

SLC35E4基因对人肝内胆管癌细胞增殖、迁移和凋亡的作用研究

罗秋芊^{1,2*}, 郭徐娜^{2,3}, 李雪静^{1,2}, 袁建辉^{1,2,3#}, 王 峰^{4#}

¹广西医科大学基础医学院生理学教研室, 广西 南宁

²广西医科大学地中海贫血防治重点实验室, 广西 南宁

³广西医科大学生命科学与医学工程学院, 广西 南宁

⁴广西壮族自治区教育厅生物分子医学研究重点实验室, 广西 南宁

收稿日期: 2025年8月30日; 录用日期: 2025年9月20日; 发布日期: 2025年10月13日

摘 要

目的: 探究溶质载体家族35, 成员E4 (Solute Carrier Family 35, Member E4, SLC35E4)调控肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)体外细胞增殖、迁移及凋亡的作用研究。方法: 利用TIMER在线数据库进行泛癌分析SLC35E4在多种癌症中的表达情况, 并通过TCGA和GEO数据集进行验证; 同时利用该数据库分析SLC35E4的诊断和预后价值; 通过CCK-8、克隆形成、细胞划痕及Hoechst 33342凋亡试剂盒检测SLC35E4敲低对人肝胆管癌细胞系(RBE细胞系)增殖、迁移及凋亡情况。结果: SLC35E4在肿瘤组织中高表达。生存曲线证实了SLC35E4的高表达相关与预后不良相关, 表明SLC35E4具有较好的预后价值。CCK8和克隆形成实验结果显示, 敲低SLC35E4基因可以抑制肝内胆管癌细胞RBE的增殖($p < 0.05$)。划痕实验结果显示, 敲低SLC35E4对RBE细胞的迁移具有抑制作用。相较于NC组, SLC35E4敲低后的RBE细胞中呈现明显的凋亡染色; WB结果显示, 敲低SLC35E4后, 凋亡通路中关键蛋白均有所增加。上述结果表明敲低SLC35E4后可促进肝内胆管癌细胞RBE的细胞凋亡。结论: SLC35E4作为iCCA一种潜在的生物标志物, 通过体外实验证实了肝内胆管癌中敲低SLC35E4可抑制肿瘤的进展, 可能为肝内胆管癌患者预后评估及新型靶向治疗提供新思路。

关键词

肝内胆管细胞癌, 溶质载体家族35家族成员E4, 增殖, 迁移, 凋亡

Study on the Role of SLC35E4 Gene in Proliferation, Migration, and Apoptosis of Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma Cells

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 罗秋芊, 郭徐娜, 李雪静, 袁建辉, 王峰. SLC35E4 基因对人肝内胆管癌细胞增殖、迁移和凋亡的作用研究[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(4): 200-209. DOI: 10.12677/wjcr.2025.154023

Qiuqian Luo^{1,2*}, Xuna Guo^{2,3}, Xuejing Li^{1,2}, Jianhui Yuan^{1,2,3#}, Feng Wang^{4#}

¹Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

²Guangxi Key Laboratory of Thalassemia Prevention and Treatment, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

³Department of Life Sciences and Medical Engineering, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

⁴Key Laboratory of Biological Molecular Medicine Research, Education Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi

Received: August 30, 2025; accepted: September 20, 2025; published: October 13, 2025

Abstract

Objective: Investigation on the role of Solute Carrier Family 35, Member E4 (SLC35E4) in regulating the in vitro cell proliferation, migration and apoptosis of intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA). **Methods:** Using the TIMER online database for pan-cancer analysis, the expression of SLC35E4 in various cancers was investigated, and verified through TCGA and GEO; at the same time, the diagnostic and prognostic value of SLC35E4 was analyzed using this database; the effects of SLC35E4 knockdown on the proliferation, migration and apoptosis of human hepatobiliary cancer cell lines (RBE cell line) were detected through CCK-8, clone formation, cell scratch, and Hoechst 33342 apoptosis kits. **Results:** SLC35E4 is highly expressed in tumor tissues. The survival curve confirmed that the high expression of SLC35E4 is associated with poor prognosis, indicating that SLC35E4 has good prognostic value. The results of CCK8 and clone formation experiments showed that knocking down the SLC35E4 gene can inhibit the proliferation of iCCA cells RBE ($p < 0.05$). The scratch experiment results showed that knocking down SLC35E4 inhibited the migration of RBE cells. Compared with the NC group, obvious apoptotic staining was observed in RBE cells after SLC35E4 knockdown; WB results showed that after knocking down SLC35E4, the key proteins in the apoptotic pathway all increased. These results indicate that knocking down SLC35E4 can promote the apoptosis of iCCA cells RBE. **Conclusion:** SLC35E4, as a potential biomarker for iCCA, has been confirmed through in vitro experiments that knocking down SLC35E4 in iCCA can inhibit tumor progression. This finding may provide new ideas for prognosis assessment and novel targeted therapy for iCCA patients.

