

· 基础研究 ·

ST3GAL3在食管鳞癌中的作用与机制研究

沈埏莹¹, 孙陈晨¹, 孔灵杰¹, 祝梓豪¹, 郝鑫², 侯思聪³, 杭庆雷^{4*}

¹扬州大学医学院临床医学系, 江苏 扬州 225001; ²宝应县人民医院消化内科, 江苏 扬州 225800; ³扬州大学附属医院消化内科, 江苏 扬州 225001; ⁴扬州大学医学院临床医学系, 医学检验教研室, 江苏 扬州 225001

[摘要] 目的: 探讨 β -半乳糖苷 α -2, 3-唾液酸转移酶3(β -galactoside- α -2, 3-sialyltransferase-3, ST3GAL3)在食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中的表达及其与患者预后、临床病理特征的相关性, 并研究ST3GAL3调控ESCC细胞增殖和迁移的分子机制。方法: 运用生信分析、qRT-PCR和免疫组化(immunohistochemistry, IHC)法分别检测ESCC组织和其癌旁组织中ST3GAL3的mRNA及蛋白表达情况, 并分析其与患者预后的关系以及临床病理资料的相关性; 通过CCLE数据库分析ST3GAL3基因在不同ESCC细胞系中的表达情况; 构建野生型及酶活突变型ST3GAL3过表达、ST3GAL3敲低表达及其敲低后回复ST3GAL3表达的稳转细胞; 通过细胞增殖、Transwell和细胞铺展实验分别检测相应细胞在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)上的增殖、迁移和铺展能力; 采用Western blot和凝集素免疫共沉淀(lectin-immunoprecipitation, Lectin-IP)法分别检测ST3GAL3对黏附信号通路相关蛋白表达以及整合素Integrin α 5和 β 1上 α -2, 3-唾液酸化的影响。结果: 临床ESCC样本中ST3GAL3的mRNA表达明显高于癌旁组织($P < 0.01$), 且其蛋白也在肿瘤组织中高表达, 其高表达与患者不良预后正相关, 并且与TNM分期($P=0.004$)、肿瘤侵犯程度($P < 0.001$)以及淋巴结转移($P=0.017$)正相关; ST3GAL3通过酶活依赖的方式促进ECM介导的ESCC细胞迁移; ST3GAL3介导细胞在ECM上的铺展, 进而影响黏附信号通路; ST3GAL3可以修饰整合素Integrin α 5和 β 1蛋白上 α -2, 3-唾液酸化。结论: ST3GAL3在临床ESCC组织标本中高表达, 并提示患者预后不良, 并与ESCC患者TNM分期、肿瘤侵犯程度以及淋巴结转移正相关。ST3GAL3可能通过修饰整合素Integrin α 5和 β 1等黏附蛋白的 α -2, 3-唾液酸化增强ECM介导的ESCC细胞铺展和黏附信号, 进而促进细胞迁移。

[关键词] 食管鳞癌; β -半乳糖苷 α -2, 3-唾液酸转移酶3; 细胞外基质; 细胞增殖; 细胞迁移

[中图分类号] R735.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)07-925-12

doi: 10.7655/NYDXBNSN250310

The functional and mechanistic roles of ST3GAL3 in esophageal squamous cell carcinoma

SHEN Nianxuan¹, SUN Chenchen¹, KONG Lingjie¹, ZHU Zihao¹, HAO Xin², HOU Sicong³, HANG Qinglei^{4*}

¹Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001; ²Department of Gastroenterology, Baoying County People's Hospital, Yangzhou 225800; ³Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001; ⁴Department of Clinical Medicine, Medical College, Laboratory Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of β -galactoside- α -2, 3-sialyltransferase-3 (ST3GAL3) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its relationship with patient prognosis and correlation with clinicopathologic characteristics, as well as to investigate the function and molecular mechanism of ST3GAL3 in cell proliferation and migration. **Methods:** Bioinformatic analysis, qRT-PCR, and immunohistochemistry (IHC) were employed to measure ST3GAL3 mRNA and protein expression levels in ESCC and adjacent normal tissues, followed by correlation analysis with patient prognosis and clinicopathological data. The expression of ST3GAL3 gene in different ESCC cell lines was analyzed through the CCLE database. We established ST3GAL3-WT and its catalytic site mutant overexpression, as well as ST3GAL3 knockdown and its rescue cells. We assessed cell proliferation, migration, and

[基金项目] 国家自然科学基金(82372959, 32201047); 中国博士后科学基金(2023M741447); 江苏省自然科学基金(BK20221373); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划(202411117236Y); 扬州大学大学生创新创业训练计划(XCX20230810); 扬州市基础研究计划(联合专项)(2024-3-35)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qhang@yzu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-0419-6621)

spreading abilities on ECM using cell proliferation assay and Transwell assay, respectively. The effect of ST3GAL3 on the expression of proteins related to adhesion signaling and the α -2, 3-sialylation of Integrin α 5 and β 1 catalyzed by ST3GAL3 was detected by Western blot and lectin-immunoprecipitation (Lectin-IP), respectively. **Results:** The mRNA expression levels of ST3GAL3 were significantly higher in the ESCC tissues than in the adjacent normal tissues ($P < 0.01$), with concurrent elevated protein levels in tumor samples. High expression of ST3GAL3 in ESCC was positively correlated with patient poor prognosis and was associated with TNM staging ($P=0.004$), T classification ($P < 0.001$), and lymph node metastasis ($P=0.017$). ST3GAL3 promoted ESCC cell migration on ECM in a catalytic function-dependent manner. Furthermore, ST3GAL3 mediated cell spreading and adhesion signaling under ECM-coating conditions. Moreover, ST3GAL3 catalyzed the α -2, 3-sialylation of Integrin α 5 and β 1. **Conclusion:** The expression of ST3GAL3 was increased in ESCC tissues, and its high expression was positively correlated with patients' poor prognosis, TNM stage, T classification, and lymph node metastasis. ST3GAL3 enhanced ESCC cell spreading and adhesion signaling on ECM, therefore promoting ECM-mediated cell migration, possibly through the α -2, 3 sialylation of adhesion receptors such as Integrin α 5 and β 1.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma; β -galactoside- α -2, 3-sialyltransferase-3; extracellular matrix; cell proliferation; cell migration

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(07): 925-935, 944]

2022年国际癌症机构的统计数据显示,食管癌在全球的发病率居第11位,死亡率居第7位,其中一半以上的病例来自中国,国内食管癌的主要病理类型是食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)^[1]。尽管传统手术、新辅助放疗、新型靶向及免疫治疗等手段不断发展,一定程度上提高了患者生存率,但其5年生存率仍然偏低,约为20%^[2]。因此,进一步深入探索ESCC的发生发展机制不仅为食管癌患者早期诊断、预后评估和监测提供生物学标志物,而且为个体化干预治疗提供潜在精准靶点,对改善患者预后具有重大意义。

唾液酸化是一种关键的翻译后修饰,属于糖基化修饰,是在特定唾液酸转移酶催化作用下于糖蛋白或糖脂的糖链末端添加唾液酸。唾液酸化调控细胞识别与黏附、介导细胞间通讯、维持蛋白质稳定与功能,主要参与病原体识别、神经系统发育、肿瘤发生发展与转移、炎症及免疫调控等生物学过程^[3]。人体内至少存在20种唾液酸转移酶,其中 β -半乳糖苷 α -2, 3-唾液酸转移酶3(β -galactoside- α -2, 3-sialyltransferase-3, ST3GAL3)主要负责将唾液酸从CMP-唾液酸转移至含半乳糖的底物上,参与糖蛋白和糖脂的末端2, 3-唾液酸糖链合成。ST3GAL3的表达或突变与神经发育、精神疾病(如非综合征性常染色体隐性遗传性智力障碍和West综合征)、炎症(如过敏性嗜酸性粒细胞性气道炎症和类风湿性关节炎中成纤维细胞样滑膜细胞的炎症反应)、囊胚着床、肿瘤发生发展等过程密切相关^[4-6]。ST3GAL3的表达可以促进相关肿瘤标志物表达、肿瘤细胞迁移、侵袭和耐药^[7-9],提示ST3GAL3可能成为肿

