

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.014

· 综述 ·

CHPF 在上皮源性恶性肿瘤中的作用及其分子机制研究进展

Research progress on the role and molecular mechanism of CHPF in epithelial-derived malignant tumor

潘强锋 综述;宣兰兰 审阅(安徽医科大学安庆医学中心/安庆市立医院 病理科,安徽 安庆 246003)

[摘要] 上皮源性恶性肿瘤是一种起源于上皮组织的恶性疾病,已成为全球健康领域的一大威胁。软骨素聚合因子(CHPF)是一种新近发现的关键分子,在硫酸软骨素(CS)的生物合成过程中扮演着至关重要的角色,并在多种上皮源性恶性肿瘤组织中表达升高。CHPF在上皮源性恶性肿瘤中主要通过直接作用发挥其功能,包括调控细胞增殖、促进肿瘤转移,参与多个信号转导通路,进而影响细胞的功能。此外,CHPF还可以通过CS及其衍生物间接干扰肿瘤微环境(TME)及肿瘤转移。这些机制使CHPF在肿瘤的多重调控过程中发挥关键作用。本文综合评述了CHPF在上皮源性恶性肿瘤中的作用及其分子机制的最新研究进展,为未来的研究工作、临床诊断和治疗策略提供了参考和指导。

[关键词] 软骨素聚合因子;硫酸软骨素;上皮源性恶性肿瘤;靶向治疗;肿瘤诊断

[中图分类号] R730.2;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 01-0101-06

目前,分子诊断和靶向治疗作为应对上皮源性恶性肿瘤的前沿策略^[1],已经在提高患者生存率和改善其生活质量方面展现出巨大的潜力。尽管在诊断和治疗领域已取得了显著的进展,但将这些研究成果转化临床实践仍面临着诸多挑战。在这一背景下,软骨素聚合因子(chondroitin polymerizing factor, CHPF)作为一种新近发现的分子,在多种类型上皮源性恶性肿瘤组织中的表达水平显著升高,在肿瘤的早期诊断和治疗中扮演着至关重要的角色。CHPF主要通过直接作用或通过其合成产物硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)及其衍生物间接发挥功能,其中直接途径被认为是CHPF主要的作用机制。然而,尽管CHPF在上皮源性恶性肿瘤的早期诊断和治疗中具有潜在的应用前景,但是目前对于其在部分上皮源性恶性肿瘤中的作用及其机制了解尚不充分。因此,本文通过回顾CHPF在细胞功能及上皮源性恶性肿瘤发生与发展中的作用机制,总结其在该领域的最新研究进展及当前研究的局限性,旨在为CHPF作为生物标志物和治疗靶点的临床应用提供参考依据。

1 CHPF及其生物合成产物CS

1.1 CHPF概述

CHPF基因包含4个外显子,位于人类染色体的2q35-q36区域,扮演着重要的生物学角色。作为一种新近发现的II型穿膜蛋白,CHPF在多种人体组织中广泛表达,表明其可能在多样化的生物学过程中扮演关键角色^[2-7]。CHPF分子结构包含约178个氨基酸,这些氨基酸序列在结构和功能上与软骨素合成

酶(chondroitin synthase, ChSy)的部分结构高度相似^[2]。早期研究结果^[8]表明,CHPF和ChSy共存时可显著提高ChSy的活性,推测CHPF可能对ChSy具有激活作用。上述研究对理解CHPF在细胞代谢和信号转导中的功能具有重要意义。

此外,研究^[4]发现CHPF在CS生物合成过程中起关键作用。实验数据显示,CHPF不仅参与CS的合成,还可能通过调节合成过程发挥重要作用。这对于了解CS的合成机制及CHPF在此过程中的作用至关重要。鉴于CHPF和CS之间的紧密相互作用,深入探索CS的分子特性、功能及其合成过程,对于全面认识CHPF潜在生物学功能非常关键。

