

鞘糖脂与肿瘤疾病相关性研究进展

金雪峰, 杨广宇

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:31670791)

作者单位: 200240 上海, 上海交通大学生命科学技术学院/微生物代谢国家重点实验室(金雪峰, 杨广宇); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院药学部(金雪峰)

作者简介: 金雪峰(1987-), 男, 在读博士研究生, 副主任药师, 研究方向: 药理学、分子生物学。E-mail: jinxuefeng19871210@sjtu.edu.cn

通信作者: 杨广宇(1980-), 男, 上海交通大学研究员, 博士研究生导师, 研究方向: 分子酶学与合成生物学。E-mail: yanggy@sjtu.edu.cn



杨广宇, 上海交通大学生命科学技术学院/微生物代谢国家重点实验室教授、博士研究生导师。2009 年于吉林大学分子酶学工程教育部重点实验室获生物化学与分子生物学博士学位。2012—2013 年赴加拿大不列颠哥伦比亚大学进行博士后研究。近年来以第一作者或通信作者在 *Science Advances*、*Nature Communications*、*Angewandte Chemie International Edition*、*Journal of the American Chemical Society*、*Journal of Biological Chemistry*、*Metabolic Engineering* 等国际著名学术期刊上发表论文 30 余篇。作为项目负责人承担了国家自然科学基金重点项目及面上项目、973 子课题、教育部博士点基金、杰能科创新研究计划等科研项目。研究团队主要从事

分子酶学与蛋白质工程研究, 在酶结构-功能关系解析、酶定向进化、体外合成生物学等方向开展了一系列工作并取得重要研究成果。

【摘要】 鞘糖脂作为存在于生命体细胞膜表面的双亲性糖脂分子, 具有维持质膜稳定性、介导细胞识别黏附、调节信号转导等重要生物学功能。特异性的鞘糖脂被发现在众多的肿瘤疾病中呈异常表达并参与相关分子机制, 与疾病发展进程密切相关, 其作为肿瘤疾病诊断标志物以及免疫治疗的重要靶点被广泛研究。该文针对不同种类鞘糖脂与肿瘤疾病的相关性研究进展进行了综述。

【关键词】 鞘糖脂; 肿瘤疾病; 信号转导; 生物标志物

【中图分类号】 R 730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)10-0976-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.05

Research progress in the correlation between glycosphingolipids and tumor diseases JIN Xue-feng, YANG Guang-yu. State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; Department of Pharmacy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Glycosphingolipids, as amphiphilic glycolipids on the surface of cell membranes of living organisms, have important biological functions such as maintaining plasma membrane stability, mediating cell recognition and adhesion, regulating signal transduction and so on. Specific glycosphingolipids have been found to be abnormally expressed in many tumor diseases and participate in related molecular mechanisms. They are closely related to the development of diseases and are widely studied as diagnostic markers of tumor diseases and important targets of immunotherapy. In this paper, the research progress in the correlation between different kinds of glycosphingolipids and tumor diseases is reviewed.

【Key words】 Glycosphingolipids(GSLs); Tumor diseases; Signal transduction; Biomarkers