Keywords

Intrahepatic Cholangiocarcinoma, Solute Carrier Family 35 Member E4, Proliferation, Migration, Apoptosis

Copyright © 2025 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. 引言

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)是一种起源于胆道系统的恶性肝胆肿瘤,具有隐匿性、高侵袭性、难治性且预后较差[1][2]。近年来, iCCA 发病率呈上升趋势,但其 5 年总生存率仅约 9%,且由于早期症状不典型,大多数患者在确诊时已进展至局部晚期或发生远处转移,致使常规治疗或放疗应答率较低,而且手术后的复发率和转移率依然较高[3]。因此迫切需要确定有效的治疗方法和探索新的

治疗靶点和生物标志物来改善这种疾病的不良预后，以应对当前临床面临的困境。

溶质载体家族 35, 成员 E4 (Solute Carrier Family 35, Member E4, SLC35E4) 基因位于染色体 22q12.2 上, 属于核苷酸糖转运体 E 亚家族。SLC35E4 被预测为反向转运蛋白。先前研究发现 SLC35E4 作为通过建立与胆管癌预后的相关的竞争性内源性 RNA (ceRNA) 网络的主要节点, 有进一步作为胆管肿瘤的潜在治疗靶点和预后生物标志物的潜力[4] [5]。根据既往的研究, SLC35E4 与肝内胆管癌之间可能存在一定的相关性。然而, 目前 SLC35E4 是否在肝内胆管癌中发挥作用以及其作用涉及哪些机制还尚未有研究报道。本研究旨在探索 SLC35E4 能否作为治疗新靶点并在肝内胆管癌中发挥功能调控作用, 为肝内胆管癌患者的个体化治疗中提供一个新的视角。

2. 材料和方法

2.1. 试剂和耗材

肝内胆管癌细胞(RBE、Hccc9810、HuCCT1、HiBEpic)来自于中山大学实验室惠赠。二甲基亚砜(DMSO)和 RIPA 裂解液购自北京索莱宝科技有限公司。10%胎牛血清和 RPMI-1640 高糖基础培养基购自美国(Gibco)公司。青霉素-链霉素购自赛澳美细胞技术(北京)有限公司。Polyethylenimine Linear (PEI)试剂购自上海复申生物科技有限公司。RNA 提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司。逆转录酶试剂盒购自赛默飞世尔科技公司。Cell Counting Kit-8 试剂盒购自广州硕谱生物科技有限公司。4%多聚甲醛购自兰杰柯科技有限公司。0.1%结晶紫染色液购自北京索莱宝科技有限公司。Hoechst 33342 染液购自上海碧云天生物公司。SLC35E4 抗体购自武汉博士德生物工程有限公司。Cleaved caspase-3 购自美国 Affinity Bioscience (艾菲)公司。Bax 和二抗 Goat Anti-Rabbit IgG (H + L) HRP 购买于南京巴傲德生物科技有限公司。内参 β -Tubulin 武汉塞维尔生物科技有限公司。

2.2. 生信分析

通过从泛癌的角度对 SLC35E4 进行综合分析。使用 TIMER 数据库分析多种癌症样本中 SLC35E4 表达情况, 并利用不同患者队列数据集(TCGA 数据集和 GEO 数据集)验证 SLC35E4 在肿瘤和正常组织中的表达差异。使用 TCGA 数据集绘制 ROC 曲线确认 SLC35E4 在区分肿瘤和正常组织的诊断价值, 接着进行 K-M 生存分析, 分析 SLC35E4 对 iCCA 生存的影响, 并可视化生存分析结果。

2.3. 细胞培养和转染

人 iCCA 细胞系(RBE, Hccc9810, HuCCT1)和正常人肝内胆管上皮细胞(HiBEpic)培养于 37℃、5% CO₂ 培养箱中, 加入 1%青霉素/链霉素和 10%胎牛血清以及 RPMI-1640 基础培养基。随后, 将 RBE 细胞株分为 NC 组、shSLC35E4-1 组、shSLC35E4-2、shSLC35E4-3 组, 使用转染试剂 PEI 对四组细胞分别进行慢病毒转染。

2.4. RT-qPCR 检测

使用天根公司的 RNA 提取试剂盒, 从细胞系中提取总 RNA, 并使用超微量分光光度计检测 RNA 的浓度。采用逆转录试剂盒将提取的总 RNA 逆转录成 cDNA, 接着配置目的基因 SLC35E4 的扩增体系并使用实时荧光定量 PCR 仪进行 RT-qPCR 检测。实验结果以 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 值形式得到。引物序列如下:

SLC35E4 基因:

Forward: 5'- AGTCTCACCTTTGGCACGTC -3'

Reverse: 5'- CAGGGTGAACAGAGGTGTGG -3'

2.5. Western Blot

使用 RIPA 蛋白裂解缓冲液从肝内胆管癌细胞中提取总蛋白, 并通过 BCA 等方法定量后加入上样缓冲液并煮沸变性。接着进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE), 将变性后的蛋白质依据分子量大小在 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶中电泳分离; 随后通过湿转法, 将凝胶上分离的蛋白质转移至 PVDF 膜上。转膜完成后, 在室温下用 TBST 配置的 5%脱脂牛奶封闭 PVDF 膜, 并与一抗 SLC35E4 (1:2000)、Cleaved caspase-3 (1:2000)、Bax (1:1000)和 β -Tubulin (1:10000)为内参在 4℃下孵育过夜。使用 TBST 洗膜后加入按比例配置好的二抗 Goat Anti-Rabbit IgG (H + L) HRP (1:5000)共室温摇床孵育 1 个小时, 最后配置 ECL 化学发光工作液, 均匀淋于膜表面。将膜放置于化学发光仪中, 将蛋白面朝上曝光每个膜上的条带。

2.6. CCK-8 实验

取作敲低处理后 RBE 的 4 组细胞进行胰酶消化、离心。重悬后的细胞悬液经过细胞计数后分别以 1×10^3 个/孔细胞接种于 96 孔板中, 并设置 5 个平行复孔, 放入 37℃培养箱中培养。在第 24 h、48 h、72 h 和 96 h 进行检测, 每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂和 90 μ L 无血清培养基, 培养箱孵育 1 h, 酶标仪测定各孔在 450 nm 处的吸光度值, 使用 GraphPad 软件绘制细胞生长曲线。

