



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.07

文章编号: 2095-1264(2025)03-0343-06

岩藻糖基转移酶在结直肠癌中的研究进展^{*}

李矜姚¹, 宋恩峰^{1,2}

(武汉大学人民医院¹肿瘤中心, ²中医科, 湖北 武汉, 430060)

摘要: 岩藻糖基转移酶(FUT)是糖基化修饰的关键调控酶,其异常表达与结直肠癌(CRC)的进展及预后密切相关。本文系统综述了FUTs的分类、在CRC中的表达特征及其通过多信号通路调控肿瘤发生发展、微环境重构和干细胞特性的分子机制,并探讨了靶向FUTs的诊断标志物和小分子抑制剂的应用潜力。未来还需进一步解析FUTs不同亚型的功能异质性,以推动其临床应用转化。

关键词: 岩藻糖基转移酶;糖基化;CRC;生物标志物;靶向治疗

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Progress of fucosyltransferase in colorectal cancer^{*}

LI Jinyao¹, SONG Enfeng^{1,2}

(¹Cancer Center, ²Department of Traditional Chinese Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430063, Hubei, China)

Abstract: Fucosyltransferase (FUT) is a key enzyme that regulates glycosylation, and its aberrant expression is closely related to the progression and prognosis of colorectal cancer (CRC). This article systematically reviews the classification of FUTs, their expression characteristics in CRC, and their molecular mechanisms that regulate tumor development, microenvironment remodeling, and stem cell properties through multiple signaling pathways, and discusses the potential of diagnostic markers and small molecule inhibitors targeting FUTs. Future research should focus on elucidating functional heterogeneity among FUT isoforms to advance their clinical translation.

Keywords: Fucosyltransferase; Glycosylation; Colorectal cancer; Biomarker; Targeted therapy

0 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种全球高发恶性肿瘤,其发病率随年龄增长而升高,尤其在50岁以上人群中更为显著。该病的发病机制与多种因素有关,包括肠道菌群失调、不良生活方式及遗传易感性等。临床治疗策略主要包括手术、放化疗、免疫治疗及靶向治疗等。早期患者以根治性手术为主,局部晚期或转移性患者则以系统性化疗

为基础,而靶向治疗和免疫治疗的突破性进展显著改善了晚期患者的预后。尽管早期诊断技术和治疗手段不断进步,但CRC的高死亡率仍是全球公共卫生领域的重要挑战。

细胞表面多糖的糖基化修饰与肿瘤发生发展密切相关。岩藻糖是聚糖中独特的单糖残基,位于人体细胞或其他细胞低聚糖的末端。在哺乳动物细胞中,L-岩藻糖通过13种岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase, FUT)催化整合至N-聚糖、O-聚糖及

^{*}基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2021]272号)。

作者简介:李矜姚,女,硕士研究生,研究方向为恶性肿瘤的预防、诊断及治疗。

^{*}通信作者:宋恩峰,男,博士,主任医师,博士研究生导师,全国第二批优秀中医临床人才,全国第六批名老中医药专家学术经验继承指导老师,湖北省名中医,研究方向为中医肿瘤与消化疾病。

糖脂中。目前已发现的 FUTs 可分为两大类:高尔基体定位的 FUT1~11 通过 α -1,2- α -1,3- α -1,4 或 α -1,6 键修饰 N-连接聚糖;内质网定位的蛋白 O-岩藻糖基转移酶 1 (protein O-fucosyltransferase 1, PO-FUT1) 和 POFUT2 则直接催化多肽链的岩藻糖基化。FUTs 介导的岩藻糖基化修饰参与肿瘤相关抗原(如 Lewis 抗原)的合成及核心岩藻糖基化过程,调控多种信号通路和细胞行为,并在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)重塑中发挥关键作用^[1]。在 CRC 中,不同 FUTs 亚型表现出显著的功能异质性:FUT2 通过促进低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 岩藻糖基化抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),与预后呈正相关^[2];而 FUT8 高表达(尤其在 p53 突变型 II/III 期 CRC 患者中)与更短的无病生存期(disease-free survival, DFS)相关^[3]。FUTs 的表达水平与 CRC 的侵袭性表型、转移风险和患者预后密切相关,本文就 FUTs 在 CRC 中的表达、相关分子机制及临床应用进行综述。

