

糖基化RNA的检测技术与功能研究进展

王晓蕊¹, 何言¹, 曹可¹, 陈锋¹, 赵永席^{1,2*}

(1. 西安交通大学 生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 生命分析化学与仪器研究所, 陕西 西安 710049; 2. 西安交通大学 前沿科学技术研究院, 前沿科学技术学科交叉中心, 陕西 西安 710049)

摘要: 传统细胞生物学认为, 糖基化修饰仅发生于蛋白质和脂质分子。然而, 糖基化RNA的发现改变了这一认知, 拓宽了糖生物学和RNA生物学的研究边界。该文系统综述了糖基化RNA的发现历程和分子组成特征, 重点归纳了基于代谢标记、化学氧化、邻近识别、质谱的检测方法, 总结了糖基化RNA在细胞通讯、免疫调节、外泌体传递及血管生成中的潜在功能。最后, 围绕生物合成机制、结构解析及功能调控等核心问题, 对未来研究方向进行了展望, 以为糖基化RNA的检测技术开发和功能机制研究提供理论参考。

关键词: 糖基化RNA; 代谢标记; 邻近连接分析; 质谱; 细胞通讯

中图分类号: O629.7; G353.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)08-0001-12

Recent Advances in GlycoRNA Detection Technologies and Functional Studies

WANG Xiao-rui¹, HE Yan¹, CAO Ke¹, CHEN Feng¹, ZHAO Yong-xi^{1,2*}

(1. Institute of Analytical Chemistry and Instrument for Life Science, The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2. Interdisciplinary Research Center of Frontier Science and Technology, Frontier Institute of Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: Classical cell biology posits that glycosylation modifications occur exclusively on proteins and lipids. However, the discovery of glycoRNA has challenged this paradigm, expanding the research frontiers of glycobiology and RNA biology. This review systematically summarizes the discovery history and molecular compositional characteristics of glycoRNA, with particular emphasis on detection methodologies including metabolic labeling, chemical oxidation, proximity labeling, and mass spectrometry-based approaches. It summarizes the potential functions of glycoRNA in cellular communication, immune regulation, exosome-mediated transfer, and angiogenesis. Finally, it outlines future research directions centered on critical issues such as biosynthetic mechanisms, structural elucidation, and functional regulation, aiming to provide theoretical insights for the development of glycoRNA detection technologies and mechanistic studies.

Key words: glycoRNA; metabolic labeling; proximity ligation assay; mass spectrometry; cell-cell communication

糖基化(Glycosylation)是生物分子最普遍、最重要的修饰之一, 其在细胞识别、信号传导、蛋白质折叠和稳定性以及免疫反应等生物过程中发挥关键作用。长期以来, 人们认为糖基化主要发生于蛋白质和脂质^[1-2]。然而, 这一传统认知在近年来被一项突破性发现所颠覆。研究人员在哺乳动物细胞表面鉴定出一类新型的糖缀合物——糖基化RNA^[3]。这类分子由小分子非编码RNA和糖链共价结合而成^[3]。它的存在, 不仅将糖基化的范畴扩展至核酸分子, 也为核酸生物学开辟了一个全新的研究方向。

对糖基化RNA的深入研究, 亟需能够同时解析其糖链与RNA组分的新检测技术。目前主流方法主要基于四类原理: 一是基于代谢标记的策略, 通过将叠氮糖类类似物掺入新合成的糖链并利用点击化学实现特异性标记与富集^[3]; 二是基于化学氧化的方法, 借助高碘酸盐特异性氧化唾液酸邻二醇结构

收稿日期: 2026-05-03; 修回日期: 2026-06-02

基金项目: 国家自然科学基金(22125404, 22474107, 82271727); 陕西省创新能力支撑计划(2023-CX-TD-62); 四川省自然科学基金(2025ZNSFSC1704)

* 通讯作者: 赵永席, 博士, 教授, 研究方向: 核酸化学与生物学, E-mail: yxzhaoh@mail.xjtu.edu.cn

生成醛基,进而实现对天然糖基化RNA的共价标记^[4];三是基于邻近识别理念,通过分别靶向糖链与RNA的探针在空间上共同结合来触发特异性检测信号^[5-6];四是基于质谱的分析方法,通过对酶解释放后的糖链进行高分辨检测,实现其精细结构的鉴定^[3,7]。

本综述将系统总结糖基化RNA的分子组成与生物合成途径,梳理其关键检测技术的发展与原理,并重点阐述其在细胞通讯、外泌体功能、免疫调节及相关疾病中的生物学作用,最后对该领域面临的挑战与未来方向进行展望。

1 糖基化RNA的发现与分子基础

1.1 糖基化RNA的发现历程

直至近年来新型代谢标记与传统生物学理论认为糖基化修饰仅发生在蛋白质和脂质上,形成糖蛋白与糖脂,而核酸分子的糖基化长期被视为不可能。1976年,研究人员首次发现单糖分子可以共价连接至tRNA上^[8],然而受限于当时技术手段,此发现未引起广泛关注。生物正交化学技术的发展,科学界才逐步认识到糖基化修饰可以发生在RNA上(如图1)。2021年,斯坦福大学的Carolyn R. Bertozzi和Ryan A. Flynn研究团队在Cell杂志上发表了题为“Small RNAs are modified with N-glycans and displayed on the surface of living cells”的文章^[3],首次报道RNA是除了蛋白质和脂类之外第3个主要的糖基化载体。

1.2 糖基化RNA的分子组成

1.2.1 RNA类型 糖基化RNA是发生了糖基化修饰的小非编码RNA(指长度小于200个核苷酸的非编码RNA)。Flynn的研究证明,小的保守非编码RNA,如YRNA、tRNA、snRNA及snoRNA可被聚糖修饰,其中Y5 RNA被证实为典型的糖基化RNA成员,在不同细胞系中呈现特异的糖基化模式^[3,9]。还有研究表明,miRNA也可被糖基化^[10]。这些RNA上的糖链主要是N-聚糖,富含唾液酸和岩藻糖。与细胞中的糖蛋白相比,糖基化RNA的糖链岩藻糖化程度更高,糖型种类也更少^[3]。

1.2.2 糖基化修饰类型 蛋白质糖基化主要包括N-连接糖基化和O-连接糖基化两种形式,此外还存在较少见的C-甘露糖基化等类型^[11]。N-连接糖基化起始于内质网中预先合成的寡糖与天冬酰胺残基的共价连接,随后在高尔基体内经历剪切和延伸,形成多样化的聚糖结构;O-连接糖基化则主要发生在高尔基体,将单糖逐步添加至丝氨酸或苏氨酸残基上;而C-甘露糖基化通过碳-碳键将甘露糖直接连接到色氨酸残基上,发生频率相对较低^[12]。