2.7. 克隆形成实验

取处于对数生长期的作敲低处理后 RBE 细胞以每孔 800 个细胞接种 6 孔板中, 并轻轻晃动, 使细胞分散均匀。置于 37℃、5% CO₂ 及饱和湿度的细胞培养箱中, 培养至 14 天或绝大多数单个克隆中细胞数大于 50 为止, 中途每隔 3 天进行换液处理并观察细胞状态。PBS 润洗两次, 以 4%多聚甲醛固定 30 min; PBS 润洗 2 次后, 用 0.1%结晶紫染色 15 min, 然后用流水缓慢洗去染色液。晾干后用手机对其拍照。使用 ImageJ 软件对细胞克隆数进行量化并使用 GraphPad 软件作图, 最后按下列公式计算克隆形成率, 两组间比较使用 t 检验, 多组比较用方差分析。以 $p < 0.05$ 认为有统计学差异。

$$\text{克隆形成率} = (\text{克隆数}/\text{接种细胞数}) \times 100\% \quad (1)$$

2.8. 细胞划痕实验

取处于对数生长期的作敲低处理后 RBE 细胞进行消化, 以每孔 5×10^5 个细胞接种于 6 孔板中, 当细胞汇合度达到 80%~90%时, 用 200 μ L 的移液器黄色枪头水平划痕。随后用 PBS 冲洗细胞到无脱落细胞为止。在同一时间段于显微镜下观察细胞板并拍照记录。

$$\text{细胞迁移率} = (0 \text{ h 划痕面积} - 24 \text{ h 划痕面积})/0 \text{ h 划痕面积} \times 100\% \quad (2)$$

2.9. 细胞凋亡实验

取对数生长期细胞, 将细胞消化成单个细胞悬液, 接种 3×10^5 至 6 孔板中过夜培养, 设置对照组 NC 组, 三个敲低实验组 shSLC35E4-1、shSLC35E4-2、shSLC35E4-3, 处理 24 h 后通过凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡。刺激细胞发生凋亡后吸弃 6 孔板中培养基, 按 0.5 mL/孔加入固定液, 10 min 后吸弃固定液随后用 PBS 润洗两次, 按 1:100 加入染色浓缩液和染色稀释缓冲液。放到摇床上染色 5~10 min。随后用 PBS 润洗两次后加入 PBS。利用 Leica 荧光显微镜随机选取多个视野观察并拍照记录。

2.10. 统计学方法

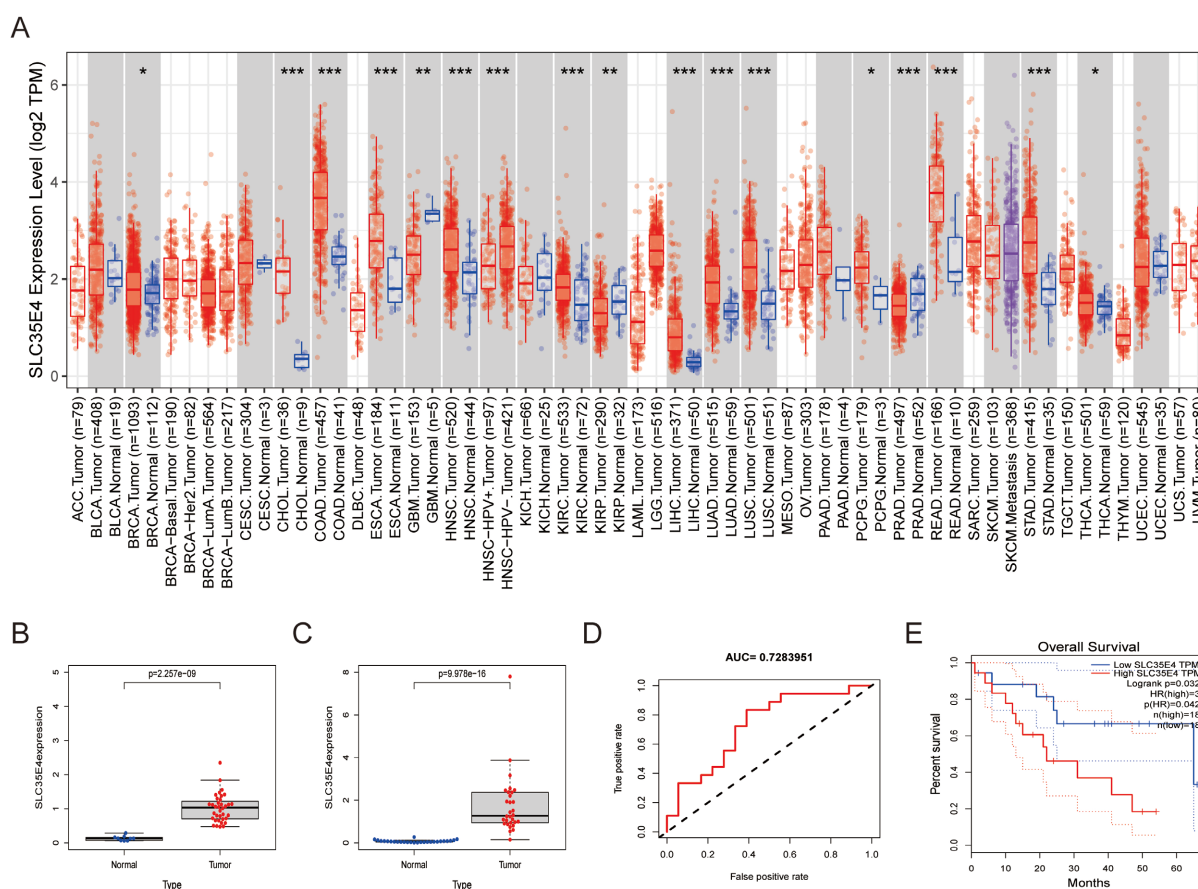
使用 R 版本 4.3.0 软件及其资源包和 GraphPad prism 9.0 进行统计分析和相关的可视化图形(* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$)。使用非参数秩和检验进行两组间的统计分析, 并对多组样本比

