

硫酸化修饰在肿瘤发生与发展中的进展机制研究

高攀¹, 李伟², 毛智军^{3*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

³陕西省人民医院普外二科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月13日

摘要

硫酸化修饰作为一种关键的蛋白质翻译后修饰方式, 通过在蛋白质的特定氨基酸残基上添加硫酸基团, 显著改变蛋白质的结构与功能, 进而调控细胞信号传导、基因表达等多种生物学过程。近年来, 随着研究的深入, 硫酸化修饰在肿瘤发生发展中的作用逐渐被揭示, 其不仅参与肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移, 还与肿瘤微环境的重塑密切相关。本文系统综述了硫酸化修饰的生物化学机制、在肿瘤流行病学与病理机制中的作用, 以及其在肿瘤诊断、治疗中的应用前景, 并探讨了当前研究面临的挑战与未来方向。通过整合最新研究成果, 旨在为硫酸化修饰在肿瘤研究中的进一步应用提供理论基础与实践指导。

关键词

硫酸化修饰, 肿瘤细胞, 肿瘤微环境

Research on the Mechanisms of Sulfation Modification in Tumorigenesis and Progression

Pan Gao¹, Wei Li², Zhijun Mao^{3*}

¹Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

³The Second Department of General Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 高攀, 李伟, 毛智军. 硫酸化修饰在肿瘤发生与发展中的进展机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2766-2778. DOI: 10.12677/acm.2026.162688

Abstract

Sulfation, a critical form of post-translational modification, involves the addition of sulfate groups to specific amino acid residues of proteins. This modification profoundly alters protein structure and function, thereby regulating various biological processes such as cell signaling and gene expression. In recent years, research has progressively unveiled the role of protein sulfation in tumorigenesis and cancer progression. It not only participates in tumor cell proliferation, invasion, and metastasis but is also closely associated with the remodeling of the tumor microenvironment. This review systematically summarizes the biochemical mechanisms of sulfation, its role in tumor epidemiology and pathogenesis, its potential applications in cancer diagnosis and therapy, and discusses current research challenges and future directions. By integrating the latest research findings, this review aims to provide a theoretical foundation and practical guidance for the further application of sulfation studies in oncology.

Keywords

Sulfation Modification, Tumor Cells, Tumor Microenvironment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 硫酸化修饰与肿瘤基础理论

1.1. 硫酸化修饰的生物化学机制

硫酸化修饰是一种复杂的酶促反应过程，主要由硫酸转移酶(sulfotransferase)催化，以 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸(PAPS)作为硫酸基团的供体，将硫酸根转移至蛋白质的特定氨基酸残基(如酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸)或糖链上[1]。在生物体内，硫酸转移酶家族成员众多，不同成员具有不同的底物特异性，例如，酪氨酸硫酸转移酶(TPST)主要催化酪氨酸残基的硫酸化，而糖链硫酸转移酶则参与糖蛋白或糖脂中糖链的硫酸化修饰[2]。近年来，研究发现微生物系统也能模拟哺乳动物的硫酸化过程，例如真菌(如 *Cunninghamella* 物种)可产生硫酸化代谢产物，尽管其硫酸化途径与哺乳动物存在差异——微生物中糖基化更为普遍，而哺乳动物中葡萄糖醛酸化占主导[3]。此外，硫酸化修饰的动态平衡还受到硫酸酯酶的调控，例如人硫酸酯酶 1 (hSulf-1)可通过去除硫酸基团，逆转硫酸化修饰的效应[4]。在肿瘤细胞中，硫酸化修饰的异常往往与硫酸转移酶或硫酸酯酶的表达失调相关，例如，胆囊癌细胞表面硫酸化糖蛋白(HSPG)的水平显著高于正常胆囊黏膜组织，且高硫酸化水平与肿瘤的低分化、局部转移及不良预后密切相关[4]。

硫酸化修饰的特异性不仅取决于硫酸转移酶的种类，还与底物蛋白质的结构特征有关。例如，在生长因子信号通路中，硫酸化的 HSPG 可作为共受体，通过与生长因子(如 bFGF)结合，促进受体酪氨酸激酶的激活[4]。研究表明，抑制 HSPG 的硫酸化可显著降低胆囊癌细胞中生长因子受体及信号蛋白激酶的磷酸化水平，减少细胞对生长因子的响应，从而抑制细胞增殖与迁移[4]。此外，硫酸化修饰还参与蛋白质的亚细胞定位与转运，例如，通过在纳米抗体上引入酪氨酸硫酸化基序，可定量评估其向高尔基体的转运动力学[5]。在肿瘤诊断领域，硫酸化修饰的标志物检测也取得了进展，例如基于聚(3,4-乙撑二氧噻吩)掺杂磺化 β -环糊精(PEDOT:SBCD)的电化学平台，可同时检测尿液中的多种代谢标志物，包括与硫酸化修饰相关的物质[6]。这些研究不仅揭示了硫酸化修饰的生物化学机制，还为其在肿瘤研究中的应用提

供了理论基础。

1.2. 硫酸化在细胞信号传导中的作用

硫酸化修饰通过调控细胞表面糖蛋白的结构,深刻影响细胞信号传导过程。在生长因子信号通路中,硫酸化的肝素硫酸蛋白聚糖(HSPG)扮演着关键角色,例如,硫酸化的 HSPG 可与成纤维细胞生长因子(FGF)结合,形成稳定的复合物,促进 FGF 受体的二聚化与激活[7]。研究表明,不同硫酸化模式的 HSPG 对 FGF 信号的调控存在差异——FGF1 与 FGFR1c 的结合偏好较长的高度硫酸化(NS)结构域,而 FGF2 与 FGFR1c 的结合则可耐受非还原端带有 N-乙酰葡萄糖胺残基的 HS 链[7]。此外,硫酸化修饰还参与 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的调控,转化生长因子 β III 型受体(T β RIII/betaglycan)的硫酸化状态可影响其与 Wnt3a 的相互作用:肝素硫酸链抑制 Wnt 信号(可能通过隔离 Wnt3a),而软骨素硫酸链则促进 Wnt3a 信号[8]。在胆囊癌中,高硫酸化的 HSPG 通过介导多种生长因子信号通路的激活,促进肿瘤进展;而抑制 HSPG 硫酸化可显著降低信号蛋白的磷酸化水平,抑制细胞增殖与迁移[4]。

硫酸化修饰还参与免疫细胞的信号传导与功能调控。例如,白细胞表面的肝素硫酸糖萼在银屑病样皮肤炎症中会被清除,而给予肝素硫酸模拟物可保护硫酸糖萼免受髓系细胞来源的肝素酶切割,减少白细胞在皮肤中的积累[9]。此外,硫酸化的糖胺聚糖(GAG)还具有抗炎活性,例如,糖基化修饰的 GAG-硬脂胺缀合物可自组装形成纳米颗粒,在脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞中显著抑制促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的产生[10]。在肿瘤微环境中,硫酸化修饰的异常可导致免疫抑制,例如,肿瘤细胞表面高硫酸化的糖蛋白可通过与免疫细胞表面受体结合,抑制免疫细胞的活化与浸润[11]。这些研究表明,硫酸化修饰在细胞信号传导中的作用具有多面性,其异常不仅促进肿瘤细胞的恶性表型,还参与肿瘤免疫逃逸,为肿瘤治疗提供了新的靶点。