1.2 CHPF参与CS的生物合成

CS是一种天然的硫酸化糖胺聚糖^[9],存在于细胞表面和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中,主要分布于人体的角膜、骨组织、皮肤和动脉壁中^[10]。CS结构主要由 β 1~4连接的D-葡萄糖醛酸和 β 1~3连接的N-乙酰-D-半乳糖胺的重复二糖单元组成,并通过丝氨酸残基与核心蛋白相连。在CS链合成过程中,木糖基转移酶1和2先调节初始的四糖连接子的合成,随后半乳糖基转移酶和葡萄糖醛酸转移酶负责链的延长。连接子拼接后,由四种同源的基因(ChSy1、ChSy3、CHPF和CHPF2)编码的6种合成酶或聚合酶负责CS重复主链的延长。硫酸化修饰由磺基转移酶完成,不同的硫酸盐基团和硫酸化位点数

[基金项目] 安徽省卫健委科研项目青年项目(No. AHWJ2023A30063)

[作者简介] 潘强锋(1993—),男,硕士,住院医师,主要从事肿瘤分子病理学研究。E-mail: pqfyouxian@163.com

[通信作者] 宣兰兰, E-mail: lanlanxuan2020@163.com

量的差异导致了多种CS(如CS-A、CS-B、CS-C、CS-D、CS-E、CS-K和CS-H)的产生^[11-12]。CS通过与多种细胞分子相互作用,参与机体的多种病理与生理反应,对维持正常生理功能至关重要。研究^[13]表明,CHPF的缺乏会在骨关节炎中导致CS含量异常,影响疾病恢复,可能导致细胞外CS异常。总之,CHPF是CS合成过程中不可或缺的关键因子,其扮演着调控分子的角色,CS的结构或功能多样性可能会导致CHPF的生物学功能丰富多样。

1.3 CS的作用

CS在炎症、动脉硬化、抗血栓和抗凝等方面展现出一定效用。RNJAK-KOVACINA等^[14]发现,CS主要通过降低或抑制IL-1 β 、NF- κ B和基质降解酶的表达发挥作用,并利用其负电荷特性及抗炎性质吸附水分以滋养组织,从而达到抗炎效果^[15]。此外,CS降低血清中甘油三酯和胆固醇的含量,是其减少动脉硬化风险的主要机制^[16]。岩藻糖基化CS及其衍生物通过选择性抑制内因子Xase实现抗凝效果^[17],另外,CS的负电荷属性使其能和细胞外组蛋白结合,进而抑制弥散性血管内凝血的凝血过程^[18]。了解以上CS的基本作用,有助于更深入地综合分析CS及CHPF在上皮源性恶性肿瘤中的作用。

CS在上皮源性恶性肿瘤的ECM中通常聚集,可能促进这些肿瘤的进展。研究^[19]显示,癌胚CS在浸润性膀胱癌、非小细胞肺癌组织中表达升高,且其与患者晚期和不良预后相关。ZHOU等^[20]的实验表明,CS可以通过调节丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)的表达来影响结直肠癌的生长;此外,CLAUSEN等^[21]发现,CS可通过调节整合素信号影响乳腺癌细胞的迁移。硫酸软骨素蛋白聚糖4(chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4)是一种由CS修饰的细胞表面蛋白多糖,在I型子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮性肿瘤中高表达^[22]。YANG等^[23]通过靶向CSPG4,在一定程度上影响了卵巢上皮性肿瘤的生长。此外,CS-E可干扰内皮细胞生态、调控Wnt/ β -catenin信号通路和ECM基因,影响Lewis肺癌的转移,而岩藻糖化CS通过诱导p53/p21和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶的表达,促进Lewis肺癌细胞死亡。上述研究表明,CS及其修饰的糖蛋白在多种上皮源性恶性肿瘤中广泛表达,作为分子标志物具有显著的诊断前景,这也是ZHANG等^[24]通过血液分析确认的最新研究结果。