瘤潜在标志物和潜在治疗靶点。然而,ST3GAL3在ESCC中的表达情况及生物学功能尚不清楚。

本研究探索了ST3GAL3在ESCC中的表达及其与患者预后、临床病理特征的相关性,进一步研究了ST3GAL3对ESCC细胞增殖和迁移的影响和潜在机制,揭示了ST3GAL3在ESCC中的作用及重要性。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床标本

收集扬州大学附属医院2012年12月—2014年12月期间收治的97例ESCC患者术后标本,2022年12月—2023年12月期间接受手术患者的21对新鲜组织标本,包括ESCC癌组织及相应癌旁正常组织(距离癌组织>5 cm)。所有癌组织及相应癌旁正常组织经病理确诊(纳入患者均拥有完整的临床资料,术前均未接受放疗治疗)。新鲜标本收集后称取相应量于Trizol试剂中,置于-80℃冰箱保存。本研究已通过扬州大学附属医院和扬州大学医学院伦理委员会审批(批准号YXYLL-2022-05),所有患者均知情同意。

1.1.2 试剂

人胚肾细胞293细胞(HEK-293T,中科院细胞库);食管癌KYSE-70细胞(湖南丰晖生物公司);KYSE-410细胞(武汉普诺赛公司)。DMEM和RPMI1640培养基(HyClone公司,美国),Opi-MEM、胎牛血清、细胞胰酶消化液、嘌呤霉素、潮霉素B(Gibco公司,美国),Polyethylenimine“Max”(PEI MAX)(Polysciences公司,美国),无血清细胞冻存

液、Trizol 试剂、青霉素-链霉素溶液、PBS、TBST、脱脂奶粉、PCR 引物、干扰序列(上海生工生物公司), 4%多聚甲醛固定液和结晶紫染色液(上海碧云天公司), DNA Marker、蛋白 Marker、ECL Western 印迹底物、Western blot 一抗剥离液(Thermo Fisher Scientific, 美国), SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(上海雅酶公司), ECM 组分(包括 Collagen、Fibronectin 和 Laminin, Merck Millipore 公司, 美国), 限制性内切酶和 T4 连接酶(NEB 公司, 美国), Stb13 感受态细胞(深圳康体生命公司), Transwell 小室(Corning 公司, 美国), MAM-琼脂糖(J-OIL MILLS 公司, 日本), ST3GAL3 抗体(Abcam 公司, 美国)、 β -actin (Santa Cruz Biotechnology 公司, 美国)、p-FAK、FAK、Integrin α 5 和 Integrin β 1 抗体(CST 公司, 美国)。Pierce™ BCA 蛋白质测定试剂盒(Thermo Fisher Scientific 公司, 美国), iScript cDNA 逆转录合成试剂盒、SYBR Creen PCR 试剂盒(Bio-Rad 公司, 美国), mini、midi 质粒提取试剂盒以及胶回收试剂盒(QIAGEN 公司, 德国), 免疫组化试剂盒(Vector Laboratories 公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化(immunohistochemistry, IHC)

取石蜡包埋的组织切片, 60 °C 烘片 90 min 后, 脱蜡、水化, 置于柠檬酸修复液中进行高压抗原修复, 95 °C 15 min。PBS 缓摇洗片 2 次, 每次 5 min。加 ST3GAL3 一抗 4 °C 孵育过夜, PBS 缓摇洗片 3 次, 每次 5 min。二抗 37 °C 孵育 30 min, PBS 缓摇洗片 3 次, 每次 5 min。滴加 3, 3'-二氨基联苯胺盐酸盐(DAB)显色(镜下及时观察显色情况终止显色), 苏木素复染, 最后脱水、封片、晾干、镜检拍照。利用免疫反应性评分系统(immunoreactive score, IRS)分析染色结果^[10]。

1.2.2 GEO 数据库中数据集分析

从 GSE119436、GSE130078 和 GSE11011 数据集(Gene Expression Omnibus, GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>)中检索分析 ST3GAL3 基因的表达谱。

使用 CCLE 在线数据库(<https://sites.broadinstitute.org/ccle>)分析比较 ST3GAL3 基因在相关食管癌细胞系中的表达情况。

1.2.3 细胞培养

HEK-293T 和 ESCC 细胞(包括 KYSE-70 和 KYSE-410 细胞)分别使用含有 10% 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和 1% 青霉素-链霉素的 DMEM 和 RPMI-1640 培养基培养(包装病毒时不加双抗), 培

养条件 37 °C 和 5% CO₂。

1.2.4 质粒构建

pLVX-Puro-Control(Con)、pLVX-Puro-ST3GAL3-WT 和 pLVX-Puro-ST3GAL3-Mutant(A320P 和 D370Y) 过表达质粒以及 pLVX-Hygro-ST3GAL3-WT 和 pLVX-Hygro-ST3GAL3-Mutant(A320P 和 D370Y) 回复表达质粒由苏州泓迅生物科技有限公司构建。

利用 pLKO.1-Puro 载体经过酶切、链接、测序等步骤构建 ST3GAL3 的干扰表达质粒。具体靶向干扰序列如下: ST3GAL3-shRNA#1, 5'-GTGTTTGGTGTATTATCATTT-3'; ST3GAL3-shRNA#2, 5'-GAAT-TGACGACTATGACATTG-3'。

1.2.5 慢病毒包装及稳转细胞系构建

将 ST3GAL3 相关过表达及干扰慢病毒载体与 psPAX2 和 pMD2.G 包装质粒通过 PEI MAX 共同转染至 HEK-293T 细胞中。瞬转 12 h 后换新鲜完全培养基, 48 h 和 72 h 后分别收集过滤分装慢病毒上清液, -80 °C 保存备用。

利用上述病毒上清液感染相应 ESCC 细胞 2~3 d 后, 通过嘌呤霉素或潮霉素 B 对细胞进行杀伤筛选, 最终获得相应抗性的稳转 ESCC 细胞。

1.2.6 qRT-PCR

称取新鲜食管癌和癌旁组织, 加入 TRIzol 试剂, 按说明提取总 RNA, 通过逆转录合成试剂盒逆转录 RNA, 采用 SYBR Creen PCR 试剂盒进行 qRT-PCR。以 GAPDH 为内参基因进行分析。基因引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 相关的引物序列
Table 1 Primer sequences for qRT-PCR

Gene	Sequence
ST3GAL3	Forward 5'-GCCTGCTGAATTAGCCACCAAG-3'
	Reverse 5'-CCACTTGGCGAAAGGAGTCATCC-3'
GAPDH	Forward 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'
	Reverse 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'

1.2.7 蛋白质免疫印迹(Western blot, WB)

收取细胞样品, RIPA 裂解液提取总蛋白, BCA 试剂盒测定蛋白浓度, SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 转移到 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉/TBST 室温缓摇封闭 1 h, TBST 洗膜, 一抗 4 °C 孵育过夜, 回收抗体, TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 二抗室温下孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 孵育 ECL 发光液, 通过化学成像仪检测目标蛋白表达情况, 采集图像。利用 Image J 分析获取相关条带灰度值用于统计分析。

1.2.8 凝集素免疫共沉淀(lectin-immunoprecipitation, Lectin-IP)

收集细胞裂解液,加热蛋白变性后,超声处理裂解细胞,离心吸取上清液 100 μL ,作为 Input,放入 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用,将剩余上清液加入 MAM 琼脂糖珠中,在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 轮转孵育 2 h, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心弃上清,RIPA 裂解液洗琼脂糖珠 3 遍后进行样品处理,最后 WB 检测目的蛋白表达情况。

1.2.9 细胞增殖实验

将稳转细胞接种到预先包被好细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的 12 孔板中,每组细胞每个时间点 4 个复孔,每天用胰酶消化细胞后,通过台盼蓝染色结合血细胞计数板计数细胞数目,持续计数 4 d,处理数据,绘制细胞增殖曲线。