在糖基化RNA中,目前研究最为明确的是N-连接型修饰。3-(3-氨基-3-羧丙基)尿苷(acp³U)是一种存在于tRNA中的修饰核苷,被认为是RNA上N-糖链连接的重要位点。该分子侧链含有氨基结构,可与聚糖中的N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)形成酰胺键,从而使RNA能够携带典型的N-聚糖结构^[4,13-14]。acp³U的形成依赖DTW结构域蛋白DTWD1和DTWD2的催化作用,这一步被认为是RNA获得糖基化能力的前提^[15]。

1.2.3 糖基化RNA的生物合成途径 现有研究表明,糖基化RNA的产生依赖经典的内质网-高尔基体分泌途径(如图2)。Flynn等^[3]首次发现,该过程需要寡糖转移酶(OST)复合物参与,提示RNA的N-糖基化在机制上与蛋白质N-糖基化存在部分共性。基于后续研究,目前普遍认为其形成过程可能包括以下步骤:细胞核或细胞质中转录生成的小RNA(尤其是tRNA)首先经过DTWD2等酶的修饰产生acp³U位点;该修饰可能进一步发生酰胺化反应,使RNA获得进入内质网腔的能力;随后,在内质网内腔中,OST复合物将预先组装的寡糖链转移至acp³U位点,完成初始糖基化;之后,糖基化RNA经高尔基体进一步加工,糖链可被修饰、延长或唾液酸化;最终,这类RNA通过囊泡运输途径到达细胞表面,并锚定于细胞膜^[16]。

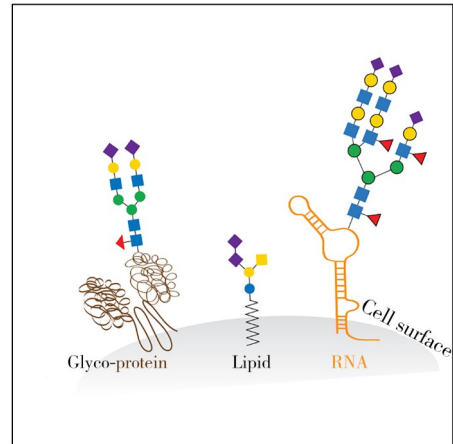


图1 细胞表面存在糖基化RNA^[3]

Fig. 1 Presence of glycoRNA on the cell surface^[3]

2 糖基化RNA的识别和检测

2.1 基于代谢标记的方法

2.1.1 经典代谢标记法 叠氮基糖类似物是天然单糖的叠氮化物衍生物,细胞使用翻译后修饰生化途径使蛋白糖基化。叠氮化物官能团很小且不与内源性分子发生反应。当输送到细胞时,这些化合物被糖基化途径整合,以便有效地使用叠氮化物基团标记蛋白。叠氮化物基团可专门用于使用炔基活化试剂或磷活化试剂进行检测或偶联^[17]。N-叠氮乙酰甘露糖胺(ManNAz)是唾液酸的生物合成前体N-乙酰甘露糖胺(ManNAc)的类似物,可以标记唾液酸化的N-或O-糖蛋白^[18],最终与细胞内的非编码RNA形成糖基化修饰。利用该机制,将四酰化的N-叠氮乙酰甘露糖胺(Ac4ManNAz)与体外培养细胞进行共孵育,使叠氮基团共价连接于糖基化RNA的唾液酸末端,随后通过柱层析纯化总RNA,并将其与含有二苯并环辛炔(DBCO)的生物素探针进行无铜点击化学共价连接,实现RNA分子的特异性生物素标记,经链霉亲和素磁珠富集^[3,19](如图3A)。

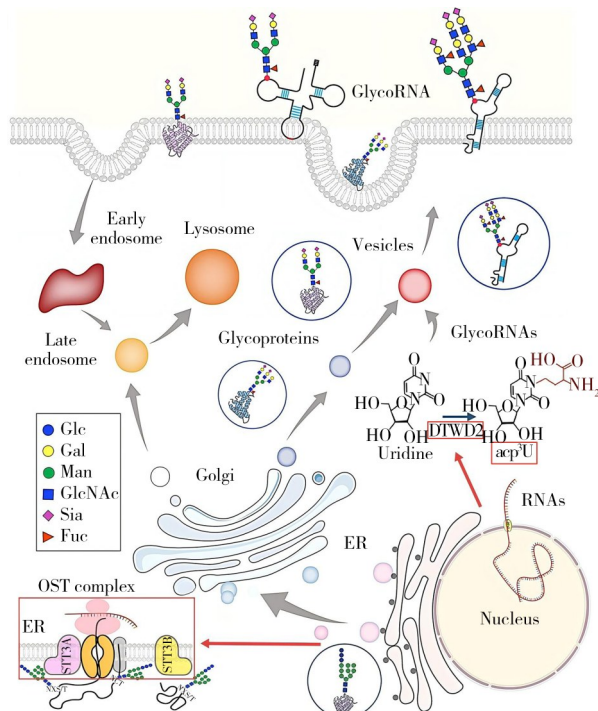


图2 糖基化RNA的转运过程^[16]

Fig. 2 The transport process of glycoRNA^[16]