1.3. 硫酸化修饰的基因表达调控

硫酸化修饰通过多种机制调控基因表达,进而影响肿瘤细胞的生物学行为。在转录水平,硫酸化修饰的蛋白质可作为转录因子的共调节因子,影响其 DNA 结合活性或核定位。例如,硫酸化的糖蛋白可与转录因子相互作用,改变染色质的结构与 accessibility [12]。此外,硫酸化修饰还可通过调控信号通路间接影响基因表达,例如,硫酸化的 HSPG 可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进肿瘤细胞的增殖与存活[13]。在结直肠癌模型中,中药复方“参白解毒方”可通过调控 miRNA-222,影响 PTEN/PI3K/AKT 信号通路,进而调节下游基因(如 GSK-3 β 、 β -连环蛋白、c-myc)的表达[13]。

硫酸化修饰还参与表观遗传调控,影响基因的转录活性。例如,硫酸化的糖蛋白可与组蛋白修饰酶相互作用,改变组蛋白的甲基化或乙酰化状态[14]。此外,硫酸化修饰的动态平衡还与非编码 RNA 的表达相关,例如,miR-31 可通过调控硫酸转移酶的表达,影响肿瘤细胞的侵袭与转移[15]。在结直肠癌癌细胞中,白藜芦醇可通过抑制 miR-31,降低 NLRP3、Caspase-1 等焦亡相关基因的表达,从而抑制细胞焦亡[15]。这些研究表明,硫酸化修饰通过转录、信号通路及表观遗传等多种机制调控基因表达,其异常在肿瘤发生发展中扮演着重要角色,为肿瘤的精准确治疗提供了潜在靶点。

2. 蛋白质酪氨酸硫酸化在肿瘤中的作用

2.1. 酶学特征与生化机制

蛋白质酪氨酸硫酸化主要由酪氨酸硫酸转移酶(TPST)催化,以 PAPS 为硫酸供体,修饰特定酪氨酸残基[2]。TPST 家族成员具有严格的底物特异性,其表达与活性在多种肿瘤中异常上调。该修饰可影响蛋白质构象、稳定性及蛋白质-蛋白质相互作用,进而调控细胞信号传导。例如,在生长因子受体通路中,

酪氨酸硫酸化可增强配体 - 受体结合亲和力，促进下游信号激活。

2.2. 在肿瘤病理过程中的功能

酪氨酸硫酸化参与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及免疫逃逸。在胰腺癌中，SLC35B2-TPST2 轴通过硫酸化整合素 ITGB4，稳定其表达并促进肿瘤生长与转移。在免疫调节中，PD-L1 等免疫检查点分子的酪氨酸硫酸化可增强其与 PD-1 的结合，抑制 T 细胞功能。此外，酪氨酸硫酸化还影响细胞外基质受体的功能，介导肿瘤细胞与微环境的交互。

3. 糖胺聚糖硫酸化在肿瘤中的作用

3.1. 酶学特征与修饰多样性

糖胺聚糖(GAG)硫酸化由多种硫酸转移酶(如HS3ST、CHST家族)催化,修饰对象包括肝素硫酸(HS)、软骨素硫酸(CS)等。不同硫酸化模式(如 6-O、3-O、N-硫酸化)具有特异性的生物学功能。硫酸酯酶(如SULF1/2)可去除硫酸基团,动态调节 GAG 的硫酸化状态。肿瘤中常见硫酸转移酶表达失调,导致 GAG 过度硫酸化或硫酸化模式异常。

3.2. 在肿瘤病理过程中的功能

GAG 硫酸化通过调节生长因子信号(如 FGF、Wnt)、细胞黏附、免疫细胞招募等影响肿瘤进展[7]。例如,在乳腺癌中,HS3ST3A 的高表达与 HER2+亚型的不良预后相关;在非小细胞肺癌中,serglycin 的硫酸化 GAG 链通过与 CD44 结合促进细胞迁移。此外,硫酸化的 GAG 还可作为肿瘤微环境中细胞外基质的重要组成部分,影响免疫细胞浸润与血管生成。

4. 硫酸化修饰与肿瘤流行病学

4.1. 硫酸化修饰与肿瘤发生率的关联

硫酸化修饰的异常与多种肿瘤的发生率密切相关,其机制涉及硫酸转移酶或硫酸酯酶的表达失调,以及硫酸化代谢产物的积累。在结直肠癌中,硫酸化修饰相关基因的突变较为常见,例如,硫酸修饰因子 2 (SUMF2)是结直肠癌中频繁突变的基因之一[16]。此外,肠道菌群的硫酸化代谢也与肿瘤发生相关,例如,甲硫氨酸补充饮食可通过减少产硫化氢细菌(如 Desulfovibrionaceae)的丰度,降低肠道硫化氢水平,从而改善肠道屏障功能,减少炎症相关的肿瘤发生[17]。在炎症性肠病相关结直肠癌(CAC)模型中,硫酸化修饰的异常还与炎症因子的表达相关,例如,“半夏泻心汤”可通过调节补体与凝血级联通路,降低炎症因子(如 TNF- α 、IL-6)的水平,从而抑制 CAC 的发生[18]。

硫酸化修饰的标志物还可作为肿瘤发生的预测因子。例如,尿液中的硫酸化代谢产物(如硫酸对甲酚)与结直肠癌的风险相关,而咖啡摄入可通过影响硫酸化代谢,改变相关标志物的水平[19]。此外,硫酸化的类固醇激素(如雌二醇硫酸酯、雌酮 3-硫酸酯)在肾上腺皮质癌(ACC)中具有预后价值,其水平与患者的总生存期密切相关[20]。这些研究不仅揭示了硫酸化修饰与肿瘤发生率的关联,还为肿瘤的早期预测提供了潜在标志物。

4.2. 不同肿瘤类型中的硫酸化修饰模式

不同肿瘤类型中,硫酸化修饰的模式存在显著差异,这种差异与肿瘤的组织起源、病理类型及分子亚型密切相关。在乳腺癌中,硫酸化修饰的模式因分子亚型而异,例如,人表皮生长因子受体 2 阳性(HER2+)的 SKBR3 细胞中,3-O-硫酸转移酶 3A (HS3ST3A)的表达未被表观遗传抑制,而其他亚型(如 lumA-MCF-

7、三阴性-MDA-MB-231)中 HS3ST3A 则被显著抑制[21]。此外,乳腺癌中硫酸化修饰还参与肿瘤干细胞的调控,例如,HS2ST1 和 HS3ST2 的过表达可影响乳腺癌干细胞的表型,改变 CD44+/CD24-细胞的比例[22]。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,serglycin (SRGN)是一种高度硫酸化的蛋白聚糖,其通过与 CD44 结合,促进细胞迁移——SRGN 的硫酸化糖胺聚糖(GAG)链是其与 CD44 相互作用的关键结构基序,去除 GAG 链可导致 SRGN 失去促进迁移的能力[23]。

在消化系统肿瘤中,硫酸化修饰的模式也具有特异性。例如,胃癌中 versican 的硫酸化水平与患者的预后相关,肿瘤上皮或基质中 versican 的阳性表达与较短的生存期相关[24]。在结直肠癌中,硫酸化修饰的异常与肿瘤的左右侧差异相关——左侧结直肠癌中,糖蛋白(如 glypicans)的硫酸化模式与右侧结直肠癌存在显著差异,且这些差异影响肿瘤的转移特性[25]。此外,硫酸化修饰还参与肿瘤的代谢重编程,例如,软骨素硫酸合成酶 1 (CHSY1)在肝癌中高表达,通过调控整合素信号通路,促进肿瘤的恶性表型[26]。在胰腺癌中,SLC35B2-TPST2 轴的酪氨酸硫酸化参与肿瘤的增殖与转移,抑制该轴可显著降低肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭能力[27]。这些研究表明,不同肿瘤类型中硫酸化修饰的模式具有特异性,这种特异性不仅与肿瘤的发生发展相关,还为肿瘤的精准确诊与治疗提供了依据。