1.2.10 细胞迁移实验

使用 24 孔 Transwell 小室检测分析相关细胞的迁移能力。提前使用 ECM 包被 Transwell 小室,在无菌上室中加入 100 μL 细胞悬液(含 1 万个细胞),在下室中加入 500 μL 含有 5% FBS 培养基,孵育培养 12~24 h,用镊子小心取出小室,PBS 清洗 2 遍,用 4% PFA 室温固定 15 min, PBS 清洗 2 遍,结晶紫室温染色 15~30 min, PBS 清洗 4 遍,显微镜观察染色情况,拍照获取 3 个随机视野照片,统计分析实验结果。

1.2.11 细胞铺展实验

配制 1% BSA/DMEM 及黏附分析专用培养基(0.1% BSA+50 mmol/L HEPES/DMEM)。事先用 1 mL ECM/PBS(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 包被 6 cm 培养皿过夜, PBS 清洗 1 遍,加入 1% BSA 于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 培养箱封闭 1 h, PBS 清洗 1 遍,每皿加 1.5 mL 黏附分析培养基置于培养箱预热备用。将细胞重悬于黏附分析培养基中置于培养箱孵育 45 min(每 15 min 轻弹 1 次)。将细胞悬液加到相应培养皿中,轻轻摇匀后培养箱中孵育 15 min。轻轻吸弃培养基, PBS 轻洗 1 遍, 4% PFA 固定 10 min 后, PBS 再次轻洗 1 遍,显微镜拍照后统计分析。

1.3 统计学方法

采用 GraphPad Prism10 和 SPSS26 软件分析数据。定量数据表示为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),通过 *t* 检验或 ANOVA 检验进行分析。采用卡方检验分析 ST3GAL3 与临床病理特征的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线结合 Log-rank 检验评估生存率。运用 Cox 比例风险回归模型探讨影响食管癌患者生存的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ST3GAL3 在 ESCC 组织中的表达情况

首先在 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)的不同数据集中分析比较了 ST3GAL3 在 ESCC 组织及其癌旁正常组织中的 mRNA 表达情况。分析结果显示,在 23 对 ESCC 组织和其相应癌旁正常组织的 GSE130078 数据集中, ST3GAL3 的 mRNA 在肿瘤组织中高表达(图 1A)。此外,在 GSE111011 和 GSE119436 数据集中,也得出类似结果(P 均 <0.01 ,图 1B、C)。

进一步检测 21 对新鲜 ESCC 组织及癌旁正常组织中 ST3GAL3 的表达情况, qRT-PCR 结果显示, ST3GAL3 基因在肿瘤组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织($P < 0.001$,图 2A)。此外, 97 例 ESCC 组织石蜡切片的 IHC 分析表明, ST3GAL3 蛋白在肿瘤组织中的表达水平明显高于癌旁组织(图 2B)。以上结果表明, ST3GAL3 在 ESCC 组织中的 mRNA 和蛋白表达均显著上调。

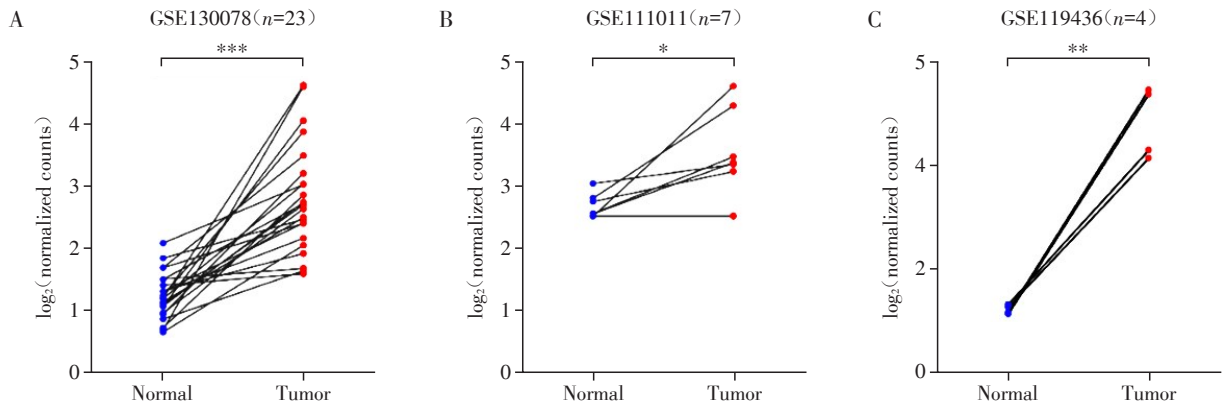
2.2 ST3GAL3 表达与临床病理资料的关系

为探讨 ESCC 患者组织中 ST3GAL3 表达的临床意义,根据上述 IHC 结果中 ST3GAL3 的表达情况,将 ESCC 患者组织样本分为两组,即高表达组(IRS 免疫反应评分 >3 分)和低表达组(IRS 免疫反应评分 ≤ 3 分),对比分析 ST3GAL3 高表达组和低表达组患者的生存预后情况。Kaplan-Meier 生存曲线显示, ST3GAL3 高表达组的 ESCC 患者总生存率比低表达组明显降低($P = 0.002$,图 2C)。

此外,进一步分析 ST3GAL3 表达与临床病理资料的相关性,发现其表达与患者的 TNM 分期($P=0.004$)、肿瘤侵犯程度(T 分型, $P < 0.001$)以及淋巴结转移(N 分型, $P=0.017$)呈明显正相关,与年龄、性别、吸烟史、分化程度、肿瘤大小无关($P > 0.05$,表 2)。同时,多因素 COX 比例风险回归模型统计结果显示, ST3GAL3 的表达($P=0.022$)和 TNM 分期($P=0.008$)是 ESCC 患者预后的独立危险因素(表 3)。

2.3 ST3GAL3 表达对 ESCC 细胞增殖、迁移能力的影响

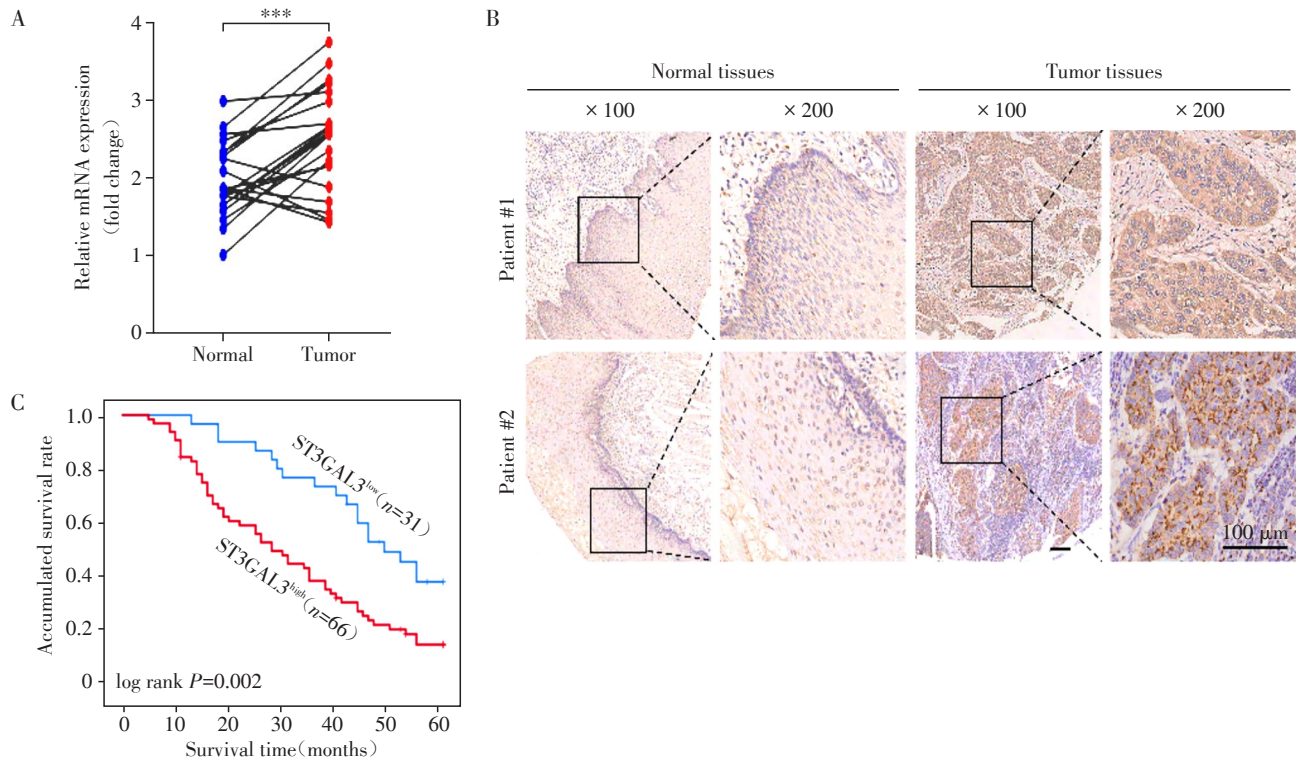
为检测 ST3GAL3 对 ESCC 细胞生物学行为的影响,首先利用 CCLE 数据库检测 ST3GAL3 在不同 ESCC 细胞株中的 mRNA 表达情况(图 3A),选择 ST3GAL3 表达相对较低的 KYSE-410 细胞构建 ST3GAL3 野生型(wild type, WT)以及酶活突变型(Mutant, A320P and D370Y)过表达稳转细胞系