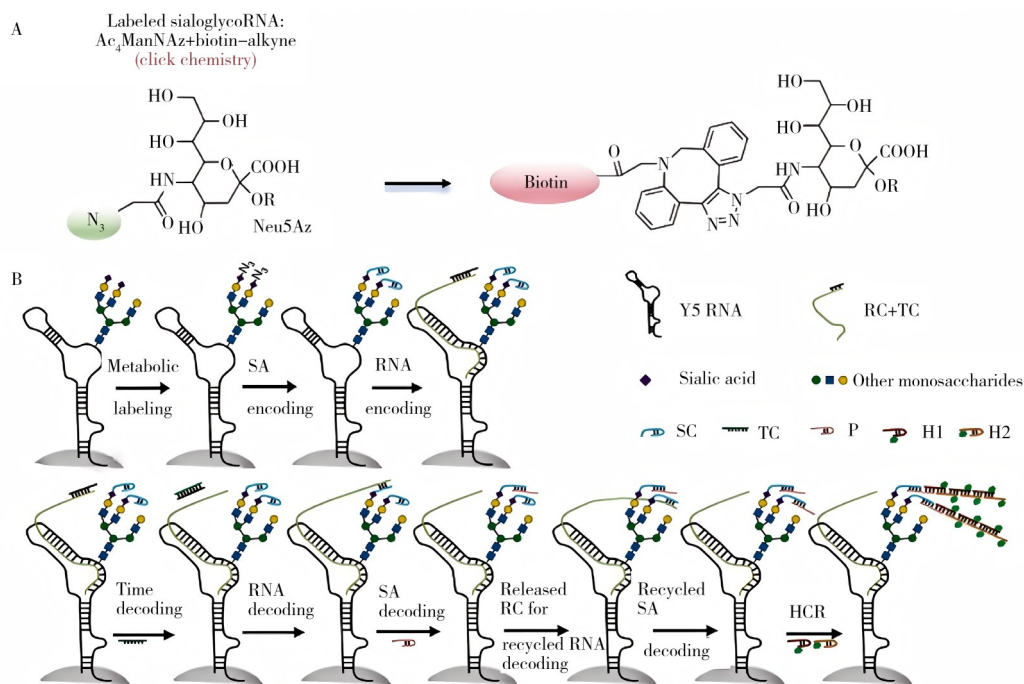


图3 Ac₄ManNAz代谢标记引入叠氮唾液酸(Neu5Az)后,经点击化学与生物素-炔基反应实现糖基化RNA的生物素标记(A)^[3]; HieCo2原位成像糖基化RNA流程图(B)^[9]

Fig. 3 Metabolic labeling with Ac₄ManNAz installs azido-sialic acid(Neu5Az), followed by click chemistry with biotin-alkyne for biotinylation of sialoglycoRNA(A)^[3]; workflow of HieCo2-mediated in situ imaging of glycoRNA(B)^[9]

2.1.2 基于代谢标记的信号放大成像策略 在上述代谢标记策略的基础上, Liu等^[9]进一步设计了第二代分层编码策略(HieCo 2),实现了活细胞膜上糖基化RNA的原位可视化(如图3B)。该方法首先通过Ac₄ManNAz代谢标记在细胞表面唾液酸末端引入叠氮基团,随后利用两种DNA编码探针分别对唾液酸和靶标RNA进行共价编码。其中, RNA编码探针(RNA code, RC)初始被一段较短的互补序列(tim-

ing code, TC)所封闭。解码时,依次加入与TC完全互补的TC*序列以及辅助探针P,依次完成时序解码、RNA解码和唾液酸解码。最终,仅当RC正确识别靶标RNA后,与之邻近的唾液酸编码探针才会被解码并暴露出杂交链反应(HCR)引物,进而触发荧光发夹探针H1和H2的级联杂交,在活细胞膜上产生放大的点状荧光信号。与经典代谢标记法相比,HieCo 2通过RNA序列特异性识别将检测对象聚焦于特定种类RNA,借助HCR信号放大提高了低丰度糖基化RNA的检测灵敏度,并通过省略HCR步骤估算单个RNA分子上的唾液酸数量及N-糖基化位点数目。

2.2 基于化学氧化的方法

然而,代谢标记方法存在两个缺点:首先,代谢标记只能标记新生成的糖基化RNA,不能标记已存在的糖基化RNA。如果某些糖基化RNA的生成速率较低,将无法被代谢标记法检测到。并且,代谢标记法适用的细胞类型有限,不适用于原代细胞、静息态免疫细胞等代谢不活跃的细胞系。

针对上述问题,Xie研究团队^[4]发明了高碘酸盐氧化和醛标记法(rPAL)法,这是一种快速、灵敏的从分离的RNA样品中标记天然唾液糖基化RNA的方法(如图4A)。rPAL法分为两步:先用高碘酸盐氧化唾液酸上的邻二醇为醛基。再连接醛基与氧胺-生物素,方便后续富集和检测。rPAL检测糖基化RNA得到的信号是代谢标记法的150倍。Ge等^[20]基于rPAL化学标记技术,发展了一套名为rPAL-seq的高通量测序方案(如图4B),旨在实现对天然状态下唾液酸化修饰的糖基化RNA进行灵敏且特异性的系统鉴定。rPAL-seq的核心在于其整合了特异性的生物素捕获与化学释放策略,并针对小RNA建库流程进行了多重优化。其中包括采用poly(A)尾延伸与模板转换逆转录,以克服高度结构化或带有翻译后修饰的RNA在反转录过程中的效率瓶颈,从而显著提升这类分子的测序覆盖度。该方法对起始RNA样本量的需求极低(<100 ng总RNA),并可广泛应用于细胞内及细胞外囊泡等多种样本类型。

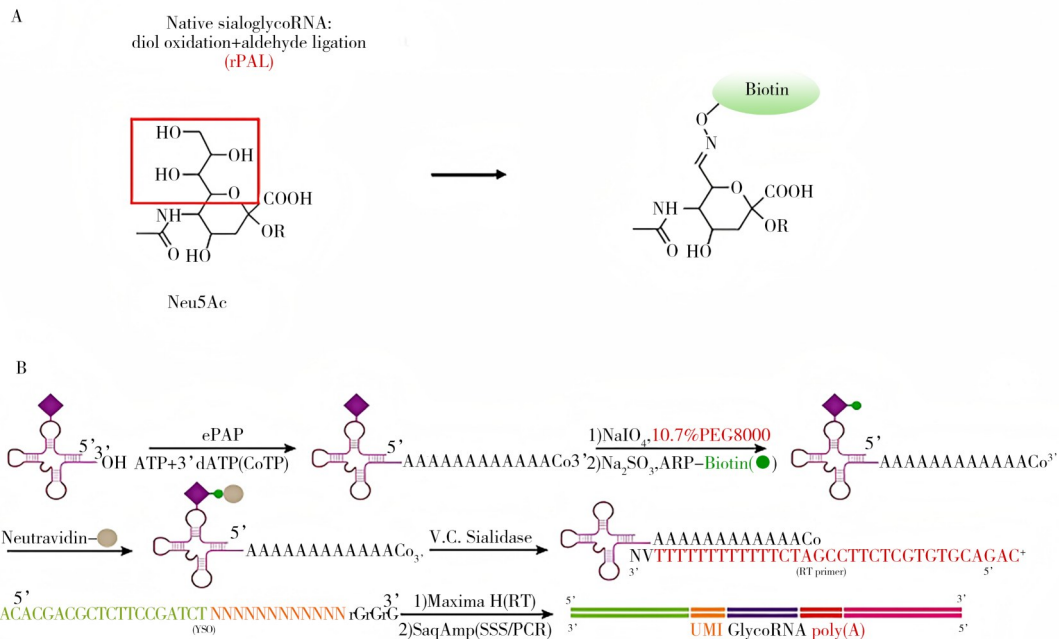


图4 rPAL法通过氧化唾液酸邻二醇生成醛基,进而缩合偶联生物素以标记糖基化RNA(A)^[4]; rPAL-seq流程图(B)^[20]