1 FUTs 的分类和生物学功能

根据催化底物和连接方式,FUTs 可分为四类: α -1,2-FUTs (FUT1~2); α -1,3/4 FUTs (FUT3~7、FUT9~11); α -1,6-FUTs (FUT8);O-岩藻糖基转移酶(POFUT1/2)^[4]。其中,FUT1 和 FUT2 主要催化 H 抗原的合成,并参与细胞黏附和免疫调节过程;FUT3~7 通过介导 Lewis 抗原的形成以调控细胞黏附、肿瘤血管生成和免疫逃逸;FUT8 通过催化核心岩藻糖基化调控生长因子受体的活性及下游信号转导;FUT9~11 在神经和造血系统中特异性表达,与细胞的分化和发育密切相关;此外,POFUT1 和 POFUT2 分别催化 Notch 受体和血小板反应蛋白 I 重复序列的岩藻糖基化,是 Notch 信号通路及细胞外基质功能的重要调节因子。FUTs 在多种生物学过程中发挥重要作用,其异常表达可通过改变糖链结构与信号转导途径促进肿瘤等疾病的发生发展。

2 FUTs 在 CRC 中的表达

岩藻糖基化异常作为炎症和肿瘤发生的关键糖基化修饰,主要由 FUTs 表达失调所致。近年研究表明,FUT 家族成员在 CRC 中呈现高度异质性表达,其动态表达与肿瘤的发生发展、转移及预后密

切相关。Wu 等^[5]通过 TCGA 数据库分析发现,CRC 组织中 FUT1 mRNA 表达水平较正常组织上调 5 倍;Kaplan-Meier 生存分析进一步证实,FUT1 高表达与患者不良预后密切相关。Dong 等^[6]发现,FUT2 在 CRC 组织中呈高表达,其表达水平与肿瘤转移呈正相关,可作为区分癌性与非癌性组织的潜在标志物;而 He 等^[2]发现 FUT2 在 CRC 组织中表达下调,且 FUT2 低表达状态与患者不良预后显著相关。FUT3 在胃肠道肿瘤中普遍高表达,与 CRC 转移能力密切相关^[7]。FUT6 可通过促进 Lewis Y 抗原合成,显著增强 CRC 细胞的血管生成和迁移能力^[8]。值得注意的是,作为唯一催化核心岩藻糖基化的酶,FUT8 在 p53 野生型 CRC 患者中的高表达与更长的 DFS 显著相关^[3]。FUT9 是目前 CRC 预测最多的代谢性肿瘤抑制因子之一。一项基因组和代谢建模相结合的研究显示,FUT9 在 CRC 进展过程中呈现动态表达特征:早期促进肿瘤干细胞扩增,但随着疾病进展(M0~M1 期)表达逐渐下调,总体而言其表达水平与患者生存率呈显著正相关^[9]。Komor 等^[10]在高位结直肠腺瘤和 CRC 组织样本中观察到 POFUT1 表达上调,与 Notch 信号富集和杯状细胞减少、分化异常有关,提示 POFUT1 和 Notch 信号转导可能是 CRC 进展的潜在驱动因素。Qiu 等^[11]发现,高危结直肠腺瘤患者 POFUT2 表达水平显著低于低风险患者。现有数据表明,多数 FUTs 在 CRC 中呈高表达状态(表 1),基于免疫组织化学、mRNA 表达谱和细胞实验的研究结果提示,FUTs 作为潜在的诊断和预后标志物具有重要意义。然而,不同 FUT 家族成员在 CRC 中的具体作用及其在不同患者亚群中的特异表达模式仍需通过大样本、多中心研究进一步探索。