总之,CHPF作为CS合成的关键因素,通过调控CS的合成进而干预上皮源性恶性肿瘤的发生和发展,是一条切实可行的途径。鉴于CS功能的多样性,

这也间接突显了CHPF在上皮源性恶性肿瘤治疗中的重要性。

2 CHPF与上皮源性恶性肿瘤

2.1 CHPF的表达及其临床意义

CHPF在多种上皮源性恶性肿瘤中起着肿瘤促进因子的作用。PARK等^[25]提出,CHPF蛋白在乳腺癌组织中表达水平显著高于癌旁组织,其高表达患者的预后通常较差,CHPF也可预测乳腺癌的转移风险。LI等^[26]发现,CHPF过表达能增强乳腺癌MCF7和MDA-MB-231细胞的增殖、侵袭和迁移能力,敲除CHPF则可产生相反效果。LIAO等^[27]和PAN等^[3]的研究验证了先前的研究结果,提出在乳腺癌中CHPF与多配体蛋白聚糖4或TGF- β 1存在一定的关联。在肺癌中的研究^[28]表明,CHPF在癌组织中表达水平高于癌旁组织,沉默CHPF则降低癌细胞的恶性潜能,发现CHPF可通过MAPK途径调控肿瘤的发生和发展;CAO等^[6]的研究结果表明,CHPF经过一些关键媒介调控肿瘤细胞侵袭和增殖。这些发现强调了CHPF在肺癌发展中的重要作用,为后续临床应用奠定了基础。此外,研究^[9]发现,CHPF在结直肠癌组织中表达增高,其表达水平与肿瘤细胞的活力呈正相关,而与患者预后呈负相关;ZHAO等^[29]和WU等^[30]分别证实了Smad同源物9和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎性小体与肿瘤的发生和发展相关。在胃癌中CHPF表达水平同样显著升高,与肿瘤浸润、晚期进展及患者生存率密切相关^[4]。目前,CHPF在胃肠道肿瘤中的作用受到广泛关注,显示出较大的应用潜力。值得注意的是,XU等^[31]的研究显示,在肝癌组织中CHPF高表达与肿瘤分期呈正相关,敲除CHPF可以抑制肿瘤细胞的增殖和集落形成并诱导细胞凋亡。然而,LIU等^[32]研究发现,抑制CHPF基因的表达反而促进肝癌细胞的增殖,这一发现与XU等^[31]的研究结果相悖。这此相互矛盾的发现揭示了对CHPF在肝癌中作用机制进行更深入研究的必要性。

CHPF高表达在头颈部鳞状细胞癌和膀胱癌中也得到了证实。较早的研究^[33]发现,CHPF基因在头颈部鳞状细胞癌中高表达,此为未来的研究提供了新的方向。在膀胱癌中的研究结果^[34]表明,CHPF与糖酵解过程相关,且与18-氟脱氧葡萄糖摄取水平呈正相关,提示了CHPF与糖代谢关系的研究前景。总之,CHPF在多种类型肿瘤中的作用日益显现,其潜在的临床诊断和治疗应用值得深入研究。

2.2 CHPF的作用机制

目前,对CHPF在上皮源性恶性肿瘤中的作用机

制研究仍处于初期阶段。

2.2.1 CHPF 调控肿瘤细胞的增殖

细胞周期包括间期和分裂期(M期),间期分为G1、S和G2期。其中,G1至S期和G2至M期易受外界因素干扰。在胆管癌中,减少CHPF表达会导致细胞在G2期停滞,不进入分裂期。在胃癌中,CHPF通过调节细胞周期相关转录因子E2F1的表达,干扰细胞从G1过渡到S期^[4],从而调控细胞的增殖。另外,核糖核苷酸还原酶调节亚基M2作为DNA合成过程中的核苷酸还原酶的一个亚基;人肿瘤坏死因子配体超家族成员10B为促进细胞凋亡的关键因子;在肺癌中^[6],沉默CHPF可以减少核糖核苷酸还原酶调节亚基M2的表达,从而干扰DNA合成和肿瘤细胞的分裂和增殖;同时,沉默CHPF还会导致人肿瘤坏死因子配体超家族成员10B表达升高,进一步诱导细胞凋亡。总之,CHPF可通过一些关键分子影响肿瘤细胞的细胞周期、DNA合成或细胞凋亡过程,从而在多种上皮源性恶性肿瘤中调控细胞增殖。