Fig. 4 rPAL labeling of sialoglycoRNA via periodate oxidation of vicinal diols to generate aldehydes, followed by aldehyde ligation with biotin(A)^[4]; workflow of rPAL-seq(B)^[20]

2.3 基于邻近识别的方法

基于邻近识别的方法是检测糖基化RNA的核心策略之一。其基本原理在于,生物分子间的相互作用或复合物的形成均依赖于空间上的近距离接触。对于糖基化RNA这类由糖链与RNA共价连接而成的复合分子,可靠的检测需要同时对糖链和RNA两部分进行特异性识别,并且只有当两类识别事件发生在同一分子上、空间邻近时,才能被确认为真实的糖基化RNA信号,从而有效避免背景干扰^[21]。

为实现这种双重验证与空间分辨,邻近连接分析技术(PLA)提供了关键的技术框架。该技术最早于2002年被提出^[22],其原理是使用分别偶联有短DNA单链的两种亲和探针(如抗体)来识别不同的靶标

分子^[23-25]。当两个靶标分子足够靠近时,其携带的DNA探针也会彼此邻近,并能够与一条环状的DNA模板进行杂交^[26]。在连接酶的作用下,这两段DNA探针被连接成一条完整的核酸序列,进而可通过滚环扩增等手段实现信号放大,最终通过荧光成像或定量分析实现对靶标相互作用的灵敏检测与可视化^[27]。这种将蛋白质相互作用转化为核酸信号放大的设计,为在复杂样本中检测糖基化RNA等复合分子提供了通用且灵敏的路径^[28-29]。

2.3.1 唾液酸适配体与原位RNA杂交介导邻位连接测定 基于邻近识别原理, Ma等^[5]开发了唾液酸适配体与RNA原位杂交介导的邻近连接分析方法(ARPLA),首次实现了对单细胞内天然糖基化RNA的原位可视化成像。该方法的关键之一是使用了能特异性识别N-乙酰神经氨酸唾液酸的DNA适配体作为糖链探针(如图5)。适配体是人工合成的单链寡核苷酸,可通过体外筛选获得高亲和力和特异性的结合能^[30-31]。ARPLA的核心设计在于:将这种唾液酸适配体与一段序列特异性的DNA探针(用于RNA原位杂交)组合使用,以靶向同一糖基化RNA分子的糖链与RNA序列。仅当两种探针因结合同一分子而空间邻近时,其末端携带的DNA连接链才能杂交,并在连接酶催化下形成环状DNA模板,从而触发后续的滚环扩增反应,最终在目标分子原位产生高度放大的定位荧光信号。ARPLA首次结合了适配体的高特异性识别与核酸扩增技术的高灵敏度,实现了糖基化RNA的原位成像分析,为其空间分布与功能研究提供了关键技术。Fan等^[32]利用靶向Neu5Ac的糖适配体探针与靶向RNA序列的互补DNA探针,对糖基化RNA进行双重识别,通过邻近连接反应原位构建环状DNA模板以实现差异化标记;进而采用正交串联重复DNA标识符介导多重滚环扩增,结合多通道成像与基于像素坐标比对的自动斑点分割算法,对重叠及独立荧光斑点进行数字化定量。

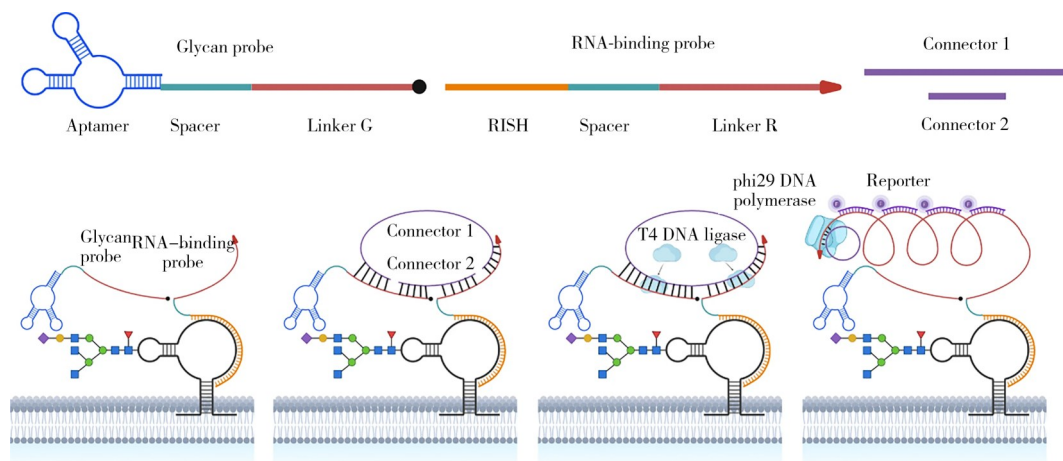
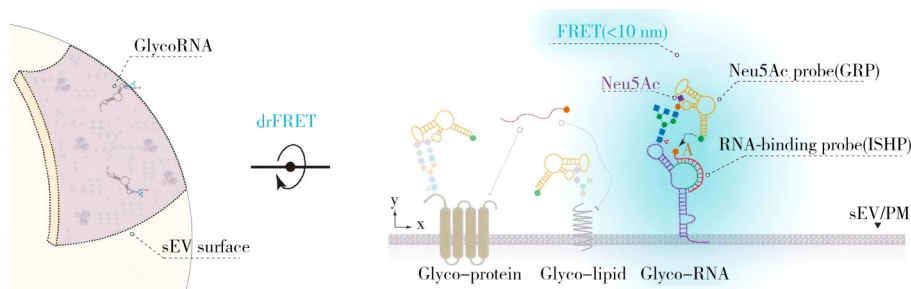


图5 ARPLA原位成像糖基化RNA流程图^[5]

Fig. 5 Workflow of ARPLA for in situ imaging of glycoRNA^[5]

2.3.2 双重识别Förster共振能量传递 荧光共振能量转移(FRET)是一种距离敏感的物理现象,其本质是激发态供体荧光基团通过偶极-偶极耦合作用,以非辐射方式将能量转移给邻近的受体荧光基团^[33-34]。双重识别Förster共振能量转移(drFRET)是另一种基于邻近识别原理的检测策略,其通过FRET信号对糖基化RNA进行直接检测,无需依赖核酸扩增步骤^[35](如图6)。该方法通过1对分别标记供体和受体荧光基团的识别探针工作:一个探针靶向糖链(如使用凝集素或唾液酸适配体),另一个探针靶向特定RNA序列。当两者结合于同一糖基化RNA分子并足够靠近时,供体被激发后能量会非辐射地转移至邻近受体,从而产生可检测的FRET信号。此信号的产生严格依赖于双重识别的空间邻近性,确保了特异性^[6]。