3 FUTs 在 CRC 中的分子机制

FUTs 通过介导异常的岩藻糖基化修饰,激活 Wnt 等信号通路,促进 EMT、TME 重塑及维持 CRC 干细胞特性,从而导致患者预后不良。

3.1 FUTs 与信号通路调控

3.1.1 FUTs 与 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是调控肠道发育和干细胞稳态的核心信号轴,由 Wnt 蛋白及其受体、Dishevelled (Dvl) 蛋白、GSK-3 β 及 β -catenin 等关键组分构成,其异常激活与 CRC 的发生发展密切相关。在静息状态下, β -catenin 可通过 GSK-3 β 复合体介导的磷酸化降解维持胞质低水平;当通路被激活时,Wnt 蛋

表 1 FUTs 在 CRC 中的表达及影响
 Tab.1 Expression and effects of FUTs in colorectal cancer

FUT 亚型	CRC 中表达水平	对肿瘤和预后的影响	参考文献
FUT1	上调	与预后不良相关	[5]
FUT2	上调或下调	高表达与 CRC 转移相关;低表达患者预后较差	[2, 6]
FUT3	上调	与肿瘤转移相关	[7]
FUT6	上调	促进 Lewis Y 抗原形成,增强血管生成和迁移	[8]
FUT8	上调	与更长的 DFS 相关	[3]
FUT9	早期上调,晚期下调	高表达促进早期肿瘤干细胞扩增,总体与患者生存率呈正相关	[9]
POFUT1	上调	与 Notch 信号富集、杯状细胞减少及分化异常相关	[10]
POFUT2	下调	与高风险结直肠癌相关	[11]

白与受体结合后可通过 Dvl 蛋白募集抑制 GSK-3 β 激酶活性,阻断 β -catenin 降解,导致其在胞质中累积并转位入核,与 T 细胞因子 (T-cell factor, TCF)/淋巴样增强因子 (lymphoid enhancer factor, LEF) 转录因子形成复合物,驱动 c-Myc、cyclin D1 等靶基因的异常转录,最终导致细胞恶性转化和肿瘤进展^[12]。FUTs 可通过糖链的修饰参与 Wnt/ β -catenin 通路的调控。FUT2 可通过影响 Wnt 蛋白的岩藻糖基化,抑制 GSK-3 β 介导的磷酸化降解,从而增强 β -catenin 蛋白的稳定性并促进下游靶基因如 c-Myc、cyclin D1 的转录,最终促进 CRC 的发展^[13]。LEF1 反义 RNA1 (LEF1 antisense RNA 1, LEF1-AS1) 可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路上调 FUT8 的表达,促进 β -catenin 核易位及细胞中 c-Myc、cyclin D1、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9 的表达,进而介导 CRC 细胞的增殖、侵袭和转移^[14]。POFUT1 可通过促进表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 重复序列的 O-岩藻糖基化,抑制 β -catenin 磷酸化,使其在胞质中积累后转位至细胞核,进而增强 TCF 转录活性,最终促进肿瘤进展^[15]。

3.1.2 FUTs 与 PI3K-AKT 信号通路 PI3K-AKT 信号通路是细胞内关键的信号转导通路之一,在多种生理和病理过程中发挥关键调控作用。该通路的典型激活机制始于生长因子 (如 EGF) 与受体结合,进而激活 PI3K 并诱导下游效应分子 AKT 的磷酸化,最终导致 mTOR 信号通路活化。PI3K-AKT 信号通路在 CRC 中常呈异常激活状态,与肿瘤细胞增殖、凋亡抵抗、侵袭及耐药等密切相关^[16]。肿瘤相关抗原 CD15/FUT4 在转移性 CRC 患者中过表达,并与西妥昔单抗及贝伐珠单抗的耐药性呈正相关。Xu 等^[17] 研究发现,具有远处转移的 CRC 组织中 α