较采用 Kruskal Wallis 检验。用 $p < 0.05$ 来表示有统计学意义。

3. 结果

3.1. SLC35E4 在不同肿瘤类型中的表达及诊断、预后分析

通过 TIMER 在线数据库对 SLC35E4 基因在多种癌症中的表达情况分析,结果显示相较于正常组织, SLC35E4 在 CHOL、LIHC、COAD 等肿瘤组织中高表达(图 1(A))。此外,利用 TCGA 和 GEO 数据库的数据集再次验证了 SLC35E4 在肝内胆管癌组织中呈现显著的上调趋势(图 1(B)~(C))。使用 TCGA 数据集绘制 ROC 曲线确认 SLC35E4 在区分肿瘤和正常组织的诊断价值。图 1(D)显示,诊断 ROC 的 AUC 值大于 0.7,这提示 SLC35E4 可作为 iCCA 潜在的辅助诊断指标。K-M 生存曲线结果显示, SLC35E4 高表达与 iCCA 患者的预后不良有关,且差异具有统计学意义($p < 0.05$, 图 1(E))。



注: (A)TIMER 数据库分析 SLC35E4 在 36 种肿瘤中的表达水平; (B)~(C) SLC35E4 基因在 TCGA 和 GEO 数据集中 mRNA 表达水平; SLC35E4 基于 TCGA 数据集的诊断 ROC 曲线(D)和 K-M 生存曲线(E)。

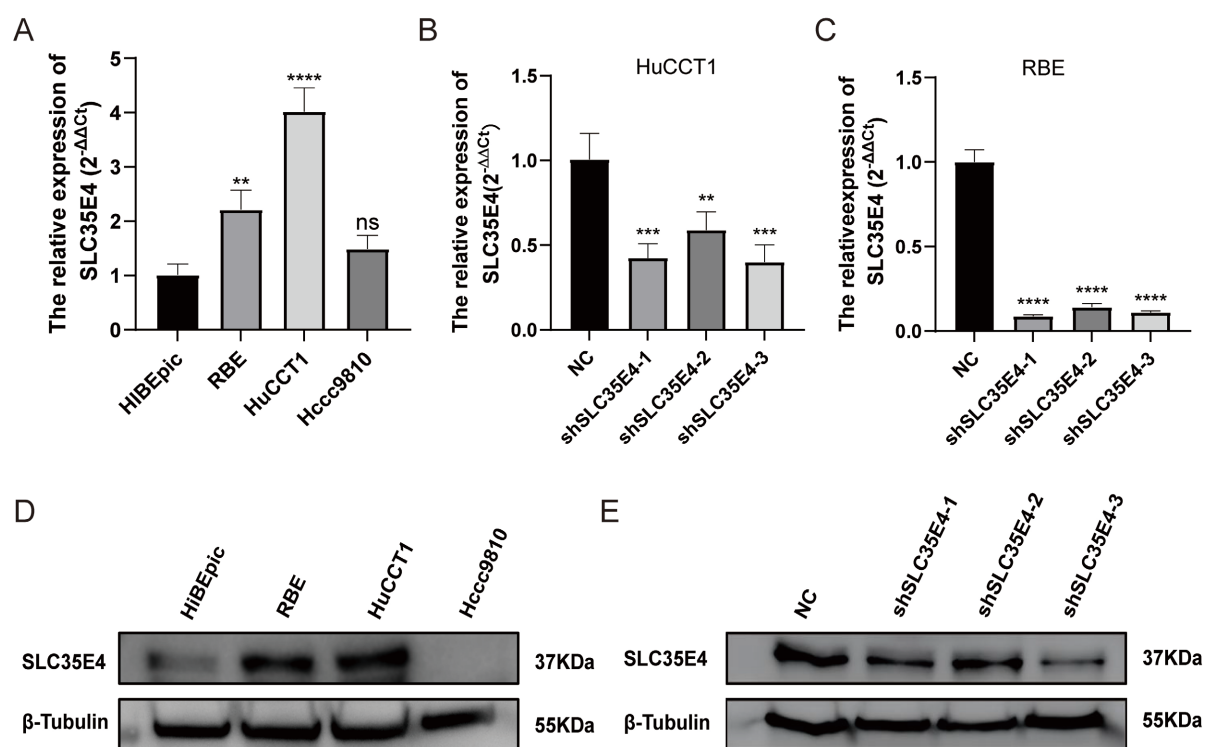
Figure 1. Expression differences of SLC35E4 across different tumor types and diagnostic and prognostic values