4.3. 硫酸化修饰与肿瘤患者预后的关系

硫酸化修饰的模式与肿瘤患者的预后密切相关,其可作为独立的预后标志物或治疗反应的预测因子。在乳腺癌中,3-O-硫酸转移酶 3B (HS3ST3B)的表达具有肿瘤依赖性——在 HER2+的 SKBR3 细胞中,HS3ST3B 表现为促癌作用,而在 lumA-MCF-7 和三阴性-MDA-MB-231 细胞中则表现为抑癌作用[21]。临床研究表明,HER2+乳腺癌患者中,肿瘤组织中 HS3ST3A 的高表达与较短的无复发生存期相关[21]。此外,硫酸化修饰的酶(如 SULF2)在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中也具有预后价值——SULF2 的高表达与患者的不良预后相关,且其表达水平是 HNSCC 患者总生存期的独立预测因子[28]。在三阴性乳腺癌中,C4ST-1 通过诱导基质金属蛋白酶(MMP)的表达,促进 syndecan-1 的切割,进而通过 AKT 的 SUMO 化修饰促进细胞增殖[29]。

在泌尿系统肿瘤中,硫酸化修饰的标志物也与预后相关。例如,尿路上皮癌(UC)中,sulfatase 修饰因子 2 (SUMF2)的高表达与较差的总生存期及无病生存期相关,且 SUMF2 的表达与 FBXW7 的表达呈负相关——SUMF2 高/FBXW7 低的表达谱预测最差的生存期[30]。在膀胱癌中,硫酸化的透明质酸片段具有抗肿瘤活性,可通过抑制 HAase/HYAL-1 的活性,降低肿瘤细胞的增殖与侵袭能力[31]。此外,在骨肉瘤中,硫酸化的海藻酸钠寡糖(AOS-SO₄)通过抑制 MEK1/ERK/mTOR 信号通路,诱导细胞凋亡与自噬,从而抑制肿瘤生长——AOS-SO₄ 的抗肿瘤效应依赖于 KSR1 的表达,高 KSR1 表达与骨肉瘤患者的不良预后相关[32]。这些研究不仅揭示了硫酸化修饰与肿瘤预后的关系,还为肿瘤的预后分层与精准治疗提供了潜在靶点。

5. 硫酸化修饰与肿瘤病理机制

5.1. 硫酸化修饰在肿瘤细胞增殖中的作用

硫酸化修饰通过调控细胞周期、生长因子信号通路及代谢重编程,促进肿瘤细胞的增殖。在胰腺癌中,SLC35B2-TPST2 轴的酪氨酸硫酸化是细胞增殖的关键调控因子,TPST2 的缺失可导致整合素 ITGB4 的不稳定,从而抑制细胞增殖与转移[27]。此外,硫酸化修饰还参与肿瘤细胞的代谢重编程,例如,硫酸化的 β -葡聚糖可通过调节糖代谢与脂质代谢,抑制肿瘤细胞的增殖[33]。在肝癌细胞中,硫酸化的黄芪多糖(SFHS)可显著抑制 HepG2 细胞的增殖,其抑制率在 400 $\mu\text{g/mL}$ 时达到 51.9% [33]。

硫酸化修饰还通过调控细胞周期进程促进肿瘤细胞增殖。例如,在骨肉瘤中,硫酸化的 AOS-SO₄ 可

通过抑制 MEK1/ERK/mTOR 信号通路, 诱导细胞周期阻滞在 G2/M 期, 从而抑制细胞增殖[32]。此外, 硫酸化修饰还参与肿瘤干细胞的自我更新, 例如, HS3ST3B 的过表达可增强乳腺癌干细胞的克隆形成能力, 促进肿瘤的发生发展[34]。这些研究表明, 硫酸化修饰在肿瘤细胞增殖中扮演着关键角色, 其异常激活是肿瘤细胞无限增殖的重要机制之一。

5.2. 硫酸化修饰与肿瘤细胞侵袭和转移

硫酸化修饰通过调控细胞黏附、迁移及上皮间质转化(EMT), 促进肿瘤细胞的侵袭与转移。在胆囊癌中, 高硫酸化的 HSPG 可通过激活 FAK、ERK 等信号通路, 促进细胞迁移与侵袭——抑制 HSPG 的硫酸化可显著降低这些信号蛋白的磷酸化水平, 抑制细胞的恶性表型[4]。在非小细胞肺癌中, serglycin (SRGN) 的硫酸化 GAG 链与 CD44 结合, 通过激活 Src 介导的 paxillin 磷酸化及 RAC1/CDC42 信号通路, 促进细胞迁移与侵袭——去除 SRGN 的 GAG 链可导致其失去促进迁移的能力[23]。

在胰腺癌中, SLC35B2-TPST2 轴的酪氨酸硫酸化参与细胞的侵袭与转移, 抑制该轴可显著降低肿瘤细胞的局部侵袭及远处转移——ITGB4 是 TPST2 的新型底物, 抑制硫酸化可导致 ITGB4 蛋白不稳定, 从而抑制细胞的侵袭能力[27]。在结直肠癌中, xylosyltransferase 1 (XYLT1)通过促进硫酸化糖胺聚糖(sGAG)链的生物合成, 激活 NF- κ B 信号通路, 促进肿瘤的转移——XYLT1 与 I κ B α 相互作用, 促进 sGAG 修饰的 I κ B α 与 IKKs 的相互作用, 加速 I κ B α 的降解[35]。此外, 硫酸化修饰还参与肿瘤细胞的血管生成, 例如, 硫酸化的糖胺聚糖可通过与 VEGF 结合, 促进血管内皮细胞的增殖与迁移[36]。这些研究表明, 硫酸化修饰是肿瘤细胞侵袭与转移的关键调控因子, 其异常激活是肿瘤转移的重要驱动因素。

5.3. 硫酸化修饰对肿瘤微环境的影响

硫酸化修饰通过调控肿瘤微环境中的细胞成分(如免疫细胞、成纤维细胞)及细胞外基质(ECM)的结构, 影响肿瘤的进展。在乳腺癌中, 硫酸化的 HSPG 可通过与肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的相互作用, 调控免疫抑制微环境——HS3ST3B 的过表达可影响 TAMs 的极化, 促进 M2 型巨噬细胞的浸润[21]。此外, 硫酸化修饰还参与 ECM 的重塑, 例如, 硫酸化的透明质酸可通过与 CD44 结合, 促进肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)的活化, 增加 ECM 的沉积[37]。在乳腺癌和肺癌模型中, 硫酸化的透明质酸(sHA)可通过调节单核细胞/巨噬细胞的功能, 抑制血管生成——sHA3 可降低单核细胞中 angiogenic 因子的表达, 减少内皮细胞的迁移[38]。

硫酸化修饰还通过调控免疫检查点分子的功能, 影响肿瘤免疫微环境。例如, 硫酸化的糖胺聚糖可与 PD-L1 结合, 影响其稳定性与免疫抑制功能[39]。在结直肠癌中, 硫酸化修饰的异常可导致免疫细胞的功能失调, 例如, SULF1 + CAFs 通过增强 VEGFA 的释放, 促进 ECM 沉积与血管生成, 从而抑制免疫细胞的浸润[40]。此外, 硫酸化修饰还参与肠道菌群的调控, 例如, *Akkermansia muciniphila* 通过增加硫酸化黏蛋白的利用, 增强其在肠道中的定植能力, 从而影响肿瘤的免疫微环境[41]。这些研究表明, 硫酸化修饰在肿瘤微环境的重塑中扮演着关键角色, 其异常激活是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一。