-1,3-岩藻糖基化水平显著升高,且肿瘤组织中细胞信号分子的磷酸化水平明显高于癌旁正常组织;进一步 Western blotting 结果显示,FUT4 表达上调可促进人 SW480 细胞中 PI3K/AKT/mTOR 通路活化。此外,Liang 等^[8] 研究发现,FUT5 和 FUT6 在 CRC 组织中表达明显上调,通过细胞实验和异种移植瘤实验证实 FUT5 和 FUT6 过表达可激活 PI3K/AKT 通路,从而促进 CRC 细胞增殖、迁移、侵袭及病理性血管生成。

3.1.3 FUTs 与 TGF- β 信号通路 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路在细胞增殖、分化、凋亡及肿瘤免疫逃逸等过程中发挥重要作用^[18]。研究表明,FUTs 可通过改变 TGF- β 受体的糖基化修饰,影响 TGF- β 信号通路的传递,进而调控 CRC 的进展。FUT3 高表达可诱导 I 型 TGF- β 受体 (TGF β R-I) 发生异常岩藻糖基化,从而激活 TGF- β /SMAD2 信号通路,上调 MMPs 和 EMT 转录因子的表达。MMPs 可通过降解基底膜促进肿瘤细胞的浸润;同时,上皮标志物 (如 E-cadherin) 表达下调和间充质标志物 (如 Vimentin) 表达上调共同驱动细胞极性的丧失并减少细胞黏附,最终促进 CRC 的发生和发展^[7]。此外,FUT8 在 EMT 过程中表达上调,其介导的 TGF- β 受体核心岩藻糖基化可增强与配体的亲和力并促进下游信号活化,从而增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[19]。

3.1.4 POFUT1 与 Notch 信号通路 Notch 信号通路是存在于多种动物中的高度保守的细胞间信号转导途径,广泛参与多种生物学过程。该通路的异常激活与多种肿瘤的发生发展密切相关。Notch 受体与配体结合后,经 γ -分泌酶介导的蛋白水解过程导致 Notch 受体胞内结构域 (Notch intracellular domain, NICD) 释放并转位至细胞核,进而激活下游

转录因子^[20]。研究表明,Notch 受体表皮生长因子样重复序列上的 O-岩藻糖基化由 POFUT1 催化,Notch 胞外结构域(Notch extracellular domain, NECD)的异常岩藻糖基化修饰与多种肿瘤密切相关^[21]。Du 等^[22]研究发现,POFUT1 在 CRC 组织中过表达,并显著高于癌旁组织。在人 SW620 和 HCT-116 细胞中,敲低 POFUT1 可显著下调 c-Myc、cyclin D1、Bcl-2 和 Vimentin 的表达,上调 p53、Bax 的表达,提示沉默 POFUT1 能抑制 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭,并诱导其凋亡。进一步研究发现,沉默 POFUT1 可显著降低细胞核中 NICD 的切割水平及其核转位率,提示 POFUT1 过表达可促进细胞核 NICD 的产生,进而激活 Notch1 信号通路,使靶基因过表达,最终促进 CRC 的恶性进展。

3.2 FUTs 与 TME 重塑

FUTs 作为糖基化修饰的关键调控酶,可通过调控 TME 中的免疫调节及血管生成等过程,在肿瘤进展中发挥重要作用。研究表明,FUTs 介导的岩藻糖基化修饰可显著调控免疫检查点分子功能,FUT8 催化的核心岩藻糖基化可显著增强程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)蛋白的稳定性,并促进肿瘤细胞免疫逃逸^[23]。缺氧微环境诱导的 FUT7 上调能够促进唾液酸路易斯 X(sialyl-Lewis X, sLeX)抗原的生物合成,增强肿瘤细胞-内皮细胞黏附及新生血管的形成^[24],从而促进肿瘤的生长和转移。Pinioti 等^[25]基于岩藻糖基化相关基因(Fuco)的表达谱分析,将调节性 T 细胞(regulatory T cell, Tregs)分为 Fuco 高表达组和 Fuco 低表达组,高表达组在免疫抑制性 TME 中显著富集,而低表达组则富集于 T 细胞受体激活、 γ 干扰素信号转导及主要组织相容性复合体 II 类抗原呈递相关的免疫原性和促炎途径。值得注意的是,在 TP53 突变的直肠癌中,FUT4 的表达水平显著高于结肠癌及 TP53 野生型直肠癌,其表达与肿瘤免疫微环境中多种免疫细胞的浸润相关,并通过下调 M2 型巨噬细胞的浸润正向调节糖蛋白生物合成,进而影响直肠癌患者的预后^[26]。

