细胞分化过程中表达上调, 并通过结合胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2, IGF2BP2) 蛋白, 以 m6A 依赖性方式稳定细胞骨架调节蛋白纽带蛋白 1 (Tensin 1, TNS1) 的 mRNA, 进而促进肌动蛋白聚合、细胞铺展及前血小板形成, 最终调控血小板的生成。这不仅揭示了 *FUT8* 基因座在转录生成 mRNA 之外, 其环状 RNA 产物亦具有独立且关键的生物学功能, 也为理解非编码 RNA 在巨核细胞分化与血小板生成中的精细调控网络提供了新视角^[29]。

为系统阐述 *FUT8* 调控网络及其在疾病中的具体意义, 本文将其主要机制汇总见表 2。

Table 2 Multilevel regulatory network of FUT8 expression and its significance in liver diseases

表2 FUT8表达的多层级调控网络及其在肝脏疾病中的意义

调控层级	调控分子/机制	作用方式	对FUT8的影响	生物学/病理学意义	参考文献
转录激活	Wnt/ β -catenin通路	结合FUT8启动子TCF/LEF位点	上调FUT8转录 (3~5倍)	促进肿瘤相关表型	[20]
转录激活	p53 (野生型)	结合FUT8启动子220 bp区域	上调FUT8转录	HDAC抑制剂增强乙酰化, 提升岩藻糖化脂质体摄取	[21]
转录激活	HOTAIR (lncRNA)	招募p300-STAT3复合物	同步激活FUT8与MUC1	形成促癌正反馈环路	[24]
表观调控	lncRNA LEF1-AS1	招募MLL1复合物	诱导H3K4me3, 增强转录	协同增强FUT8表达	[25]
转录后抑制	miR-122-5p	靶向FUT8 3'UTR	抑制FUT8表达	在肝内胆管癌中抑制PI3K/AKT通路	[28]
环状RNA功能	circFUT8	结合IGF2BP2, 稳定TNS1 mRNA	独立于FUT8 mRNA的调控	促进巨核细胞分化与血小板生成	[29]

FUT8: 岩藻糖基转移酶8 (fucosyltransferase 8); HDAC: 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase); HOTAIR: HOX转录反义RNA (HOX transcript antisense RNA); lncRNA: 长链非编码RNA (long non-coding RNA); p300-STAT3: 3组蛋白乙酰转移酶p300-信号转导与转录激活因子 (histone acetyltransferase p300-signal transducer and activator of transcription 3); MUC1: 黏蛋白1 (Mucin 1); LEF1-AS1: 淋巴增强子结合因子1反义RNA1 (lymphoid enhancer-binding factor 1 antisense RNA 1); MLL1: 混合系白血病蛋白1 (mixed-lineage leukemia 1); H3K4me3: 组蛋白H3第4位赖氨酸三甲基化 (trimethylated lysine 4 on histone H3); 3'UTR: 3'非翻译区 (3' untranslated region); PI3K/AKT: 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B); IGF2BP2: 胰岛素样生长因子2mRNA结合蛋白2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2); TNS1: 纽带蛋白1 (Tensin 1); mRNA: 信使核糖核酸 (messenger RNA)。

2 核心岩藻糖在肝脏生理中的功能

FUT8的生理必要性在 *Fut8*^{-/-} 小鼠模型中得到充分验证: 该小鼠出生后即出现严重生长迟滞与肺气肿样病变, 3 d内死亡率高达70%以上^[18], 这从整体动物水平印证了CF对维持机体稳态的极端重要性。具体到肝脏, 其生理功能主要体现在以下几个方面。

2.1 肝再生与生长因子受体信号

在肝脏生理稳态维持及损伤后的再生过程中, 生长因子受体信号的精确时空调控至关重要。FUT8介导的CF并非简单的附属修饰, 而是生长因子发挥正常生物学功能的分子开关。Wang等^[30]利用部分肝切除模型观察到, FUT8活性在肝再生早期明显升高, *Fut8*缺失小鼠在肝部分切除后肝再生显著延迟, 主要原因是EGFR与肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR) 的磷酸化受损, 肝细胞对表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 与肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 刺激的增殖反应减弱。给予Fuc便可通过补救途径增加GDP-Fuc合成, 部分挽救肝再生延迟。该研究提示核心岩藻糖是调控生长因子受体信号、维持肝再生能力的必要修饰。相关机制见图1a。

2.2 与肝源性糖蛋白在胆汁中的富集有关

除参与生长因子受体修饰外, FUT8在肝脏中还参与特定糖蛋白的分布特征密切相关。Kubota等^[31]观察到, 在人胆汁中, 多种肝细胞合成的糖蛋白 (如 α 1-抗胰蛋白酶、结合珠蛋白和 α 1-酸性糖蛋白) 所携带N-聚糖具有较高水平的岩藻糖基化, 显著高于其在血清中的修饰程度。为探究FUT8的作用, 研究者利用 *Fut8*^{-/-} 小鼠模型发现: 这些糖蛋白在胆汁中的丰度明显降低, 而在肝组织内出现蓄积; 免疫组化进一步显示其在肝细胞内的定位发生改变, 由靠近胆小管区域转为胞质弥漫分布^[32]。上述结果提示, FUT8介导的CF可能参与调控肝源性糖蛋白向胆管侧的转运或排泄过程。在生理状态下, 该修饰或有助于维持某些糖蛋白在胆道系统中的正常排泄; 而在肝细胞结构或功能异常时 (如HCC), 这一过程可能发生紊乱, 导致本应主要出现在胆汁中的岩藻糖基化蛋白转而进入血液循环。相关机制见图1b。

2.3 脂质代谢与胆固醇稳态

Kamada等^[33]在永生化的肝细胞中发现, 缺失 *Fut8* 导致核心岩藻糖缺乏, 从而诱导前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 表达, 进而促进低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 降解, 使低密度脂蛋白摄取下降、细胞内胆固醇水平降

低。*Fut8* 缺失使胞核内肝细胞核因子 1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α , HNF1 α) 大量积累, 驱动 *PCSK9* 转录上调。因此, 长期系统性抑制 FUT8 可能通过 PCSK9-LDLR 轴影响肝胆固醇代谢。相关机制见图 1c。

2.4 衰老与胰岛素样生长因子1 (IGF-1) 信号

Vanhooren 等^[32] 报道, 小鼠衰老过程中血清 N-糖链谱发生明显变化, 其中岩藻糖基化双天线 N-糖 (core fucosylated biantennary, NA2F) 结构随年龄增加而升高, 在 *Klotho* 缺陷和热量限制等模型中, *Fut8* 表达与肝脏岩藻糖基化水平与寿命和胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 信号敏感性相关。该研究提示, FUT8 介导的核心岩藻糖可能通过调控 IGF-1 通路参与肝脏及全身衰老相关表型。综上所述,

CF 在肝脏中扮演着一个多功能整合器的角色。它通过精细调控生长因子受体的活性, 直接影响肝细胞的增殖与再生能力; 通过修饰肝源性糖蛋白, 指导其向胆小管侧的极性分泌, 维持胆汁组成的稳态; 通过调节 PCSK9-LDLR 轴, 参与肝脏胆固醇代谢的平衡; 并与 IGF-1 等信号通路相互作用, 共同影响肝脏的衰老进程。这些功能都凸显了 FUT8 介导的 CF 是维系肝脏生理稳态的一个核心环节, 其功能失调与多种肝脏疾病的发生发展密切相关, 一旦失衡, 则可能参与多种肝脏疾病的病理进程。相关机制见图 1d。