与依赖滚环扩增的ARPLA相比,drFRET的优势在于流程更直接、快速,避免了酶促扩增可能带来的偏差或复杂性。但其灵敏度受限于荧光基团的性能、标记效率及仪器检测限,对极低丰度靶标的检测能力可能不足。总体而言,drFRET提供了一个免扩增的互补性检测平台。

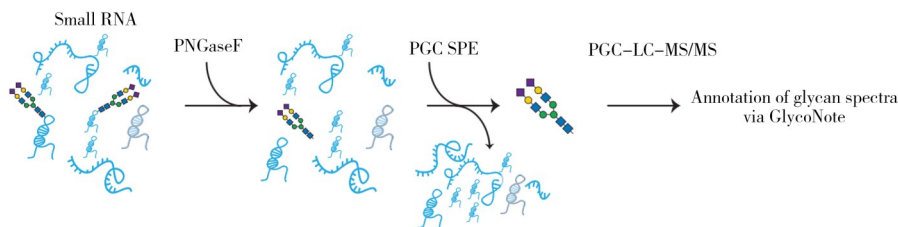
图6 drFRET成像外泌体表面糖基化RNA流程图^[6]Fig. 6 Workflow of drFRET imaging of glycoRNA on the exosome surface^[6]

2.4 基于质谱的方法

尽管上述方法能实现糖基化RNA的特异性检测,但通常难以全面解析其糖链的精细结构。质谱(MS)技术凭借高分辨率和强大的结构解析能力,已成为系统鉴定糖基化RNA糖链组成的关键工具^[36-37]。

基于质谱的分析主要包含以下步骤:首先,对富集获得的糖基化RNA,使用如PNGase F等内切糖苷酶将糖链从RNA骨架上酶解释放。随后,释放的糖链需经多孔石墨化碳或亲水作用色谱等方法进行纯化^[38]。最后,通过高分辨液相色谱-串联质谱对糖链进行鉴定与相对定量^[39-40]。

该技术体系已成功应用于揭示糖基化RNA糖链的多样性与复杂性。例如, Flynn等^[4]通过PNGase F处理纯化的RNA,并利用PGC-LC-MS进行分析,首次在293T、H9和HeLa细胞系中鉴定出260个独特的N-糖链结构,揭示了其富含唾液酸化和岩藻糖基化修饰的特点(如图7)。为进一步提升糖链鉴定的覆盖深度与定量准确性,数据非依赖采集(Data-independent acquisition, DIA)等新策略被引入该领域。基于DIA策略开发的GlycanDIA(Glycan data-independent acquisition)工作流程显著增强了对低丰度糖链的检测能力。GlycanDIA仅需5 μg的RNA,就能在细胞系中鉴定出超过100种N-糖链,并成功绘制了小鼠不同组织中糖基化RNA糖链的特异性分布图谱^[7]。

图7 糖基化RNA质谱检测流程图^[3]Fig. 7 Workflow of mass spectrometry-based detection of glycoRNA^[3]

为直观对比上述各类检测方法的性能差异,本文从原理、优缺点、代表性工作及应用场景等方面对4种主要检测策略进行了归纳(表1)。

表1 糖基化RNA主要检测策略对比

Table 1 Comparison of major detection strategies for glycoRNA

Strategy	Principle	Advantage	Limitation	Application	Ref.
Metabolic labeling	Azido-sugar incorporation+click chemistry	Enrichable, live-cell	Newly synthesized	Cultured cell profiling	[3, 9]
Chemical oxidation	Periodate oxidation+biotin conjugation	Independent of metabolic labeling; high sensitivity	Complex procedure	Primary cells, exosomes	[4, 20]
Proximity recognition	Dual probes+signal amplification	High specificity; in situ	Complex probe design	Spatial localization	[5-6]
Mass spectrometry	N-glycan release by PNGase F followed by LC-MS/MS	Detailed glycan structures	RNA information lost	Glycan profiling	[7]

3 糖基化RNA的生物学功能

3.1 细胞通讯功能

糖蛋白在细胞表面参与很多识别和信号传递过程^[41]。糖基化RNA也被发现位于细胞膜表面。因为

存在位置相近且都具有糖基化修饰,研究人员推测糖基化RNA可能也有介导细胞间通讯的功能。

糖基化RNA与细胞表面RNA结合蛋白(RBPs)组装形成规则排列、离散的纳米簇,直径约120~165 nm(如图8)。细胞穿膜肽是一类能携带生物大分子跨膜转运的短肽,其中富含精氨酸的TAT(Trans-activator of transcription)是研究最为深入的穿膜肽之一^[42]。研究发现带正电荷的TAT能够与细胞表面带负电的糖基化RNA-cs-RBP纳米簇发生静电相互作用,从而被富集并协助其进入细胞。这一机制揭示了糖基化RNA可通过调控穿膜肽的递送效率,间接影响大分子的细胞内转运^[43]。

3.2 外泌体中的糖基化RNA

外泌体是直径约30~150 nm的膜性纳米囊泡,来源于内体途径,能够携带蛋白质、脂质及多种RNA分子,在细胞间物质转运与信号交流中发挥重要作用^[44-46]。不同研究在糖基化RNA的外泌体定位上存在差异。

Sharma等^[47]采用Ac₄GalNAz代谢标记结合外泌体透化实验,发现糖基化RNA主要位于外泌体腔内,对完整外泌体进行微球菌核酸酶处理不降低其信号,而透化处理后信号释放并降解(如图9B)。与之不同,Yadav等^[48]利用高碘酸氧化-肟连接法结合直接随机光学重建显微镜(dSTORM)(如图9C),以及Ren等^[6]通过drFRET双识别FRET成像,均报道糖基化RNA稳定锚定于外泌体膜表面,RNase A或糖苷酶处理可显著清除其信号,且超分辨图像显示聚糖信号位于外泌体膜外周(如图9A)。

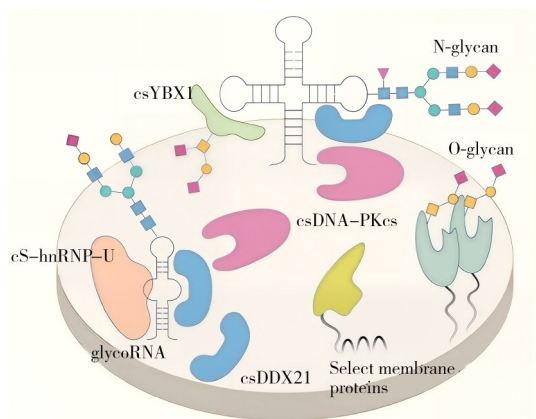


图8 细胞表面RNA结合蛋白与糖基化RNA形成结构域^[43]