图 1. SLC35E4 在不同肿瘤类型中的表达差异及诊断、预后价值

3.2. 构建敲低 SLC35E4 的肝内胆管癌细胞株

为进一步确定 SLC35E4 在各种肝内胆管癌细胞中的表达情况,通过 RT-qPCR 检测 SLC35E4 在 3 种肝内胆管癌细胞系(RBE、HuCCT1 和 Hccc9810)和正常肝内胆管上皮细胞(HiBEpic)中 mRNA 的表达。结果发现,与 HiBEpic 细胞相比, SLC35E4 在 RBE 和 HuCCT1 中高表达(图 2(A), $p < 0.05$)。进一步通过

WB 验证结果相一致(图 2(D))。因此,构建了 SLC35E4 敲低表达的肝内胆管癌细胞系,探索 SLC35E4 对肝内胆管癌肿瘤细胞的影响。RT-qPCR 的结果显示,RBE 和 HuCCT1 细胞的敲低组(shSLC35E4-1, shSLC35E4-2, shSLC35E4-3)的 SLC35E4 的 mRNA 表达水平均显著低于 NC 组,且在 RBE 肿瘤细胞系中敲低效果更明显,差异具有统计学意义(图 2(B)~(C), $p < 0.05$)。为了进一步验证 RBE 细胞中 SLC35E4 不同敲低序列的沉默表达,使用 WB 方法检测 NC 组以及 shSLC35E4-1、2 和 3 共三个敲低组的蛋白表达水平。比较发现,shSLC35E4-1 和 shSLC35E4-3 的蛋白表达水平明显较低(图 2(E))。与我们之前的结果完全符合,这些提示了 shSLC35E4-1 和 shSLC35E4-3 可以显著敲低 SLC35E4 的内源性表达,能够很好的代表肝内胆管癌 SLC35E4 沉默表达的细胞系。

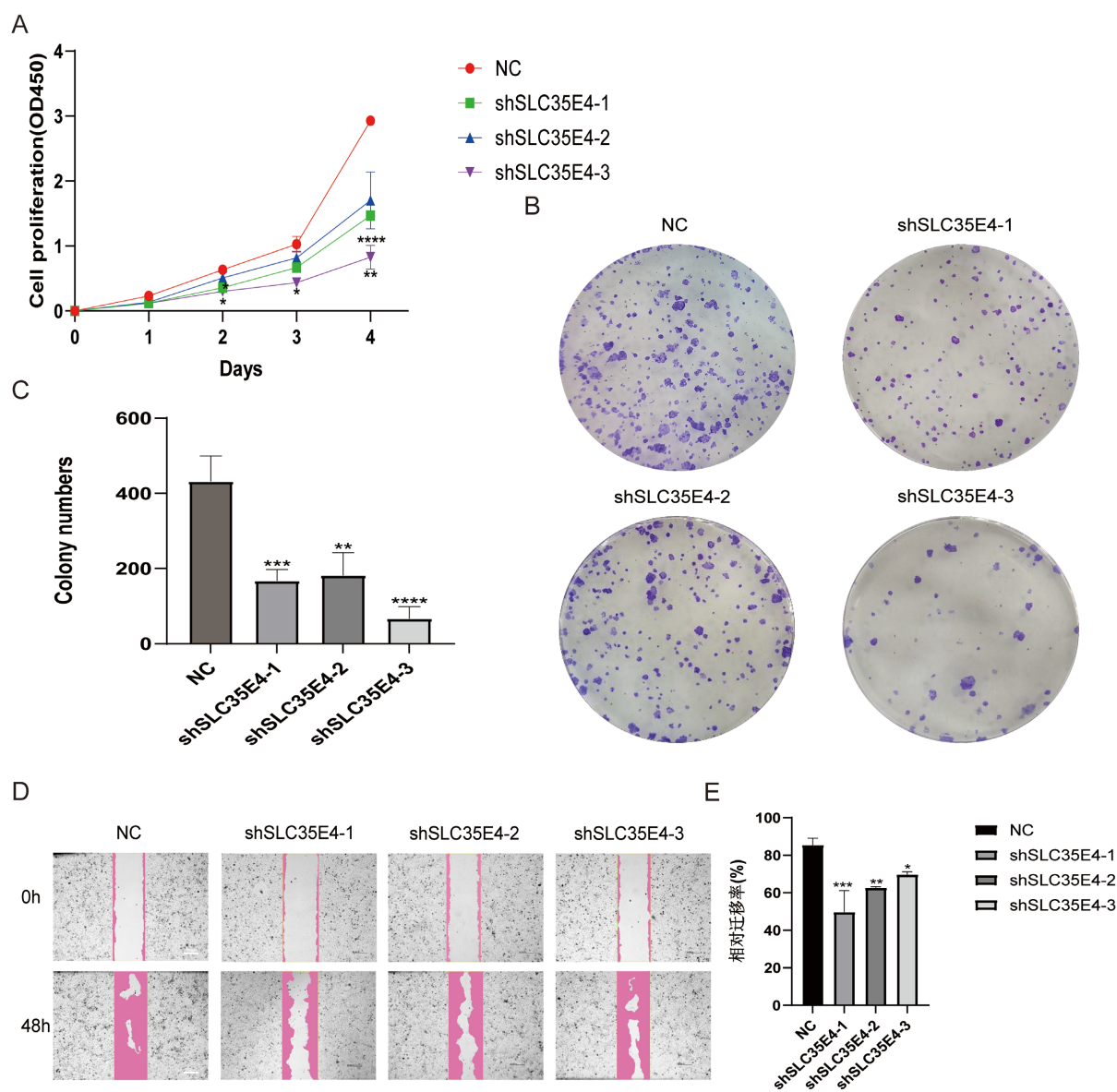


注:(A) SLC35E4 在正常和 iCCA 细胞系中 mRNA 水平表达;(B)~(C) RT-qPCR 检测 RBE 和 HuCCT1 细胞中 SLC35E4 敲低效果;(D) WB 检测 SLC35E4 在正常和肝内胆管癌细胞系中的蛋白水平表达;(E) WB 检测 RBE 细胞中 SLC35E4 敲低后的蛋白表达水平; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ 。