2.2.2 CHPF 促进肿瘤细胞转移

转移是上皮源性肿瘤恶化的关键因素,主要依赖于细胞的迁移和侵袭能力。上皮间质转化(EMT)是上皮源性恶性肿瘤细胞获得侵袭和迁移的关键过程。在乳腺癌中的研究^[26]显示,CHPF与转移相关的标志物波形蛋白、锌指转录因子Snail1、锌指转录因子Slug和基质金属蛋白酶2(MMP2)相关。波形蛋白维持间充质细胞骨架的完整性,而Snail1和Slug作为EMT转录因子能增强肿瘤细胞的侵袭能力,MMP2则是EMT的启动子。研究显示,抑制CHPF表达会减少上述4种蛋白的表达,表明CHPF可能通过干扰EMT过程影响肿瘤细胞的转移。

此外,LIAO等^[27]在乳腺癌研究中发现,CHPF通过修饰多配体蛋白聚糖-4,增强乳腺癌的恶性行为,促进高表达CHPF的肿瘤细胞捕获粒细胞集落刺激因子,从而提高细胞的迁移能力。E-钙黏素是上皮细胞间的主要黏附因子,其表达降低可减弱细胞间连接,使肿瘤细胞更易转移。CAO等^[6]在肺癌中发现,CHPF能够调节E-钙黏素的表达而促进癌细胞的迁移。新近,HUANG等^[35]研究表明,CHPF在结直肠癌中可增强血管内皮生长因子B的转录,后者促进血管内皮细胞增殖和血管生成、增加血管数量,从而使肿瘤细胞更易接近血管并间接促进肿瘤转移。这些研究结果突显了CHPF在促进上皮源性恶性肿瘤转移中的重要作用。

2.2.3 CHPF 调控肿瘤微环境(TME)

CHPF在TME中的作用主要通过调节CS及其衍生物来实现。在肝细胞癌中,CS的异常蓄积与肿瘤

不良预后相关^[36];在多种类型上皮源性恶性肿瘤细胞和组织中发现,CS衍生物的含量升高^[37]。在转移性微卫星稳定结直肠癌中,CS衍生物硫酸-6-软骨素在M2巨噬细胞作用下,形成具有免疫抑制性的TME^[38],这展示了CS在TME中的作用。TME由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞和ECM组成^[39]。作为构成ECM的成分,CS变化可能导致TME的变化。上皮源性恶性肿瘤的发生与发展离不开TME和肿瘤细胞间的相互作用,此作用通过旁分泌和联合分泌不断推进。从宏观角度看,干扰CS的合成可导致TME的变化,从而影响上皮源性恶性肿瘤细胞的增殖和转移。

CHPF在上皮源性恶性肿瘤TME中的作用不限于直接调控CS或其衍生物的合成。在肝癌中,CHPF能延伸核心蛋白聚糖(decorin, DCN)上的CS链,DCN除了能直接中和一部分细胞因子改善TME之外,其还能导致DCN与TGF- β 结合难度增加,从而减弱了对TGF- β 的抑制^[32],而TGF- β 作为一种重要的因子,能显著影响TME。另外,CHPF通过修饰多配体蛋白聚糖-4导致乳腺癌细胞更易捕获粒细胞集落刺激因子,而后者还能通过增强MDSC介导的免疫抑制创造一个更有利于肿瘤细胞生长的微环境。因此,CHPF与TME的关系是一个复杂的网络调控体系。