Fig. 8 Domain formation by cell surface RNA-binding proteins and glycoRNA^[43]

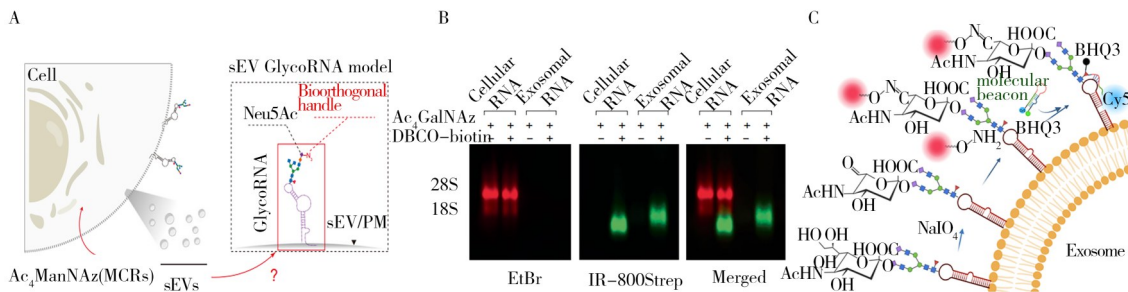


图9 drFRET验证外泌体表面存在糖基化RNA(A)^[6],代谢标记与点击化学验证外泌体中糖基化RNA存在(B)^[47],高碘化肟连接法检测外泌体表面糖基化RNA(C)^[48]

Fig. 9 drFRET validation of glycoRNA on the exosome surface(A)^[6], validation of glycoRNA in exosomes by metabolic labeling and click chemistry(B)^[47], detection of glycoRNA on the exosome surface by periodate oxidation-oxime ligation(C)^[48]

造成上述分歧的原因可从以下三方面进行分析。第一,化学标记策略的差异。Sharma等^[47]使用的Ac₄GalNAz通过半乳糖胺补救途径掺入,主要标记O-GlcNAc修饰及N-聚糖末端GalNAc残基,其代谢效率较高;而Ren等^[6]使用的Ac₄ManNAz经代谢转化为唾液酸后掺入,仅标记唾液酸化聚糖。两种前体的代谢途径不同,可能标记了糖基化RNA的不同亚群。第二,检测原理对定位判定的影响。Sharma等^[47]采用的透化实验通过核酸酶可及性间接推断糖基化RNA位置——若信号在完整外泌体上对核酸酶敏感则为表面定位,反之则为腔内定位。该方法依赖于核酸酶能否穿透外泌体膜,但不同核酸酶的分子尺寸及膜穿透能力存在差异。Yadav等^[48]的dSTORM成像直接以纳米级分辨率显示荧光信号相对于外泌体膜标记的空间位置,而Ren等^[6]的drFRET通过供受体荧光基团在10 nm范围内的能量转移判定糖链与RNA的共价连接状态及空间邻近关系。3种方法回答的问题不同:透化实验区分“膜内还是膜外”,超分辨成像确认“具体锚定位置”,FRET验证“分子间距离”。第三,样本来源及状态的差异。Sharma等^[47]使用细胞培养上清中的外泌体,而Ren等^[6]及Yadav等^[48]分别使用癌细胞系来源及临床血清样本中的外泌体。肿瘤来源的外泌体其膜组成、糖基化修饰谱及RNA装载机制可能与正常细胞来源不

同,这可能影响糖基化 RNA 在囊泡表面的暴露程度。此外,几项研究中的外泌体分离方法(超速离心、尺寸排阻色谱、免疫亲和捕获)对囊泡完整性和表面分子可及性的影响也不尽相同。

3.3 免疫调节作用

唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(Siglecs)是一类主要表达于免疫细胞表面的跨膜受体,其分子结构上包含一个独特的唾液酸结合位点,能够特异性识别并结合唾液酸化聚糖^[49-50]。目前只报道了少数几个 Siglecs 成员的配体,而大部分 Siglecs 成员的配体仍不清楚^[51]。糖基化 RNA 的糖链部分含有唾液酸,能与 Siglec-11、Siglec-5 等受体结合。这说明糖基化 RNA 可能是 Siglec 的配体之一。另外,糖基化 RNA 的 RNA 部分也能被抗 RNA 抗体识别^[3]。

糖基化 RNA 不仅影响免疫系统对 RNA 的识别,还参与免疫细胞功能的调控。例如,有研究在中性粒细胞中发现,糖基化 RNA 可以介导细胞与内皮细胞之间的相互作用,从而促进炎症部位的中性粒细胞募集。当去除细胞表面的 RNA 或破坏其糖链后,中性粒细胞对炎症部位的迁移、黏附以及跨内皮迁移能力均明显下降;相反,分离得到的糖链部分即可再现这种调节作用,而 RNA 本身则作用有限,提示其免疫功能主要依赖于糖基修饰结构。进一步研究表明,这些糖链可被内皮细胞表面的选择素识别,参与炎症早期免疫细胞的捕获与滚动过程,从而促进炎症反应的发生与发展^[19](如图 10A)。

糖基化 RNA 还能介导细胞免疫逃逸。免疫逃逸是指病原体或机体内异常细胞逃避宿主免疫系统识别与清除的现象^[52-53]。已有研究证实, RNA 的甲基化修饰能够介导免疫逃逸^[54]。有学者推测 RNA 的糖基化修饰或许也具备类似的免疫调节功能。研究发现,糖基化 RNA 的糖链能够有效阻止免疫系统对自身 RNA 的感知,从而避免触发免疫反应。当去除这些糖链后,原本被掩盖的 RNA 会激活免疫系统,引发强烈的炎症反应(如图 10B)。这表明糖基化 RNA 的糖链修饰在免疫逃逸中确实发挥着重要作用,为理解 RNA 修饰与免疫反应之间的关系提供了新的证据^[55]。