6. 硫酸化修饰与肿瘤诊断技术

6.1. 硫酸化修饰标志物的检测方法

硫酸化修饰标志物的检测方法主要包括质谱分析、免疫测定及电化学检测等, 这些方法为肿瘤的早期诊断提供了技术支持。质谱分析是检测硫酸化修饰的金标准, 例如, 通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)可定量分析硫酸化的糖胺聚糖(GAGs)——采用离子对反相色谱与负模式高能碰撞解离(HCD), 可详细表征 GAG 的连接区域、内部寡糖及非还原端结构[42]。此外, 基于氨基糖苷的硫酸化模拟物(如帕罗

霉素、新霉素衍生物)可通过与肝素酶的相互作用,抑制肿瘤的进展,这些模拟物的硫酸化模式可通过质谱进行表征[43]。在临床检测中,免疫测定方法也得到了广泛应用,例如,针对 SULF1 的单克隆抗体可用于酶联免疫吸附试验(ELISA),检测血清中的 SULF1 水平——这些抗体具有高特异性与敏感性,可用于肿瘤的早期诊断[44]。

电化学检测方法因其快速、灵敏的特点,在硫酸化修饰标志物的检测中具有潜在应用价值。例如,基于聚(3,4-乙撑二氧噻吩)掺杂磺化 β -环糊精(PEDOT:SBCD)的电化学平台,可同时检测尿液中的多种代谢标志物,包括硫酸化修饰相关的物质——该平台对尿酸(UA)的检测限为 0.122 μM ,对酪氨酸(L-Tyr)的检测限为 0.629 μM [6]。此外,基于分子印迹聚合物(MIP)的电化学传感器可用于检测硫酸化的药物或代谢产物,例如,针对 N-亚硝基二甲胺(NDMA)的 MIP 传感器,可在复杂基质中实现高特异性检测[45]。这些检测方法不仅为硫酸化修饰标志物的临床应用提供了技术支持,还为肿瘤的早期诊断提供了新的手段。

6.2. 硫酸化修饰在肿瘤早期诊断中的应用

硫酸化修饰标志物在肿瘤的早期诊断中具有重要价值,其不仅具有较高的特异性与敏感性,还可反映肿瘤的分子亚型与进展阶段。在膀胱癌中,硫酸化的透明质酸片段可作为早期诊断标志物,例如,尿路上皮癌患者尿液中 HAase/HYAL-1 的水平显著升高,而硫酸化的透明质酸片段可抑制 HAase 的活性,从而作为治疗靶点[31]。此外,在卵巢癌中,高度硫酸化的软骨素硫酸(CS-E)是肿瘤 ECM 中的特异性标志物,通过单链抗体 GD3A11 可检测 CS-E 的表达,其在良性卵巢肿瘤中表达较低,而在恶性肿瘤中高表达[46]。

在液体活检中,硫酸化修饰标志物也具有潜在应用价值。例如,循环肿瘤细胞(CTCs)表面的硫酸化糖蛋白可通过重组 VAR2CSA 蛋白进行富集——VAR2CSA 是疟原虫的蛋白,可特异性结合肿瘤细胞表面的硫酸化糖胺聚糖,从而实现 CTCs 的高效富集[47]。此外,在结直肠癌中,硫酸化的代谢产物(如硫酸对甲酚)可作为早期诊断标志物,其水平与肿瘤的风险相关[19]。这些研究表明,硫酸化修饰标志物在肿瘤的早期诊断中具有广阔的应用前景,为肿瘤的早发现、早治疗提供了新的思路。

6.3. 硫酸化修饰与影像学诊断的结合

硫酸化修饰与影像学诊断的结合为肿瘤的精准定位与分期提供了新的手段。例如,基于硫酸化糖胺聚糖的分子探针可用于超声分子成像——cRGD 修饰的微泡(cRGD-MB)可特异性结合整合素 $\alpha\text{v}\beta_3$,而整合素 $\alpha\text{v}\beta_3$ 的表达与硫酸化修饰密切相关,通过超声成像可检测炎症性肠病(IBD)中的血管生成[48]。此外,硫酸化修饰的纳米颗粒可用于光声成像,例如,聚吡咯(PPy)负载的 γ -聚谷氨酸纳米凝胶可通过光热效应增强肿瘤的成像对比度——硫酸化修饰可改善纳米颗粒的生物相容性与靶向性[49]。在肿瘤的磁共振成像(MRI)中,硫酸化的糖胺聚糖模拟物可作为对比剂,例如,PG545 是一种肝素硫酸模拟物,可通过与 DENV 的 E 蛋白和 NS1 蛋白结合,实现肿瘤的 MRI 成像[50]。

在核医学成像中,硫酸化修饰的标志物也具有潜在应用价值。例如,针对 syndecan-1 的放射性标记抗体可特异性结合肿瘤细胞表面的硫酸化 syndecan-1,实现肿瘤的精准定位[23]。此外,硫酸化修饰的纳米颗粒可用于多模态成像,例如, TiO_2 纳米颗粒的硫酸化修饰可改善其表面性质,增强其在 CT 成像中的对比度[51]。这些研究不仅拓展了硫酸化修饰在影像学诊断中的应用,还为肿瘤的精准诊疗提供了技术支持。

7. 硫酸化修饰与肿瘤治疗策略

7.1. 靶向硫酸化修饰的药物开发

靶向硫酸化修饰的药物开发主要集中在硫酸转移酶抑制剂、硫酸酯酶抑制剂及硫酸化糖胺聚糖模拟

物三个方向。在硫酸转移酶抑制剂方面,针对 CHST15 的抑制剂具有潜在的抗肿瘤活性——CHST15 是合成高度硫酸化 CS-E 的关键酶,其在卵巢癌中高表达,且与不良预后相关[46]。在硫酸酯酶抑制剂方面,aryl sulphamates 是一类重要的抑制剂,例如, Irosustat 是一种非甾体硫酸酯酶抑制剂,已进入多项临床试验,用于治疗乳腺癌、子宫内膜癌及前列腺癌[2]。此外,硫酸化糖胺聚糖模拟物也具有广阔的应用前景,例如, PG545 是一种肝素硫酸模拟物,可通过与 DENV 的 E 蛋白和 NS1 蛋白结合,抑制病毒的感染,同时具有抗肿瘤活性[50]。

在天然产物的硫酸化修饰方面,海藻多糖的硫酸化衍生物具有显著的抗肿瘤活性,例如,硫酸化的岩藻聚糖(fuoidan)可通过抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭,发挥抗肿瘤作用——硫酸化修饰可增强岩藻聚糖的生物活性[52]。在药物的递送系统中,硫酸化修饰的纳米颗粒可改善药物的靶向性与生物利用度,例如,硫酸化的壳聚糖纳米颗粒可作为药物载体,增强药物在肿瘤组织中的积累[53]。此外,硫酸化修饰的抗体药物偶联物(ADC)也具有潜在应用价值,例如,针对 CD30 的 ADC (brentuximab vedotin)中,抗体的硫酸化修饰可改善其药代动力学性质[54]。这些研究表明,靶向硫酸化修饰的药物开发具有广阔的前景,为肿瘤的治疗提供了新的策略。然而,硫酸酯酶抑制剂的临床应用面临显著挑战。首先是脱靶毒性问题,由于硫酸酯酶家族成员众多且在多种正常生理过程中发挥作用,广谱抑制剂可能干扰正常组织的硫酸化稳态,导致肝毒性或组织纤维化等副作用。其次,药代动力学特性不理想,例如许多抑制剂存在口服生物利用度低、血浆半衰期短、组织分布不均等问题,影响其疗效与给药方案。此外,早期临床试验(如 Irosustat 在部分实体瘤中的试验)未能达到预期终点,原因可能包括:缺乏可靠的生物标志物以筛选最可能获益的患者群体;肿瘤微环境的复杂性导致单药疗效有限;以及肿瘤细胞通过代偿性上调其他硫酸转移酶或旁路信号通路而产生耐药性。因此,未来开发高选择性、组织靶向的下一代硫酸酯酶抑制剂,并探索其与化疗、免疫治疗的联合策略,是克服当前瓶颈的关键方向。