2.2.4 CHPF 参与的信号通路

目前,除前述三种机制外,研究也集中于CHPF直接参与的各种信号通路,为探索治疗靶点提供了新思路。特别在肺癌研究中,MAPK信号通路得到了深入探讨。MAPK级联激活是多种信号通路的核心,在细胞增殖相关信号通路中发挥关键作用,敲低CHPF的表达会降低细胞外调节ERK、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKK)和MAPK的磷酸化水平,导致MAPK信号通路的抑制^[28];在结直肠癌中,CHPF通过调控锚蛋白重复序列和细胞信号抑制因子盒蛋白2介导的泛素化来控制Smad同源物9蛋白的表达^[29]。在乳腺癌和肝癌研究中,TGF- β 的影响再次被强调,这源于早期在髓核细胞的发现,即TGF- β 可以通过激活Smad同源物3、Ras同源基因-Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶1和MAPK信号通路来上调CHPF的表达;PAN等^[3]发现,TGF- β 能分别调控JNK和Smad同源物3的磷酸化,进而上调CHPF的表达。这些研究显示,TGF- β 和CHPF呈正相关。然而,在LIU等^[32]的肝癌研究结果显示,CHPF的表达与TGF- β 呈负反馈关系;这种差异值得深入研究,以便为未来的靶向治疗提供更准确的指导。此外,WU等^[30]在结直肠癌研究中发现,核因子1C型是CHPF的潜在上游转录因子,

miR-214-3p 可调控 CHPF 的合成^[40]。由此可见, 尽管 CHPF 的研究主要关注经典信号通路, 但也涉及一些转录因子, 直接针对 CHPF 及其上游分子的靶向策略可能具有较大的研究和应用潜力。

综上所述, 在分子和蛋白水平上, CHPF 在乳腺癌、肺癌、胃癌和结直肠癌等多种上皮源性恶性肿瘤中表达上调, 与这些肿瘤的生长过程密切相关。迄今为止, 研究主要探讨了 CHPF 与细胞周期调控、肿瘤转移机制、TME 和一些相关信号转导通路方面的关系。然而, 这些研究大多相对浅显, 分子机制尚未清晰阐明, 现有研究是否适用于不同类型的上皮源性恶性肿瘤仍不明确。信号调控通路是一个复杂的网络, 随着科研的不断深入, 针对这些通路中特定分子的靶向治疗也在逐步发展^[41]。因此, 亟需更多的深入研究, 以进一步揭示 CHPF 在上皮源性恶性肿瘤中的具体功能和作用机制。这将为开发新的诊断和治疗策略提供重要的科学依据。

3 结 语

CHPF 在多种上皮源性恶性肿瘤中呈高表达, 并且其高表达与患者的不良预后显著相关, 提示其在肿瘤进展中可能扮演关键角色。CHPF 作为 CS 合成过程的关键分子, 但当前研究结果集中在 CHPF 直接参与多种细胞功能上, 如细胞周期、肿瘤转移 (如 EMT), 此外, CHPF 还可直接参与多条信号通路, 如通过 TGF- β 通路和调控转录因子来干预细胞功能, 这进一步证实了其作为治疗靶点的可行性, 这些研究结果强调了 CHPF 在肿瘤生物学中的综合作用和其在靶向治疗中的应用前景。然而, CHPF 也可通过其合成产物 CS 及衍生物间接参与 TME 的调控及促进肿瘤细胞的转移。这种多样的调控功能揭示了 CHPF 作为上皮源性恶性肿瘤的潜在诊断标志物和靶向治疗分子的巨大潜力。尽管已有研究证实了 CHPF 在上皮源性恶性肿瘤中的作用, 但是目前的相关研究成果相对较少, 特别是在妇科恶性上皮性肿瘤 (如子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌)、前列腺癌和肾细胞癌等领域, 尚无 CHPF 的研究报道, 这些领域应成为未来研究的重点方向。同时, 关于 CHPF 在上皮源性恶性肿瘤发生发展中的具体作用机制的研究仍处于起步阶段。虽然已有一些研究涉及 CHPF, 但这些研究多是引入新的分子或途径, 而缺乏对其上下游机制的深入探讨。这些调控通路构成一个复杂的网络, 涉及的调控因子可能远超过目前已知的范围。此外, 同一通路在不同类型的上皮源性恶性肿瘤中的适用性和差异性也尚未得到充分研究, 而这对于开发靶向治疗药物具有重要意义。这些研究的不足

