

N-糖基化修饰在骨关节炎中的研究进展

Research progress of N-glycosylation modification in osteoarthritis

顾张千¹, 杨晓^{1,2△}

GU Zhang-qian, YANG Xiao

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)骨科, 四川 成都 610072

【摘要】 骨关节炎是一种多病因, 涉及关节多组织的慢性炎症性疾病, 其发生发展过程中涉及多个部位多种糖蛋白的异常糖基化, 其中 N-糖基化修饰是糖蛋白常见翻译后修饰之一, 其在细胞识别、细胞间信号传递、细胞迁移、增殖及分化中发挥重要作用, 异常的 N-糖基化在骨关节炎的致病机制中均有不同程度的改变。通过对 N-糖基化修饰及其转移酶在骨关节炎中的研究进展进行综述, 可为骨关节炎发病机制、诊断和治疗的相关研究提供参考。

【关键词】 骨关节炎; 糖基化; 糖基转移酶

【中图分类号】 R684.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0201-05

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种由多种致病因素导致、涉及关节多种组织结构的慢性骨关节疾病。其病理特征包括关节软骨破裂、关节软骨血管化, 软骨下骨硬化、骨赘形成和滑膜炎[1]。流行病学表明, 从 1990 年到 2017 年, OA 的全球增长率达 58%, 随着全球人口老龄化、日益增长的肥胖人口和越来越多的关节损伤等方面的综合影响, OA 成为了影响老年人身体健康和生活质量重要疾病负担[2]。蛋白质糖基化是单糖、多聚糖或寡糖复合体与蛋白质残基共价结合的过程, 主要包括四种类型: N-糖基、O-糖基、C-甘露糖基化以及糖基磷脂酰肌醇锚定修饰[3]。不同的糖基化形式在调节蛋白质的稳定性、细胞定位及生物学功能等方面发挥着关键作用。糖蛋白的异常糖基化模式与各类疾病密切相关, 本文将论述 N-糖基化修饰在 OA 中的研究进展, 为 OA 发病机制、诊断和治疗的相关研究提供参考。

1 软骨细胞的 N-糖基化

1.1 OA 软骨细胞的糖蛋白组学 糖蛋白组学是蛋白质组学的一个重要分支学科, 旨在确定不同糖基化位点的可变占有率和单个糖基化位点上不同糖链的不同分布变化[4]。在 OA 与大骨节病(Kaschin-Beck disease, KBD)的对比研究中, Han 等[5]通过糖蛋白组学鉴定出 375 个差异化表达糖蛋白质, 确定了 187 个 N-糖蛋白的 278 个 N-糖基化位点, 其中 54 种上调糖蛋白的 62 个 N-糖基化位点及 139 种下调蛋白的 212 个 N-糖基化位点在 OA 软骨中被发现, 如细胞因子受体样因子 1(cytokine receptor like factor 1, CRLF1)具有 2 个 N-糖基化多肽, 4

个 N-糖基化位点, 其中 ASN-92、2019yfs0318、104 仅见于 OA, 而 ASN-168 仅见于 KBD; 同样的, E-选择素配体 1(E-selectin glycoprotein ligand-1, ESLG-1)作为维持骨微环境动态平衡和骨重建的重要调节因子, 在 OA 软骨细胞中只发现 ASN-786 1 个 N-糖基化位点[6]。一项 OA 与 2 型糖尿病伴 OA 的对比研究中发现 COL6A2 在内的多种 N-糖基化蛋白在 OA 软骨中存在差异化表达[7]。关键 N-糖蛋白的筛选与鉴定为 OA 的病理机制和治疗提供了潜在靶点, 提供了深入研究 OA 的方向。