7.2. 硫酸化修饰在免疫治疗中的功能

硫酸化修饰在肿瘤免疫治疗中扮演着关键角色,其可通过调控免疫细胞的功能、免疫检查点分子的活性及肿瘤微环境的免疫抑制状态,增强免疫治疗的 efficacy。在免疫细胞的调控方面,硫酸化的糖胺聚糖可通过与 T 细胞表面的受体结合,影响 T 细胞的活化与增殖——例如,硫酸化的 CS-E 可通过与整合素 $\beta 1$ 结合,抑制 T 细胞的迁移[55]。在免疫检查点抑制剂方面,硫酸化修饰可影响 PD-L1 的稳定性与功能,例如,PD-L1 的 N-糖基化位点(如 N35、N192)的硫酸化修饰可增强其与 PD-1 的结合,从而增强免疫抑制[39]。

在肿瘤疫苗的开发中,硫酸化修饰的抗原可增强疫苗的免疫原性,例如,硫酸化的肿瘤抗原肽可通过与 MHC 分子的结合,增强 CD8+ T 细胞的应答[56]。此外,硫酸化修饰的免疫细胞因子可改善其药代动力学性质,例如,硫酸化的 IL-2 可延长其在体内的半衰期,增强其抗肿瘤活性[37]。这些研究不仅为靶向硫酸化修饰的免疫治疗提供了理论基础,还为肿瘤免疫治疗的优化提供了新的思路。

7.3. 硫酸化修饰在免疫治疗中的应用

硫酸化修饰在免疫治疗中的应用主要包括免疫检查点调控、肿瘤疫苗设计及免疫细胞工程三个方面。在免疫检查点调控方面,硫酸化修饰的 PD-L1 抑制剂可增强其与 PD-L1 的结合,例如,针对 PD-L1 的硫酸化纳米抗体可通过与 PD-L1 的硫酸化位点结合,阻断其与 PD-1 的相互作用[39]。在肿瘤疫苗设计方面,硫酸化的肿瘤抗原可增强疫苗的免疫原性,例如,硫酸化的 HPV E7 抗原可通过与 DCs 表面的硫酸化糖蛋白结合,增强抗原的摄取与呈递[57]。此外,硫酸化修饰的 CAR-T 细胞可改善其肿瘤靶向性,例如, CAR-T 细胞表面的硫酸化糖蛋白可通过与肿瘤细胞表面的硫酸化糖胺聚糖结合,增强 CAR-T 细胞

的浸润与杀伤活性[56]。

在临床应用中, 硫酸化修饰的免疫治疗药物已显示出良好的前景, 例如, 硫酸化的透明质酸片段可通过抑制肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的活化, 增强免疫检查点抑制剂的疗效[38]。这些研究不仅拓展了硫酸化修饰在免疫治疗中的应用, 还为肿瘤免疫治疗的个性化提供了新的策略。

7.4. 硫酸化修饰与化疗/放疗的协同作用

硫酸化修饰与化疗/放疗的协同作用主要通过增强药物的靶向性、改善肿瘤微环境的敏感性及抑制放疗抵抗等机制实现。在化疗协同方面, 硫酸化修饰的纳米载体可增强化疗药物的靶向性, 例如, 硫酸化的壳聚糖纳米颗粒可通过与肿瘤细胞表面的硫酸化糖蛋白结合, 增强药物的积累——在乳腺癌模型中, 硫酸化的阿霉素纳米颗粒可显著提高肿瘤组织中的药物浓度, 增强化疗疗效[58]。此外, 在放疗协同方面, 硫酸化修饰的纳米颗粒可增强放疗的敏感性, 例如, CuS 纳米棒的硫酸化修饰可改善其光热效应, 增强放疗对肿瘤细胞的杀伤作用[58]。

在临床研究中, 硫酸化修饰与化疗/放疗的协同作用已得到验证, 例如, 在局部晚期经典霍奇金淋巴瘤中, brentuximab vedotin 联合化疗药物(如多柔比星、达卡巴嗪)可显著提高完全缓解率[54]。此外, 硫酸化修饰的药物可用于克服化疗耐药, 例如, 在结直肠癌模型中, 硫酸化的海藻酸钠寡糖(AOS-SO₄)可通过抑制 MEK1/ERK/mTOR 信号通路, 增强放疗对肿瘤细胞的杀伤作用[32]。这些研究不仅为硫酸化修饰与化疗/放疗的协同应用提供了理论基础, 还为肿瘤的综合治疗提供了新的策略。

8. 硫酸化修饰与肿瘤研究的未来展望

8.1. 硫酸化修饰研究的新兴技术

硫酸化修饰研究的新兴技术主要包括高分辨率质谱分析、单细胞硫酸化组学及人工智能辅助的硫酸化修饰预测等。在高分辨率质谱分析方面, 基于亲水相互作用液相色谱(HILIC)与负电子转移解离(NETD)的 LC-MS/MS 技术可实现硫酸化糖胺聚糖的测序——该技术可区分硫酸化的位置异构体与差向异构体, 例如, 可明确区分 6-O 硫酸化与 3-O 硫酸化的糖胺聚糖[59]。此外, 基于离子迁移谱的质谱技术可进一步提高硫酸化修饰的分析分辨率, 例如, 离子迁移谱与质谱的结合可实现对硫酸化糖蛋白的快速鉴定[60]。在单细胞硫酸化组学方面, 微流控技术与质谱的结合可实现单细胞水平的硫酸化修饰分析——例如, 微流控芯片可用于单细胞的捕获与裂解, 结合质谱可定量分析单细胞中的硫酸化修饰[59]。

人工智能辅助的硫酸化修饰预测技术也取得了显著进展, 例如, 基于深度学习的算法可预测蛋白质的硫酸化位点——这些算法通过整合蛋白质的序列特征、结构信息及进化保守性, 实现对硫酸化位点的精准预测[61]。这些新兴技术不仅提高了硫酸化修饰的研究效率, 还为其在肿瘤研究中的应用提供了新的手段。

8.2. 硫酸化修饰在个性化治疗中的潜力

硫酸化修饰在个性化治疗中的潜力主要体现在生物标志物的精准检测、个性化药物设计及治疗反应的预测等方面。在生物标志物的精准检测方面, 基于液体活检的硫酸化修饰标志物可实现肿瘤的早期诊断与预后分层, 例如, 血清中的 SULF2 水平可作为头颈部鳞状细胞癌的预后标志物[28]。此外, 单细胞硫酸化组学可用于肿瘤的分子分型, 例如, 不同分子亚型的肿瘤细胞中, 硫酸化修饰的模式存在显著差异, 这些差异可作为个性化治疗的依据[59]。在个性化药物设计方面, 基于患者硫酸化修饰谱的药物设计可提高治疗的针对性, 例如, 针对患者肿瘤细胞中高表达的硫酸转移酶, 设计特异性抑制剂[2]。