A-C: The mRNA expression levels of ST3GAL3 in paired ESCC and adjacent normal tissues based on the expression profile of GSE130078 (A, $n=23$), GSE111011 (B, $n=7$), and GSE119436 (C, $n=4$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$.

图1 ST3GAL3 mRNA水平在ESCC临床标本中高表达

Figure 1 The expression of ST3GAL3 mRNA was highly expressed in ESCC clinical sample tissues



A: The mRNA expression level of ST3GAL3 in paired ESCC and adjacent normal tissues ($n=21$). B: Representative IHC images of ST3GAL3 staining in ESCC and paired normal specimens of 2 representative ESCC patients. C: Kaplan-Meier analysis of overall survival in a cohort of ESCC patients ($n=97$). *** $P < 0.001$.

图2 ST3GAL3在ESCC患者组织标本中高表达且与患者预后相关

Figure 2 ST3GAL3 levels were highly expressed in ESCC patient tissue samples and were associated with clinical prognosis

(图3B)。WB验证ST3GAL3过表达结果显示,与对照组细胞相比,ST3GAL3-WT及ST3GAL3-Mutant组细胞ST3GAL3蛋白表达水平明显升高(P 均 < 0.001 ,图3B)。

细胞增殖(ECM包被)实验结果显示,ST3GAL3-WT和ST3GAL3-Mutant组KYSE-410细胞与对照组

细胞增殖能力差异无统计学意义($P > 0.05$,图3C);ECM包被条件下Transwell实验结果显示,与对照组KYSE-410细胞相比,ST3GAL3-WT组细胞迁移能力明显增加($P < 0.001$),而ST3GAL3-Mutant组细胞的迁移能力较对照组无明显变化(图3D)。

进一步在ST3GAL3内源性高表达的KYSE-70

表2 ESCC患者组织中ST3GAL3蛋白表达与临床病理参数分析

Table 2 Associations between ST3GAL3 expression and clinicopathological parameters in 97 ESCC specimens

Characteristics	n	ST3GAL3 expression		χ^2	P
		High	Low		
Sex					
Female	20	12(60.0)	8(40.0)	0.749	0.387
Male	77	54(70.1)	23(29.9)		
Age(years)					
≤ 60	27	21(77.8)	6(22.2)	1.631	0.202
> 60	70	45(64.3)	25(35.7)		
Smoking history					
No	32	22(68.8)	10(31.2)	0.011	0.916
Yes	65	44(67.7)	21(32.3)		
TNM stage					
I - II	58	33(56.9)	25(43.1)	8.240	0.004
III	39	33(84.6)	6(15.4)		
T stage					
T1+T2	47	23(48.9)	24(51.1)	15.305	< 0.001
T3+T4	50	43(86.0)	7(14.0)		
N stage					
No	55	32(58.2)	23(41.8)	5.678	0.017
Yes	42	34(81.0)	8(19.0)		
Differentiation					
Well	22	10(45.5)	12(54.5)	3.705	0.054
Moderate/poor	75	51(68.0)	24(32.0)		
Tumor size(cm)					
< 4	36	24(66.7)	12(33.3)	0.050	0.824
≥ 4	61	42(68.9)	19(31.1)		

表3 ESCC患者生存结局影响因素的多因素Cox比例风险回归分析

Table 3 Contribution of various potential prognostic factors to survival by Cox regression analysis in ESCC samples

Variable	Hazards ratio	95% CI	P
Age	1.543	0.840-2.835	0.162
Sex	0.650	0.345-1.223	0.181
Tumor size	0.906	0.557-1.680	0.906
TNM stage	2.984	1.337-6.664	0.008
Smoking history	1.043	0.570-1.910	0.891
T stage	1.238	0.675-2.268	0.491
N stage	1.343	0.663-2.721	0.412
Differentiation	0.951	0.499-1.812	0.879
ST3GAL3	2.042	1.109-3.761	0.022

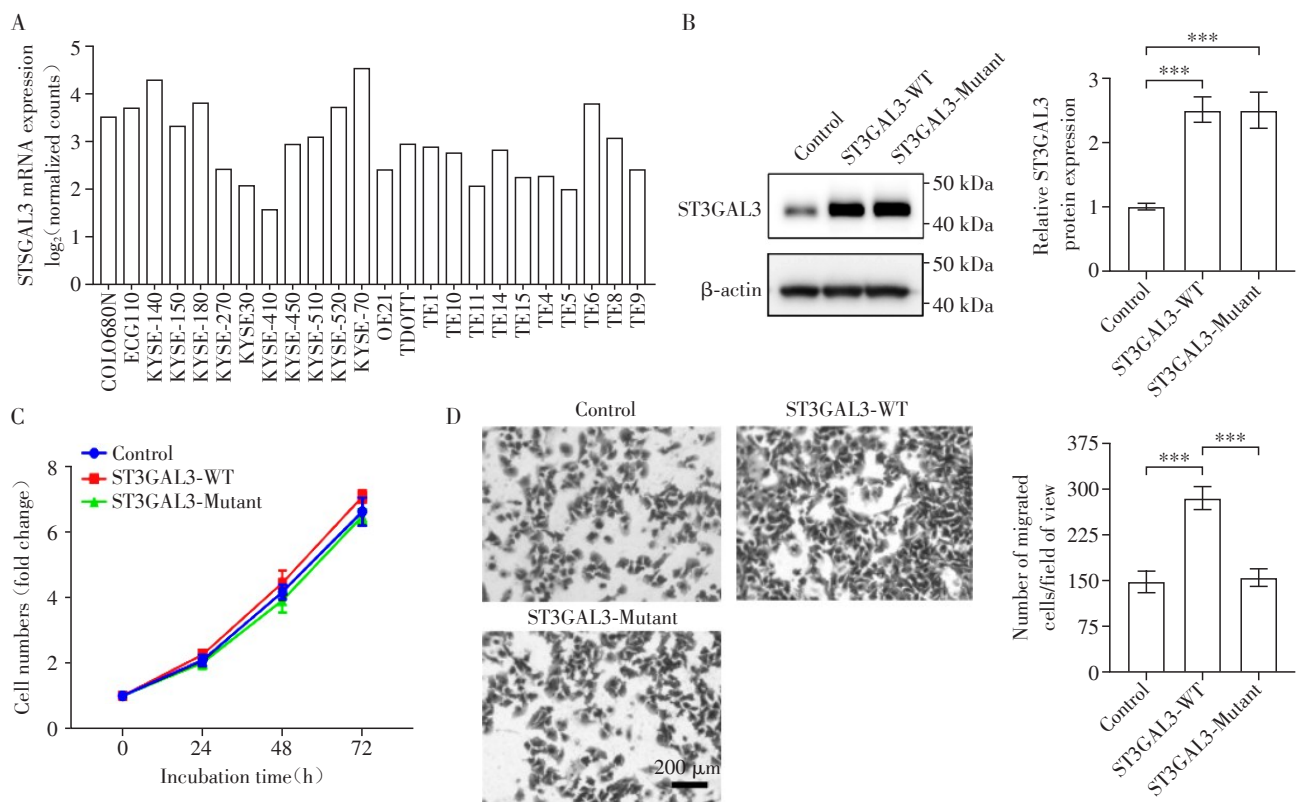
细胞(图3A)中构建ST3GAL3敲低(ST3GAL3-sh#1和ST3GAL3-sh#2)及相应ST3GAL3-WT和ST3GAL3-