综上, FUT8 介导的 CF 通过调控上述多条关键通路, 在肝脏生理稳态维持中发挥着不可替代的核心作用。

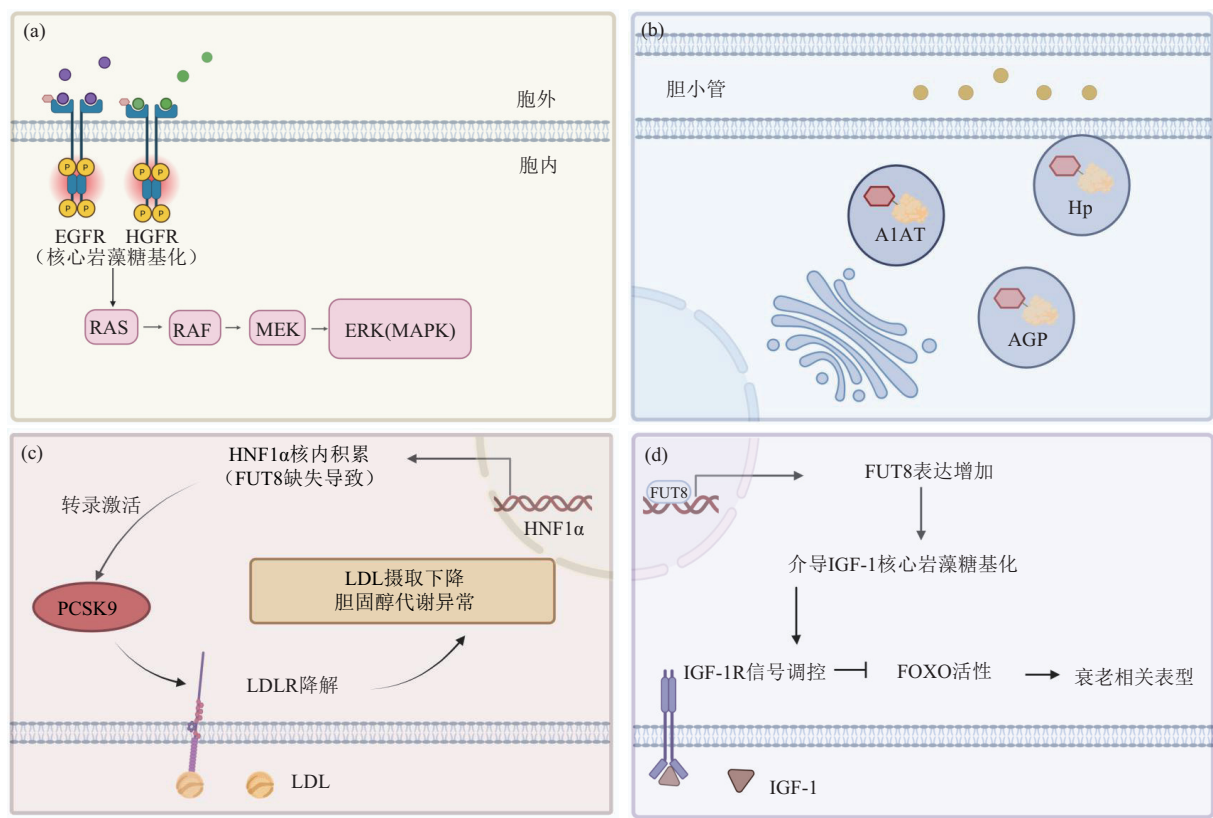


Fig. 1 Physiological functions of core fucosylation catalyzed by FUT8 in liver

图1 FUT8介导的核心岩藻糖基化在肝脏生理中的功能

(a) 核心岩藻糖基化修饰EGFR/HGFR, 激活下游MAPK信号通路, 促进肝再生; (b) 介导Hp、A1AT、AGP等肝源性糖蛋白向胆小管的极性分泌; (c) 通过调控HNF1 α PCSK9 LDLR轴影响胆固醇代谢, FUT8缺失导致LDL摄取减少和细胞内胆固醇下降; (d) 调控IGF-1R信号通路, 参与衰老相关表型。EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); HGFR: 肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor); A1AT: α 1-抗胰蛋白酶 (α 1-antitrypsin); Hp: 结合珠蛋白 (haptoglobin); AGP: α 1-酸性糖蛋白 (α 1-acid glycoprotein); HNF1 α : 肝细胞核因子1 α (hepatocyte nuclear factor 1 α); LDLR: 低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor); LDL: 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein); IGF-1: 胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor 1); IGF-1R: 胰岛素样生长因子1受体 (insulin-like growth factor 1 receptor); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); FUT8: 岩藻糖基转移酶8 (fucosyltransferase 8); FOXO: 叉头框蛋白O (forkhead box class O protein); PCSK9: 前蛋白转化酶枯草溶菌素9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)。

3 核心岩藻糖在肝脏疾病中的作用

CF通过多层次的网络化调控机制驱动肝脏肿瘤恶性进展。该机制不仅通过修饰生长因子受体与黏附分子重塑致癌信号通路,还通过调控免疫检查点分子的糖基化诱导免疫逃逸,进而协同增强肿瘤细胞的增殖、侵袭及免疫耐受能力,在HCC的发生发展中发挥核心驱动作用。

3.1 核心岩藻糖基化驱动肝纤维化与酒精性肝病的机制

Kuang等^[34]报道,在肝纤维化小鼠及人类样本中,*FUT8* mRNA与核心岩藻糖水平普遍升高,并与纤维化程度呈正相关。*TGF-β1*在体外可上调肝星状细胞中的*FUT8*表达及核心岩藻糖水平,但*FUT8*的上调反过来抑制*TGF-β1*诱导的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的跨分化和迁移,减弱促纤维化信号通路活性。因此,*FUT8*在肝纤维化中扮演着双重角色:其转录水平是纤维化进展的标志,而其生物学功能则是限制过度活化的纤维化反应,从而发挥保护性作用。这种表达上调伴随功能抑制的模式,正是一个典型的负反馈调节回路。

Wang等^[35]发现,在酒精性肝纤维化的体内及体外模型中,褐藻寡糖能显著改善肝功能、脂质沉积与炎症反应,同时抑制HSC活化及胶原沉积。多组学与功能实验表明,褐藻寡糖可结合JAK1,抑制JAK/STAT3信号,从而下调*FUT8*表达及*TGF-β1*型受体:激活素受体样激酶5(activin receptor-like kinase 5, ALK5)的CF,阻断*TGF-β*/Smad通路。该研究利用天然产物通过调控核心岩藻糖来改善酒精性肝纤维化,具有一定的创新性。

3.2 核心岩藻糖基化驱动肝脏肿瘤的机制

CF是肝癌发生发展的关键驱动因素。*FUT8*作为该修饰的唯一催化酶,通过改变生长因子受体及免疫检查点等蛋白质的糖链结构,调控其稳定性、配体结合力及信号转导,进而促进肿瘤增殖、侵袭并介导免疫逃逸。本节将从表达特征、信号活化、病毒协同、免疫逃逸及调控网络5个方面,阐述*FUT8*在肝癌中的具体机制。

3.2.1 *FUT8*在HCC中表达升高及临床意义

曹曦等^[36]、Cheng等^[27]通过组织学与糖组学研究均发现,HCC组织中的*FUT8*表达及CF的N-聚糖丰度均显著升高,并与肿瘤大小、侵袭性及不良预后有显著相关性。*FUT8*在肿瘤组织中的表达普遍高于癌旁组织,与血清N-聚糖如核心岩

藻糖基化-平分型三天线N-糖(core fucosylated bisecting triantennary, NA3Fb)的丰度变化趋势一致^[36]。Norton等^[19]指出,*FUT8*及GDP-Fuc合成相关基因的扩增是解释HCC患者血液循环中核心岩藻糖升高的重要机制之一。

3.2.2 *FUT8*促进肿瘤细胞增殖、侵袭与信号活化

在动物模型层面,Wang等^[37]报道,在二乙基亚硝胺/苯巴比妥(diethylnitrosamine/phenobarbital, DEN/PB)诱导的肝癌小鼠中,*Fut8*^{+/+}和*Fut8*^{-/-}小鼠肝脏内*FUT8*表达显著上调,并发展出多发、高血供结节,相比之下,*Fut8*^{-/-}小鼠肝癌的发生几乎被完全抑制。这一结论在人源异种移植模型中得到了进一步验证:研究人员将*FUT8*基因敲除的人肝癌细胞HepG2皮下注射至非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency, NOD/SCID)小鼠体内,结果显示,这些细胞完全丧失了在内体的成瘤能力,同时,缺失*FUT8*的细胞对EGF和HGF的应答信号也显著减弱。这表明,*FUT8*介导的EGFR/HGFR的CF是维持肝脏生理稳态及促进肝再生的关键机制,但在肝癌发生进程中,该信号通路被异常调控。该研究证实,*FUT8*的异常高表达导致生长因子受体信号通路持续性激活,促使细胞增殖信号失控,最终驱动细胞的恶性转化。

进一步地,细胞模型研究揭示了*FUT8*促癌的具体机制。Cheng等^[27]、Guo等^[24]发现,在多种HCC细胞系中,*FUT8*过表达能促进增殖、迁移和侵袭,相反,RNA干扰或敲除*FUT8*可降低核心岩藻糖水平,抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性、减弱EMT相关表型,显著削弱转移潜能。近期研究进一步揭示,在HGF诱导的EMT过程中,*FUT8*选择性增强叶酸受体1(folate receptor 1, FOLR1)N-糖链的核心岩藻糖化,值得注意的是,这一修饰在不改变总蛋白质水平的条件下,显著提升叶酸内吞能力并促进侵袭,而*FUT8*的缺失可逆转EMT标志并阻断FOLR1功能活化^[38]。

从更微观/具体的信号通路视角来看,*FUT8*的作用是多方面的。大量报道^[3, 5, 20, 24, 27, 37, 39-42]指出,核心岩藻糖通过调控EGFR、*TGF-β*受体、E-钙黏蛋白、β-联蛋白、MUC1等关键糖蛋白,影响多条与肝癌相关的通路,包括EGF/HGF-MAPK、*TGF-β*/Smad、Wnt/β-catenin及JAK/STAT3等。例如,Guo等^[24]证实,HOTAIR-JAK1/STAT3-*FUT8*-

Hsp90/MUC1-STAT3 反馈环路在 HCC 进展中形成自激活回路。上述发现共同表明, FUT8 通过调控 CF, 深度整合于复杂的肿瘤信号网络中, 从而驱动 HCC 的恶性进展。

3.2.3 HBV/HCV 诱导 FUT8 上调的特异性路径

慢性病毒感染是 HCC 发生的主要驱动因素, 而乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 与 HCV 均能特异性上调宿主 $\alpha 1, 6$ -岩藻糖基转移酶的表达, 从而在促进肿瘤细胞恶性表型的同时, 系统性削弱抗病毒与抗肿瘤免疫监视能力, 使 FUT8 成为病毒相关 HCC 中一个兼具病理驱动与免疫调控的核心靶点。

研究表明, HCV 感染可显著上调 FUT8 的表达, 进而激活 PI3K-AKT-核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 信号通路诱导 FUT8 表达, 不仅促进肝细胞异常增殖, 还通过上调药物外排泵 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 与多药耐药相关蛋白 1 (multidrug resistance-associated protein 1, MRP1) 介导化疗耐药^[43]。更为关键的是, HCV 所诱导的 EGFR 的 CF 可招募 E3 泛素连接酶三联基序蛋白 40 (tripartite motif containing 40, TRIM40), 促进视黄酸诱导基因 I (retinoic-acid-inducible gene I, RIG-I) 的 K48 位泛素化降解, 进而被蛋白酶体降解。RIG-I 的缺失显著抑制了 I 型干扰素 (type I interferon, IFN-I) 的产生及下游信号通路, 从而帮助病毒有效逃逸宿主的先天免疫应答^[23]。在 HBV 相关 HCC 中, FUT8 与 N-乙酰葡萄糖胺转移酶 V (N-acetylglucosaminyltransferase V, GnT-V) 常共表达上调: FUT8 催化 N-聚糖核心 GlcNAc 的 $\alpha 1, 6$ -岩藻糖基化, 而 GnT-V 则介导 $\beta 1, 6$ -GlcNAc 分支延伸, 二者共同促进复杂型三天线聚糖 (如 NA3Fb) 的合成与积累^[36]。

3.2.4 FUT8 介导的多层级免疫逃逸网络

除影响抗病毒免疫外, FUT8 在肿瘤免疫逃逸中亦发挥作用。在适应性免疫层面, 成簇规律间隔短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 筛选已证实 FUT8 及其上游 GDP-岩藻糖合成通路正向调控程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的表达, 此外, 化疗药物如多柔比星 (doxorubicin, DOX) 所诱导的 PD-L1 上调亦依赖于核心岩藻糖修饰, 而 FUT8 抑制剂如 2-脱氧-2-氟-L-岩藻糖 (2-deoxy-2-fluoro-L-fucose, 2FF) 可有效逆转该过程, 恢复 T 细胞功能^[44]。在先天免疫