3.3 FUTs 与肿瘤干细胞

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是指具有自我更新能力、多向分化潜力的肿瘤细胞亚群,其与肿瘤的复发、转移及耐药性密切相关。CRC 干细胞标志物(包括 CD133、CD44、ALDH 和 SOX2 等)呈高度糖基化特征。既往研究发现,FUT9 是 CRC 的代

谢驱动因素^[9]。Blanas 等^[27]利用基因工程手段在 FUT9 缺陷型小鼠结肠腺癌 MC38 细胞中实现了 FUT9 的稳定表达(MC38-FUT9),转录组分析显示该细胞系中 Lewis X、SOX2、ALDH、CD44 表达显著上调;进一步 3D 培养发现 MC38-FUT9 细胞形成的肿瘤球数高出对照组 3 倍,且表现出更强的 5-氟尿嘧啶耐药性和体内成瘤能力。进一步的研究显示,在 FUT9 高表达的人 CRC 细胞系中同样观察到典型的 CSC 表型特征,而敲除 FUT9 基因可显著削弱这些特性。上述研究表明,FUT 可能通过糖基化修饰影响细胞表面糖链的结构,进而调控 CSC 的功能。

4 FUTs 在 CRC 中的应用潜力

4.1 FUTs 与肿瘤治疗

FUTs 在 CRC 中通常过表达,并通过调控岩藻糖基化修饰促进肿瘤细胞的侵袭、转移及免疫逃逸^[28]。因此,抑制 FUTs 可成为 CRC 的潜在治疗策略。

4.1.1 小分子抑制剂 2-氟岩藻糖(2-fluorofucose, 2-FF)是一种模拟岩藻糖结构合成的小分子化合物,可通过竞争性抑制来降低 FUTs 的活性,从而有效干扰糖链的岩藻糖基化修饰^[29]。2-FF 能够降低 N-糖链核心岩藻糖基化水平,抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和 TGF- β 信号通路,从而抑制肿瘤细胞增殖、黏附和转移等^[30-31]。在肝癌、肺癌、乳腺癌和 CRC 等多种肿瘤动物模型中,2-FF 均表现出显著的抗肿瘤效果^[29]。FUT 抑制剂尚处于临床前研究阶段,未来需进一步优化其特异性和安全性,探索其在联合疗法中的作用,并通过临床试验验证其实际疗效,为 CRC 患者提供新的治疗选择。

4.1.2 中药天然成分 中药天然成分因其多靶点、低毒性的特点,在肿瘤治疗中显示出潜在的应用价值。近年来,研究发现多种中药成分可通过调控 FUTs 的表达或活性,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,为 CRC 的治疗提供了新的思路。人参皂苷 Rg3 是人参的主要活性成分,具有广泛的抗炎、抗癌和免疫促进作用^[32]。Shan 等^[33]通过体内外研究发现,人参皂苷 Rg3 可通过下调 FUT4 的表达抑制 EGFR/MAPK 信号通路,从而抑制黑色素瘤细胞增殖,是一种潜在的 FUT4 抑制剂。此外,有研究发现,人参皂苷 Rg3 还可通过上调特异性蛋白 1 和热休克因子蛋白 1 的转录抑制 FUT4,从而诱导胃癌细胞凋亡^[34]。雷公藤碱是雷公藤的活性成分之一。Long

等^[35]利用 WGCNA 分析发现, FUT8 是雷公藤碱治疗卵巢癌的枢纽基因之一;进一步的分子对接研究显示, FUT8 是雷公藤碱最稳定的结合靶点,提示雷公藤碱可作为 FUT8 抑制剂抑制肿瘤的生长。然而,目前的研究多集中于体外实验和动物模型,其临床转化仍需进一步验证。