1.2 软骨肥大化与 N-糖基化 软骨细胞终末分化的默认途径是肥大骨化和凋亡。肥大的软骨细胞体积明显增大, 周围基质形成钙化, 继而导致软骨弹性降低, 同时使得软骨细胞更难以获得营养, 导致凋亡[8,9]。OA 的进展过程中, 软骨的机械创伤或者退行性改变诱导基质金属蛋白酶 13(matrix metalloproteinase 13, MMP13)在内的多种酶表达, 细胞外基质被降解(extracellular matrix, ECM), 导致原本被包裹的 II 型胶原纤维暴露, 从而使其更易受到基质金属蛋白酶等蛋白水解酶的攻击和降解。胶原的暴露与降解形成了一个恶性循环, 致使软骨细胞发展成肥大化表型, 最终基质重塑、血管化和局灶性钙化形成类似软骨内成骨的软骨下硬化[10,11]。研究发现 N-糖链水平随着小鼠软骨细胞分化水平进展, 胰岛素诱导软骨肥大的过程中总量呈增加趋势, 但不同类型的 N-糖链在分化过程中增长速度各异; 肥大刺激后含高甘露糖(high-mannose, HM)的杂合型和唾液酸的复合型糖链表达水平于第 10 天开始显著增加, 通过基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析高表达的 HM 型糖链, 发现大多数杂合型糖链含有核心岩藻糖, 且与 N-糖基化加工相关的岩藻糖转移酶 8(fucosyltransferase 8, FUT 8)的基因表达水平一致[12]。除 N-糖链在软骨肥大的改变

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目(编号: 2023YFS0213)

△通讯作者

外,O-糖链、游离寡糖(free oligosaccharides, FOSs)、糖胺多聚糖(Glycosaminoglycans, GAGs)、鞘糖脂相关聚糖同样表现出时间依赖性的变化。由此可知,在 OA 进展的不同阶段其糖链的改变也有所差异,该研究对软骨细胞及其肥大分化的糖表型的描述有助于今后诊断和分化生物标记物的识别,为深入研究 OA 早期软骨细胞异常分化过程中糖蛋白中糖链的改变指明了方向。

1.3 OA 软骨细胞炎症与 N-糖基化

1.3.1 唾液酸化 对 OA 发病机制的深入研究发现,OA 是一种低级别慢性炎症起核心作用的多因素疾病。软骨组织损伤导致炎症因子的释放、局部代谢异常和免疫系统之间相互作用,在 OA 早期就已发生作用^[13]。与类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)不同,OA 的炎症反应相较于 RA 是慢性、低度的,这也是 OA 患者中少有发热,急性关节肿胀等 RA 相关临床表现的原因。OA 关节组织和体液中已发现多种可溶性炎性介质,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、趋化因子、生长因子、脂肪因子、前列腺素和白三烯等^[14],不同细胞因子在 OA 中的确切作用机制尚不清楚,但炎性细胞因子已被认为具有诱导软骨分解代谢,破坏软骨微环境稳态等作用^[15,16]。其中 N-糖基化水平的变化是慢性炎症的显著特征,包括细胞间相互作用、信号转导、特异性和非特异性免疫应答、炎症因子合成与释放、蛋白质稳定性等^[17]。例如,研究发现巨噬细胞参与的炎症反应全过程均与相关蛋白 N-糖基化的直接或间接改变,单核细胞被单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)招募后,它们通过内皮层需要与高度 N-糖基化的黏附分子相互作用,同时单核细胞向巨噬细胞分化的过程中伴有 $\alpha 2,6$ -唾液酸转移酶 I ($\alpha 2,6$ -Sialyltransferase I, ST6Gal I)表达下调,导致 $\alpha 2,6$ -唾液酸的丢失^[18,19]。

唾液酸是一类带有负电荷的九碳单糖分子家族,在细胞间相互作用中发挥着重要作用。依据唾液酸与糖残基的不同结合方式,可将其主要划分为三种类型: $\alpha 2,3$ -唾液酸、 $\alpha 2,6$ -唾液酸以及 $\alpha 2,8$ -唾液酸。唾液酸糖链的合成过程由唾液酸转移酶催化完成,这些酶根据其催化的唾液酸连接方式可分为四个主要家族:催化 $\alpha 2,6$ 连接的 ST6Gal 家族、催化 $\alpha 2,3$ 连接的 ST3Gal 家族、催化 $\alpha 2,6$ 连接的 ST6GalNAc 家族以及催化 $\alpha 2,8$ 连接的 ST8Sia 家族^[20,21]。值得注意的是,唾液酸化水平在多种炎症性疾病的发展过程中会发生显著改变,OA 同样表现出这一特征。相关研究证实,在兔 OA 模型的疾