生命体细胞质膜中包含不同种类的脂质组分, 具有重要的结构和生物学特性。鞘糖脂(glycosphingolipids)是真核生物细胞表面的双亲性糖脂化合物,

在细胞生长、分化、迁移、死亡等各个阶段都起着重要作用, 特殊种类的糖脂分子还显示了针对神经退行性疾病、糖尿病、肿瘤、自身免疫疾病等重大疾病

的潜在药用价值。基于其所开发的药物及疫苗被广泛应用于疾病的预防及治疗。本文对鞘糖脂与肿瘤疾病相关性研究进展进行了综述。

1 鞘糖脂介绍

鞘糖脂作为由亲水性糖基基团及疏水性神经酰胺以糖苷键相连而成的双亲性分子,在动植物、真菌及原核微生物细胞膜中均存在表达。因其独特的结构而受到广泛关注,是在生命体中具有重要生物学功能的一类糖脂。在脊椎动物中有超过 400 种不同种类的寡糖链被发现与神经酰胺结构相连接。根据寡糖链所含糖基的不同,哺乳动物中的鞘糖脂主要分为 Ganglio-、Globo-、Isoglobo-、Lacto-、Neolacto-等种类^[1]。糖基基团的复杂组合使多糖的种类及功能呈现多样性。糖基化作为最复杂和最常见的翻译后修饰之一,参与了受体激活、蛋白质折叠、细胞信号转导和细胞内吞等特殊功能^[2]。在细胞及生物体内,多糖介导的结合互作不仅为一系列生理过程所必需,还与多种病理进程有关。细胞表面多糖的识别功能使其在细胞通讯、黏附和信号转导中扮演关键角色^[3]。而神经酰胺作为鞘脂代谢的中心分子,由鞘氨醇碱基与脂肪酸链以酰胺键连接。该种分子在特定位置存在双键和羟基化,且具有不同链长和饱和度的脂肪酸链,被认为在生长分化、囊泡转运、凋亡和应激反应等多种细胞功能中发挥重要调节作用^[4]。寡糖链、鞘氨醇碱基及脂肪酸等组成基团的多样性,使鞘糖脂分子表现出种类繁多和结构复杂等特点,同时赋予其介导细胞识别黏附、信号转导、免疫调节、突触传递、质膜蛋白调控等重要功能。针对鞘糖脂生物学功能的相关研究是糖组学及脂质组学交叉领域的重点研究方向。

2 不同种类的鞘糖脂与肿瘤疾病的相关性研究

研究表明,鞘糖脂广泛参与细胞内及细胞间的信号传递,与细胞中重要功能蛋白及聚糖具有相互作用并且鞘糖脂之间存在相互作用关系,已被发现能够通过多种分子机制发挥生物学效应^[5]。鞘糖脂作为细胞膜表面的功能调节因子与人类疾病的发生发展密切相关,特异性鞘糖脂及相关酶的异常表达常常能够影响肿瘤的发生和恶性转化。带有不同多糖结构的鞘糖脂因在肿瘤疾病中具有多样性表达特征及重要调节功能而被广泛研究。

2.1 Ganglio-系列鞘糖脂 根据寡糖链中唾液酸残基的数量差异,Ganglio-系列鞘糖脂可分为 GM、GD、GT 等类型。该类鞘糖脂中的特殊分子能够作为受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)信号

的精细调节因子,参与癌症相关信号转导。不少研究显示其在肿瘤疾病的诊断、治疗及预后等方面发挥重要作用。

2.1.1 GM3 GM3 作为一种结构简单的鞘糖脂,由单个唾液酸残基、乳糖及神经酰胺组成,其可显著影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。该分子能够调节癌症有关的受体或信号转导途径,介导与癌症信号转导相关的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、尿激酶纤维蛋白溶酶原激活(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)信号通路及富含糖脂的微结构域,在癌症发病机制中发挥关键效应。GM3 还可以通过抗血管生成或运动来抑制肿瘤细胞生长,具有潜在的抗肿瘤作用^[6]。相关研究发现 GM3 与四跨膜蛋白 CD9 复合物通过与整联蛋白与成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)相互作用来促进肿瘤细胞表型向正常细胞表型逆转^[7]。其能够抑制膀胱癌细胞的增殖,降低细胞黏附以及 EGFR 磷酸化,外源性加入可明显抑制膀胱癌小鼠模型中的肿瘤生长^[8]。该分子能够抑制人类表皮样癌细胞系 KB 及 A431 的生长,其表达水平与细胞凋亡增强和细胞活力降低有关。而在 A431 细胞中加入 GM3 唾液酸残基处含氯修饰的两种衍生物显示出比 GM3 更强的 EGFR 抑制作用,具有潜在抗肿瘤活性^[9]。GM3 通过下调 EGFR 和 PI3K/AKT 信号通路抑制肝癌细胞运动,被认为是影响肝癌细胞向淋巴结转移的关键因素^[10]。最新研究发现,采用化学酶法合成的以甘露糖结构代替乳糖的新型 GM3 类似物可抑制肿瘤细胞的生长和迁移^[11]。而在针对乳腺癌患者血清的神经节苷脂表达谱显示,与健康志愿者相比,乳腺癌患者 GM1、GM2、GM3、GD1 和 GD3 水平呈上升趋势。GM3 作为主要的鞘糖脂成分,对肿瘤血清诊断准确率较高[曲线下面积(area under the curve, AUC) > 0.9]。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示 GM3 对恶性肿瘤和良性血清的诊断具有较高准确性,可作为潜在的诊断生物标志物^[12]。