Mutant回复表达的细胞系, WB检测验证ST3GAL3敲低及其回复表达效率(图4A)。结果表明,与对照组相比,ST3GAL3-sh#1和ST3GAL3-sh#2组细胞中的ST3GAL3表达明显降低,且可在ST3GAL3-sh#1中通过ST3GAL3-WT及ST3GAL3-Mutant进一步回复其蛋白表达(图4A)。

而后,在ECM包被条件下,再次分别通过细胞增殖和Transwell实验进一步检测细胞增殖和迁移能力,实验结果表明:与对照组相比,ST3GAL3敲低组和其回复表达组KYSE-70细胞的增殖能力无明显变化(图4B),而迁移能力在敲低组明显下降(图4C, $P < 0.001$),重要的是,下降的迁移能力只能被ST3GAL3-WT回复,而回复ST3GAL3-Mutant表达对迁移没有显著影响(图4C)。

2.4 ST3GAL3影响ESCC细胞迁移能力的机制研究

为进一步验证ST3GAL3促进ESCC细胞在ECM包被条件下迁移的具体机制。通过细胞铺展实验



A: The mRNA expression levels of ST3GAL3 in multiple ESCC cells. B: The expression of ST3GAL3 in the Control, ST3GAL3-WT, and ST3GAL3-Mutant KYSE-410 cells. C, D: The cell proliferation (C) and migration (D) abilities of the above ESCC cells on ECM (scale bar=200 μ m). *** $P < 0.001$ ($n=3$).

图3 ST3GAL3通过其酶活功能促进ECM介导的ESCC细胞迁移

Figure 3 ST3GAL3 promoted ECM-mediated cell migration of ESCC cells in a catalytic function-dependent manner

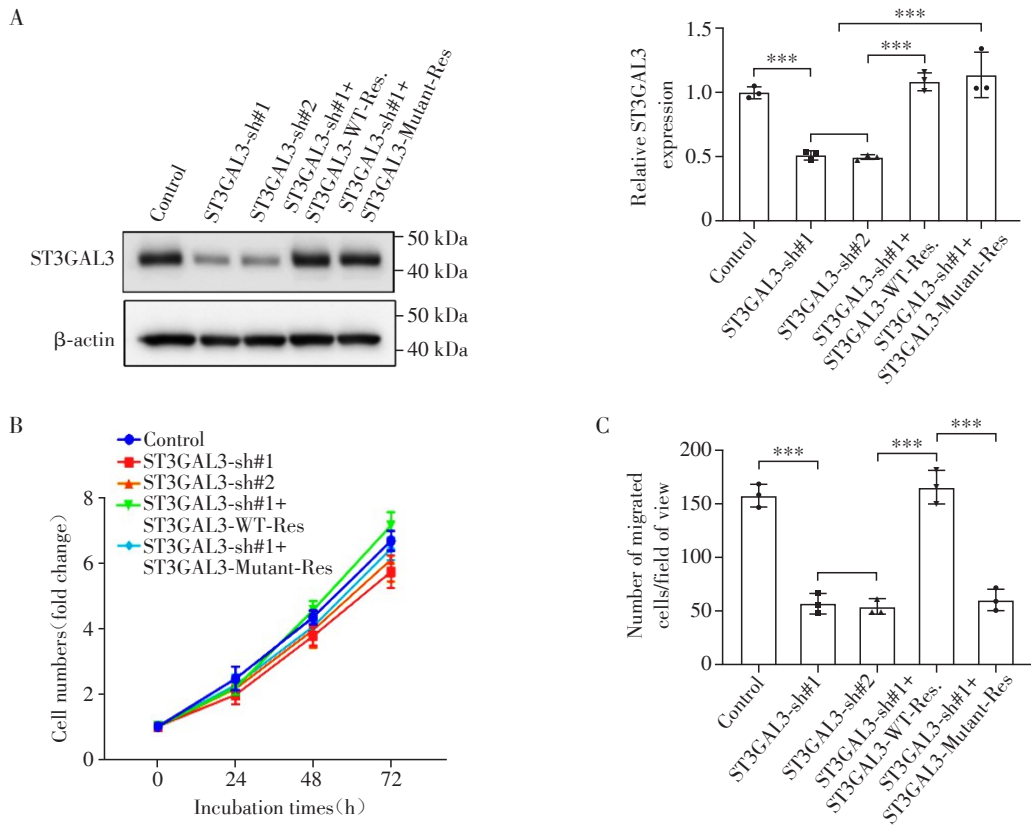
检测ST3GAL3过表达对KYSE-410细胞铺展能力的影响,实验结果表明,与对照组细胞相比,ST3GAL3-WT组细胞在ECM上的铺展能力显著增强($P < 0.001$),而ST3GAL3-Mutant组细胞较对照组无明显变化(图5A)。细胞黏附信号通路检测结果显示,ST3GAL3-WT可以上调黏着斑激酶FAK的磷酸化(p-FAK)水平,而ST3GAL3-Mutant对其表达无显著影响(图5B),表明ST3GAL3可能通过其酶活功能促进食管癌细胞铺展。

整合素家族Integrins作为ECM重要的受体,是介导细胞黏附的主要跨膜糖蛋白,且前期研究发现其中Integrin $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 是介导食管癌发生发展,尤其是ESCC细胞黏附和迁移的关键整合素^[11-13]。基于此,本研究进一步检测了ST3GAL3对Integrin $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 蛋白上的 α -2,3-唾液酸化水平的影响。MAM Lectin免疫共沉淀实验结果显示,与Control组KYSE-410细胞相比,ST3GAL3-WT组细胞中 α -2,3-唾液酸化修饰的Integrin $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 表达水平上调,而Mutant-ST3GAL3对其表达无影响,且ST3GAL3-WT和

ST3GAL3-Mutant对Integrin $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 的蛋白表达水平无明显影响(图5C),表明在KYSE-410细胞中,Integrin $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 是ST3GAL3修饰的底物蛋白。

3 讨论

糖基化修饰是一种常见的由一系列糖基转移酶催化的蛋白质翻译后修饰方式,其在蛋白加工成熟、二聚体形成、配受体结合、细胞黏附伸展、分化、增殖、迁移及侵袭等方面起着至关重要的作用,且糖基化修饰的异常与肿瘤的发生发展密切相关^[14]。但由于糖基化修饰(糖链结构)的复杂性及时空动态多变性,其在肿瘤演进中的调控机制仍待阐明。在众多的糖基转移酶中,唾液酸转移酶作为一个重要的家族,其介导的唾液酸化修饰的改变和肿瘤发生发展、演进关系尤为密切。异常唾液酸化几乎是肿瘤恶性转化过程中所有步骤的重要调控因素。因此,靶向唾液酸化调节因子,如唾液酸转移酶和神经氨酸酶,是治疗肿瘤的潜在策略。本研究首次揭示了 β -半乳糖苷 α -2,3-唾液酸转移酶家族中的重



A: The expression of ST3GAL3 in the Control, ST3GAL3-sh#1, ST3GAL3-sh#2, ST3GAL3-sh#1+ST3GAL3-WT Res, ST3GAL3-sh#1+ST3GAL3-Mutant Res KYSE-70 cells($n=3$). B, C: The cell proliferation(B) and migration(C) abilities of the above ESCC cells on ECM. $***P < 0.001$ ($n=3$).