方面, 自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞特异性缺失 Fut8 导致白介素-2 受体 (interleukin-2 receptor, IL-2R) β 链 (CD122) 发生去核心岩藻糖化, 进而引起内吞加速、膜表面稳定性下降, 使得 IL-15 诱导的磷酸化信号转导与转录激活因子 5 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5, pSTAT5) 信号显著减弱, 最终引起外周 NK 细胞数量减少、成熟障碍, 并丧失对主要组织相容性复合体 I 类分子 (major histocompatibility complex class I, MHC-I) 缺陷肿瘤的清除能力^[45]。最新研究进一步揭示, FUT8 可介导吞噬检查点 CD47 在 N133 位 N-聚糖上的 CF, 抑制 SMAD 特异性 E3 泛素连接酶 1 (SMAD ubiquitination regulatory factor 1, SMURF1) 介导的 K48 泛素化, 从而增强 CD47 蛋白稳定性, 临床 HCC 样本中 FUT8 与 CD47 蛋白表达呈显著正相关 ($R=0.62$, $P<0.001$), 二者共同高表达预示不良预后, 而靶向 FUT8 可协同抗 CD47 抗体或嵌合抗原受体巨噬细胞 (chimeric antigen receptor macrophage, CAR-M) 显著增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬效应^[46]。

综上, FUT8 在免疫调节中发挥着复杂的双重作用——在生理稳态下, FUT8 介导的 CF 是维持 NK 细胞稳态及保障免疫监视功能的必要条件; 而在病理微环境中, 肿瘤细胞通过上调 FUT8 表达, 异常修饰程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)、CD47 等免疫检查点分子, 从而诱导免疫逃逸。这种由生理性免疫维持向病理性免疫抑制的功能转化, 揭示了 FUT8 在肝脏疾病进程中的双重调控机制。这一发现不仅深刻印证了糖基化在免疫识别、信号转导与效应执行中的枢纽地位^[47], 也为开发“FUT8 抑制联合免疫治疗”的策略奠定了生物学基础。

3.2.5 FUT8 表达的多层级调控网络

FUT8 的表达受转录、表观遗传及转录后机制精细调控。生理条件下, Wnt/ β -catenin 通路通过 TCF/LEF 结合位点激活 FUT8 转录^[20], 野生型 p53 可直接结合启动子区域促进其表达, 且 HDAC 抑制剂通过增强 p53 乙酰化来进一步放大该效应^[21]。但在病理条件下, 长链非编码 RNA HOTAIR 招募 p300-STAT3 复合物, 同步激活 FUT8 与 MUC1, 形成促瘤正反馈环^[24]。其中, 一些非编码 RNA 如 miR-122、miR-34a、miR-26a 及 miR-146a 等可靶向 FUT8 的 3'UTR, 抑制该基因的表达, 从而进一步

削弱HCC细胞的EMT与转移能力^[27, 48]。类似地,在肝内胆管癌中*miR-122-5p*亦靶向*FUT8*,提示该调控轴在肝胆肿瘤中具有广谱作用^[28]。*FUT8*的表达水平从生理基线跃升至病理阈值,并受到上游致癌信号的持续激活与代谢通路的协同支撑,是其功能从生理维持转向病理驱动的核心机制。基于此,靶向*FUT8*的治疗策略需区分两种应用场景:部分

抑制以恢复糖基化稳态,或完全阻断以抑制肿瘤生长。

聚焦于CF驱动肝脏肿瘤的总机制,*FUT8*居于一个复杂网络的中心地位,将肿瘤细胞的自主恶性化与微环境的免疫抑制状态紧密耦合(图2)。针对*FUT8*或其催化的核心FC进行干预不仅可能直接抑制肿瘤生长,更有望通过解除多重免疫抑制

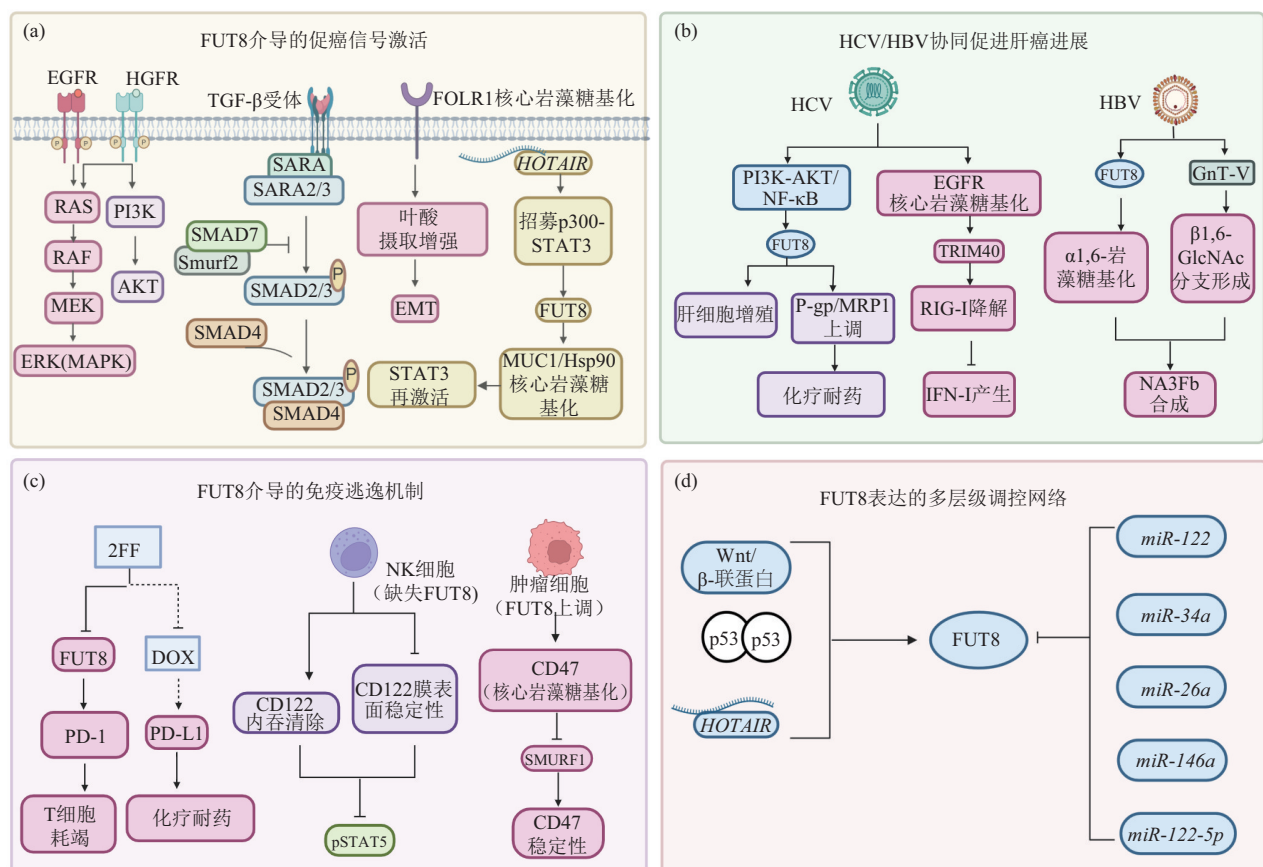


Fig. 2 FUT8-mediated drivers in hepatocellular carcinoma

图2 FUT8在肝脏肿瘤中的驱动机制

(a) *FUT8*通过核心岩藻糖基化修饰EGFR、HGFR、TGF- β 受体及FOLR1,激活PI3K-AKT、MAPK、TGF- β /Smad通路,促进肝癌细胞增殖、侵袭及EMT;HOTAIR-p300-STAT3正反馈环路进一步上调*FUT8*。(b) HCV/HBV感染上调*FUT8*:HCV经PI3K-AKT-NF- κ B诱导P-gp/MRP1化疗耐药,并促进RIG-I降解以抑制IFN-I产生;HBV协同GnT-V合成复杂N-聚糖(NA3Fb)。(c) 免疫逃逸方面:*FUT8*抑制剂2FF逆转PD-1/PD-L1介导的T细胞耗竭;*FUT8*缺失导致NK细胞CD122内存清除及成熟障碍;*FUT8*稳定CD47抑制巨噬细胞吞噬。(d) *FUT8*受Wnt/ β -联蛋白、p53、HOTAIR转录激活,并被*miR-122*、*miR-34a*、*miR-26a*、*miR-146a*、*miR-122-5p*转录后抑制。EGFR:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor);RAS:大鼠肉瘤病毒癌基因同源蛋白(rat sarcoma viral oncogene homolog);RAF:快速加速纤维肉瘤癌基因(rapidly accelerated fibrosarcoma);ERK:细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase);MAPK:丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase);HGFR:肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor);PI3K:磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase);AKT:蛋白激酶B(protein kinase B);TGF- β :转化生长因子 β (transforming growth factor β);FOLR1:叶酸受体1(folate receptor 1);EMT:上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition);HOTAIR:HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA);Hsp90:热休克蛋白90(heat shock protein 90);HCV:丙型肝炎病毒(hepatitis C virus);TRIM40:E3泛素连接酶(tripartite motif containing 40);IFN-I:I型干扰素(type I interferon);HBV:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus);GnT-V:N-乙酰葡萄糖胺转移酶V(N-acetylglucosaminyltransferase V);NA3Fb:核心岩藻糖基化-平分型三天线N-糖(core fucosylated bisecting triantennary);2FF:2-脱氧-2-氟-L-岩藻糖(2-deoxy-2-fluoro-L-fucose);DOX:多柔比星(doxorubicin);STAT:信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription);pSTAT:磷酸化信号转导与转录激活因子(phosphorylated signal transducer and activator of transcription);PD-1:程序性死亡受体1(programmed death-1);PD-L1:程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1);SARA:SMAD锚定受体蛋白(SMAD anchor for receptor activation);SMURF:SMAD特异性E3泛素连接酶(SMAD ubiquitination regulatory factor);*FUT8*:岩藻糖基转移酶8(fucosyltransferase 8);MUC1:黏蛋白1(Mucin 1);RIG-I:促进视黄酸诱导基因I(retinoic-acid-inducible gene I);GlcNAc:N-乙酰葡萄糖胺(N-acetyl-D-glucosamine);NF- κ B:核因子 κ B(nuclear factor- κ B);P-gp:P-糖蛋白(P-glycoprotein);MRP1:多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1)。