病早期阶段,支链为唾液酸和岩藻糖的两种 N-糖链的表达发生了显著变化^[22]。Yang 等^[23]的研究发现,以 TNF- α 作为促凋亡因子处理人 OA 软骨细胞,结果显示,经 TNF- α 处理后,细胞表面核心 N-糖链暴露出更多的 $\alpha 2,3$ 唾液酸残基。Toegel 等^[24]测定了软骨细胞糖蛋白 N-糖蛋白中 $\alpha 2,6$ 与 $\alpha 2,3$ 唾液酸基团与相关唾液酸转移酶基因的表达,在炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的影响下,原代软骨细胞去分化,ST3Gal4 表达水平显著升高和 ST6Gal1 表达水平下降导致软骨细胞糖蛋白 N-糖链的 $\alpha 2,6$ 唾液酸比率降低,表明以 $\alpha 2,6$ 连接的唾液酸残基为特性的原代人软骨细胞发生 $\alpha 2,3$ 转换,该现象多篇文献中得到报道^[25-27]。值得注意的是,由 $\alpha 2,6$ 到 $\alpha 2,3$ 唾液酸比率降低的转变并不是普遍现象。人内皮细胞对 IL-1 β 、TNF- α 和脂多糖的反应是通过促进 $\alpha 2,6$ 唾液酸转移酶的 mRNA 表达,增加 $\alpha 2,6$ 唾液酸转移酶的活性^[28]。由此可知促炎分子对细胞唾液酸化的影响依赖于细胞和组织类型。

CD44 是一类非激酶的单链跨膜糖蛋白,其肽链可通过 N-糖基化、O-糖基化和糖胺基糖基化等方式得到修饰。CD44 的主要配体是透明质酸(hyaluronic acid, HA),与 CD44 结合进而激活各种信号通路,调控细胞功能^[24,29,30]。软骨细胞中,CD44 通过与 HA 结合将蛋白多糖网络锚定于软骨细胞的表面,研究表明 CD44 至少含有两个 N-糖基化位点,且两个位点都携带末端 $\alpha 2,3$ 连接的唾液酸,通过抑制 N-糖链的生物合成、末端唾液酸修饰或促进 N-糖链酶促裂解反应,可以激活 CD44 介导各种细胞中的 HA 结合。在 OA 过程进展中,炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的介导下发生了 $\alpha 2,6$ 唾液酸向 $\alpha 2,3$ 唾液酸的转换,抑制 CD44 与 HA 的结合作用,影响细胞基质成分的锚定,引起 ECM 的丢失^[24]。润滑素是一种粘性糖蛋白,其 C 末端含有一个类似于血红素结合蛋白的结构域,能与 HA 竞争性结合膜型基质金属蛋白酶 1 中的 CD44 分子,在调节炎症反应中发挥作用^[31]。Wang 等^[32]在对唾液酸化修饰作用介导 ECM 降解基质的研究中筛选了整个唾液酸转移酶家族,确定差异化表达最显著的 ST3GAL4 验证了 miR-193B/ST3GAL4 轴调控 CD44 唾液酸化水平并通过 NF- κ B 途径参与 OA 进展过程。研究表明,在体外细胞模型和 OA 大鼠模型中,ST3GAL4 在 OA 中的表达显著上调,并参与 CD44 $\alpha 2,3$ 唾液酸化,唾液酸化的 CD44 与润滑素的结合减少,激活 NF- κ B 信号通路,介导 ECM 的炎症和降解。

唾液酸化修饰作为 N-糖基化修饰中的重要类型,在 OA 进展过程中,对异常的唾液酸化及相关酶

表达的研究为 OA 的非手术治疗提供了潜在的靶点。在相同炎症因子的介导下,人内皮细胞和软骨细胞发生的唾液酸化转换相反,可以推断不同细胞和组织在唾液酸化水平对炎症的反应不尽相同。因此,以异常唾液酸化及唾液酸转移酶为靶点或许能够更精准的针对 OA 进行药物的开发。

1.3.2 岩藻糖基化 岩藻糖是一种具有特殊生物学功能的六碳脱氧单糖,其糖基化过程依赖于 GDP-岩藻糖作为唯一活性供体形式。在真核细胞中,GDP-岩藻糖需要通过特异性转运蛋白的介导转运至内质网或高尔基体腔室,随后由岩藻糖转移酶(Fucosyltransferases, FUTs)家族成员催化,将岩藻糖基以 α -1,2- α -1,3/4 或 α -1,6 糖苷键形式转移至糖蛋白或糖脂的特定糖链位点,完成岩藻糖基化修饰过程^[33]。这一翻译后修饰对蛋白质的生物学功能具有重要调控作用,FUTs 是一系列介导岩藻糖基化的转移酶家族,按照修饰位点的类型可分为 N-FuT 和 O-FuT,其中 N-FuT 有 11 种,分级催化不同类型糖苷键的岩藻糖基化,FUT8 所催化的 α 1,6 岩藻糖基化称为核心岩藻糖^[20]。