图4 敲低ST3GAL3表达抑制ECM介导的ESCC细胞迁移

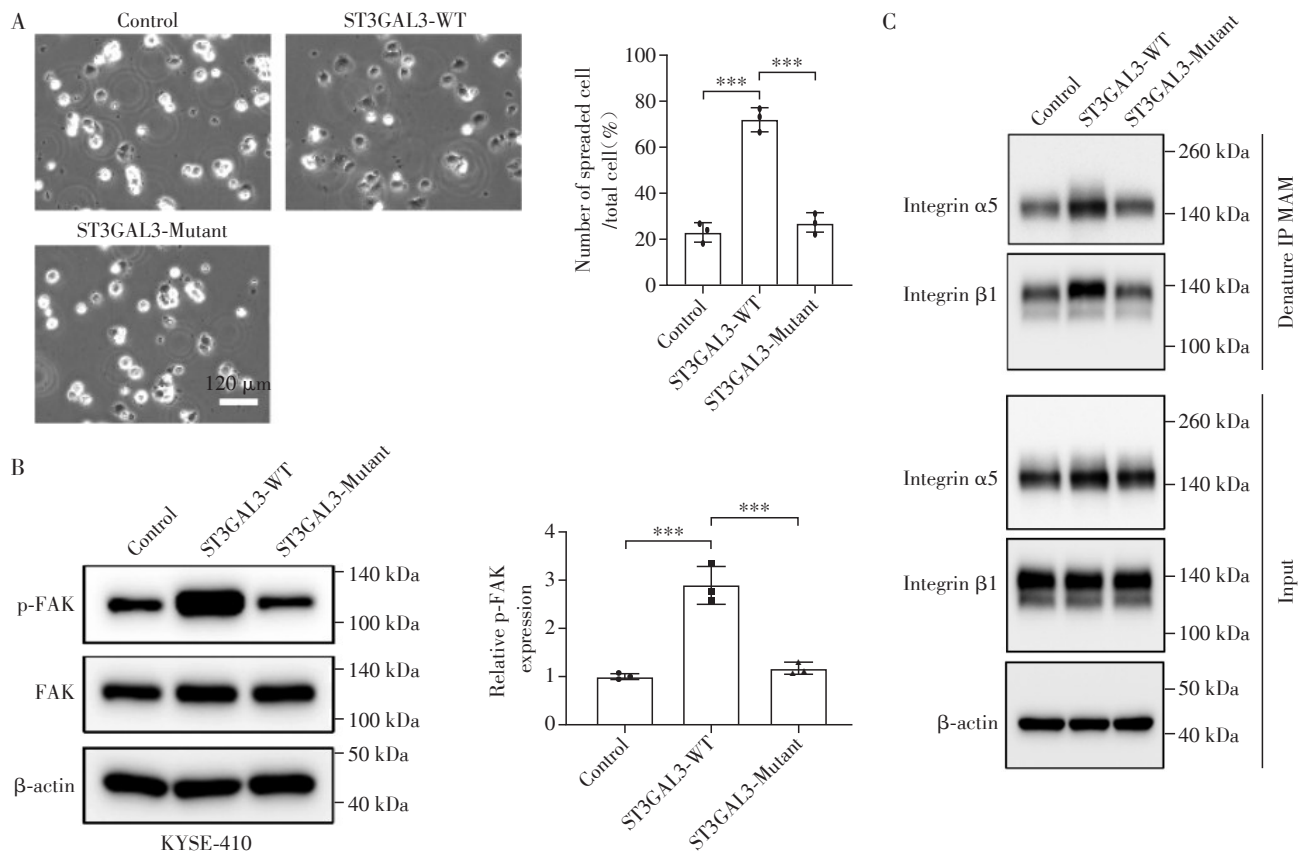
Figure 4 Knockdown of ST3GAL3 expression inhibited ESCC cell migration on ECM

要成员 ST3GAL3 在 ESCC 中的表达和作用, 强调了其在 ESCC 中的临床意义。

本研究发现 ST3GAL3 在临床 ESCC 组织标本中呈现高表达, 提示患者预后不良, 并与 ESCC 患者 TNM 分期、肿瘤侵犯程度以及淋巴结转移正相关, 表明 ST3GAL3 可以促进 ESCC 的发生发展。作为癌基因, ST3GAL3 在其他类型肿瘤中也发挥着重要作用, 例如, ST3GAL3 高表达与乳腺癌患者的不良预后标志物正相关^[15], 且可以调控胰腺癌标志物 CA19.9 的表达^[7]。然而, ST3GAL3 在某些肿瘤中发挥着抑癌基因的作用, 例如, 胃癌瘤内 ST3GAL3 的表达与血管淋巴浸润和 G3 级组织学分级呈负相关^[16]。有趣的是, Mehta 等^[17]发现 ST3GAL3 在口腔鳞状细胞癌组织中呈现低表达, 但 ST3GAL3 高表达与晚期口腔鳞状细胞癌、神经周围浸润以及淋巴结转移正相关, 提示 ST3GAL3 在口腔鳞状细胞癌不同进展期可能发挥着相反功能。这些研究表明, ST3GAL3 在肿瘤中的作用存在肿瘤类型和时空异质性, 这可能和其修饰底物的特异性相关。因此,

ST3GAL3 在 ESCC 发生发展不同阶段的具体功能以及其特异性底物糖蛋白表达谱有待进一步阐明。

通过细胞生物学功能实验本研究揭示了 ST3GAL3 可以促进 ESCC 细胞在 ECM 上的铺展和迁移。与此功能一致的是, Guerrero 等^[8]发现敲低 ST3GAL3 可以抑制 E-选择素依赖性细胞黏附, 从而影响胰腺癌细胞迁移和侵袭; 同时, Singh 等^[18]报道敲除 ST3GAL3 可以抑制黑色素瘤细胞转移。以上研究表明, ST3GAL3 可以介导相关肿瘤细胞黏附、铺展、迁移、侵袭和转移。然而, ST3GAL3 是否也能够促进 ESCC 的转移尚待进一步验证。本研究发现 ST3GAL3 对 ESCC 细胞的增殖无显著影响, 但 Tan 等^[19]报道 ST3GAL3 有助于维持胃癌细胞稳态以及 CCKBR⁺ 肿瘤细胞的生长。此外, ST3GAL3 上调诱导的唾液酸化促进了高级别浆液性卵巢癌中的肿瘤抑制微环境, 靶向 α -2, 3-唾液酸化可能重新编程免疫抑制肿瘤微环境, 从而增强抗肿瘤免疫并改善卵巢癌对免疫治疗的反应^[20]。这些研究提示 ST3GAL3 对肿瘤细胞增殖能力可能是细胞类型依



A, B: The spreading abilities (A) and expressions of p-FAK and FAK (B) in the Control, ST3GAL3-WT, and ST3GAL3-Mutant KYSE-410 cells on ECM (scale bar=120 μ m). C: The expressions of α -2, 3 sialylated integrin $\alpha 5$ and $\beta 1$ in the Con, ST3GAL3-WT, and ST3GAL3-Mutant KYSE-410 cells. *** $P < 0.001$ ($n=3$).