4.2 FUTs 与肿瘤生物标志物

肿瘤生物标志物是指用于检测、诊断、预测肿瘤进展和治疗反应的分子,来源于肿瘤组织、血液、体液及 TME 等,主要包括蛋白质、核酸、糖基化分子、代谢物及细胞成分等,其表达在肿瘤组织中通常会发生显著改变,并能反映肿瘤的特异性特征、进展动态、治疗效果和复发情况等^[36]。

在肿瘤发生的早期阶段, FUTs 家族通过调控肿瘤细胞表面糖类分子的糖基化模式,形成特异性糖基化标志物。这些标志物可通过血液、尿液或粪便等液体活检方法检测,为肿瘤的早期诊断提供重要依据。临床常用的肿瘤标志物(如甲胎蛋白、CA125、CA19-9 和 CEA)均被证实其诊断价值与肿瘤进展过程中岩藻糖基化水平的升高密切相关^[37]。其中,血清 CEA 是目前使用最广泛的 CRC 标志物之一,其糖链富含岩藻糖基化修饰。FUTs 介导的岩藻糖基化可影响 CEA 的空间结构、稳定性和功能活性,可能是潜在的 CRC 生物标志物。研究表明, FUT8 在 p53 野生型 II/III 期 CRC 患者中的阳性表达与更长的 DFS 显著相关,可作为此类患者的预后生物标志物^[10]。POFUT1 在 I 期 CRC 中即出现过表达,且其表达水平与转移风险呈正相关,可能是通过激活 Notch 通路发挥作用^[38],提示 POFUT1 可能是 CRC 诊断的新型生物标志物。多癌种分析显示, POFUT2 在包括 CRC 在内的多种恶性肿瘤中过表达,且其表达水平与不良预后显著相关,是潜在的预后评估标志物;此外,基于 5 种 FUTs 构建的风险预测模型在肾上腺皮质癌中展现出独立预后价值,同时 POFUT2 的表达水平还与肿瘤免疫特征呈正相关,提示其作为免疫治疗疗效预测标志物的潜力^[39]。

5 总结与展望

FUTs 在 CRC 的发生发展中发挥关键作用,其可通过调控糖链结构修饰参与 TME 重塑、信号通路调控及肿瘤干细胞特性维持等,现有研究已为开发基于 FUTs 的诊疗策略提供了重要依据。FUTs 介导的

糖基化修饰产物可用于 CRC 的早期诊断和预后评估。同时,靶向 FUTs 的小分子抑制剂在临床前研究中也展现出显著的抗肿瘤效果。然而,其作用机制的复杂性和临床转化仍面临挑战,未来还需进一步研究以推动 FUTs 在精准医学中的实际应用。