来增强化疗或免疫检查点抑制剂的疗效。因此, 深入解析 FUT8 调控网络, 并开发靶向该枢纽的联合治疗策略, 已成为未来肝癌治疗领域极具前景的新方向。

4 核心岩藻糖在肝脏疾病诊断中的应用

4.1 核心岩藻糖基化作为肝病全程演进的血清生物标志物

CF 不仅参与肝癌发生发展, 更贯穿慢性肝病向肝硬化及 HCC 演进的全过程, 展现出作为连续性血清生物标志物的潜力。

在肝纤维化阶段, 张香玲等^[49]在 275 例慢性肝病患者中发现, 血清 CF 低分子量 Kringle-Fc 融合蛋白 (low molecular weight kringle-Fc fusion protein, LMWK-Fc) 水平随纤维化分期 (S0-S4) 及肝硬度值升高而显著上升 ($P<0.001$)。LMWK-Fc 作为生物标志物诊断 $\geq$ S1 纤维化的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) 达 0.80, 阳性预测值高达 96.10%, 其作为肝纤维化的独立相关因素 ($OR=1.816$, $P=0.011$) 的同时, 显著优于两种临床常用的肝纤维化评估指标肝纤维化指数 4 (fibrosis-4 index, FIB-4) ($AUC=0.60$) 和天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI) ($AUC=0.68$)。进入 HCC 阶段, AFP-L3 作为经 FUT8 介导的 CF 修饰的 AFP 亚型, 成为经典血清标志物。值得注意的是, AFP-L3 在 HCC 患者血清中的特异性升高, 可能与肝细胞对岩藻糖化糖蛋白

的胆道排泄途径异常有关^[31]。焦扬等^[50]证实, 在 AFP 阳性患者中, AFP-L3 阳性率与肿瘤低分化、高 γ -谷氨酰转移酶及胆红素水平显著相关。更为重要的是, 在鉴别良性肝病与 HCC 时, AFP-L3 的特异性优于总 AFP。组织学上, FUT8 表达与 AFP-L3 阳性率及侵袭性呈正相关, 构成连接分子机制与临床表型的“FUT8-AFP-L3 轴”。近年来, 高通量糖蛋白组学研究进一步拓展了核心岩藻糖标志物的广度与深度。曹曦等^[36]在 HBV-HCC 患者中发现, 肿瘤组织 FUT8 表达与血清中一种平分型 CF 的 N-聚糖 NA3Fb 的丰度高度一致; Ramachandran 等^[51]则在包含非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及 HCC 的队列中鉴定出 40 个共上调糖肽 (源自 $\alpha 2$ -巨球蛋白 ($\alpha 2$ -macroglobulin, A2MG)、结合珠蛋白 (haptoglobin, HPT)、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 ($\alpha 1$ -antitrypsin, A1AT) 等), 富集于含核心岩藻糖与多唾液酸的复杂糖型 (如 Hex₅HexNAc₄Fuc₁Sia₁、Hex₆HexNAc₅Fuc₁Sia₂)。其中, A2MG-N1424 糖肽在独立验证队列中区分 HCC 与良性占位的效能显著优于 AFP, 尤其在早期 HCC 中表现突出。Tan 等^[52]进一步证实, 在 NASH 相关肝细胞癌中筛选出蛋白多糖 (lumican) 来源的 CF 修饰肽, 与 AFP 联用检测可将其鉴别早期 HCC 与肝硬化的 AUC 从 0.689 显著提升至 0.839。

综上, CF 水平在肝病进展过程中呈现动态、阶段特异性变化: 从纤维化期的 LMWK-Fc 升高, 到 HCC 阶段的 AFP-L3、A2MG-N1424 及 lumican 糖肽富集, 反映出肝脏糖基化稳态的逐步失衡 (表 3)。这一特征使得基于核心岩藻糖的血清

Table 3 Regulatory mechanisms and clinical significance of core fucosylation-related serum biomarkers at different stages of liver diseases

表3 核心岩藻糖基化相关血清标志物在不同阶段肝脏疾病中的调节机制与临床意义

疾病阶段	标志物	调节机制	临床意义	参考文献
肝纤维化/肝硬化	LMWK-Fc (核心岩藻糖化低分子质量激肽原)	FUT8在肝星状细胞中上调 (负反馈), 但纤维化进程中CF水平升高; LMWK-Fc随纤维化分期升高	诊断 $\geq$ S1纤维化AUC=0.80, 优于FIB-4/APRI; 独立相关因素	[49]
早期HCC	AFP-L3 (甲胎蛋白异质体)	FUT8催化AFP核心岩藻糖化; 与FUT8表达正相关; 可能因胆汁排泄异常导致血清升高	特异性优于总AFP, 与肿瘤低分化、高GGT/胆红素相关	[31, 50]
	A2MG-N1424糖肽	核心岩藻糖化修饰; 在HBV-HCC和NASH-HCC中上调	早期HCC诊断效能优于AFP (尤其AFP阴性者)	[51]
	Lumican CF糖肽 (蛋白多糖)	在NASH-HCC中特异性富集	与AFP联用将早期HCC诊断AUC从0.689提升至0.839	[52]
晚期HCC	NA3Fb (三天线核心岩藻糖化N-聚糖)	FUT8与GnT-V共表达, 促进复杂型聚糖合成; 与肿瘤组织FUT8水平一致	反映肿瘤负荷及侵袭性, 与不良预后相关	[36]

续表3

疾病阶段	标志物	调节机制	临床意义	参考文献
	多种 CF 糖蛋白 (如 HPT、A1AT等)	整体核心岩藻糖化水平升高, 源于FUT8及GDP-Fuc合成酶基因扩增	提示糖基化稳态失衡, 可作为预后分层指标	[51]
LMWK-Fc: 低分子量Kringle-Fc融合蛋白 (low molecular weight kringle-Fc fusion protein); CF: 核心岩藻糖化 (core fucosylation); FIB-4: 肝纤维化指数4 (fibrosis-4 index); APRI: 天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index); AUC: 受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve); ROC: 受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve); HCC: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma); AFP-L3: 甲胎蛋白异质体L3 (alpha-fetoprotein-L3); AFP: 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein); FUT8: 岩藻糖基转移酶8 (fucosyltransferase 8); GGT: γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyl transferase); A2MG: α 2-巨球蛋白 (α 2-macroglobulin); NASH: 非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis); NA3Fb: 核心岩藻糖基化-平分型三天线N-糖 (core fucosylated bisecting triantennary N-glycan); GnT-V: N-乙酰葡萄糖胺转移酶V (N-acetylglucosaminyltransferase V); HPT: 结合珠蛋白 (haptoglobin); A1AT: α 1-抗胰蛋白酶 (α 1-antitrypsin); GDP-Fuc: 鸟苷二磷酸岩藻糖 (guanosine diphosphate-fucose); HBV: 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus)。				

标志物组合有望实现对病毒性及非病毒性肝病从纤维化、肝硬化到HCC的全程无创监测^[53]。

4.2 FUT8及其调控网络作为HCC分子分型与预后评估的新靶标

除了可以作为催化酶外, FUT8本身及其上游调控因子亦具备分子标志物价值。Norton等^[19]指出, 在HCC中, *FUT8*以及参与GDP-岩藻糖合成与转运的关键基因 (如 *GMDS*、*TSTA3*) 普遍上调, 其中 *GMDS* 与 *TSTA3* 常伴随基因拷贝数扩增。整合TCGA等多组学数据库分析显示, *FUT8* 及其上下游基因的表达水平、拷贝数变异及启动子甲基化状态可有效分层患者预后风险, 为个体化治疗策略提供分子依据。

4.3 核心岩藻糖化检测的新一代酶学与化学工具

传统凝集素, 如扁豆凝集素 (*Lens culinaris* agglutinin, LCA)、橙黄网孢盘菌凝集素 (*Aleuria aurantia* lectin AAL) 因无法区分 α 1, 6-核心岩藻糖与其他末端岩藻糖 (如 α 1,2/3/4-连接), 在特异性上存在明显局限。为实现对核心岩藻糖化的精准识别, 近年已发展出一系列基于酶催化特异性与化学选择性反应的新检测工具。

其中, 酶学策略因其底物专一性备受关注。一方面, 基于转移酶的标记技术展现了强大的应用潜力。Zhu等^[54]开发了一种化学酶法标记技术: 利用线虫来源的半乳糖基转移酶1 (galactosyltransferase 1, GALT-1) 可特异性识别免疫球蛋白G Fc段 (immunoglobulin G fragment crystallizable region, IgG-Fc) 等糖蛋白上的 α 1,6-核心岩藻糖, 并将含叠氮基团的UDP-Gal-6-N₃转移至其上; 随后通过点击化学偶联荧光或生物素探针, 可在30 min内实现活细胞表面CF的高效标记。该信号在 *Fut8*^{-/-} 细胞或经肽N-糖苷酶F

(peptide-N-glycosidase F, PNGaseF) 处理的样本中完全消失, 证实其绝对依赖核心岩藻糖结构。应用该方法, 研究者已鉴定出413种潜在CF蛋白, 并在肝癌患者血清中检测到核心岩藻糖化IgG, 其诊断效能AUC达0.827, 显示出良好的临床转化潜力。另一方面, 基于水解酶的荧光探针技术则为高通量筛选提供了新工具。Ishii等^[55]开发了一种含 α 1,6-核心岩藻糖的双标记六糖探针 (MM3FD)。该探针基于荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET) 猝灭机制, 内切糖苷酶, 如N-糖内切酶M W251N突变体 (endoglycosidase M W251N mutant, Endo-M W251N) 或N-糖内切酶F3 (endoglycosidase F3, Endo-F3) 水解探针底物后, 荧光团与猝灭剂分离, 荧光信号随之恢复。该方法利用底物的高特异性, 通过荧光强度直接反映这些酶的活性, 适用于高通量筛选及酶动力学分析。

在化学策略方面, 利用 α 1,6-核心岩藻糖特有的顺式二醇结构, 发展出选择性氧化富集方法。Ramachandran等^[51]采用低浓度高碘酸钠对细胞表面糖蛋白进行可控氧化, 特异性地将核心岩藻糖上的邻二醇转化为醛基, 再通过肟键偶联生物素探针, 实现CF糖蛋白的高效捕获。该策略在 *FUT8*^{-/-} 细胞中信号显著减弱, 验证了其对FUT8依赖性的高度敏感性。更重要的是, 结合液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 分析与Glyco-Decipher等糖肽解析软件, 该方法可在复杂样本中实现位点特异性鉴定, 已在HCC细胞中成功定位EGFR、FOLR1、PD-L1等关键免疫与信号分子的核心岩藻糖化修饰位点。相较于传统凝集素富集, 此类化学方法不仅避免了交叉反应, 还兼容完整糖肽分析,