多项研究表明,多个类型的 FUTs 在 OA 软骨细胞中高表达,其与 miRNA 的相互作用对 OA 进展的起调控作用。miRNA 在 OA 中表达降低,进而解除了其对下游作用分子 FUTs 的抑制作用,引起 FUTs 上调,后激活 NF- κ B 或 Wnt/ β -catenin 信号通路参与软骨细胞的炎症、凋亡和 ECM 的降解^[34~39]。FUTs 的上调由多种 miRNA 介导,且存在多种 miRNA 调控一种 FUT 或一种 miRNA 调控多种 FUTs 的现象,这种 miRNA/FUTs 之间的交互效应错综复杂。研究表明 miR26a/26b/FUT4 轴可增强 p65 和降低 I κ B α 表达激活 NF- κ B 信号通路,过表达的 FUT2 参与 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,使软骨细胞磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (pGSK-3 β)和总 β -连环素的蛋白水平增加,并促进了细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)等下游分子的表达,从而介导 OA 软骨的炎症反应^[37]。miRNA/FUTs 轴在对 OA 进展的调控作用已得到证明,但多数研究尚未对 FUTs 参与的翻译后修饰位点及下游作用分子进行深入讨论,miRNA 与 FUTs 之间复杂的交互效应注定了关于 miRNA/FUTs 轴模式的研究意义是有限的。因此,寻找 FUTs 参与糖基化调控的下游特定分子的研究或许能为我们提供更具有精确性和特异性的作用靶点。Yu 等^[40]通过阻断 FUT10 介导的 α 1,3 岩藻糖基化的合成探究 α 1,3 岩藻糖基化对 OA 相关事件的影响。结果表明,与正常软骨相比 OA 软骨中的 α 1,3 岩藻糖化和半乳糖化水平升高,HM 型 N-

糖链和双天线型 N-GlcNAc 糖基化水平降低,进一步使 TNF- α 受体的 α 1,3 岩藻糖基化增强,促进其与 TNF- α 的结合能力。导入 siRNA 抑制 FUT10 表达后,TNF- α 与 TNFR 结合力下降,从而抑制 TNF- α 介导的 NF- κ B 和 P38/JNKMAPK 通路的激活,抑制了岩藻糖基化的生物合成可以延缓 TNF- α 诱导的细胞外基质的降解和衰老。

1.3.3 半乳糖基化 半乳糖基转移酶(Galactosyltransferases, GalTs)是介导半乳糖基化的一大类家族,其中 β 1,4Gals 最具有广泛的同源性,在高尔基体中,它来自 β 1,4-连接的尿苷二磷酸-半乳糖供体的半乳糖加到末端的 N-GlcNAc 碳水化合物链上,生成 β 4-N-乙酰乳糖胺(Gal β 1,4GlcNAc)。另一部分存在于细胞表面的 β 1,4 GalT1 作为黏附分子参与 ECM 中 N-GlcNAc 组成的寡糖底物或配体^[41]。研究发现,在炎症因子的作用下,软骨细胞中的 β 1,4Gal-T1 的表达增加表现出对细胞凋亡的抑制作用。TLR4 信号通路在细胞炎症和凋亡中具有重要作用,OA 软骨中可检测到 TLR4 的增强,且 TNF 可介导 TLR4 信号通路的激活^[42,43]。在 TNF 处理后的软骨细胞中, β 1,4-Gal-T1 过表达抑制软骨细胞 TLR4 的表达和 p65、IKK 的磷酸化来阻断 TLR4 信号通路的刺激,进而抑制细胞死亡促进蛋白 bax 和 caspase-3 的表达以及上调细胞死亡抑制蛋白 bcl-2 的表达来抑制肿瘤坏死因子诱导的软骨细胞死亡^[44]。