参考文献

- [1] LV Y X, ZHANG Z D, TIAN S, et al. Therapeutic potential of fucosyltransferases in cancer and recent development of targeted inhibitors [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(1): 103394. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.103394.
- [2] HE L N, GUO Z J, WANG W J, et al. FUT2 inhibits the EMT and metastasis of colorectal cancer by increasing LRP1 fucosylation [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 63. DOI: 10.1186/s12964-023-01060-0.
- [3] NODA M, OKAYAMA H, KOFUNATO Y, et al. Prognostic role of FUT8 expression in relation to p53 status in stage II and III colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200315. DOI: 10.1371/journal.pone.0200315.
- [4] KEELEY T S, YANG S Y, LAU E. The diverse contributions of fucose linkages in cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1241. DOI: 10.3390/cancers11091241.
- [5] WU Y F, WANG C Y, TANG W C, et al. Expression profile and prognostic value of Wnt signaling pathway molecules in colorectal cancer [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1331. DOI: 10.3390/biomedicines9101331.
- [6] DONG C F, ZHANG Y, ZENG J Y, et al. FUT2 promotes colorectal cancer metastasis by reprogramming fatty acid metabolism via YAP/TAZ signaling and SREBP-1 [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1297. DOI: 10.1038/s42003-024-06993-x.
- [7] HE C C, LI A M, LAI Q H, et al. The DDX39B/FUT3/TGF β R-I axis promotes tumor metastasis and EMT in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 74. DOI: 10.1038/s41419-020-03360-6.
- [8] LIANG L L, GAO C S, LI Y, et al. miR-125a-3p/FUT5-FUT6 axis mediates colorectal cancer cell proliferation, migration, invasion and pathological angiogenesis via PI3K-Akt pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2968. DOI: 10.1038/cddis.2017.352.
- [9] 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 [J]. *Mol Syst Biol*, 2017, 13(12): 956. DOI: 10.15252/msb.20177739.
- [10] KOMOR M A, DE WIT M, VAN DEN BERG J, et al. Molecular characterization of colorectal adenomas reveals POFUT1 as a candidate driver of tumor progression [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(7): 1979-1992. DOI: 10.1002/ijc.32627.
- [11] QIU P S, CHEN X Y, XIAO C, et al. Emerging glyco-risk prediction model to forecast response to immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9): 6411-6434. DOI: 10.1007/s00432-023-04626-0.
- [12] SUN L B, XING J P, ZHOU X P, et al. Wnt/ β -catenin signaling, epithelial-mesenchymal transition and crosslink signaling in colorectal cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116685. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116685.
- [13] LIU P, LIU J Y, DING M Y, et al. FUT2 promotes the tumorigenicity and metastasis of colorectal cancer cells via the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(3): 35. DOI: 10.3892/ijo.2023.5483.