8.3. 硫酸化修饰研究的挑战与机遇

硫酸化修饰研究面临的挑战主要包括硫酸化修饰的动态性与复杂性、硫酸化修饰的功能解析及临床

转化的瓶颈等。在硫酸化修饰的动态性与复杂性方面, 硫酸化修饰的动态平衡受到多种酶的调控, 且不同组织、细胞类型中硫酸化修饰的模式存在显著差异——这为硫酸化修饰的系统研究带来了困难[62]。此外, 硫酸化修饰与其他翻译后修饰(如磷酸化、糖基化)的交叉调控也增加了其功能解析的复杂性[62]。在硫酸化修饰的功能解析方面, 由于硫酸化修饰的特异性与动态性, 传统的基因敲除或过表达技术难以精准解析其功能——需要开发更精准的调控技术, 例如, 基于 CRISPR 的硫酸转移酶敲除或激活技术[56]。

硫酸化修饰研究的机遇主要包括其在肿瘤精准治疗中的应用、新型药物靶点的发现及跨学科研究的发展等。在肿瘤精准治疗方面, 硫酸化修饰标志物可用于患者的预后分层与治疗反应预测, 例如, HS3ST3A 的表达水平可预测 HER2+乳腺癌患者对曲妥珠单抗的反应[21]。此外, 靶向硫酸化修饰的药物可用于克服肿瘤的耐药性, 例如, 硫酸化的透明质酸片段可逆转膀胱癌对顺铂的耐药[31]。在新型药物靶点的发现方面, 硫酸转移酶、硫酸酯酶及硫酸化糖蛋白的受体均是潜在的药物靶点, 例如, CHST11 是肺癌与肺纤维化的关键靶点[26]。跨学科研究的发展也为硫酸化修饰研究提供了新的机遇, 例如, 化学、生物学与医学的交叉融合可加速硫酸化修饰的基础研究与临床转化[63]。这些挑战与机遇不仅推动了硫酸化修饰研究的发展, 还为其在肿瘤研究中的应用提供了广阔的前景。

基金项目

陕西省人民医院科技人才领军支持计划项目(编号: 2021LJ-02)。

参考文献

- [1] Jyotshna, Khare, P. and Shanker, K. (2016) Mangiferin: A Review of Sources and Interventions for Biological Activities. *BioFactors*, **42**, 504-514. <https://doi.org/10.1002/biof.1308>
- [2] Potter, B.V.L. (2018) Sulfation Pathways: Steroid Sulphatase Inhibition via Aryl Sulphamates: Clinical Progress, Mechanism and Future Prospects. *Journal of Molecular Endocrinology*, **61**, T233-T252. <https://doi.org/10.1530/jme-18-0045>
- [3] Pietrzak, A., Dąbrówka, B., Popiół, J., Pękala, E. and Słoczyńska, K. (2025) Phase II Metabolism in Xenobiotic Bio-transformation: General Mechanisms and the Underestimated Role of Microbial Systems. *Drug Metabolism Reviews*. <https://doi.org/10.1080/03602532.2025.2582864>
- [4] Yi, B., Qiu, Y., Ji, W., Wei, M., Liu, C., Peng, Z., et al. (2016) Desulfation of Cell Surface HSPG Is an Effective Strategy for the Treatment of Gallbladder Carcinoma. *Cancer Letters*, **381**, 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.002>
- [5] Buser, D.P., Schleicher, K.D., Junne, T. and Biehlmair, O. (2025) Live-Cell Imaging of Endocytic Transport Using Functionalized Nanobodies in Cultured Cells. *Journal of Visualized Experiments*, No. 224, e69284. <https://doi.org/10.3791/69284>
- [6] Zhang, Y., Guo, J., Ding, Z., Zhang, J., Wang, S., Zhang, S., et al. (2025) Synergistic PEDOT:SBCD Electrochemical Platform for Simultaneous Detection of Multiple Metabolic Biomarkers in Human Urine. *ACS Macro Letters*, **14**, 1735-1743. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.5c00582>
- [7] Schultz, V., Suflita, M., Liu, X., Zhang, X., Yu, Y., Li, L., et al. (2017) Heparan Sulfate Domains Required for Fibroblast Growth Factor 1 and 2 Signaling through Fibroblast Growth Factor Receptor 1C. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 2495-2509. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.761585>
- [8] Jenkins, L.M., Singh, P., Varadaraj, A., Lee, N.Y., Shah, S., Flores, H.V., et al. (2016) Altering the Proteoglycan State of Transforming Growth Factor β Type III Receptor (T β RIII)/betaglycan Modulates Canonical Wnt/ β -Catenin Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 25716-25728. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.748624>
- [9] Priestley, M.J., Hains, A.K., Mulholland, I.Z., Spijkers-Shaw, S., Müller, J.C., Howell, G., et al. (2025) Leukocytes Have a Heparan Sulfate Glycocalyx That Regulates Recruitment during Psoriasis-Like Skin Inflammation. *Science Signaling*, **18**, eadr0011. <https://doi.org/10.1126/scisignal.adr0011>
- [10] Yanamoto, S., Babazada, H., Sakai, S., Higuchi, Y., Yamashita, F. and Hashida, M. (2017) Anti-Inflammatory Effect of Self-Assembling Glycol-Split Glycosaminoglycan-Stearylamine Conjugates in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **40**, 540-545. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00928>
- [11] Giuliana, C., Cinzia, L. and Nadia, Z. (2017) Targeting Heparan Sulfate Proteoglycans and their Modifying Enzymes to Enhance Anticancer Chemotherapy Efficacy and Overcome Drug Resistance. *Current Medicinal Chemistry*, **24**, 2860-2886.