2.1.2 NeuGcGM3 以神经氨酸(N-glycolylated, NeuGc)替代唾液酸结构的 GM3 称为 NeuGcGM3,其广泛表达于大多数哺乳动物,因编码 NeuGc 合成酶的 cmah 基因缺失而在正常人体中不表达。但该类分子常在各种人类癌症及胚胎组织中出现。NeuGcGM3 已在包括乳腺癌、肺癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤以及多种消化系统肿瘤疾病中被单克隆抗体所检测^[13]。基于鞘糖脂代谢谱的相关研究显示在黑色素瘤细胞

中 NeuGcGM3 含量较高的患者其存活率较低^[14]。对 NeuGcGM3 表达的小鼠淋巴细胞白血病 B 细胞进行 cmah 沉默能够抑制抗体对细胞的毒性作用^[15]。该分子在肿瘤中的选择性表达特征使其成为免疫治疗的潜在靶点,基于 NeuGcGM3 疫苗的安全性及疗效观察研究显示其具有治疗乳腺癌及黑色素瘤的潜力^[16-17]。结合 EGFR 在肿瘤信号转导中的作用以及 NeuGcGM3 的特异性表达,针对两种分子的协同研究策略可能有助于癌症疾病的治疗。

2.1.3 GD3 GD 系列鞘糖脂在糖基基团中携带双唾液酸残基。相关研究显示,该类分子中的 GD3 和 GD2 在乳腺癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、胶质瘤和小细胞肺癌等许多类型的肿瘤细胞中呈高度和特异性表达,可作为相关抗原用于癌症的免疫治疗。GD3 在黑色素瘤细胞中过表达能够提高肿瘤微环境中肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的易感性以及癌细胞与周围组织的黏附^[18]。富含 GD3 的胞外小泡能够刺激黑色素细胞迁移,与该肿瘤细胞相关鞘糖脂 GM3 及 GD3 间的平衡关系不仅因 α -N-乙酰神经氨酸 α -2,8-唾液酸转移酶 1(ST8 α -N-acetyl-neuraminide α -2,8-sialyltransferase 1, ST8SIA1) 等合成酶的过度表达而改变,还可通过糖脂富集胞外小泡的转运而发生变化。对 GD3 介导信号通路的相关分子 p130Cas 及桩蛋白(paxillin)进行 RNA 干扰强烈抑制黑色素瘤生长,是治疗黑色素瘤的潜在靶点^[19]。来自约翰霍普金斯医院的一项研究表明,从卵巢癌腹水的脂质组分中分离出的 GD3 与 CD1d 具有高度亲和力,体内给药能够抑制 α -半乳糖神经酰胺(α -galactosylceramide, α -GalCer)诱导的 NKT 细胞活化,且具有剂量依赖性^[20]。并且卵巢肿瘤微环境中的 GD3 以唾液酸依赖性的方式介导细胞受体进而抑制 T 细胞活化^[21]。上述研究提示 GD3 可能参与肿瘤免疫逃避的早期机制。

2.1.4 GD2 GD2 能够识别乳腺癌干细胞并促进肿瘤形成,被认为是乳腺癌干细胞特异性的表面标志物^[22],对 GD3 合成酶相关基因敲除能够阻断该效应。此外,GD2 在神经母细胞瘤、黑色素瘤及胶质瘤中均有表达,针对其开发的抗糖脂抗体已被开发用于神经母细胞瘤的免疫治疗。基于抗 GD2 单克隆抗体 ch14.18GD2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子及白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)的联合免疫方案可显著改善高危神经母细胞瘤患者的预后^[23],已被批准用于治疗儿童神经母细胞瘤。特异性嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)

对转移性黑色素瘤产生强烈快速的杀灭作用,阻断程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)可提高 CAR-T 细胞的存活率,促进对 PD-1 阳性肿瘤细胞的杀伤作用。采用联合治疗方法在疾病免疫治疗中显示出重要应用前景^[24]。