和空白为未来的研究者提供了丰富的研究方向和新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] PARSONS D W, JANEWAY K A, PATTON D R, *et al.* Actionable tumor alterations and treatment protocol enrollment of pediatric and young adult patients with refractory cancers in the national cancer institute-children's oncology group pediatric MATCH trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(20): 2224-2234. DOI: 10.1200/JCO.21.02838.
- [2] SHEN Y, LI J, PENG D, *et al.* Chondroitin polymerizing factor (CHPF) promotes cell proliferation and tumor growth in human osteosarcoma by inhibiting SKP2's ubiquitination while activating the AKT pathway[J/OL]. *Genes Dis*, 2023, 10(5): 2125-2136[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10363583/>. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.06.010.
- [3] PAN Q F, OUYANG W W, ZHANG M Q, *et al.* Chondroitin polymerizing factor predicts a poor prognosis and promotes breast cancer progression via the upstream TGF- β 1/SMAD3 and JNK axis activation[J/OL]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(1): 89-102[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10030767/>. DOI: 10.1007/s12079-022-00684-0.
- [4] LIN X L, HAN T, XIA Q, *et al.* CHPF promotes gastric cancer tumorigenesis through the activation of E2F1[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 876[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464597/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04148-y.
- [5] WU Z Y, HE Y Q, WANG T M, *et al.* Glycogenes in oncofetal chondroitin sulfate biosynthesis are differently expressed and correlated with immune response in placenta and colorectal cancer [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 763875[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8710744/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.763875.
- [6] CAO C S, LIU Y, WANG Q, *et al.* Expression of CHPF modulates cell proliferation and invasion in lung cancer[J/OL]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(5): e9021[2024-06-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348423/>. DOI: 10.1590/1414-431x20209021.
- [7] DUAN X H, YANG J H, JIANG B, *et al.* Identification of chondroitin polymerizing factor (CHPF) as tumor promotor in cholangiocarcinoma through regulating cell proliferation, cell apoptosis and cell migration[J/OL]. *Cell Cycle*, 2021, 20(5/6): 591-602[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8018512/>. DOI: 10.1080/15384101.2021.1890951.
- [8] KITAGAWA H, IZUMIKAWA T, UYAMA T, *et al.* Molecular cloning of a chondroitin polymerizing factor that cooperates with chondroitin synthase for chondroitin polymerization[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(26): 23666-23671. DOI: 10.1074/jbc.M302493200.
- [9] ABOUREHAB M A S, BAISAKHIYA S, AGGARWAL A, *et al.* Chondroitin sulfate-based composites: a tour d'horizon of their biomedical applications[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(44): 9125-9178. DOI: 10.1039/d2tb01514e.
- [10] HSU H C, KE Y L, LAI Y H, *et al.* Chondroitin sulfate enhances proliferation and migration via inducing β -catenin and intracellular ROS as well as suppressing metalloproteinases through akt/NF- κ B pathway inhibition in human chondrocytes[J]. *J Nutr Health Aging*, 2022, 26(3): 307-313. DOI: 10.1007/s12603-022-1752-5.