Figure 2. Expression differences of SLC35E4 in iCCA cells and establishment of SLC35E4 low-expression cell line
图 2. SLC35E4 在 iCCA 细胞里的表达差异及构建 SLC35E4 低表达细胞系

3.3. 敲低 SLC35E4 抑制 RBE 细胞的增殖和迁移

通过 CCK-8 实验检测 SLC35E4 对肝内胆管癌细胞增殖能力的影响,结果显示,与 NC 组相比,SLC35E4 敲低后,RBE 细胞的增殖能力在贴壁后 96 h 明显受到抑制($p < 0.05$, 图 3(A))。克隆形成实验结果显示,SLC35E4 敲低后克隆形成的能力显著降低($p < 0.05$, 图 3(B)~(C))。综合上述结果,SLC35E4 对细胞的增殖方面具有抑制作用。为了探究敲低 SLC35E4 对 RBE 的迁移能力的影响,我们首先使用细胞划痕法检测 0~48 小时肝内胆管癌细胞迁移的距离。如图 3(D)~(E)所示,4 组细胞均在 0~48 h 内正常迁移,与 NC 组比,3 个敲低组能明显抑制 RBE 细胞的迁移能力($p < 0.05$)。综上结果表明敲低 SLC35E4 对 RBE 细胞的迁移具有明显的抑制作用。



注: (A) CCK-8 检测敲低 SLC35E4 对 RBE 细胞增殖的影响; (B) 敲低 SLC35E4 对细胞克隆形成的影响; (C) 克隆形成的统计图, ns: 无显著性; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$; (D) 显微镜下观察 0~48 h RBE 细胞迁移距离, 放大倍数: 20 $\times$, 图中粉色区域代表细胞正常迁移; (E) NC 组和 3 个 SLC35E4 敲低组在 0~48 h 时间段中 RBE 细胞迁移距离的统计学比较, ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ 。

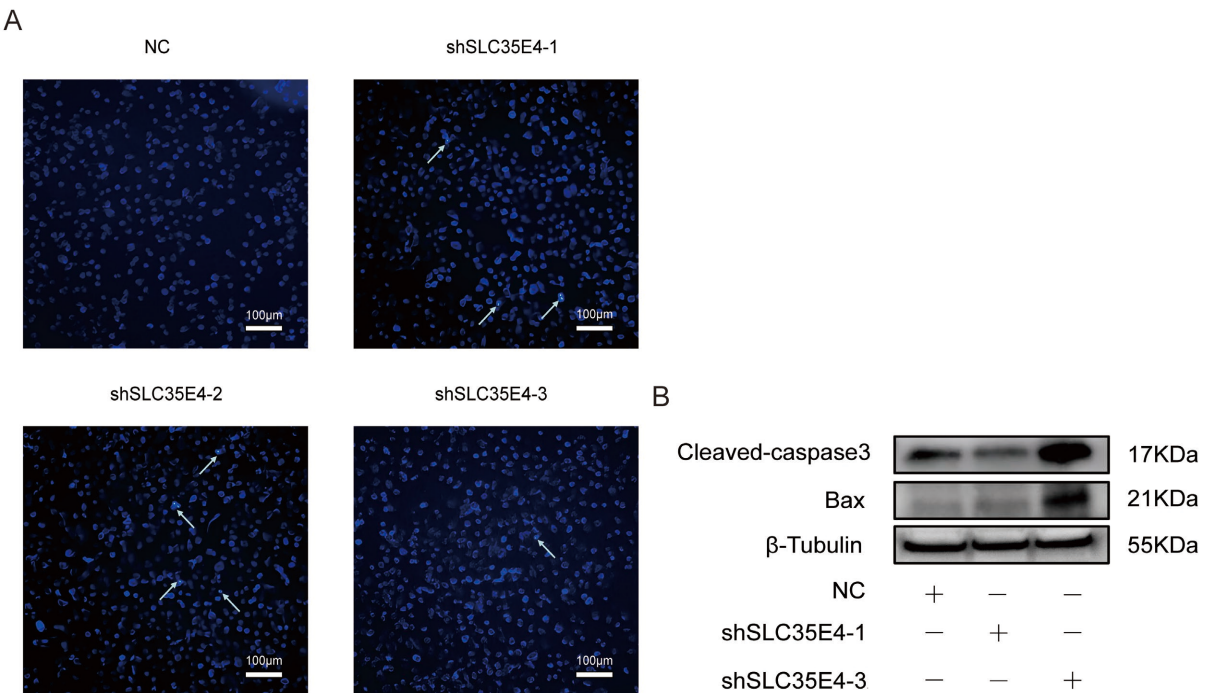
Figure 3. Knockdown of SLC35E4 Inhibits the Proliferation and migration of RBE Cells