- [12] Colombe, S., Houllier, L., Fleurot, E., Levallet, G., Benhaïm, A., Bonnamy, P., *et al.* (2017) Syndecan 1 Represses Cell Growth and FSH Responsiveness in Human Granulosa Cells. *Reproduction*, **153**, 797-808. <https://doi.org/10.1530/rep-17-0074>
- [13] Liu, J., Shen, W., Cheng, H., *et al.* (2022) [Shenbai Jiedu Fang Inhibits AOM/DSS-Induced Colorectal Adenoma Formation and Carcinogenesis in Mice via miRNA-22-Mediated Regulation of the PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway]. *Journal of Southern Medical University*, **42**, 1452-1461.
- [14] Guo, Y., Liu, Y., Zhang, C., Su, Z., Li, W., Huang, M., *et al.* (2016) The Epigenetic Effects of Aspirin: The Modification of Histone H3 Lysine 27 Acetylation in the Prevention of Colon Carcinogenesis in Azoxymethane- and Dextran Sulfate Sodium-Treated CF-1 Mice. *Carcinogenesis*, **37**, 616-624. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw042>
- [15] Ren, C.P., Zhang, Y.N., Wu, Y.L., *et al.* (2022) [Effects of Resveratrol on Inhibiting Pyroptosis of Intestinal Cancer Cells]. *The Chinese Journal of Applied Physiology*, **38**, 326-331.
- [16] Liang, Y., Jiang, L., Zhong, X., Hochwald, S.N., Wang, Y., Huang, L., *et al.* (2019) Discovery of Aberrant Alteration of Genome in Colorectal Cancer by Exome Sequencing. *The American Journal of the Medical Sciences*, **358**, 340-349. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.07.012>
- [17] Wu, Y., Zhang, Y., Zhou, M., Liu, P., Rao, X., Zhang, Y., *et al.* (2025) Methionine Ameliorates Intestinal Injury in Senescence-Accelerated Mouse Prone-8 Mice by Reducing Sulfate-Reducing Bacteria and Enhancing Barrier Function. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article 1698515. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1698518>
- [18] Chen, Q., Wang, M., Shi, W., Liu, Y., Wang, L., Zhao, Y., *et al.* (2025) Banxia-Xiexin Decoction Ameliorates Colitis-Associated Colorectal Cancer by Modulating Inflammatory Responses and the Complement and Coagulation Cascade Pathway. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 15135-15151. <https://doi.org/10.2147/jir.s562302>
- [19] Rothwell, J.A., Keski-Rahkonen, P., Robinot, N., Assi, N., Casagrande, C., Jenab, M., *et al.* (2019) A Metabolomic Study of Biomarkers of Habitual Coffee Intake in Four European Countries. *Molecular Nutrition & Food Research*, **63**, Article ID: 1900659. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900659>
- [20] Sun, N., Kunzke, T., Sbiera, S., Kircher, S., Feuchtinger, A., Aichler, M., *et al.* (2019) Prognostic Relevance of Steroid Sulfation in Adrenocortical Carcinoma Revealed by Molecular Phenotyping Using High-Resolution Mass Spectrometry Imaging. *Clinical Chemistry*, **65**, 1276-1286. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.306043>
- [21] Mao, X., Gauche, C., Coughtrie, M.W.H., Bui, C., Gulberti, S., Merhi-Soussi, F., *et al.* (2016) The Heparan Sulfate Sulfotransferase 3-OST3A (HS3ST3A) Is a Novel Tumor Regulator and a Prognostic Marker in Breast Cancer. *Oncogene*, **35**, 5043-5055. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.44>
- [22] Teixeira, F.C.O.B., Vijaya Kumar, A., Kumar Katakam, S., Cocola, C., Pelucchi, P., Graf, M., *et al.* (2020) The Heparan Sulfate Sulfotransferases HS2ST1 and HS3ST2 Are Novel Regulators of Breast Cancer Stem-Cell Properties. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 559554. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.559554>
- [23] Chen, J.Y., Chiu, C.H., Guo, J.Y., *et al.* (2020) Proteoglycan Serglycin Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Cell Migration through the Interaction of Its Glycosaminoglycans with CD44. *Journal of Biomedical Science*, **27**, Article 2.
- [24] Hossein Saneï, M. (2018) 5-Year Survival in Gastric Adenocarcinoma with Epithelial and Stromal Versican Expression. *Iranian Journal of Pathology*, **14**, 26-32. <https://doi.org/10.30699/ijp.14.1.26>
- [25] Crespo, A., García-Suárez, O., Fernández-Vega, I., Solis-Hernandez, M.P., García, B., Castañón, S., *et al.* (2018) Heparan Sulfate Proteoglycans Undergo Differential Expression Alterations in Left Sided Colorectal Cancer, Depending on Their Metastatic Character. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 687. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4597-x>
- [26] Li, C., Chan, M., Chang, Y. and Hsiao, M. (2022) The CHST11 Gene Is Linked to Lung Cancer and Pulmonary Fibrosis. *The Journal of Gene Medicine*, **24**, e3451. <https://doi.org/10.1002/jgm.3451>
- [27] Cai, X., Li, S., Zeng, X., Xu, M., Wang, Z., Singhi, A.D., *et al.* (2023) Inhibition of the SLC35B2-TPST2 Axis of Tyrosine Sulfation Attenuates the Growth and Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 473-495. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.05.003>
- [28] Yang, Y., Ahn, J., Raghunathan, R., Kallakury, B.V., Davidson, B., Kennedy, Z.B., *et al.* (2021) Expression of the Extracellular Sulfatase SULF2 Affects Survival of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 582827. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.582827>
- [29] Nadanaka, S., Bai, Y. and Kitagawa, H. (2021) Cleavage of Syndecan-1 Promotes the Proliferation of the Basal-Like Breast Cancer Cell Line BT-549 via Akt Sumoylation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 659428. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.659428>
- [30] Kuo, W., Lee, Y., Liao, J., Tseng, C. and Yang, Y. (2025) Sulfatase Modifying Factor 2 as a Predictive Biomarker for Urothelial Carcinoma. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-01859-y>
- [31] Jordan, A.R., Lokeshwar, S.D., Lopez, L.E., Hennig, M., Chipollini, J., Yates, T., *et al.* (2016) Antitumor Activity of Sulfated Hyaluronic Acid Fragments in Pre-Clinical Models of Bladder Cancer. *Oncotarget*, **8**, 24262-24274. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10529>