尤其适用于低丰度受体的深度分析。除此以外, 基于质谱的分析技术也在不断迭代。Tan 等^[52]建立了整合同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)标记、凝集素 LCA 富集与 Endo F3 酶切的液相色谱-高能碰撞解离-平行反应监测-串联质谱(liquid chromatography high collision-dissociation parallel reaction monitoring tandem mass spectrometry, LCHCD-PRM-MS/MS)分析方法, 在 NASH 肝硬化患者血清中系统鉴定了 624 条核心 CF 肽段, 并验证出 LUM 蛋白 N160 位点的 CF 肽段联合 AFP 可将早期肝细胞癌的诊断 AUC 提升至 0.839。Vadivalagan 等^[56]最新的研究表明, 结合电子转移/高能碰撞解离(electron transfer/higher-energy

collision dissociation, EThcD)和阶梯梯度能量-高能碰撞解离(steppered collision energy higher-energy collision dissociation, sceHCD)碎裂模式的质谱分析, 能够实现对体液中完整 N-糖肽的高深度覆盖和定量分析。这种技术为解析 CF 在复杂临床样本中的精细结构提供了强有力的方法学支持。表 4 总结了当前核心岩藻糖化检测中几类主要分析策略在灵敏度、特异性及临床适用性方面的性能对比。可以看出, 早期的酶学策略在通量或操作便捷性上仍面临挑战, 相比之下, 基于质谱的定量分析方法展现出了更高的灵敏度与强大的位点特异性鉴定能力。标志着核心岩藻糖的分析正逐步向高精度、系统化和临床实用化方向迈进^[57]。

Table 4 Analysis strategies and clinical applications of core fucosylation
表4 核心岩藻糖化分析策略与临床应用

研究方法	灵敏度	特异性	临床适用性	参考文献
化学酶法	酶促标记核心岩藻糖化肽段, 捕获 511 个 PSMs, 修饰率 76.2%; 低丰度 AFP、EGFR 可检测	对核心 α 1,6 岩藻糖选择性高, 不标记外臂 α 1,3 或无岩藻糖结构	具备用于临床生物标志物检测的潜力	[54]
双标记六糖探针法	可量化检测 Endo-MW251N 和 Endo-F3 活性, 荧光强度变化显著	可区分 ENGase 底物特异性: Endo-M/Endo-F3 识别核心岩藻糖, Endo-S 不切割	可用于药物筛选	[55]
氧化法(化学氧化+ Endo M/F3)	氧化/切割策略生成带标签的核心岩藻糖化肽段, 经 HILIC 富集可捕获低丰度 CF 糖肽; HeLa 样本中鉴定 74 个 CF 糖肽, 对应 21 个蛋白靶点	通过氧化条件与酶切特性, 实现核心岩藻糖选择性富集	具备用于药物靶点筛选和生物标志物研究的潜力	[51]
核心岩藻糖化肽定量分析(LC-HCD-PRM-MS/MS)	低丰度核心岩藻糖化 CF 糖肽可被检测; PRM 精准监测特定母离子	CF 糖肽可区分 HCC 与 NASH-肝硬化; CF 糖肽和 AFP 联合增强区分能力	可用于核心岩藻糖基化生物标志物验证; 早期 HCC 临床标志物筛选	[52]
结合珠蛋白 N241 位点糖肽定量分析(NanoLC-PRM-MS/MS)	可检测低丰度四天线糖型; PRM 精准定量 40 个母离子; 位点特异性糖肽在每个血清样本中可量化	N241 位点特异性糖肽可区分 HCC 与肝硬化; 富集四天线糖型提高标志物选择性	可用于结合珠蛋白位点特异性糖肽生物标志物验证; 肝病潜在药物靶点筛选	[56]

PSMs: 谱图匹配肽段 (peptide spectrum matches); AFP: 甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); Endo-M W251N: W251N 突变型内切糖苷酶 M (endoglycosidase M W251N mutant); Endo-F3: 内切糖苷酶 F3 (endoglycosidase F3); ENGase: N-糖内切糖苷酶 (endo- β -N-Acetylglucosaminidase); Endo-S: 内切糖苷酶 S (endoglycosidase S); HILIC: 亲水作用色谱 (hydrophilic interaction liquid chromatography); CF: 核心岩藻糖化 (core fucosylation); HeLa: 海拉宫颈癌细胞 (Henrietta Lacks cell line); LC-HCD-PRM-MS/MS: 液相色谱-高能碰撞解离-平行反应监测串联质谱 (liquid chromatography-higher-energy collisional dissociation-parallel reaction monitoring-tandem mass spectrometry); PRM: 平行反应监测 (parallel reaction monitoring); HCC: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma); NASH: 非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis); NanoLC: 纳流液相色谱 (nano liquid chromatography)。

5 核心岩藻糖的治疗应用与策略

FUT8 的异常表达及 CF 水平不仅与肿瘤的恶性进展密切相关, 还深刻影响着肿瘤微环境及治疗应答, 这使其成为极具潜力的治疗干预靶点。基于

此, 一系列靶向调控 CF 的创新策略正被广泛探索, 主要涵盖三大方向: 开发直接靶向 FUT8 功能的小分子抑制剂、利用细胞工程技术改造抗体功能, 以及设计基于 CF 的靶向递送系统。

5.1 FUT8抑制剂

基于上述机制认知,靶向CF修饰已成为肝病干预的新策略。谢志东等^[58]报道,以2FF为代表的核心岩藻糖抑制剂,可通过代谢竞争性抑制FUT8,显著降低肿瘤细胞核心岩藻糖水平,逆转多药耐药并与DOX产生协同抗肿瘤作用,同时抑制PD-L1上调。Manabe等^[59-60]通过高通量筛选与结构优化获得解离常数为49 nmol/L的高效共价型FUT8抑制剂,其活性依赖GDP存在,并可在细胞水平有效抑制核心岩藻糖表达,调控EGFR与T细胞信号。

5.2 去核心岩藻糖化抗体与中国仓鼠卵巢细胞工程

Joubert等^[61]、Yang等^[62]指出,在治疗性抗体领域,无核心岩藻糖基化的IgG具有显著增强的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用和抗肿瘤活性,已成为多款第二代抗体药物的标准配置。通过FUT8敲除中国仓鼠卵巢细胞(Chinese hamster ovary cell, CHO)细胞或共表达抗FUT8胞内抗体,可稳定生产完全去岩藻糖化抗体。这一策略对于开发靶向HCC相关抗原(如磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3, GPC3)、B7同源蛋白3(B7 homolog 3, B7H3)等)的高效抗体药物具有重要意义,有望在肝癌生物治疗中发挥重要作用。然而,去岩藻糖化抗体的非临床安全性需审慎评估。Brennan等^[63]指出,此类抗体在食蟹猴中可能引起中性粒细胞减少、血小板下降及抗药抗体介导的炎症反应,部分效应恢复期可长达10个月。因此,用于肝癌治疗时需密切监测血细胞计数,并充分考虑靶点表达谱及效应细胞的种属差异,对于靶点在血小板或中性粒细胞上的分子,应补充人Fc γ 受体(Fc γ receptor, Fc γ R)转基因小鼠或全血细胞因子释放试验以评估风险。

5.3 基于FUT8的靶向递药策略

Okagawa等^[21]利用HCC细胞中FUT8及核心岩藻糖升高的特点,设计Fuc修饰脂质体,实现对AFP-L3阳性HCC细胞的特异性靶向。HDAC抑制剂通过上调p53-FUT8通路,增强Fuc-脂质体索拉非尼(liposomal sorafenib, Lip-sorafenib)在肿瘤中的摄取与杀伤作用。这一先上调FUT8,再利用其靶向性的策略,说明FUT8在不同情境下既可被抑制,也可被应用于精准递药。值得注意的是,FUT8介导的核心岩藻糖化还可增强FOLR1的岩藻糖基化修饰水平,且该修饰特异地发生于FOLR1

的Asn-201糖基化位点。近期位点特异性糖蛋白组学研究证实,CF虽不改变FOLR1表达水平,却显著提升其叶酸内吞效率,而叶酸摄取能力的增强有助于促进肝癌细胞的EMT进程^[38]。鉴于FOLR1在HCC中高表达且是临床叶酸偶联药物(如一种叶酰受体靶向长春碱的偶联物EC145和一种抗磷脂酰肌醇蛋白聚糖3抗体药物的偶联物STRO-002)的关键靶点,FUT8高表达的HCC亚群可能对叶酸受体靶向疗法更具敏感性。另外,富含丝氨酸-精氨酸蛋白X2(serine-arginine-rich splicing factor 2, SRPX2)作为叶酸受体的相互作用蛋白,可作为叶酸偶联药物靶向递药的辅助靶点,进一步提升靶向递药的特异性与效率^[64]。

5.4 核心岩藻糖特异性凝集素的治疗潜力

除靶向FUT8酶活性外,直接识别核心岩藻糖结构的生物制剂也展现出治疗前景。Kamada等^[65]利用从翘鳞伞中纯化的核心岩藻糖特异性凝集——鳞毛鳞伞凝集素(*Pholiota squarrosa* lectin, PhoSL),在高脂高胆固醇饮食(high-fat high-cholesterol diet, HFHC)诱导的脂肪性肝炎小鼠模型中观察到,PhoSL腹腔注射可显著减少肝脏炎症巨噬细胞浸润、降低血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平,并抑制纤维化相关基因表达。机制上,PhoSL通过结合活化巨噬细胞表面的核心岩藻糖,增强干扰素 γ /信号转导及转录激活因子1(interferon gamma/signal transducer and activator of transcription 1, IFN- γ /STAT1)信号通路,诱导细胞死亡,同时,PhoSL还可抑制肝星状细胞中TGF- β /Smad3信号通路,并阻止TGF- β II型受体内化降解。使用Fut8敲除巨噬细胞进一步证实,上述效应完全依赖于核心岩藻糖结构。该研究首次证明,直接靶向核心岩藻糖糖链的凝集素可同时发挥抗炎和抗纤维化作用,为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)/NASH的治疗提供了新策略。