- [11] HIGASHI N, MAEDA R, SESOKO N, *et al.* Chondroitin sulfate E blocks enzymatic action of heparanase and heparanase-induced cellular responses[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520 (1): 152-158. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.126.
- [12] LUO H T, HUANG K, CHENG M Q, *et al.* The HNF4A-CHPF pathway promotes proliferation and invasion through interactions with MAD1L1 in glioma[J/OL]. *Aging*, 2023, 15(20): 11052-11066[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10637790/>. DOI: 10.18632/aging.205076.
- [13] CIMINI D, BOCCCELLA S, ALFANO A, *et al.* Evaluation of unsulfated biotechnological chondroitin in a knee osteoarthritis mouse model as a potential novel functional ingredient in nutraceuticals and pharmaceuticals[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 934997 [2024-06-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36466352/>. DOI: 10.3389/fbioe.2022.934997.
- [14] RNJAK-KOVACINA J, TANG F Y, LIN X T, *et al.* Recombinant domain V of human perlecan is a bioactive vascular proteoglycan [J/OL]. *Biotechnol J*, 2017, 12(12): 1700196[2024-06-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846206/>. DOI: 10.1002/biot.201700196.
- [15] REGINSTER J Y, DUDLER J, BLICHARSKI T, *et al.* Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT)[J/OL]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(9): 1537-1543[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561371/>. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
- [16] SEOL B G, KIM J H, WOO M, *et al.* Skate cartilage extracts containing chondroitin sulfate ameliorates hyperlipidemia-induced inflammation and oxidative stress in high cholesterol diet-fed LDL receptor knockout mice in comparison with shark chondroitin sulfate[J/OL]. *Nutr Res Pract*, 2020, 14(3): 175-187[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263899/>. DOI: 10.4162/nrp.2020.14.3.175.
- [17] ZHENG W Q, ZHOU L T, LIN L S, *et al.* Physicochemical characteristics and anticoagulant activities of the polysaccharides from sea cucumber *Pattalus mollis*[J/OL]. *Mar Drugs*, 2019, 17(4): 198 [2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521006/>. DOI: 10.3390/md17040198.
- [18] MIZUNO T. The functional roles and the potential as drug targets of glycoproteins regulating complement and coagulation pathways[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2023, 143(9): 707-712. DOI: 10.1248/yakushi.23-00112.
- [19] OO H Z, LOHINAI Z, KHAZAMIPOUR N, *et al.* Oncofetal chondroitin sulfate is a highly expressed therapeutic target in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4489[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430715/>. DOI: 10.3390/cancers13174489.
- [20] ZHOU Y Y, LI X Y, MORITA Y, *et al.* Identification of the effects of chondroitin sulfate on inhibiting CDKs in colorectal cancer based on bioinformatic analysis and experimental validation[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 705939[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8477652/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.705939.
- [21] CLAUSEN T M, PEREIRA M A, NAKOUZI N A, *et al.* Oncofetal chondroitin sulfate glycosaminoglycans are key players in integrin signaling and tumor cell motility[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14 (12): 1288-1299[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5136311/>. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0103.
- [22] EGAN C E, STEFANOVA D, AHMED A, *et al.* CSPG4 is a potential therapeutic target in anaplastic thyroid cancer[J/OL]. *Thyroid*, 2021, 31(10): 1481-1493[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8917884/>. DOI: 10.1089/thy.2021.0067.
- [23] YANG J B, LIAO Q J, PRICE M, *et al.* Chondroitin sulfate proteoglycan 4, a targetable oncoantigen that promotes ovarian cancer growth, invasion, cisplatin resistance and spheroid formation[J/OL]. *Transl Oncol*, 2022, 16: 101318[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8695353/>. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101318.
- [24] ZHANG P F, WU Z Y, ZHANG W B, *et al.* Establishment and validation of a plasma oncofetal chondroitin sulfated proteoglycan for pan-cancer detection[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 645[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9902466/>. DOI: 10.1038/s41467-023-36374-7.
- [25] PARK S B, HWANG K T, CHUNG C K, *et al.* Causal Bayesian gene networks associated with bone, brain and lung metastasis of breast cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37(6): 657-674. DOI: 10.1007/s10585-020-10060-0.
- [26] LI Y, GONG H, FENG L, *et al.* Chondroitin polymerizing factor promotes breast carcinoma cell proliferation, invasion and migration and affects expression of epithelial-mesenchymal transition-related markers[J/OL]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(2): 423-434[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7876491/>. DOI: 10.1002/2211-5463.13062.
- [27] LIAO W C, YEN H R, CHEN C H, *et al.* CHPF promotes malignancy of breast cancer cells by modifying syndecan-4 and the tumor microenvironment[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(3): 812-826[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994168/>.
- [28] HOU X M, ZHANG T, DA Z, *et al.* CHPF promotes lung adenocarcinoma proliferation and anti-apoptosis via the MAPK pathway[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(5): 988-994. DOI: 10.1016/j.prp.2019.02.005.
- [29] ZHAO J, TANG X L, ZHU H J. Chondroitin polymerizing factor (CHPF) promotes the progression of colorectal cancer through ASB2-mediated ubiquitylation of SMAD9[J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(11): 1493-1503. DOI: 10.14670/HH-18-738.
- [30] WU J M, WANG M, ZHANG Y C, *et al.* Activation of CHPF by transcription factor NFIC promotes NLRP3 activation during the progression of colorectal cancer[J/OL]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24(1): 20[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/7205412/>. DOI: 10.1007/s10142-024-01299-x.
- [31] XU Q G, LIN W, TAO C L, *et al.* Chondroitin polymerizing factor (CHPF) contributes to malignant proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biochim Biol Cell*, 2020, 98(3): 362-369. DOI: 10.1139/bcb-2019-0227.
- [32] LIU C H, WU B R, HO Y J, *et al.* CHPF regulates the aggressive phenotypes of hepatocellular carcinoma cells via the modulation of the decorin and TGF- β pathways[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1261[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002199/>. DOI: 10.3390/cancers13061261.
- [33] HWANG S, MAHADEVAN S, QADIR F, *et al.* Identification of FOXM1-induced epigenetic markers for head and neck squamous cell