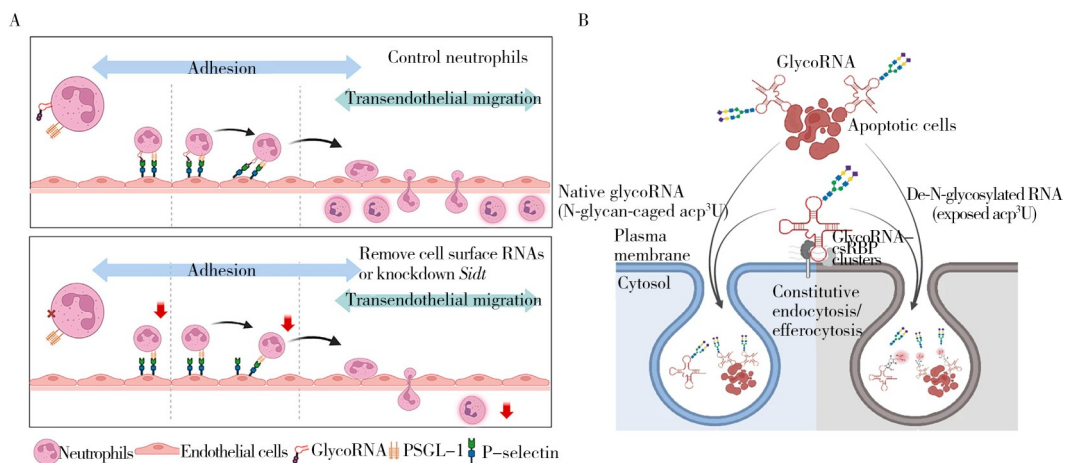


图 10 糖基化 RNA 通过结合 P-选择素调控中性粒细胞招募(A)^[19], 糖基化 RNA 介导的免疫逃逸机制(B)^[55]

Fig. 10 Regulation of neutrophil recruitment by glycoRNA binding to P-selectin(A)^[19], glycoRNA-mediated immune evasion mechanism(B)^[55]

上述结果表明,糖基化 RNA 不仅能够通过遮蔽自身 RNA 以避免异常免疫激活,还可作为一种新型细胞表面分子参与免疫细胞募集和炎症调控,体现出其在免疫系统中的双重作用机制。

3.4 在血管生成中的作用

血管生成依赖血管内皮生长因子 A(VEGF-A)与其受体血管内皮生长因子受体(VEGFR)的结合及下游细胞外信号调节激酶(ERK)等信号通路的激活,其中细胞表面带负电的分子通过调控配体可及性与受体复合物形成,对信号强度进行精细调节。既往研究主要关注肝素硫酸(HS)作为辅助受体促进血管内皮生长因子(VEGF)信号放大,但细胞表面其他负电生物分子在该过程中的作用仍有待阐明^[56-57]。

糖基化 RNA 可携带唾液酸等末端糖基而呈负电性,并与细胞表面 RNA 结合蛋白(csRBPs)形成纳米簇。这些 RNA-蛋白复合体依赖 HS 链进行空间组织,使糖基化 RNA 处于 VEGF 信号调控的结构界面(如图 11)。研究表明, VEGF-A₁₆₅ 亚型含有 C 端肝素结合结构域,能够同时结合 HS 与 RNA 分子。当

VEGF- A_{165} 与糖基化RNA结合时,其与VEGFR的有效结合受到限制,从而抑制下游ERK信号的过度激活;相反,当细胞表面RNA被核糖核酸酶降解或VEGF- A_{165} 的RNA结合能力被削弱时,VEGFR磷酸化水平升高,ERK通路增强,内皮细胞迁移能力提高,并在体内表现为血管过度生成。上述结果提示,糖基化RNA作为负向调控因子参与VEGF信号精细调节,从而影响血管生成过程^[58]。

从病理生理学角度分析,糖基化RNA对VEGF信号的负向调控代表了一种维持血管稳态的负反馈调节机制。该机制的完整性依赖于硫酸乙酰肝素(HS)链的特定硫酸化修饰。具体而言,HS链的N-硫酸化和6-O-硫酸化为糖基化RNA在细胞膜表面的锚定提供了必要的分子平台。然而,心脑血管疾病(如心肌缺血、脑卒中)微环境中普遍存在的组织缺氧、氧化应激及炎症因子,可上调硫酸酯酶的表达^[59],进而降低HS链的6-O-硫酸化水平。这一修饰状态的改变会直接削弱糖基化RNA在细胞膜上的锚定效率,导致其从细胞表面脱落。糖基化RNA的缺失解除了其对VEGF- A_{165} 的空间限制作用,使得游离的VEGF- A_{165} 增多,从而过度激活VEGFR2及其下游ERK信号通路。该模型有助于解释在缺血组织中观察到的一个关键病理现象:即在VEGF信号被代偿性激活以促进组织修复的同时,也常伴随因负反馈调节失效而导致的病理性新生血管形成。上述发现提示,干预糖基化RNA-HS相互作用轴,特别是维持HS链的6-O-硫酸化水平和糖基化RNA的膜稳定性,可能成为抑制缺血后病理性血管生成并恢复信号稳态的潜在治疗靶点。

3.5 在疾病中的潜在作用

3.5.1 在心脑血管中的作用 动脉粥样硬化是冠心病和脑卒中的主要病理基础,其进展与血管内皮损伤及慢性炎症密切相关。糖基化RNA在该过程中可能发挥双重作用。一方面,如“3.4”所述,糖基化RNA通过负向调控VEGF- A_{165} 信号通路,在维持血管稳态及参与心肌梗死、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的病理进程中发挥关键调节作用^[58];另一方面,其在免疫细胞表面的糖链结构能够与内皮细胞上的选择素家族受体结合,介导白细胞的黏附和跨内皮迁移(详见3.3节)^[19]。除中性粒细胞外,去除糖基化RNA亦可显著抑制单核细胞与内皮细胞的黏附,且糖基化RNA与免疫细胞表面Siglec-5受体的结合会进一步增强这一相互作用^[5]。上述机制在急性炎症模型中已得到验证,提示糖基化RNA可能通过促进炎症细胞募集,参与动脉粥样硬化斑块的形成与进展。

综上,糖基化RNA在血管稳态维护与炎症损伤之间扮演着双向调节角色,靶向其糖链结构或复合物有望为心脑血管疾病提供新的干预策略。

3.5.2 在癌症中的作用 在多种癌症中,糖基化RNA的表达谱发生显著改变,这种异常修饰赋予癌细胞新的表型特征,使其成为连接肿瘤发生、免疫逃逸与转移潜力的关键枢纽。