2.2 Globo-系列鞘糖脂 除了 Ganglio-系列外, Globo-系列鞘糖脂也被发现在卵巢癌、肺癌、乳腺癌、肾癌等众多的肿瘤疾病中出现异常表达。其中 Gb3、Gb4、Gb5、阶段特异性胚胎抗原-4(stage specific embryonic antigen-4, SSEA-4)和 Globo-H 等糖脂被发现与多种肿瘤疾病的进展和转移存在密切联系。

2.2.1 Gb3 及 Gb4 Gb3 又称 P^k 抗原,在胃癌患者及相关细胞系中被鉴定,其作为志贺毒素的作用受体能够靶向胃癌细胞^[25]。相关研究发现 Gb3 在大部分胰腺癌和结肠癌中呈高表达,而在部分恶性组织中缺失,提示其可能与肿瘤转化有关^[26]。此种糖脂在产生顺铂耐药的非小细胞肺癌及恶性胸膜间皮瘤细胞表面表达增加,可能是肿瘤耐药的特异性生物标志物。葡萄糖神经酰胺合成酶活性抑制剂或 Gb3 受体毒素靶向治疗可显著降低上述肿瘤细胞对顺铂的获得性耐药^[27]。另有研究表明, Globo-系列中的 Gb4 能够在结肠癌细胞 HCT116 及乳腺癌细胞 MCF7 中通过与 EGFR 直接相互作用促进 ERK 激活,引起癌细胞增殖^[28]。

2.2.2 Gb5 及 SSEA-4 Gb5 也称阶段特异性胚胎抗原-3(stage specific embryonic antigen-3, SSEA-3),以 Gb4 为底物通过 β 3GALT5 的半乳糖基化催化作用合成。sialyl-Gb5 是一种以 Gb5 为前体,通过 α -2,3 唾液酸化合成的糖脂,又称为 SSEA-4。由 ST3GAL2 编码的唾液酸转移酶被鉴定为特异性的 SSEA-4 合成酶。作为人类胚胎干细胞的细胞表面标志物,其异常表达与某些恶性肿瘤的分化和转移有关。例如,乳腺癌细胞 MCF-7 的恶性程度高度依赖于 SSEA-4 及其在富含鞘糖脂微结构域中对 c-Src 和黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的激活作用,特异性单克隆抗体可显著增强癌细胞的侵袭及运动能力^[29]。利用亲核捕获和糖芯片技术,在上述细胞中发现 SSEA-4 能够与作为免疫大分子的 FK506 结合蛋白直接结合^[30],可能在机体免疫及癌症发病中具有潜在生物学作用。翁启惠针对 Gb5、SSEA-4 等糖脂在肿瘤疾病中的作用进行了系统研究,发现 SSEA-4 在大部分的多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中呈阳性表达,与高级别星形细胞瘤相关^[31]。一种 SSEA-4 特异性单抗在体外能够针对 SSEA-4 高表达

GBM 细胞株产生补体依赖性的细胞毒性作用,抑制小鼠 GBM 生长。由于 SSEA-4 在 GBM 和许多其他类型的癌症上表达,但在正常细胞上不表达,可能成为治疗性抗体和疫苗开发的目标^[31]。此外,研究团队针对乳腺癌进行的有关工作揭示了 Globo-系列糖脂及相关酶在肿瘤发病机制中具有的重要调控功能^[32]。研究发现,带有 SSEA-3 表达的乳腺癌干细胞在体内及体外均表现出较高的致瘤性, β 1,3-半乳糖基转移酶(β 1,3-galactosyl transferase 5, β 3GALT5)作为负责合成 SSEA-3 的关键酶,其表达与肿瘤进程和患者生存率显著相关。 β 3GALT5 基因敲除能够抑制 SSEA-3 的表达,导致癌细胞增殖降低及特异性凋亡增加,但对正常细胞无影响。SSEA-3 与 β 3GALT5 是乳腺癌干细胞特异性的潜在标志物。后续研究报道了 Globo-系列糖脂及 β 3GALT5 介导乳腺癌有关信号转导途径^[33]。研究发现乳腺癌细胞中的鞘糖脂能够分别与 CAV1 和 FAK 在脂筏中形成复合物,与 AKT 和受体蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase,RIP)相互作用。合酶基因的敲除将破坏复合物形成,导致 RIP 分离并激活 Fas 死亡受体途径,触发癌细胞凋亡并抑制其转移。在此基础上进行的抗 Globo-系列糖脂抗体联用实验被证实能够协同抑制异种移植 MCF7 小鼠的肿瘤生长。