图5 ST3GAL3可促进ECM介导的ESCC细胞铺展并修饰Integrin $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 的 α -2, 3-唾液酸化

Figure 5 ST3GAL3 promoted ECM-mediated cell spreading of ESCC cells and catalyzed the α -2, 3 sialylation of Integrin $\alpha 5$ and $\beta 1$

赖性的,且肿瘤微环境是不可或缺的影响因素。因此,后续通过体内相关动物模型检测ST3GAL3对ESCC细胞增殖、转移及肿瘤微环境的影响或许能够给出合理解释。

Zhang等^[9]报道ST3GAL3可以通过抑制Caspase 8/3 凋亡信号介导卵巢癌细胞的紫杉醇耐药,且敲低ST3GAL3表达可以增强卵巢癌细胞对顺铂的敏感性^[21]。此外,顺铂处理舌癌细胞可以下调ST3GAL3的表达^[22]。这些研究表明ST3GAL3今后有望成为联合紫杉醇或铂类化疗药治疗卵巢癌的潜在靶点。因此,基于本研究的发现,课题组后续将验证ST3GAL3在ESCC放疗中的作用和意义。

有研究报道,底物糖蛋白的 α -2, 3-唾液酸化和末端 α -2, 6-唾液酸化修饰间存在竞争关系,肿瘤细胞表面 α -2, 6-唾液酸化水平的不同决定着肿瘤细胞生物学功能的异质性^[3, 23-24]。例如,乳腺癌细胞中ST6GAL1介导的 α -2, 6-唾液酸化水平的高低在乳腺癌转移

的不同阶段发挥着不同的功能, α -2, 6-唾液酸化高表达可以促进乳腺癌肺转移^[25],而低 α -2, 6-唾液酸化可以帮助乳腺癌循环肿瘤细胞的休眠,抵抗化疗药物的杀伤,从而促进肿瘤细胞远端传播和转移^[26]。基于此,猜想底物糖蛋白末端 α -2, 6-唾液酸化水平的不同可能是 α -2, 3-唾液酸化功能异质性的潜在调控机制,但食管癌转移过程中 α -2, 3-唾液酸化和 α -2, 6-唾液酸化间的调控关系有待进一步阐明。

相对于ST3GAL3在肿瘤中的功能,人们对其催化修饰的底物唾液酸化如何介导相关肿瘤细胞生物学功能的具体机制研究还很有限。本研究在ESCC细胞中发现ST3GAL3可以修饰整合素Integrin $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ 上的 α -2, 3-唾液酸化,与此一致的是,Qi等^[27]在HeLa细胞中也证实了Integrin $\beta 1$ 是ST3GAL3的催化底物,这些证据表明相关整合素可能是ST3GAL3介导肿瘤细胞黏附和迁移的关键底物蛋白。因此,本研究后续将进一步验证相关整合素上ST3GAL3

介导的 α -2,3-唾液酸化对ESCC细胞黏附信号及迁移的影响。目前报道负责N糖蛋白的 α -2,3-唾液酸化修饰的糖基转移酶主要包括ST3GAL3、ST3GAL4和ST3GAL6,且其中ST3GAL4发挥主要作用^[28]。有趣的是,研究表明3种酶可以通过特异性修饰不同靶蛋白的 α -2,3-唾液酸化从而介导特定生物学功能^[27]。虽然本研究只关注了ST3GAL3,但阐明了其在ESCC中的重要作用和临床意义。后续研究值得关注ST3GAL4和ST3GAL6在ESCC中的功能机制,其与ST3GAL3具体修饰底物间特异性以及他们之间是否可以相互补偿发挥作用。事实上,除了N糖蛋白外,ST3GAL3还可以修饰神经节苷脂(Gangliosides,包括GD1a和GT1b)、Mucins黏蛋白、唾液酸路易斯寡糖X(Sialyl Lewis X, sLeX)抗原以及糖胺聚糖^[29-31]。因此,进一步全面阐明ST3GAL3介导ESCC细胞黏附和迁移的底物尤为重要,是将来发展生物标记和设计靶向药物的前提。

本研究发现ST3GAL3的mRNA和蛋白水平在食管癌组织标本中呈现高表达,但其表达上调的潜在调控机制有待进一步阐明。目前已报道多种上游调控因子(例如IL-1 β 等炎症因子、HPV16 E5等癌基因、miR-200a、视黄酸、苯的酚类代谢物等)可调控ST3GAL3的表达^[32-35]。但上述调控都是针对ST3GAL3的mRNA转录水平,其蛋白水平及其潜在蛋白翻译后修饰的调控机制尚不清楚。因此,后续需进一步揭示ST3GAL3在食管癌组织中上调的潜在调控因子,或将有益于潜在多靶点联合治疗。

此外,临床上ST3GAL3缺乏症是一种极其罕见的常染色体隐性遗传病(主要包括West综合征、癫痫、运动发育迟缓、严重智力和行为障碍),其是由ST3GAL3基因的致病性突变引起(主要包括外显子突变、无意突变、新型双等位基因变异等)^[36-39]。另外,ST3GAL3的单核苷酸多态性与注意缺陷多动障碍、年龄相关性白内障、风险儿童时期的攻击性行为等疾病相关^[40-42]。然而,有关ST3GAL3突变和单核苷酸多态性在肿瘤中研究还很缺乏,有待进一步研究。

综上所述,本研究表明ST3GAL3在ESCC患者组织中高表达,其表达与ESCC患者TNM分期、肿瘤侵犯程度、淋巴结转移以及不良预后呈正相关。从机制上来说,ST3GAL3可能通过修饰相关黏附蛋白(如整合素Integrin α 5和 β 1等)的 α -2,3-唾液酸化增强ECM介导的ESCC细胞铺展和黏附信号,进而促进细胞迁移。该研究将为预测ESCC的潜在临床标

志物和治疗靶点提供理论依据。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no competing interests.

作者贡献声明:

杭庆雷负责该项目的构思设计以及科学指导。沈埳萱负责大部分实验研究并处理分析数据。孙陈晨、孔灵杰和祝梓豪负责实验试剂配制和实验条件摸索。郝鑫负责免疫组化实验。沈埳萱和杭庆雷主要负责文章撰写提供经费支持。

Author's Contributions:

HANG Qinglei conceived and designed the project and provided scientific direction. SHEN Nianxuan performed and analyzed most of the experiments. SUN Chenchen, KONG Lingjie and ZHU Zihao contributed reagents and protocols. HAO Xin performed experiments on tissue microarrays. SHEN Nianxuan and HANG Qinglei wrote the manuscript, and allocated funding for this study.

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263
- [2] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45
- [3] ZHU W G, ZHOU Y, GUO L J, et al. Biological function of sialic acid and sialylation in human health and disease [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 415
- [4] WHITNEY R, JAIN P, RAMACHANDRANNAIR R, et al. The epilepsy phenotype of ST3GAL3-related developmental and epileptic encephalopathy [J]. *Epilepsia Open*, 2023, 8(2): 623-632
- [5] KHAMIRANI H J, ZOGHI S, FAGHIHI F, et al. Phenotype of ST3GAL3 deficient patients: a case and review of the literature [J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(8): 104250
- [6] XU L M, NIU X G, LIU Y F, et al. ST3GAL3 promotes the inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by activating the TLR9/MyD88 pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 4258742
- [7] ARONICA A, AVAGLIANO L, CARETTI A, et al. Unexpected distribution of CA19.9 and other type 1 chain Lewis antigens in normal and cancer tissues of colon and pancreas: importance of the detection method and role of glycosyltransferase regulation [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(1 Pt A): 3210-3220
- [8] GUERRERO P E, MIRÓ L, WONG B S, et al. Knock-