图 3. 敲低 SLC35E4 抑制 RBE 细胞的增殖和迁移

3.4. 敲低 SLC35E4 促进 RBE 细胞的凋亡

为了探究敲除 SLC35E4 是否通过细胞凋亡抑制细胞增殖, 首先使用 Hoechst 33342 凋亡试剂盒检测细胞的凋亡情况。如图 4(A)所示, 经 Hoechst 33342 染色后, NC 组细胞呈低蓝色, 而 shSLC35E4-1、shSLC35E4-2 和 shSLC35E4-3 组细胞呈高蓝色, 细胞破碎状, 并且可见凋亡小体。与 NC 组相比, 3 个 SLC35E4 敲低组中亮蓝色的凋亡细胞明显多于 NC 组。为了进一步佐证敲低 SLC35E4 对 RBE 凋亡的促进作用, 通过 WB 检测肝内胆管癌细胞 RBE 中凋亡蛋白的表达。结果显示, 敲低组的 Bax 的蛋白水平表

达升高。除此外 Cleaved caspase-3 蛋白表达增加(图 4(B))。这些结果证实了, 敲低 SLC35E4 可能通过内源性和外源性途径来诱导肝内胆管癌细胞的凋亡。



注: (A) 倒置荧光显微镜下观察不同组别细胞凋亡情况; 放大倍数: 10 $\times$, 图中箭头指向凋亡小体; (B) WB 检测凋亡相关蛋白 Cleaved-caspase3 和 Bax 的表达。

Figure 4. Detection of the effect of SLC35E4 knockdown on RBE apoptosis using WB and Hoechst 33342 apoptosis kit
图 4. WB 和 Hoechst 33342 凋亡试剂盒检测 SLC35E4 敲低对 RBE 凋亡的影响

4. 讨论

溶质载体(SLC)组是膜转运蛋白的第二大组, 在 60 多个家族中有 400 多个成员。这些蛋白质参与许多生理过程, 包括无机离子、氨基酸、糖类、脂类、神经递质和药物的转运[6]。其中 SLC35 家族表征了编码定位于高尔基体和/或内质网(ER)的核苷酸糖转运蛋白。大多数成员主要负责将核苷酸糖从胞质转运至内质网(ER)或高尔基体腔, 为蛋白质和脂质的糖基化提供底物[7]。最近几年有关于 SLC35 家族在肝癌中的研究越来越多[8]-[11]。其中 SLC35A2 作为核苷酸糖转运体, 是肝癌转移的关键因子, 其在肝癌组织中上调且与患者不良预后相关; 其表达改变会显著影响肝癌细胞侵袭、黏附、转移及膜聚糖谱, 并导致细胞黏附相关分子表达或糖基化失调, 机制上其活性对关键半乳糖基转移酶 B4GALT1 募集至肝癌细胞高尔基体至关重要[8]。研究发现, SLC35A2 也在乳腺癌[12]、结直肠癌等[13]多种肿瘤高表达。值得注意的是 SLC35C1 编码鸟苷二磷酸 - 岩藻糖转运蛋白, 可将鸟苷二磷酸 - 岩藻糖从细胞质转运至高尔基体和内质网, 促进蛋白质糖基化[14]-[16]。有研究表明, SLC35C1 在 HCC 和 iCCA 中表现出上调表达[17][18]。在胆汁淤积相关肝癌中, 上调的 SLC35C1 可通过促进 CEACAM1 在 N153 位点的岩藻糖基化, 抑制趋化因子 CCL2 和 CXCL2 的表达, 减少炎症细胞招募和浸润, 从而会间接抑制因炎症反应过度导致的肝癌细胞凋亡[19]。在结肠癌中, SLC35C1 是 Wnt 信号通路的负调节因子, 下调 SLC35C1 可通过过度激活 Wnt 通路, 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 进而诱导结肠癌发生[20]。由于基因家族的多个基因往往具有结构或功能上的相似性, 因此根据了解其他 SLC35 家族成员的结构功能在一定程度上可以为 SLC35E4 这个

孤儿转运体的研究上提供参考价值。

本研究发现, 利用 TIMER 数据库发现 SLC35E4 在各类型癌症中都有不同程度的表达差异, 其中相较于正常组织, SLC35E4 在 CHOL、LIHC、COAD 等肿瘤组织中高表达, 数据集验证结果一致, 并进一步经实验验证 SLC35E4 在 iCCA 细胞中表达也上调。因此推测 SLC35E4 的表达差异确实与 iCCA 发生发展息息相关。接着通过 ROC 和 K-M 生存曲线分析发现 SLC35E4 可以作为 iCCA 潜在的辅助诊断指标, 且其高表达与预后不良相关, 表明 SLC35E4 具有较好的预后价值。为了进一步了解 SLC35E4 如何对 iCCA 功能进行调控, 通过以 RBE 细胞系为模型, 构建 SLC35E4 敲低的细胞株, 探讨 SLC35E4 对 iCCA 恶性生物学行为的影响, 结果发现 SLC35E4 敲低能显著抑制 RBE 细胞增殖和迁移, 且促进细胞凋亡。这些都提示了 SLC35E4 可能通过调控肝内胆管癌细胞系 RBE 的增殖、迁移能力及凋亡过程, 参与 iCCA 的病理发生与发展进程。由于 SLC35E4 的功能机制尚处于探索阶段, 其作为潜在的肿瘤调控因子, 对揭示 iCCA 的发病机制具有重要意义。

基金项目

本研究获得广西自然科学基金的资助(项目编号: 2024GXNSFAA010419 和 2016GXNSFBA380017), 广西高校青年中年教师基础研究能力提升项目的资助(项目编号: 2022KY0103)。