- [14] QI Y, SHAN Y J, LI S D, et al. LncRNA LEF1-AS1/LEF1/FUT8 axis mediates colorectal cancer progression by regulating α 1, 6-fucosylation via Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(6): 2182–2194. DOI: 10.1007/s10620-021-07051-w.
- [15] DONG S, WANG Z R, XIONG W J. POFUT1 promotes gastric cancer progression through Notch/Wnt dual signaling pathways dependent on the parafibromin-NICD1- β -catenin complex [J]. *J Chin Med Assoc*, 2023, 86(9): 806–817. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000957.
- [16] ZHANG J, ROBERTS T M, SHIVDASANI R A. Targeting PI3K signaling as a therapeutic approach for colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 50–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.010.
- [17] XU J C, XIAO Y, LIU B, et al. Exosomal MALAT1 sponges miR-26a/26b to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via FUT4 enhanced fucosylation and PI3K/Akt pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 54. DOI: 10.1186/s13046-020-01562-6.
- [18] COLAK S, DIJKE PTEN. Targeting TGF- β signaling in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(1): 56–71. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.11.008.
- [19] TU C F, WU M Y, LIN Y C, et al. FUT8 promotes breast cancer cell invasiveness by remodeling TGF- β receptor core fucosylation [J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 111. DOI: 10.1186/s13058-017-0904-8.
- [20] MALKI A, ELRUZ R A, GUPTA I, et al. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 130. DOI: 10.3390/ijms22010130.
- [21] PENNARUBIA F, ITO A, TAKEUCHI M, et al. Cancer-associated Notch receptor variants lead to O-fucosylation defects that deregulate Notch signaling [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(12): 102616. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102616.
- [22] DU Y, LI D, LI N, et al. POFUT1 promotes colorectal cancer development through the activation of Notch1 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 995. DOI: 10.1038/s41419-018-1055-2.
- [23] ZHANG N Z, LI M, XU X, et al. Loss of core fucosylation enhances the anticancer activity of cytotoxic T lymphocytes by increasing PD-1 degradation [J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(11): 1820–1833. DOI: 10.1002/eji.202048543.
- [24] XU T, LIU J H, XIA Y, et al. Integrated analysis reveals the participation of IL4I1, ITGB7, and FUT7 in reshaping the TNBC immune microenvironment by targeting glycolysis [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 916–928. DOI: 10.1080/07853890.2021.1937694.
- [25] PINIOTI S, SHARMA H, FLERIN N C, et al. A metabolic gene survey pinpoints fucosylation as a key pathway underlying the suppressive function of regulatory T cells in cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(12): 1611–1629. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0606.
- [26] LV C Q, LUO K P, LIU S Q. Fucosyltransferase 4 predicts patient outcome in rectal cancer through an immune microenvironment-mediated multi-mechanism [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 4637570. DOI: 10.1155/2022/4637570.
- [27] BLANAS A, ZAAL A, VAN DER HAAR ÀVILA I, et al. FUT9-driven programming of colon cancer cells towards a stem cell-like state [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2580. DOI: 10.3390/cancers12092580.
- [28] LV Y X, ZHANG Z D, WANG M M, et al. Discovery of novel FUT8 inhibitors with promising affinity and in vivo efficacy for colorectal cancer therapy [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 149: 107492. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107492.
- [29] OKELEY N M, ALLEY S C, ANDERSON M E, et al. Development of orally active inhibitors of protein and cellular fucosylation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(14): 5404–5409. DOI: 10.1073/pnas.1222263110.
- [30] ZHOU Y, FUKUDA T, HANG Q L, et al. Inhibition of fucosylation by 2-fluorofucose suppresses human liver cancer HepG2 cell proliferation and migration as well as tumor formation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11563. DOI: 10.1038/s41598-017-11911-9.
- [31] CARRASCAL M A, SILVA M, RAMALHO J S, et al. Inhibition of fucosylation in human invasive ductal carcinoma reduces E-selectin ligand expression, cell proliferation, and ERK1/2 and p38 MAPK activation [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(5): 579–593. DOI: 10.1002/1878-0261.12163.
- [32] WU L, BAI L, DAI W S, et al. Ginsenoside Rg3: a review of its anticancer mechanisms and potential therapeutic applications [J]. *Curr Top Med Chem*, 2024, 24(10): 869–884. DOI: 10.2174/0115680266283661240226052054.
- [33] SHAN X, AZIZ F, TIAN L L, et al. Ginsenoside Rg3-induced EGFR/MAPK pathway deactivation inhibits melanoma cell proliferation by decreasing FUT4/LeY expression [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(4): 1667–1676. DOI: 10.3892/ijo.2015.2886.
- [34] AZIZ F, WANG X Q, LIU J W, et al. Ginsenoside Rg3 induces FUT4-mediated apoptosis in *H. pylori* CagA-treated gastric cancer cells by regulating SP1 and HSF1 expressions [J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 31: 158–166. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.09.025.
- [35] LONG X, LIU L P, ZHAO Q Y, et al. Comprehensive analysis of tripterine anti-ovarian cancer effects using weighted gene co-expression network analysis and molecular docking [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e932139. DOI: 10.12659/MSM.932139.
- [36] THOMAS D, RATHINAVEL A K, RADHAKRISHNAN P. Altered glycosylation in cancer: a promising target for biomarkers and therapeutics [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(1): 188464. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188464.
- [37] BLANAS A, SAHASRABUDHE N M, RODRÍGUEZ E, et al. Fucosylated antigens in cancer: an alliance toward tumor progression, metastasis, and resistance to chemotherapy [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 39. DOI: 10.3389/fonc.2018.00039.
- [38] CHABANAIS J, LABROUSSE F, CHAUNAVEL A, et al. POFUT1 as a promising novel biomarker of colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): 411. DOI: 10.3390/cancers10110411.
- [39] JIA Z X, LIAO P, YAN B, et al. Comprehensive pan-cancer analysis of FUTs family as prognostic and immunity markers based on multi-omics data [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 567. DOI: 10.1007/s12672-024-01447-6.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 李矜姚, 宋恩峰. 岩藻糖基转移酶在结直肠癌中的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2025, 15(3): 343–348. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.07.

Cite this article as: LI Jinyao, SONG Enfeng. Progress of fucosyltransferase in colorectal cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(3): 343–348. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.03.07.