6 风险、难点与未来展望

尽管核心岩藻糖及FUT8在肝脏疾病诊断与治疗方面展现出巨大前景,但其临床转化仍面临多重关键挑战:一是FUT8生理必要性与病理驱动性并存的“双刃剑”效应,使得系统性抑制难以兼顾疗效与安全性;二是FUT8底物谱系的极度复杂性,导致单一靶点调控难以预测全局生物学效应;三是现有检测技术难以精准区分核心与天线岩藻糖,且

缺乏多中心标准化的临床验证体系;四是联合治疗策略尚处于概念验证阶段,且缺乏基于个体化糖组学分型的精准用药指导。

6.1 双刃剑效应与组织特异性

FUT8介导的CF在肝脏中兼具生理维持与病理促进的双重功能,这两种作用并非由单一“开关”所决定,而是呈现在从生理性稳态调节向病理性恶性转化的过程中。该双重作用的本质在于FUT8从一种受控的信号调节分子,转变为被上游致癌信号异常激活并持续驱动病理进程的状态,这一转变是由表达水平上调、上游调控网络重构及下游底物共同变化导致。因此,尽管CF在肝病诊疗中展现出巨大潜力,但其生理必要性与病理驱动性的双重属性,决定了靶向策略必须兼顾疗效与安全性。Kuang等^[34]、Wang等^[30-33]指出,FUT8在肝再生、胆固醇代谢和纤维化负反馈中具有重要生理功能。长期或系统性抑制FUT8可能导致肝再生能力下降、胆固醇代谢紊乱乃至胆汁分泌异常。FUT8通过维持IL-2R β (CD122)的核心岩藻糖化,保障NK细胞对IL-15的响应能力,对外周稳态及抗肿瘤功能不可或缺^[45],此外,最新研究表明,FUT8介导的IgG核心岩藻糖化是Fc-Fc γ R复合物正常内吞与降解的前提,FUT8缺失导致血清IgG水平下降及Fc γ R信号紊乱,可能削弱体液免疫监视能力^[47]。全身性免疫抑制可能增加感染或肿瘤免疫逃逸风险。因此,未来药物设计需要尽可能实现肝脏或肿瘤的特异性。

6.2 核心岩藻糖靶标谱的复杂性

Shi等^[3, 5, 24, 27, 31, 39-41, 44]指出,FUT8作用对象涵盖EGFR、TGF- β 受体、HGF受体、PD-1/PD-L1、MUC1、Hsp90、E-钙黏蛋白、 α 1-酸性糖蛋白等多种糖蛋白,不同靶蛋白的去岩藻糖化可能产生截然相反的生物学效果,这提示FUT8全局抑制存在潜在风险,亟需发展更精准的干预手段。在免疫系统方面,FUT8对NK细胞具有不可替代的维持作用。Sudholz等^[45]发现,FUT8通过介导IL-2R β 的CF保障NK细胞稳态与抗肿瘤功能,而FUT8对T细胞PD-1的调控则呈现相反效应^[44]。Cao等^[46]进一步揭示FUT8介导的CD47的CF可抑制其泛素化降解,促进巨噬细胞免疫逃逸。在代谢方面,Kamada等^[33]证实FUT8缺失通过HNF1 α -PCSK9-LDLR轴干扰肝脏胆固醇稳态。上述发现表明,FUT8在不同细胞类型中的作用存在显著差异,其抑制策略需审慎权衡多维度效应。因此,未来需要

更多位点特异性糖蛋白组学与功能学研究,将全局抑制向特定位点调控过渡。

6.3 生物标志物的标准化与多中心验证

当前多数临床检测(如AAL凝集素)无法精准区分核心岩藻糖与天线岩藻糖。然而,系统性糖蛋白组学数据证实,末端岩藻糖修饰主要参与炎症进程,核心岩藻糖修饰才是介导FUT8功能与肿瘤信号传导的特异性关键分子^[66]。未来标志物开发应优先采用能分辨核心岩藻糖的技术(如化学酶法、氧化富集-串联质谱法),以避免将肝炎活动误判为恶性转化。另外,Tan等^[52]、曹曦等^[36]指出,虽然AFP-L3及核心岩藻糖化肽段在多个队列中显示出良好诊断性能,但仍需更大规模、多中心、不同病因(HBV、HCV、NASH等)的前瞻性研究,建立统一的检测平台、参考区间与风险评分体系,推动其进入指南与临床实践。

6.4 联合治疗策略的优化

谢志东等^[58]、Li等^[43]、Guo等^[24]、Wang等^[37]、Okagawa等^[21]及Okada等^[44]的研究共同指出,靶向CF与免疫检查点、化疗或靶向药物的联合策略仍处于概念验证阶段,亟须在免疫健全的肝癌动物模型中开展系统性评估,而基于理性药物设计开发的高选择性FUT8抑制剂(如FDW028^[14]),凭借良好的体内耐受性与明确的作用机制,有望为该联合策略提供更安全、高效的临床转化路径。Okada等^[44]发现,抑制FUT8介导的CF可显著降低PD-1在T细胞表面的稳定性与表达水平,从而增强T细胞活化及抗肿瘤免疫应答,提升免疫检查点阻断疗法的疗效。在肝癌治疗中,联合应用FUT8抑制剂与PD-1/PD-L1抗体有望缓解T细胞耗竭,协同增强肿瘤清除能力。

6.5 个体化糖组学分型与精准用药

Tan等^[52]、Norton等^[19]指出,随着N-糖组学与单细胞组学技术的发展,未来有望根据患者肿瘤与肝组织的核心岩藻糖谱、FUT8及相关基因调控网络,进行糖组学分型,指导个体化治疗策略。近年来,化学衍生化富集策略使得在微量临床样本甚至单细胞水平绘制位点特异性糖型图谱成为可能^[67]。此类技术不仅提升了低丰度功能糖蛋白(如FOLR1、PD-L1、EGFR)的检测灵敏度,更可解析FUT8在不同患者中的底物偏好差异,从而为基于“FUT8-底物轴”的肝癌分子分型和靶向干预提供高分辨率工具。然而,值得注意的是,抑制FUT8在增强T细胞应答的同时,也可能削弱NK

细胞介导的先天免疫。这提示未来需开发T细胞靶向或精准的条件性调控策略,以最大化平衡抗肿瘤疗效与免疫稳态。

参 考 文 献

- [1] Pinho S S, Reis C A. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer*, 2015, **15**(9): 540-555
- [2] Becker D J, Lowe J B. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals. *Glycobiology*, 2003, **13**(7): 41R-53R
- [3] Bastian K, Scott E, Elliott D J, *et al.* FUT8 α -(1, 6)-fucosyltransferase in cancer. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(1): 455
- [4] Tomida S, Nagae M, Kizuka Y. Distinctive domains and activity regulation of core fucosylation enzyme FUT8. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2024, **1868**(4): 130561
- [5] 田银平, 易文. 哺乳动物核心岩藻糖基化研究进展. *浙江大学学报: 农业与生命科学版*, 2021, **47**(1): 1-10
Tian Y P, Yi W. *J Zhejiang Univ Agric Life Sci*, 2021, **47**(1): 1-10
- [6] Pijnenborg J F A, Visser E A, Noga M, *et al.* Cellular fucosylation inhibitors based on fluorinated fucose-1-phosphates. *Chemistry*, 2021, **27**(12): 4022-4027
- [7] Loong J H, Wong T L, Tong M, *et al.* Glucose deprivation-induced aberrant FUT1-mediated fucosylation drives cancer stemness in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest*, 2021, **131**(11): e143377
- [8] He L, Guo Z, Wang W, *et al.* FUT2 inhibits the EMT and metastasis of colorectal cancer by increasing LRP1 fucosylation. *Cell Commun Signal*, 2023, **21**(1): 63
- [9] Miyazaki K, Ohmori K, Izawa M, *et al.* Loss of disialyl Lewis(a), the ligand for lymphocyte inhibitory receptor sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-7 (Siglec-7) associated with increased sialyl Lewis(a) expression on human colon cancers. *Cancer Res*, 2004, **64**(13): 4498-4505
- [10] Giordano G, Febbraro A, Tomaselli E, *et al.* Cancer-related CD15/ FUT4 overexpression decreases benefit to agents targeting EGFR or VEGF acting as a novel RAF-MEK-ERK kinase downstream regulator in metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, **34**: 108
- [11] Nördén R, Nyström K, Olofsson S. Activation of host antiviral RNA-sensing factors necessary for herpes simplex virus type 1-activated transcription of host cell fucosyltransferase genes *FUT3* *FUT5* and *FUT6* and subsequent expression of sLex(x) in virus-infected cells. *Glycobiology*, 2009, **19**(7): 776-788
- [12] Guo Q, Guo B, Wang Y, *et al.* Functional analysis of α 1, 3/4-fucosyltransferase VI in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **417**(1): 311-317
- [13] Li D, Sun H, Bai G, *et al.* α -1, 3-Fucosyltransferase-VII siRNA inhibits the expression of sLex and hepatocarcinoma cell proliferation. *Int J Mol Med*, 2018, **42**(5): 2700-2708
- [14] Wang M, Zhang Z, Chen M, *et al.* FDW028, a novel FUT8 inhibitor, impels lysosomal proteolysis of B7-H3 *via* chaperone-mediated autophagy pathway and exhibits potent efficacy against metastatic colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2023, **14**: 495
- [15] Schneider M, Al-Shareffi E, Haltiwanger R S. Biological functions of fucose in mammals. *Glycobiology*, 2017, **27**(7): 601-618
- [16] Auslander N, Cunningham C E, Toosi B M, *et al.* An integrated computational and experimental study uncovers FUT9 as a metabolic driver of colorectal cancer. *Mol Syst Biol*, 2017, **13**(12): 956
- [17] Hao H, Yuan Y, Ito A, *et al.* FUT10 and FUT11 are protein O-fucosyltransferases that modify protein EMI domains. *Nat Chem Biol*, 2025, **21**(4): 598-610
- [18] Taniguchi N. Knockout mice of α 1, 6 fucosyltransferase (Fut 8)// Taniguchi N, Suzuki A, Ito Y, *et al.* *Experimental Glycoscience*. Tokyo: Springer, 2008: 379-380
- [19] Norton P A, Mehta A S. Expression of genes that control core fucosylation in hepatocellular carcinoma: Systematic review. *World J Gastroenterol*, 2019, **25**(23): 2947-2960
- [20] Lee H S, Park M H, Yang S J, *et al.* Novel candidate targets of Wnt/ β -catenin signaling in hepatoma cells. *Life Sci*, 2007, **80**(7): 690-698
- [21] Okagawa Y, Takada K, Arihara Y, *et al.* Activated p53 with histone deacetylase inhibitor enhances L-fucose-mediated drug delivery through induction of fucosyltransferase 8 expression in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One*, 2016, **11**(12): e0168355
- [22] Mathur B, Shajahan A, Arif W, *et al.* Nuclear receptors FXR and SHP regulate protein N-glycan modifications in the liver. *Sci Adv*, 2021, **7**(17): eabf4865
- [23] Pan Q, Xie Y, Zhang Y, *et al.* EGFR core fucosylation, induced by hepatitis C virus, promotes TRIM40-mediated-RIG-I ubiquitination and suppresses interferon-I antiviral defenses. *Nat Commun*, 2024, **15**: 652
- [24] Guo Y, Liu B, Huang T, *et al.* HOTAIR modulates hepatocellular carcinoma progression by activating FUT8/core-fucosylated Hsp90/MUC1/STAT3 feedback loop *via* JAK1/STAT3 cascade. *Dig Liver Dis*, 2023, **55**(1): 113-122
- [25] Qi Y, Shan Y, Li S, *et al.* LncRNA LEF1-AS1/LEF1/FUT8 axis mediates colorectal cancer progression by regulating α 1, 6-fucosylation *via* Wnt/ β -catenin pathway. *Dig Dis Sci*, 2022, **67**(6): 2182-2194
- [26] Bernardi C, Soffientini U, Piacente F, *et al.* Effects of microRNAs on fucosyltransferase 8 (FUT8) expression in hepatocarcinoma cells. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e76540
- [27] Cheng L, Gao S, Song X, *et al.* Comprehensive N-glycan profiles of hepatocellular carcinoma reveal association of fucosylation with tumor progression and regulation of FUT8 by microRNAs. *Oncotarget*, 2016, **7**(38): 61199-61214
- [28] Chen F, Li Y, Ling A, *et al.* FUT8 is regulated by miR-122-5p and promotes malignancies in intrahepatic cholangiocarcinoma *via* PI3K/AKT signaling. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, **46**(1): 79-91
- [29] Wu H, Lu Y, Sun D, *et al.* circFUT8 promotes proplatelet formation by interacting with IGF₂BP₂ and stabilizing TNS1 mRNA in megakaryocytes. *Blood*, 2025, **146**(17): 2119-2132
- [30] Wang Y, Fukuda T, Isaji T, *et al.* Loss of α 1, 6-fucosyltransferase