参考文献

- [1] Banales, J.M., Marin, J.J.G., Lamarca, A., Rodrigues, P.M., Khan, S.A., Roberts, L.R., *et al.* (2020) Cholangiocarcinoma 2020: The Next Horizon in Mechanisms and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 557-588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
- [2] Zhang, H., Yang, T., Wu, M. and Shen, F. (2016) Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Surgical Management. *Cancer Letters*, **379**, 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.09.008>
- [3] Razumilava, N. and Gores, G.J. (2014) Cholangiocarcinoma. *The Lancet*, **383**, 2168-2179. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61903-0)
- [4] Zhang, C. and Ge, C. (2019) A Simple Competing Endogenous RNA Network Identifies Novel mRNA, miRNA, and lncRNA Markers in Human Cholangiocarcinoma. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 3526407. <https://doi.org/10.1155/2019/3526407>
- [5] Wang, N., Zhou, Y., Zuo, Z., Wang, R., Li, J., Han, T., *et al.* (2021) Construction of a Competing Endogenous RNA Network Related to the Prognosis of Cholangiocarcinoma and Comprehensive Analysis of the Immunological Correlation. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 2287-2309. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-619>
- [6] Bai, X., Moraes, T.F. and Reithmeier, R.A.F. (2017) Structural Biology of Solute Carrier (SLC) Membrane Transport Proteins. *Molecular Membrane Biology*, **34**, 1-32. <https://doi.org/10.1080/09687688.2018.1448123>
- [7] Parker, J.L., Corey, R.A., Stansfeld, P.J. and Newstead, S. (2019) Structural Basis for Substrate Specificity and Regulation of Nucleotide Sugar Transporters in the Lipid Bilayer. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4657. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12673-w>
- [8] Cheng, H., Wang, S., Gao, D., Yu, K., Chen, H., Huang, Y., *et al.* (2022) Nucleotide Sugar Transporter SLC35A2 Is Involved in Promoting Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Regulating Cellular Glycosylation. *Cellular Oncology*, **46**, 283-297. <https://doi.org/10.1007/s13402-022-00749-7>
- [9] Qiu, Y., Xu, J., Liao, W., Yang, S., Wen, Y., Farag, M.A., *et al.* (2025) Ulvan Derived from *Ulva Lactuca* Suppresses Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation through miR-542-3p-Mediated Downregulation of Slc35f6. *International Journal of Biological Macromolecules*, **308**, Article ID: 142252. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.142252>
- [10] He, B., Huang, Z., Qin, S., Peng, P., Duan, X., Wang, L., *et al.* (2024) Enhanced SLC35B2/SAV1 Sulfation Axis Promotes Tumor Growth by Inhibiting Hippo Signaling in HCC. *Hepatology*, **81**, 436-452. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000783>
- [11] Norton, P.A. and Mehta, A.S. (2019) Expression of Genes That Control Core Fucosylation in Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 2947-2960. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i23.2947>
- [12] Yan, R. and Chen, T. (2025) SLC35A2 Is a Novel Prognostic Biomarker and Promotes Cell Proliferation and Metastasis via Wnt/ β -Catenin/EMT Signaling Pathway in Breast Cancer. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 130.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84584-w>
- [13] Tsai, K., Wei, P., Lee, C., Zumbi, C.N., Prince, G.M.S.H., Batzorig, U., *et al.* (2025) Solute Carrier Family 35 A2 (SLC35A2) Promotes Tumor Progression through MYC-Mediated Pathways in Colorectal Cancer. *International Journal of Medical Sciences*, **22**, 1992-2009. <https://doi.org/10.7150/ijms.109767>
- [14] Lu, L., Hou, X., Shi, S., Körner, C. and Stanley, P. (2010) Slc35c2 Promotes Notch1 Fucosylation and Is Required for Optimal Notch Signaling in Mammalian Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 36245-36254. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.126003>
- [15] Zhang, P., Haryadi, R., Chan, K.F., Teo, G., Goh, J., Pereira, N.A., *et al.* (2012) Identification of Functional Elements of the GDP-Fucose Transporter SLC35C1 Using a Novel Chinese Hamster Ovary Mutant. *Glycobiology*, **22**, 897-911. <https://doi.org/10.1093/glycob/cws064>
- [16] Song, Z. (2013) Roles of the Nucleotide Sugar Transporters (SLC35 Family) in Health and Disease. *Molecular Aspects of Medicine*, **34**, 590-600. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.004>
- [17] Moriwaki, K., Noda, K., Nakagawa, T., Asahi, M., Yoshihara, H., Taniguchi, N., *et al.* (2007) A High Expression of GDP-Fucose Transporter in Hepatocellular Carcinoma Is a Key Factor for Increases in Fucosylation. *Glycobiology*, **17**, 1311-1320. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwm094>
- [18] Ament, C.E., Steinmann, S., Evert, K., Pes, G.M., Ribback, S., Gigante, I., *et al.* (2023) Aberrant Fucosylation Sustains the NOTCH and EGFR/NF- κ B Pathways and Has a Prognostic Value in Human Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, **78**, 1742-1754. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000322>
- [19] Zhang, L., Xie, P., Li, M., *et al.* (2025) Hepatic GDP-Fucose Transporter SLC35C1 Attenuates Cholestatic Liver Injury and Inflammation by Inducing CEACAM1 N153 Fucosylation. *Hepatology*, **81**, 774-90.
- [20] Deng, M., Chen, Z., Tan, J. and Liu, H. (2020) Down-regulation of SLC35C1 Induces Colon Cancer through Over-activating Wnt Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 3079-3090. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14969>