1.4 软骨修复与 N-糖基化 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是软骨增殖分化的重要调控因子,研究表明 TGF- β 通过介导的牛软骨细胞纤维连接蛋白的 N-糖基化保护纤维连接蛋白免受蛋白水解^[45]。与 TNF- α 相反,经 TGF- β 处理,GalTs 活性下降,表明 TGF- β 的作用下,为维持软骨细胞表面糖链的稳定性而减少了核心糖链的合成。胰岛素生长因子 I(insulin growth factor I, IGF-I)同样与软骨修复密切相关,小鼠软骨细胞通过自分泌或旁分泌 IGF-I,刺激软骨细胞增殖以及合成 ECM 的两个主要成分-糖胺聚糖和胶原,同时抑制 ECM 分解代谢和炎症因子的产生,对软骨发育和稳态起重要的调控作用^[46~48]。IGF 作为一种具有诱导软骨修复的潜力生长因子,其关节软骨修复中的应用受到修复部位快速清除的限制,Shi 等人证实了人 IGF-I EA 肽上的 N-糖基化介导与肝素的结合活性,因此 N-糖基化介导的 proIGF-1A 肝素结合的特性使得以硫酸肝素作为载体输送 IGF 成为可能,在软骨损伤治疗中拥有巨大的潜力。

2 骨与 N-糖基化

在 OA 的进展过程中,骨的改变可能先于软骨

的改变, Muraoka 等^[49] 利用组织学、计算机断层扫描(CT)以及血清学的方法研究豚鼠 OA 模型, CT 提示 OA 豚鼠的软骨下骨板厚度增加, 同时血清骨钙素(骨形成标记物)增加, 尿 N-端肽(骨降解标记物)减少, 这些变化早于软骨退化的任何组织学证据。由此可知, 骨基质的降解在 OA 中同样不可忽视。组织蛋白酶(Cathepsin, Cat)是一种低 pH 活性的半胱氨酸蛋白酶, 主要在破骨细胞中表达, 占破骨细胞半胱氨酸蛋白酶总活性的 98%, 以酶原的形式分泌。它在降解有机骨基质中的 I 型胶原中是必不可少的。目前 Cat 的抑制剂已被开发用于克服胶原纤维的降解, 试图治疗骨质疏松及 OA 等在内的伴有骨丢失的骨骼疾病。玻连蛋白(Vitronectin, VN)是一种存在于细胞外基质和血液中的糖蛋白。Date 等^[50] 已确定 VN 是一种潜在的 Cat 抑制剂, 研究发现人 VN 有三个 N-糖基化位点, 其碳链结构中有 2 到 3 个双天线唾液酸化复合型 N-糖链, VN 糖基化增强对 CatK 的抑制作用并且抑制了 CatK 前体的自动加工, 减少胶原纤维的降解, 而 VN 去唾液酸化是胶原纤维降解的有利因素。