- down of $\alpha 2, 3$ -sialyltransferases impairs pancreatic cancer cell migration, invasion and E-selectin-dependent adhesion[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6239
- [9] ZHANG X, YANG X Y, CHEN M, et al. ST3Gal3 confers paclitaxel-mediated chemoresistance in ovarian cancer cells by attenuating caspase-8/3 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4499-4506
- [10] HOU S C, HAO X, LI J J, et al. TM4SF1 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis by interacting with integrin $\alpha 6$ [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 609
- [11] VAY C, HOSCH S B, STOECKLEIN N H, et al. Integrin expression in esophageal squamous cell carcinoma: loss of the physiological integrin expression pattern correlates with disease progression[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e109026
- [12] XIE Y H, RAN L Q, WU Z Y, et al. Role of Integrin $\beta 1$ in the progression and chemo-resistance of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2022, 13(7): 2074-2085
- [13] HOU S C, JIN W G, XIAO W M, et al. Integrin $\alpha 5$ promotes migration and cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(12): 2774-2788
- [14] STANLEY P. Genetics of glycosylation in mammalian development and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2024, 25(10): 715-729
- [15] RECCHI M A, HEBBAR M, HORNEZ L, et al. Multiplex reverse transcription polymerase chain reaction assessment of sialyltransferase expression in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(18): 4066-4070
- [16] QUIRINO M W L, ALBUQUERQUE A P B, DE SOUZA M F D, et al. Alpha2, 3 sialic acid processing enzymes expression in gastric cancer tissues reveals that ST3Gal3 but not Neu3 are associated with Lauren's classification, angiolymphatic invasion and histological grade[J]. *Eur J Histochem*, 2022, 66(4): 3330
- [17] MEHTA K A, PATEL K A, PANDYA S J, et al. "Aberrant sialylation plays a significant role in oral squamous cell carcinoma progression"[J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(3): 253-259
- [18] SINGH R, CHOI B K. Siglec1-expressing subcapsular sinus macrophages provide soil for melanoma lymph node metastasis[J]. *Elife*, 2019, 8: e48916
- [19] TAN Z Y, PAN K, SUN M Q, et al. CCKBR⁺ cancer cells contribute to the intratumor heterogeneity of gastric cancer and confer sensitivity to FOXO inhibition[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(10): 1302-1317
- [20] CAO K K, ZHANG G D, YANG M R, et al. Attenuation of sialylation augments antitumor immunity and improves response to immunotherapy in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(13): 2171-2186
- [21] WANG X Y, ZHANG Y T, LIN H, et al. Alpha2, 3-sialyltransferase III knockdown sensitized ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 758-763
- [22] MEHTA K A, PATEL K A, KUNNUMAKKARA A B, et al. Curbing the deregulation of glycosylation in tongue carcinoma cells with natural compounds[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(13): 1717-1723
- [23] CHEN Y X, ZHAO G N, GAO Q L. Aberrant sialylation in ovarian cancer: orchestrating progression, metastasis, and therapeutic hurdles[J]. *Curr Med Sci*, 2025, 45(3): 395-404
- [24] HABEED I F, ALAO T E, DELGADO D, et al. When a negative (charge) is not a positive: sialylation and its role in cancer mechanics and progression[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1487306
- [25] CHEN S Y, HE P L, LU L Y, et al. ST6GAL1-mediated sialylation of PECAM-1 promotes a transcellular diapedesis-like process that directs lung tropism of metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(7): 1199-1218
- [26] DASHZEVEG N K, JIA Y Z, ZHANG Y B, et al. Dynamic glycoprotein hyposialylation promotes chemotherapy evasion and metastatic seeding of quiescent circulating tumor cell clusters in breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(9): 2050-2071
- [27] QI F, ISAJI T, DUAN C W, et al. ST3GAL3, ST3GAL4, and ST3GAL6 differ in their regulation of biological functions via the specificities for the α -2, 3-sialylation of target proteins[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 881-897
- [28] GU J G, ISAJI T. Specific sialylation of N-glycans and its novel regulatory mechanism[J]. *Glycoconj J*, 2024, 41(3): 175-183
- [29] DOBIE C, SKROPETA D. Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 76-90
- [30] HUGONNET M, SINGH P, HAAS Q, et al. The distinct roles of sialyltransferases in cancer biology and oncoimmunology[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 799861
- [31] SANKARANARAYANAN N V, SISTLA S, NAGARAJAN B, et al. Computational studies on glycosaminoglycan recognition of sialyl transferases[J]. *Glycobiology*, 2023, 33(7): 579-590
- [32] CISNEROS - RAMÍREZ D, MARTÍNEZ - LAGUNA Y, MARTÍNEZ - MORALES P, et al. Glycogene expression profiles from a HaCaT cell line stably transfected with HPV16 E5 oncogene[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6):

- [17] HUANG J C, ZHANG L L, WAN D L, et al. Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 153
- [18] PRAKASH J, SHAKED Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1375–1388
- [19] KIM K H, MIGLIOZZI S, KOO H, et al. Integrated proteogenomic characterization of glioblastoma evolution [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(3): 358–377
- [20] ZHAO H, MING T Q, TANG S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 144
- [21] HOSSAIN M M, ZHAO G Y, WOO M S, et al. Deletion of calponin 2 in mouse fibroblasts increases myosin II-dependent cell traction force [J]. *Biochemistry*, 2016, 55(43): 6046–6055
- [22] ILUTA S, NISTOR M, BURUIANA S, et al. Wnt signaling pathway in tumor biology [J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(12): 1597
- [23] XU X F, ZHANG M F, XU F Y, et al. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 165
- [24] QIN K, YU M, FAN J M, et al. Canonical and noncanonical Wnt signaling: multilayered mediators, signaling mechanisms and major signaling crosstalk [J]. *Genes Dis*, 2023, 11(1): 103–134
- [25] ULMER B, HAGENLOCHER C, SCHMALHOLZ S, et al. Calponin 2 acts as an effector of noncanonical Wnt-mediated cell polarization during neural crest cell migration [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(3): 615–621
- [26] TONG W X, ZENG Y L, CHOW D H K, et al. Wnt16 attenuates osteoarthritis progression through a PCP/JNK-mTORC1-PTHrP cascade [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4): 551–561

[收稿日期] 2025-03-12
(本文编辑: 蒋 莉)

(上接第935页)

- 5444–5453
- [33] BASSAGAÑAS S, ALLENDE H, COBLER L, et al. Inflammatory cytokines regulate the expression of glycosyltransferases involved in the biosynthesis of tumor-associated sialylated glycans in pancreatic cancer cell lines [J]. *Cytokine*, 2015, 75(1): 197–206
- [34] WANG Y, ZHANG G Y, HAN Q L, et al. Phenolic metabolites of benzene induced caspase-dependent cytotoxicities to K562 cells accompanied with decrease in cell surface sialic acids [J]. *Environ Toxicol*, 2014, 29(12): 1437–1451
- [35] PAI T K, CHEN Q Y, ZHANG Y, et al. Galactomutase and other galactose-related genes are rapidly induced by retinoic acid in human myeloid cells [J]. *Biochemistry*, 2007, 46(51): 15198–15207
- [36] PAPROCKA J, JEZELA-STANEK A, TYLKI-SZYMAŃSKA A, et al. Congenital disorders of glycosylation from a neurological perspective [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(1): 88
- [37] FARAJOLLAHI Z, RAZMARA E, HEIDARI E, et al. A novel variant of ST3GAL3 causes non-syndromic autosomal recessive intellectual disability in Iranian patients [J]. *J Gene Med*, 2020, 22(11): e3253
- [38] INDELLICATO R, DOMENIGHINI R, MALAGOLINI N, et al. A novel nonsense and inactivating variant of ST3GAL3 in two infant siblings suffering severe epilepsy and expressing circulating CA19.9 [J]. *Glycobiology*, 2020, 30(2): 95–104
- [39] HU J H, LIU J, GUO C G, et al. Clinical report and genetic analysis of a Chinese patient with developmental and epileptic encephalopathy associated with novel biallelic variants in the ST3GAL3 gene [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12(1): e2322
- [40] XU Y Y, LIN S X, TAO J J, et al. Correlation research of susceptibility single nucleotide polymorphisms and the severity of clinical symptoms in attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1003542
- [41] JEE D, KANG S N, PARK S. Association of age-related cataract risk with high polygenic risk scores involved in galactose-related metabolism and dietary interactions [J]. *Lifestyle Genom*, 2022, 15(2): 55–66
- [42] IP H F, VAN DER LAAN C M, KRAPOHL E M L, et al. Genetic association study of childhood aggression across raters, instruments, and age [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 413

[收稿日期] 2025-03-15
(本文编辑: 戴王娟)