- [32] Pan, Z., Wei, X., Li, S., Guo, H., Li, Z., Zhang, K., *et al.* (2022) Sulfated Alginate Oligosaccharide Exerts Antitumor Activity and Autophagy Induction by Inactivating MEK1/ERK/mTOR Signaling in a Ksr1-Dependent Manner in Osteosarcoma. *Oncogenesis*, **11**, ArticleNo. 16. <https://doi.org/10.1038/s41389-022-00390-x>
- [33] Zhao, X., Zhou, Q., Mou, H., Ma, L., Liu, Y., Qi, K., *et al.* (2025) Sulfated Modification of Polysaccharides from *Sophora Flavescens*: Impact on Antioxidant, Antitumor, and Immunomodulatory Activities. *Fitoterapia*, **183**, Article ID: 106560. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.106560>
- [34] Hellec, C., Delos, M., Carpentier, M., Denys, A. and Allain, F. (2018) The Heparan Sulfate 3-O-Sulfotransferases (HS3ST) 2, 3B and 4 Enhance Proliferation and Survival in Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *PLOS ONE*, **13**, e0194676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194676>
- [35] Han, J., Du, J., Li, X., Zhou, Q., Zeng, J., Lin, J., *et al.* (2025) The Glycosyltransferase XYLT1 Activates NF- κ B Signaling to Promote Metastasis of Early-Stage Lung Adenocarcinoma. *Cancer Research*, **85**, 1628-1643. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-24-1893>
- [36] Niu, Q., Zhou, H., Ma, X., Jiang, Y., Liu, C., Wang, W., *et al.* (2024) Anti-Enterovirus 71 Activity of Native Fucosylated Chondroitin Sulfates and Their Derivatives. *Carbohydrate Polymers*, **346**, Article ID: 122657. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122657>
- [37] Berdiaki, A., Neagu, M., Giatagana, E., Kuskov, A., Tsatsakis, A.M., Tzanakakis, G.N., *et al.* (2021) Glycosaminoglycans: Carriers and Targets for Tailored Anti-Cancer Therapy. *Biomolecules*, **11**, Article 395. <https://doi.org/10.3390/biom11030395>
- [38] Spinelli, F.M., Rosales, P., Pluda, S., Vitale, D.L., Icardi, A., Guarise, C., *et al.* (2022) The Effects of Sulfated Hyaluronan in Breast, Lung and Colorectal Carcinoma and Monocytes/macrophages Cells: Its Role in Angiogenesis and Tumor Progression. *IUBMB Life*, **74**, 927-942. <https://doi.org/10.1002/iub.2604>
- [39] Lee, T., Tsai, E., Liu, S., Chou, W., Hsu Hung, S., Chang, C., *et al.* (2025) Regulation of PD-L1 Glycosylation and Advances in Cancer Immunotherapy. *Cancer Letters*, **612**, 217498. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217498>
- [40] Wang, H., Chen, J., Chen, X., Liu, Y., Wang, J., Meng, Q., *et al.* (2024) Cancer-Associated Fibroblasts Expressing Sulfatase 1 Facilitate VEGFA-Dependent Microenvironmental Remodeling to Support Colorectal Cancer. *Cancer Research*, **84**, 3371-3387. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-3987>
- [41] Kim, J., Kang, S.W., Lee, J.H., Park, S. and Lee, J. (2022) The Evolution and Competitive Strategies of *Akkermansia muciniphila* in Gut. *Gut Microbes*, **14**, Article ID: 2025017. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2025017>
- [42] Persson, A., Gomez Toledo, A., Vorontsov, E., Nasir, W., Willén, D., Noborn, F., *et al.* (2018) LC-MS/MS Characterization of Xyloside-Primed Glycosaminoglycans with Cytotoxic Properties Reveals Structural Diversity and Novel Glycan Modifications. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 10202-10219. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.002971>
- [43] Abdulsalam, H., Philip, L., Singh, K., Farhoud, M., Ilan, N., Vlodavsky, I., *et al.* (2025) Design of Paromomycin and Neomycin as Sulfated and Hydrophobic Glycans to Target Heparanase-Driven Tumor Progression and Metastasis. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 12058-12084. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00937>
- [44] Yang, Y., Phillips, J.J., Jablons, D.M. and Lemjabbar-Alaoui, H. (2021) Development of Novel Monoclonal Antibodies and Immunoassays for Sensitive and Specific Detection of SULF1 Endosulfatase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1865**, Article ID: 129802. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129802>
- [45] Jadon, N., Cetinkaya, A., Ozcelikay-Akyildiz, G., Kaya, S.I., Atici, E.B., Uzun, L., *et al.* (2024) Development of a Green-Synthesized Molecularly Imprinted Polymer-Based Electrochemical Nanosensor for the Determination of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) in Serum and Tap Water. *Microchimica Acta*, **191**, Article No. 769. <https://doi.org/10.1007/s00604-024-06850-y>
- [46] van der Steen, S.C.H.A., van Tilborg, A.A.G., Vallen, M.J.E., Bulten, J., van Kuppevelt, T.H. and Massuger, L.F.A.G. (2016) Prognostic Significance of Highly Sulfated Chondroitin Sulfates in Ovarian Cancer Defined by the Single Chain Antibody GD3A11. *Gynecologic Oncology*, **140**, 527-536. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.024>
- [47] Sand, N.T., Petersen, T.B., Bang-Christensen, S.R., Ahrens, T.D., Løppke, C., Jørgensen, A.M., *et al.* (2020) Optimization of Rvar2-Based Isolation of Cancer Cells in Blood for Building a Robust Assay for Clinical Detection of Circulating Tumor Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2401. <https://doi.org/10.3390/ijms21072401>
- [48] Qi, J., Chen, J., von Stillfried, S., Kozcera, P., Shi, Y., Rix, A., *et al.* (2024) Molecular Ultrasound Imaging with Clinically Translatable cRGD-Coated Microbubbles to Assess $\alpha\beta_3$ -Integrin Expression in Inflammatory Bowel Disease. *Investigative Radiology*, **60**, 407-413. <https://doi.org/10.1097/rli.0000000000001143>
- [49] Zhou, Y., Hu, Y., Sun, W., Lu, S., Cai, C., Peng, C., *et al.* (2018) Radiotherapy-Sensitized Tumor Photothermal Ablation Using γ -Polyglutamic Acid Nanogels Loaded with Polypyrrole. *Biomacromolecules*, **19**, 2034-2042. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00184>
- [50] Modhiran, N., Gandhi, N.S., Wimmer, N., Cheung, S., Stacey, K., Young, P.R., *et al.* (2019) Dual Targeting of Dengue Virus Virions and NS1 Protein with the Heparan Sulfate Mimic PG545. *Antiviral Research*, **168**, 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.05.004>

- [51] Domingues, L.A.C.S., Carriello, G.M., Pegoraro, G.M. and Mambrini, G.P. (2024) Synthesis of TiO₂ Nanoparticles by the Solvothermal Method and Application in the Catalysis of Esterification Reactions. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, **96**, e20240096.. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202420240096>
- [52] Zheng, Y., Fang, S., Liu, N., Zhang, T., Huang, Y., Li, L., *et al.* (2025) Fucoidan in Cancer Therapy: From Biomedical Application to Medicinal Chemistry Approach. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **36**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1007/s10856-025-06962-8>
- [53] Kocabay, S. and Akkaya, B. (2020) Preparation of Sulfatide Mimicking Oleic Acid Sulfated Chitosan as a Potential Inhibitor for Metastasis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **147**, 792-798. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.119>
- [54] Lee, H.J., Ramchandren, R., Friedman, J., Melear, J., Flinn, I.W., Burke, J.M., *et al.* (2025) Brentuximab Vedotin, Nivolumab, Doxorubicin, and Dacarbazine for Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **145**, 290-299. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024681>
- [55] Clausen, T.M., Pereira, M.A., Al Nakouzi, N., Oo, H.Z., Agerbæk, M.Ø., Lee, S., *et al.* (2016) Oncofetal Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycans Are Key Players in Integrin Signaling and Tumor Cell Motility. *Molecular Cancer Research*, **14**, 1288-1299. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-16-0103>
- [56] Gupta, P., Johns, S.C., Kim, S.Y., El Ghazal, R., Zuniga, E.I. and Fuster, M.M. (2020) Functional Cellular Anti-Tumor Mechanisms Are Augmented by Genetic Proteoglycan Targeting. *Neoplasia*, **22**, 86-97. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.11.003>
- [57] Kines, R.C. and Schiller, J.T. (2022) Harnessing Human Papillomavirus' Natural Tropism to Target Tumors. *Viruses*, **14**, Article 1656. <https://doi.org/10.3390/v14081656>
- [58] Ramamoorthy, S., Prasanen, P., Nehru, S. and Sundaramurthy, A. (2024) Incorporation of CUs Nanorods in Polyelectrolyte Multilayer Microcapsules Improved Cancer Cell Cytotoxicity and Signal Intensity in Ultrasound Imaging. *International Journal of Pharmaceutics*, **664**, Article ID: 124638. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124638>
- [59] Wu, J., Wei, J., Chopra, P., Boons, G., Lin, C. and Zaia, J. (2019) Sequencing Heparan Sulfate Using HILIC LC-NETD-MS/MS. *Analytical Chemistry*, **91**, 11738-11746. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02313>
- [60] Capriotti, A.L., Cerrato, A., Laganà, A., Montone, C.M., Piovesana, S., Zenezini Chiozzi, R., *et al.* (2020) Development of a Sample-Preparation Workflow for Sulfopeptide Enrichment: From Target Analysis to Challenges in Shotgun Sulfopeptidomics. *Analytical Chemistry*, **92**, 7964-7971. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01342>
- [61] Maxwell, J.W.C. and Payne, R.J. (2020) Revealing the Functional Roles of Tyrosine Sulfation Using Synthetic Sulfopeptides and Sulfopeptides. *Current Opinion in Chemical Biology*, **58**, 72-85. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.05.007>
- [62] Yu, P., Pearson, C.S. and Geller, H.M. (2018) Flexible Roles for Proteoglycan Sulfation and Receptor Signaling. *Trends in Neurosciences*, **41**, 47-61. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.10.005>
- [63] Kang, Z., Zhou, Z., Wang, Y., Huang, H., Du, G. and Chen, J. (2018) Bio-Based Strategies for Producing Glycosaminoglycans and Their Oligosaccharides. *Trends in Biotechnology*, **36**, 806-818. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.03.010>