3 总结及展望

大量科学研究表明^[5-6,34-35],鞘糖脂广泛参与细胞内及细胞间的信号转导,与众多的肿瘤疾病、神经退行性疾病、自免疫疾病以及鞘糖脂代谢缺陷疾病等人类重大疾病的发生发展密切相关。不同种类的鞘糖脂被发现参与肿瘤疾病相关分子机制,特异性鞘糖脂在肿瘤细胞的发生和恶性转化过程中发挥关键性的调控作用,表现出对众多肿瘤疾病的诊断及治疗潜力,具有巨大应用价值。针对其在肿瘤方向进行的分子机制探究、抗肿瘤活性药物开发、生物标志物筛选及检测抗体制备等研究具有重要的医学生物学意义。

参考文献

- [1] Hunter CD, Guo T, Daskhan G, et al. Synthetic strategies for modified glycosphingolipids and their design as probes[J]. *Chem Rev*, 2018,118(17):8188-8241.
- [2] Varki A. Biological roles of glycans[J]. *Glycobiology*, 2017,27(1):3-49.
- [3] Hyun JY, Pai J, Shin I. The glycan microarray story from construction to applications[J]. *Acc Chem Res*, 2017,50(4):1069-1078.
- [4] Ventura AE, Mestre B, Silva LC. Ceramide domains in health and

- disease: a biophysical perspective[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1159:79-108.
- [5] Zhang T, de Waard AA, Wuhrer M, et al. The role of glycosphingolipids in immune cell functions[J]. *Front Immunol*, 2019,10:90.
- [6] Zheng C, Terreni M, Sollogoub M, et al. Ganglioside GM3 and its role in cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2019,26(16):2933-2947.
- [7] Regina Todeschini A, Hakomori SI. Functional role of glycosphingolipids and gangliosides in control of cell adhesion, motility, and growth, through glycosynaptic microdomains[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008,1780(3):421-433.
- [8] Wang H, Isaji T, Satoh M, et al. Antitumor effects of exogenous ganglioside GM3 on bladder cancer in an orthotopic cancer model[J]. *Urology*, 2013,81(1):210.e11-e15.
- [9] Kawashima N, Qu H, Lobaton M, et al. Efficient synthesis of chloro-derivatives of sialosyllactosylceramide, and their enhanced inhibitory effect on epidermal growth factor receptor activation[J]. *Oncol Lett*, 2014,7(4):933-940.
- [10] Huang X, Li Y, Zhang J, et al. Ganglioside GM3 inhibits hepatoma cell motility via down-regulating activity of EGFR and PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2013,114(7):1616-1624.
- [11] Zheng C, Guan H, Liu Y, et al. Chemoenzymatically synthesized ganglioside GM3 analogues with inhibitory effects on tumor cell growth and migration[J]. *Eur J Med Chem*, 2019,165:107-114.
- [12] Li Q, Sun M, Yu M, et al. Gangliosides profiling in serum of breast cancer patient: GM3 as a potential diagnostic biomarker[J]. *Glycoconj J*, 2019,36(5):419-428.
- [13] Piperno GM, López-Requena A, Predonzani A, et al. Recombinant AAV-mediated in vivo long-term expression and antitumour activity of an anti-ganglioside GM3 (Neu5Gc) antibody[J]. *Gene Ther*, 2015,22(12):960-967.
- [14] Tringali C, Silvestri I, Testa F, et al. Molecular subtyping of metastatic melanoma based on cell ganglioside metabolism profiles[J]. *BMC Cancer*, 2014,14:560.
- [15] Fernández-Marrero Y, Hernández T, Roque-Navarro L, et al. Switching on cytotoxicity by a single mutation at the heavy chain variable region of an anti-ganglioside antibody[J]. *Mol Immunol*, 2011,48(8):1059-1067.
- [16] Osorio M, Gracia E, Reigosa E, et al. Effect of vaccination with N-glycolyl GM3/VSSP vaccine by subcutaneous injection in patients with advanced cutaneous melanoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2012,4:341-345.
- [17] Mulens V, de la Torre A, Marinello P, et al. Immunogenicity and safety of a NeuGcGM3 based cancer vaccine: results from a controlled study in metastatic breast cancer patients[J]. *Hum Vaccin*, 2010,6(9):736-744.
- [18] Furukawa K, Kambe M, Miyata M, et al. Ganglioside GD3 induces convergence and synergism of adhesion and hepatocyte growth factor/Met signals in melanomas[J]. *Cancer Sci*, 2014,105(1):52-63.
- [19] Makino Y, Hamamura K, Takei Y, et al. A therapeutic trial of human melanomas with combined small interfering RNAs targeting