- suppressed liver regeneration: implication of core fucose in the regulation of growth factor receptor-mediated cellular signaling. *Sci Rep*, 2015, **5**: 8264
- [31] Nakagawa T, Uozumi N, Nakano M, *et al.* Fucosylation of N-glycans regulates the secretion of hepatic glycoproteins into bile ducts. *J Biol Chem*, 2006, **281**(40): 29797-29806
- [32] Vanhooren V, Dewaele S, Kuro-O M, *et al.* Alteration in N-glycomics during mouse aging: a role for FUT8. *Aging Cell*, 2011, **10**(6): 1056-1066
- [33] Kamada Y, Yamamoto A, Fujiyoshi A, *et al.* Loss of core fucosylation reduces low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes by inducing PCSK9 production. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **527**(3): 682-688
- [34] Kuang M, Wu H, Hu L, *et al.* Up-regulation of FUT8 inhibits TGF- β 1-induced activation of hepatic stellate cells during liver fibrogenesis. *Glycoconj J*, 2021, **38**(1): 77-87
- [35] Wang G, Zhou Y, Liu Y, *et al.* Fucoidan oligosaccharides alleviated alcoholic liver fibrosis by blocking the core fucosylation of TGF- β receptors via the JAK/STAT3/FUT8 axis. *Int Immunopharmacol*, 2026, **168**: 115885
- [36] 曹曦, 孙艳玲, 陈翠英, 等. HBV 相关肝细胞癌患者血清 N-糖组图谱改变与肝组织糖基转移酶表达变化的关系. *临床肝胆病杂志*, 2021, **37**(6): 1336-1341
Cao X, Sun Y L, Chen C Y, *et al.* *J Clin Hepatol*, 2021, **37**(6): 1336-1341
- [37] Wang Y, Fukuda T, Isaji T, *et al.* Loss of α 1, 6-fucosyltransferase inhibits chemical-induced hepatocellular carcinoma and tumorigenesis by down-regulating several cell signaling pathways. *FASEB J*, 2015, **29**(8): 3217-3227
- [38] Jia L, Li J, Li P, *et al.* Site-specific glycoproteomic analysis revealing increased core-fucosylation on FOLR1 enhances folate uptake capacity of HCC cells to promote EMT. *Theranostics*, 2021, **11**(14): 6905-6921
- [39] Shi M, Nan X R, Liu B Q. The multifaceted role of FUT8 in tumorigenesis: from pathways to potential clinical applications. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(2): 1068
- [40] Ma Q, Liu Y, Fan Q, *et al.* Advances in cancer research on FUT8 molecular mechanisms and clinical applications. *Int J Surg*, 2025, **111**(9): 6290-6304
- [41] Liao C, An J, Yi S, *et al.* FUT8 and protein core fucosylation in tumours: from diagnosis to treatment. *J Cancer*, 2021, **12**(13): 4109-4120
- [42] 叶婷婷, 管晓燕, 向明丽, 等. 岩藻糖基转移酶 8 在肿瘤中的研究进展. *癌症进展*, 2023, **21**(5): 465-467, 534
Ye T T, Guan X Y, Xiang M L, *et al.* *Oncol Prog*, 2023, **21**(5): 465-467, 534
- [43] Li S, Liu X Y, Pan Q, *et al.* Hepatitis C virus-induced FUT8 causes 5-FU drug resistance in human hepatoma Huh7.5.1 cells. *Viruses*, 2019, **11**(4): 378
- [44] Okada M, Chikuma S, Kondo T, *et al.* Blockage of core fucosylation reduces cell-surface expression of PD-1 and promotes anti-tumor immune responses of T cells. *Cell Rep*, 2017, **20**(5): 1017-1028
- [45] Sudholz H, Meng X, Park H Y, *et al.* Core fucosylation of IL-2RB is required for natural killer cell homeostasis. *Cell Rep*, 2025, **44**(8): 116101
- [46] Cao Y, Chai S, Li M, *et al.* Core fucosylation represses SMURF1-dependent degradation of CD47 to promote tumor immune evasion. *Adv Sci*, 2026, **13**(11): e16863
- [47] Sun Y, Xu X, Wu T, *et al.* Core fucosylation within the Fc-Fc γ R degradation pathway promotes enhanced IgG levels via exogenous L-fucose. *J Biol Chem*, 2024, **300**(8): 107558
- [48] Zhang M, Wang Y, Yu L, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer metastasis by excretion of miR-122-5p from cells via exosomes. *iScience*, 2023, **26**(9): 107686
- [49] 张香玲, 戴中上, 肖新强, 等. 肝纤维化患者血清核心岩藻糖基化低分子量激肽原和 α -半乳糖基化抗体的表达及预测价值. *中南大学学报: 医学版*, 2024, **49**(6): 903-913
Zhang X L, Dai Z S, Xiao X Q, *et al.* *J Cent South Univ Med Sci*, 2024, **49**(6): 903-913
- [50] 焦扬, 吕晓娟, 刘冰. α -1,6 岩藻糖基转移酶与甲胎蛋白异质体在原发性肝癌诊断中的应用. *现代肿瘤医学*, 2014, **22**(8): 1897-1898
Jiao Y, Lü X X, Liu B. *J Mod Oncol*, 2014, **22**(8): 1897-1898
- [51] Ramachandran P, Xu G, Huang H H, *et al.* Serum glycoprotein markers in nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *J Proteome Res*, 2022, **21**(4): 1083-1094
- [52] Tan Y, Zhu J, Gutierrez Reyes C D, *et al.* Discovery of core-fucosylated glycopeptides as diagnostic biomarkers for early HCC in patients with NASH cirrhosis using LC-HCD-PRM-MS/MS. *ACS Omega*, 2023, **8**(13): 12467-12480
- [53] 黄德湛, 黎艳红, 白秀峰, 等. 血小板反应蛋白 4 在疾病中的作用机制、生物标志物潜力及治疗前景. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(9): 2217-2232
Huang D Y, Li Y H, Bai X F, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(9): 2217-2232
- [54] Zhu Q, Chaubard J L, Geng D, *et al.* Chemoenzymatic labeling, detection and profiling of core fucosylation in live cells. *J Am Chem Soc*, 2024, **146**(38): 26408-26415
- [55] Ishii N, Muto H, Nagata M, *et al.* A fluorogenic probe for core-fucosylated glycan-preferred ENGase. *Carbohydr Res*, 2023, **523**: 108724
- [56] Vadivalagan C, Zhang J, Dai J, *et al.* Integrative analysis of fucosylated tetra glycoforms in hepatocellular carcinoma: a NanoLC-PRM-MS/MS and machine learning approach. *J Proteome Res*, 2025, **24**(12): 6079-6090
- [57] Cai F, Ling Y, Zheng Q, *et al.* GlycoHBF: mass spectrometry-based glycoproteomics data from 15 types of human body fluids. *Glycosci Ther*, 2026, **2**(2): 100034
- [58] 谢志东, 章晓联. 岩藻糖基转移酶 8 抑制剂 2FF 在多柔比星治疗肿瘤中的协同增效作用与机制. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(2): 478-486
Xie Z D, Zhang X L. *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(2): 478-486
- [59] Manabe Y, Takebe T, Kasahara S, *et al.* Development of a FUT8