- carcinomas[J]. *Cancer*, 2013, 119(24): 4249-4258. DOI: 10.1002/cncr.28354.
- [34] ZHONG Q L, JIANG K H, ZHANG F C, *et al.* Exploring the correlation of glycolysis-related chondroitin polymerizing factor (CHPF) with clinical characteristics, immune infiltration, and cuproptosis in bladder cancer[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(6): 2213-2233[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10326591/>.
- [35] HUANG Y, ZHANG Z, TONG H X, *et al.* Chondroitin polymerizing factor promotes development and progression of colorectal cancer *via* facilitating transcription of VEGFB[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(10): e18268[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11109815/>. DOI: 10.1111/jcmm.18268.
- [36] CHU Y H, LIAO W C, HO Y J, *et al.* Targeting chondroitin sulfate reduces invasiveness of glioma cells by suppressing CD44 and integrin $\beta 1$ expression[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(12): 3594[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8700349/>. DOI: 10.3390/cells10123594.
- [37] SKELTVED N, NORDMAJ M A, BERENDTSEN N T, *et al.* Bispecific T cell-engager targeting oncofetal chondroitin sulfate induces complete tumor regression and protective immune memory in mice[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 106[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10142489/>. DOI: 10.1186/s13046-023-02655-8.
- [38] WU Q J, HUANG Q, JIANG Y, *et al.* Remodeling chondroitin-6-sulfate-mediated immune exclusion enhances anti-PD-1 response in colorectal cancer with microsatellite stability[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(2): 182-199[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9414301/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-21-0124.
- [39] KONG Y H, ZHAO X R, XU M L, *et al.* PD-1 inhibitor combined with radiotherapy and GM-CSF (PRaG) in patients with metastatic solid tumors: an open-label phase II study[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 952066[2024-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9304897/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.952066.
- [40] YUN Z Y, WU D, WANG X, *et al.* MiR-214-3p overexpression-triggered chondroitin polymerizing factor (CHPF) inhibition modulates the ferroptosis and metabolism in colon cancer[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(3): 244-254. DOI: 10.1002/kjm2.12802.
- [41] 杨鑫, 佟仲生, 赵伟鹏. 三阴性乳腺癌中PI3K/AKT/mTOR信号通路的突变及相关靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(4): 397-403. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.012.

[收稿日期] 2024-06-23

[修回日期] 2024-12-06

[本文编辑] 党瑞山