- adaptor molecules p130Cas and paxillin activated under expression of ganglioside GD3[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1860(8):1753–1763.
- [20] Webb TJ, Li X, Giuntoli RL 2nd, et al. Molecular identification of GD3 as a suppressor of the innate immune response in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2012,72(15):3744–3752.
- [21] Shenoy GN, Loyall J, Berenson CS, et al. Sialic acid-dependent inhibition of T cells by exosomal ganglioside GD3 in ovarian tumor microenvironments[J]. *J Immunol*, 2018,201(12):3750–3758.
- [22] Battula VL, Shi Y, Evans KW, et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2012,122(6):2066–2078.
- [23] Dhillon S. Dinutuximab: first global approval[J]. *Drugs*, 2015,75(8):923–927.
- [24] Gargett T, Yu W, Dotti G, et al. GD2-specific CAR T cells undergo potent activation and deletion following antigen encounter but can be protected from activation-induced cell death by PD-1 blockade[J]. *Mol Ther*, 2016,24(6):1135–1149.
- [25] Geyer PE, Maak M, Nitsche U, et al. Gastric adenocarcinomas express the glycosphingolipid Gb3/CD77: targeting of gastric cancer cells with shiga toxin B-subunit[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016,15(5):1008–1017.
- [26] Distler U, Souady J, Hülsewig M, et al. Shiga toxin receptor Gb3Cer/CD77: tumor-association and promising therapeutic target in pancreas and colon cancer[J]. *PLoS One*, 2009,4(8):e6813.
- [27] Tyler A, Johansson A, Karlsson T, et al. Targeting glucosylceramide synthase induction of cell surface globotriaosylceramide (Gb3) in acquired cisplatin-resistance of lung cancer and malignant pleural mesothelioma cells[J]. *Exp Cell Res*, 2015,336(1):23–32.
- [28] Park SY, Kwak CY, Shayman JA, et al. Globoside promotes activation of ERK by interaction with the epidermal growth factor receptor[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012,1820(7):1141–1148.
- [29] Steelant WF, Kawakami Y, Ito A, et al. Monosialyl-Gb5 organized with cSrc and FAK in GEM of human breast carcinoma MCF-7 cells defines their invasive properties[J]. *FEBS Lett*, 2002,531(1):93–98.
- [30] Hung TC, Lin CW, Hsu TL, et al. Investigation of SSEA-4 binding protein in breast cancer cells[J]. *J Am Chem Soc*, 2013,135(16):5934–5937.
- [31] Lou YW, Wang PY, Yeh SC, et al. Stage-specific embryonic antigen-4 as a potential therapeutic target in glioblastoma multiforme and other cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(7):2482–2487.
- [32] Cheung SK, Chuang PK, Huang HW, et al. Stage-specific embryonic antigen-3 (SSEA-3) and β 3GalT5 are cancer specific and significant markers for breast cancer stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016,113(4):960–965.
- [33] Chuang PK, Hsiao M, Hsu TL, et al. Signaling pathway of globoseries glycosphingolipids and β 1,3-galactosyltransferase V (β 3GalT5) in breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019,116(9):3518–3523.
- [34] Schneider JS, Pope A, Simpson K, et al. Recovery from experimental parkinsonism in primates with GM1 ganglioside treatment[J]. *Science*, 1992,256(5058):843–846.
- [35] Platt FM. Sphingolipid lysosomal storage disorders[J]. *Nature*, 2014,510(7503):68–75.
- [收稿日期 2021-09-24][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

金雪峰,杨广宇. 鞘糖脂与肿瘤疾病相关性研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(10):976–980.