- inhibitor with cellular inhibitory properties. *Angew Chim Int Ed*, 2024, **63**(52): e202414682
- [60] Manabe Y, Fukase K, Hizume K, *et al.* Systematic strategy for the development of glycosyltransferase inhibitors: diversity-oriented synthesis of FUT8 inhibitors. *Synlett*, 2024, **35**(11):1273-1278
- [61] Joubert S, Guimond J, Perret S, *et al.* Production of afucosylated antibodies in CHO cells by coexpression of an anti-FUT8 intrabody. *Biotechnol Bioeng*, 2022, **119**(8): 2206-2220
- [62] Yang G, Wang Q, Chen L, *et al.* Glycoproteomic characterization of FUT8 knock-out CHO cells reveals roles of FUT8 in the glycosylation. *Front Chem*, 2021, **9**: 755238
- [63] Brennan F R, Polli J R, Sathish J, *et al.* Impact of antibody Fc engineering on translational pharmacology, and safety: insights from industry case studies. *MAbs*, 2025, **17**(1): 2505092
- [64] Wang J, Lang M, Cong Q. Expression patterns, structural features, and roles of SRPX2 in disease pathogenesis. *Glycosci Ther*, 2025, **1**: 100005
- [65] Kamada Y, Ueda Y, Matsuno E, *et al.* Core-fucose-specific *Pholiota squarrosa* lectin decreased hepatic inflammatory macrophage infiltration in steatohepatitis mice. *Glycoconj J*, 2024, **41**(4): 267-278
- [66] Li J, Liu D, Zhang Y, *et al.* Site-specific analysis of core and antenna fucosylation on serum glycoproteins. *Anal Chem*, 2024, **96**(15): 5741-5745
- [67] Guo X, *et al.* Modulation of core-fucosylation oxidation for selective enrichment and characterization of cell surface glycoprotein. *ACS Chem Biol*, 2025, **20**(12): 2979-2990

The Dual Role and Clinical Potential of Core Fucosylation in Liver Diseases*

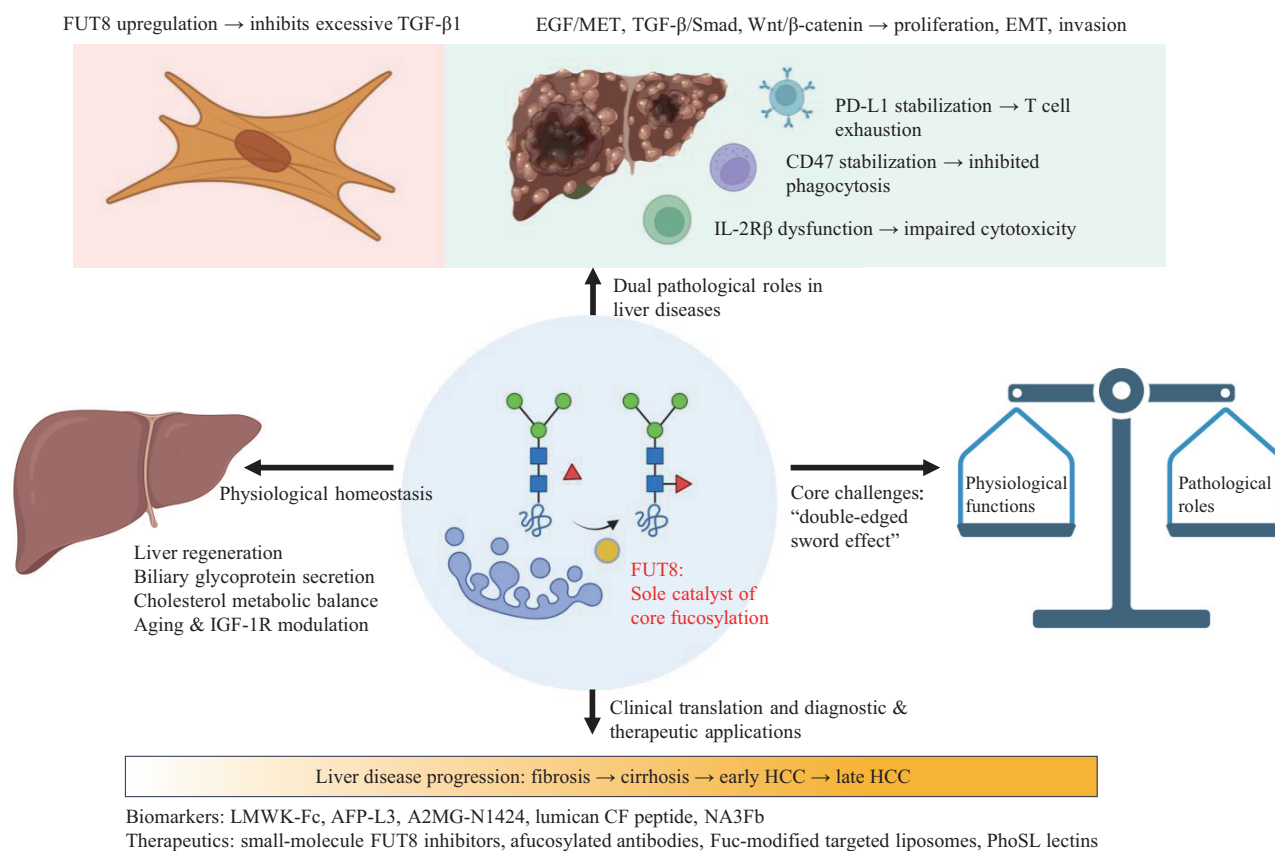
LEI Zi-Han^{1,2)}, XU Hui-Min^{1,2)}, ZHAO De-Zhi¹⁾, GUO Yong-Hong³⁾**, DU Hao-Qi^{1,2)}**

⁽¹⁾School of Medicine, Northwest University, Xi'an 710069, China;

⁽²⁾Laboratory for Functional Glycomics, Faculty of Life Sciences and Medicine, Northwest University, Xi'an 710069, China;

⁽³⁾Department of Infectious Diseases, Pudong Gongli Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 200135, China)

Graphical abstract



Abstract Core fucosylation, catalyzed exclusively by fucosyltransferase 8 (FUT8), is an evolutionarily conserved post-translational modification that has emerged as a central regulatory hub linking liver homeostasis, chronic disease progression, and malignant transformation. Liver diseases, particularly hepatocellular carcinoma, remain a leading global health burden characterized by late diagnosis, limited therapeutic options, and poor overall survival. While aberrant glycosylation is now recognized as a hallmark of cancer and inflammatory disorders, existing research on FUT8-mediated core fucosylation in liver diseases remains fragmented: the

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32401063, 32301088), the Gongli Hospital NSFC Cultivation Project (2024GPY-A04), and the Shaanxi Fundamental Science Research Project for Chemistry and Biology (23JHQ050).

** Corresponding author.

GUO Yong-Hong. Tel: 86-13891866147, E-mail: gyh01678@glhospital.com

DU Hao-Qi. Tel: 86-29-88302120, E-mail: haoqidu@nwu.edu.cn

Received: April 12, 2026 Accepted: June 10, 2026

dynamic functional switch of FUT8 from a homeostatic regulator to a pathological driver across the full disease continuum has not been systematically delineated, and the integrated mechanisms by which core fucosylation modulates oncogenic signaling, metabolic reprogramming, and immune evasion remain poorly understood. This review synthesizes recent advances to establish a unified framework for understanding the dual role of core fucosylation in liver physiology and pathology, and evaluates its translational potential for precision medicine. At the molecular level, FUT8's unique catalytic specificity makes core fucosylation an irreplaceable modification, as evidenced by the perinatal lethality and severe organ dysfunction in *Fut8* knockout mice. In hepatocellular carcinoma, genomic amplification of guanosine 5'-diphosphate-fucose biosynthetic enzymes provides metabolic support for aberrant core fucosylation. FUT8 expression is tightly regulated by a multi-layered network: transcriptional activation *via* Wnt/ β -catenin and wild-type p53, epigenetic upregulation by lncRNAs, post-transcriptional repression by *miR-122-5p* and *miR-34a*, and virus-specific induction by hepatitis B virus/hepatitis C virus. Physiologically, core fucosylation maintains liver homeostasis through four core mechanisms: it acts as a molecular switch for epidermal growth factor receptor/hepatocyte growth factor receptor signaling to enable liver regeneration; directs polarized secretion of hepatocyte-derived glycoproteins into bile ducts; modulates cholesterol metabolism *via* the hepatocyte nuclear factor 1 α -proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-low density lipoprotein receptor axis; and regulates aging through insulin-like growth factor 1 receptor signaling. Pathologically, core fucosylation exhibits context-dependent dual functions: in liver fibrosis, FUT8 upregulation in hepatic stellate cells forms a negative feedback loop that limits excessive fibrogenesis; in hepatocellular carcinoma, however, aberrant FUT8 overexpression drives cell-autonomous malignancy by constitutively activating epidermal growth factor/hepatocyte growth factor receptor, transforming growth factor- β /Smad, and Wnt/ β -catenin pathways, while simultaneously establishing a multi-layered immune evasion network by stabilizing programmed cell death ligand 1 and cluster of differentiation 47, and impairing natural killer cell homeostasis *via* interleukin-2 receptor β glycosylation. Clinically, stage-specific core fucosylation biomarkers enable non-invasive monitoring of liver disease progression: low molecular mass kringle-Fc fusion protein outperforms conventional markers for early fibrosis detection, while alpha-fetoprotein-L3 and novel glycopeptides (α -2-macroglobulin N-linked glycosylation site 1424, lumican core fucosylated peptide) significantly improve early hepatocellular carcinoma diagnosis, especially in alpha-fetoprotein-negative patients. Next-generation detection technologies (chemoenzymatic labeling, site-specific mass spectrometry) overcome the specificity limitations of traditional lectin assays. Therapeutically, four promising strategies are emerging: small-molecule FUT8 inhibitors, afucosylated antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity, Fuc-modified targeted drug delivery systems, and core fucose-specific lectins for NASH treatment. The core challenge for clinical translation lies in FUT8's inherent "double-edged sword" effect, as systemic inhibition disrupts its essential physiological functions beyond pathological roles. Long-term systemic FUT8 blockade not only impairs post-injury liver regeneration by abrogating epidermal growth factor/hepatocyte growth factor receptor signaling but also disrupts cholesterol homeostasis *via* the hepatocyte nuclear factor 1 α -proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-low density lipoprotein receptor axis, leading to dyslipidemia and altered bile secretion. Critically, it compromises immune surveillance by destabilizing interleukin-2 receptor β on natural killer cells, reducing their cytotoxic activity against malignant and virally infected cells, and impairs IgG Fc-mediated effector functions, increasing susceptibility to infections. This fundamental trade-off between therapeutic efficacy and systemic toxicity necessitates a paradigm shift from non-specific global inhibition to precision modulation of pathological core fucosylation. By addressing these critical challenges, FUT8-mediated core fucosylation has the potential to transform liver disease management from late-stage intervention to early detection and precision therapy, ultimately improving patient outcomes and reducing the global burden of liver diseases.

Key words core fucosylation, fucosyltransferase 8, liver diseases, glycomics, molecular diagnosis, targeted therapy

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0189

CSTR: 32369.14.pibb.20260189