3 总结与展望

OA 的发生发展伴随着糖蛋白的异常糖基化, 这些糖基化模式的改变在 OA 软骨细胞、骨细胞中均有发现, 其中 N-糖基化作为主要的糖基化修饰类型之一, 其在 OA 中的变化更应值得重视。同一蛋白因糖链数量、种类、序列或结合位点的不同而表现出不同的功能, 对 OA 中的异常糖基化的探索, 有助于从翻译后修饰的角度了解 OA 致病机制。作为继基因组学和蛋白组学后的新兴研究领域, 糖组学的发展弥补了无法预测聚糖结构的缺点, 拓展了 OA 相关研究的维度, 基因组学、蛋白组学和糖组学三者联合使得在筛选与 OA 相关的关键靶点上更为精准。但因 N-糖基化及其转移酶在 OA 中的改变涉及范围广, 加之研究的深度有限, 使我们对 N-糖基化的上游位点和介导的信号通路知之甚少, 尚未形成系统和具体机制。因此, 关于 OA 相关蛋白的糖基化修饰如何介导 OA 发生发展的机制仍需进一步研究, 异常糖基化及其转移酶的检测可为 OA 的诊断、治疗和预后提供更加精确的靶点, 分子机制的深入研究对新型药物的设计开发具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Jin Z, Wang D, Zhang H, et al. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level; results from the global burden of disease study 2017[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2020, 79(8): 1014-1022.
- [2] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. Lancet (London, England), 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [3] Eichler J. Protein glycosylation[J]. Current Biology, 2019, 29(7): R229-R231.
- [4] Thomas DR, Scott NE. Glycoproteomics: growing up fast[J]. Current Opinion in Structural Biology, 2021, 68: 18-25.
- [5] Han J, Deng H, Lyu Y, et al. Identification of N-Glycoproteins of knee cartilage from adult osteoarthritis and kashin-beck disease based on quantitative glycoproteomics, compared with normal control cartilage[J]. Cells, 2022, 11(16): 2513.
- [6] Lyu Y, Deng H, Qu C, et al. Identification of proteins and N-glycosylation sites of knee cartilage in Kashin-Beck disease compared with osteoarthritis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 210: 128-138.
- [7] Luo Y, Wu Z, Chen S, et al. Protein N-glycosylation aberrations and glycoproteomic network alterations in osteoarthritis and osteoarthritis with type 2 diabetes[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 6977.
- [8] Magdalou J, Netter P, Fournel-Gigleux S, et al. Agrecan and articular cartilage: assessment of glycosyltransferases for the restoration of cartilage matrix in osteoarthritis[J]. Journal De La Societe De Biologie, 2008, 202(4): 281-288.
- [9] Rim YA, Nam Y, Ju JH. The Role of chondrocyte hypertrophy and senescence in osteoarthritis initiation and progression[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(7): 2358.
- [10] Pap T, Korb-Pap A. Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis--two unequal siblings[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2015, 11(10): 606-615.
- [11] Dubail J, Apte SS. Insights on ADAMTS proteases and ADAMTS-like proteins from mammalian genetics[J]. Matrix Biology, 2015, 44-46: 24-37.
- [12] Homan K, Hanamatsu H, Furukawa J I, et al. Alteration of the total cellular glycome during late differentiation of chondrocytes[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(14): 3546.
- [13] Zhuo Q, Yang W, Chen J, et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis[J]. Nature Reviews. Rheumatology, 2012, 8(12): 729-737.
- [14] Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations[J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2013, 5(2): 77-94.
- [15] Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2016, 12(10): 580-592.
- [16] Gudelj I, Lauc G, Pezer M. Immunoglobulin G glycosylation in aging and diseases[J]. Cellular Immunology, 2018, 333: 65-79.
- [17] Patel AA, Ginhoux F, Yona S. Monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils: an update on lifespan kinetics in health and disease[J]. Immunology, 2021, 163(3): 250-261.
- [18] Radovani B, Gudelj I. N-Glycosylation and inflammation; the not-so-sweet relation[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 893365.
- [19] Woodard-Grice AV, McBrayer AC, Wakefield JK, et al. Proteolytic shedding of ST6Gal-I by BACE1 regulates the glycosylation and function of alpha4beta1 integrins[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(39): 26364-26373.
- [20] Christiansen MN, Chik J, Lee L, et al. Cell surface protein glycosylation in cancer[J]. Proteomics, 2014, 14(4-5): 525-546.
- [21] Schauer R, Kamerling JP. Exploration of the sialic acid world[J].

- Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, 2018, 75: 211-213.
- [22] Matsuhashi T, Iwasaki N, Nakagawa H, et al. Alteration of N-glycans related to articular cartilage deterioration after anterior cruciate ligament transection in rabbits [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2008, 16(7): 772-778.
- [23] Yang X, Yip J, Anastasiades T, et al. The action of TNF α and TGF β include specific alterations of the glycosylation of bovine and human chondrocytes [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2007, 1773(2): 264-272.
- [24] Toegel S, Pabst M, Wu SQ, et al. Phenotype-related differential alpha-2,6- or alpha-2,3-sialylation of glycoprotein N-glycans in human chondrocytes [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2010, 18(2): 240-248.
- [25] Pabst M, Wu SQ, Grass J, et al. IL-1 β and TNF- α alter the glycoprotein phenotype of primary human chondrocytes in vitro [J]. Carbohydrate Research, 2010, 345(10): 1389-1393.
- [26] Fuehrer J, Pichler KM, Fischer A, et al. N-Glycan profiling of chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes: Towards functional glycomics in osteoarthritis [J]. Proteomics Clinical Applications, 2021, 15(2-3): e2000057.
- [27] Carpintero-Fernandez P, Varela-Eirin M, Lacetera A, et al. New therapeutic strategies for osteoarthritis by targeting sialic acid receptors [J]. Biomolecules, 2020, 10(4): 637.
- [28] Hanasaki K, Varki A, Stamenkovic I, et al. Cytokine-induced beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase in human endothelial cells mediates alpha 2,6-sialylation of adhesion molecules and CD22 ligands [J]. The Journal of Biological Chemistry, 1994, 269(14): 10637-10643.
- [29] Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2003, 4(1): 33-45.
- [30] Chen C, Zhao S, Karnad A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2018, 11(1): 64.
- [31] Al-Sharif A, Jamal M, Zhang LX, et al. Lubricin/Proteoglycan 4 Binding to CD44 receptor: a mechanism of the suppression of proinflammatory cytokine-induced synovial cell proliferation by lubricin [J]. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.), 2015, 67(6): 1503-1513.
- [32] Wang T, Hao Z, Liu C, et al. MiR-193b modulates osteoarthritis progression through targeting ST3GAL4 via sialylation of CD44 and NF- κ B pathway [J]. Cellular Signalling, 2020, 76: 109814.
- [33] Lübke T, Marquardt T, Etzioni A, et al. Complement cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency [J]. Nature Genetics, 2001, 28(1): 73-76.
- [34] Hu J, Wang Z, Shan Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes osteoarthritis progression via miR-17-5p/FUT2/ β -catenin axis [J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(7): 711.
- [35] Han H, Liu L. Long noncoding RNA TUG1 regulates degradation of chondrocyte extracellular matrix via miR-320c/MMP-13 axis in osteoarthritis [J]. Open Life Sciences, 2021, 16(1): 384-394.
- [36] Li Y, Wei S, Zhang Z. MicroRNA-200b relieves LPS-induced inflammatory injury by targeting FUT4 in knee articular chondrocytes in vitro [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(4): 407.
- [37] Hu J, Wang Z, Pan Y, et al. MiR-26a and miR-26b mediate osteoarthritis progression by targeting FUT4 via NF- κ B signaling pathway [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2018, 94: 79-88.
- [38] Li Z, Wang J, Yang J. TUG1 knockdown promoted viability and inhibited apoptosis and cartilage ECM degradation in chondrocytes via the miR-17-5p/FUT1 pathway in osteoarthritis [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(6): 154.
- [39] Wang Z, Hu J, Pan Y, et al. miR-140-5p/miR-149 Affects Chondrocyte Proliferation, Apoptosis, and Autophagy by Targeting FUT1 in Osteoarthritis [J]. Inflammation, 2018, 41(3): 959-971.
- [40] Yu H, Li M, Wen X, et al. Elevation of α -1,3 fucosylation promotes the binding ability of TNFR1 to TNF- α and contributes to osteoarthritic cartilage destruction and apoptosis [J]. Arthritis Research & Therapy, 2022, 24(1): 93.
- [41] Dekkers G, Rispen T, Vidarsson G. Novel concepts of altered immunoglobulin G galactosylation in autoimmune diseases [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 553.
- [42] Furukawa K, Sato T. Beta-1,4-galactosylation of N-glycans is a complex process [J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 1999, 1473(1): 54-66.
- [43] Gómez R, Villalvilla A, Largo R, et al. TLR4 signalling in osteoarthritis--finding targets for candidate DMOADs [J]. Nature Reviews. Rheumatology, 2015, 11(3): 159-170.
- [44] Wang H, Huang Y, Bao P, et al. β 1,4-galactosyltransferase-I protects chondrocytes against TNF-induced apoptosis by blocking the TLR4 signaling pathway [J]. American Journal of Translational Research, 2019, 11(7): 4358-4366.
- [45] Rees-Milton KJ, Terry D, Anastasiades TP. Hyperglycosylation of fibronectin by TGF- β 1-stimulated chondrocytes [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004, 317(3): 844-850.
- [46] Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus [J]. Cellular Signalling, 2019, 53: 212-223.
- [47] Kim OK, Yun JM, Lee M, et al. A Mixture of humulus japonicus increases longitudinal bone growth rate in sprague dawley rats [J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2625.
- [48] Madry H, Zurakowski D, Trippel S B. Overexpression of human insulin-like growth factor-I promotes new tissue formation in an ex vivo model of articular chondrocyte transplantation [J]. Gene Therapy, 2001, 8(19): 1443-1449.
- [49] Muraoka T, Hagino H, Okano T, et al. Role of subchondral bone in osteoarthritis development: a comparative study of two strains of guinea pigs with and without spontaneously occurring osteoarthritis [J]. Arthritis and Rheumatism, 2007, 56(10): 3366-3374.
- [50] Date K, Sakagami H, Yura K. Regulatory properties of vitronectin and its glycosylation in collagen fibril formation and collagen-degrading enzyme cathepsin K activity [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 12023.

(收稿日期:2025-05-18;修回日期:2025-06-21)

(本文编辑:林 赞)