在急性髓系白血病(AML)中,糖基化RNA特异性富集于白血病干细胞(LSCs)表面,而在正常造血干细胞和祖细胞(HSPCs)上几乎不表达。George等^[60]利用靶向其结合蛋白核磷蛋白1(NPM1)的单克隆抗体(mAb2)清除糖基化RNA阳性细胞,成功降低了白血病负荷并延长了模型动物生存期,且未对正常造血产生明显毒性。上述结果表明,糖基化RNA可作为AML免疫治疗的潜在新靶点。然而,不同癌症类型中,糖基化RNA的异常表现存在差异。以乳腺癌为例,高转移性细胞株表面某些糖基化RNA的丰度低于低转移性细胞株,提示糖基化RNA的功能可能因肿瘤背景不同而发生逆转^[5]。因此,解析糖基化RNA在特定癌种中的具体行为,是探索其临床应用的前提。

4 总结与展望

糖基化RNA的发现,突破了糖基化修饰专属于蛋白质与脂质的传统认知,揭示了一类定位于细胞

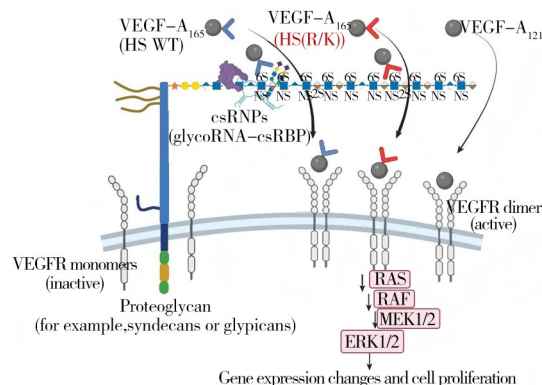


图11 细胞表面糖基化RNA通过调控VEGF- A_{165} 活性精细控制血管生成信号示意图^[58]

Fig. 11 Schematic illustration of cell surface glycoRNA fine-tuning angiogenic signaling through regulation of VEGF- A_{165} activity^[58]

表面、由小非编码 RNA 与复杂糖链共价结合的新型功能分子。其存在将糖生物学与 RNA 生物学紧密联系,为理解细胞表面通讯与调控开辟了全新维度。以代谢标记、化学氧化、邻近识别和质谱解析为代表的新型检测技术,共同构成了探索这一分子的方法论基石,推动了对其合成、定位与功能的初步揭示。

尽管进展显著,该领域仍处于起步阶段,诸多根本性科学问题尚待解答,这也为未来的深入研究指明了方向。

首先,对糖基化 RNA 精细结构特征的解析仍是基础核心。当前研究主要依赖代谢标记或化学氧化策略间接推断糖链存在,但难以在单分子水平上同时确认 RNA 序列和糖链结构。未来需明确是否存在除已报道的 acp^3U 位点之外的其他 N-连接或潜在的 O-连接位点,以及揭示单个 RNA 分子能否进行多位点、异质性的糖基化修饰。这些结构细节是理解其与特定识别分子相互作用特异性的化学基础。针对这一需求,开发能够同步捕获 RNA 序列和糖链信息的集成技术—如将纳米孔测序与糖链特异性识别相结合,或利用工程化纳米孔实现单分子水平的同时检测—将是重要突破口。此外,引入人工智能驱动

的糖链结构预测与多组学数据整合,有助于提升对糖型多样性和修饰位点的解析能力。

其次,阐明其完整的生物合成途径与调控网络是连接结构与功能的关键。目前已知糖基化 RNA 的产生依赖内质网-高尔基体分泌途径,且 OST 复合物和 DTWD2 等酶在其中发挥关键作用,但 RNA 底物如何从细胞核或细胞质进入内质网腔仍不清楚。一个亟待解决的核心谜题是:经典的蛋白质糖基化机器如何识别并修饰在结构与化学微环境中截然不同的 RNA 底物?是否特定的 RNA 序列或二级结构决定了其被糖基化的选择性?回答这些问题需要结合化学生物学、结构生物学和遗传学手段,例如利用 CRISPR 筛选鉴定参与 RNA 跨膜转运的关键因子。

再者,在功能层面,需超越相关性观察,深入阐释糖基化 RNA 在细胞表面信号事件中的精确作用机制。前文已揭示糖基化 RNA 可与硫酸乙酰肝素共组装形成纳米簇,通过捕获 VEGF- A_{165} 负向调控血管生成;此外,其糖链部分可直接介导中性粒细胞和单核细胞与内皮细胞上 P-选择素及 Siglec 受体的结合,参与炎症募集。然而,这些功能研究多依赖于体外细胞模型或酶学干预(如 RNase 处理),缺乏对特定糖基化 RNA 分子的原位操控能力。未来需要发展能够在活细胞及活体水平动态、特异性操控特定糖基化 RNA 的技术,以建立其与血管稳态、免疫应答及疾病进展之间的因果联系。

最后,探索糖基化 RNA 的生理与病理生理学意义及其转化潜能是该领域的终极目标之一。其在急性髓系白血病干细胞表面特异性富集、在乳腺癌恶性进展中表达下调、在外泌体中的稳定存在及在体液样本中的可检测性,均提示糖基化 RNA 可作为新型液体活检标志物或治疗靶点。针对其负向调控 VEGF 信号的机制,干预糖基化 RNA-硫酸乙酰肝素轴可能为心肌梗死等缺血性疾病中的病理性血管生成提供新策略。然而,当前检测方法在分析外周血、尿液等复杂体液样本时仍面临灵敏度不足和批次重现性差的问题。因此,建立适用于真实临床样本的超灵敏、高特异性分析体系,并在动物模型中系统评估其诊断与治疗价值,是推动该领域临床转化的关键前提。随着糖基化 RNA 结构解析、生物合成机制和功能研究的深入,这类分子有望为细胞表面生物学和精准医学带来全新视角。

总之,糖基化 RNA 研究是一个充满机遇的前沿交叉领域。解决上述挑战有赖于分析化学、糖生物学、RNA 生物学及计算生物学等多学科的深度协作与方法创新。随着检测技术的持续突破和功能机制的逐步阐明,我们对细胞表面生物学和复杂生命过程调控网络的理解必将迈入新的层次。

参考文献:

- [1] He M, Zhou X, Wang X. *Signal Transduct. Target Ther.*, **2024**, 9(1): 194.
- [2] Lian G Y, Yu B. *Sci. Sin. Chim.* (连高焱, 俞颢. 中国科学: 化学), **2012**, 42(12): 1746–1759.
- [3] Flynn R A, Pedram K, Malaker S A, Batista P J, Smith B A H, Johnson A G, George B M, Majzoub K, Villalta P W, Carette J E, Bertozzi C R. *Cell*, **2021**, 184(12): 3109–3124.e3122.
- [4] Xie Y X, Chai P Y, Till N A, Hemberger H, Lebedenko C G, Porat J, Watkins C P, Caldwell R M, George B M, Perr J, Bertozzi C R, Garcia B A, Flynn R A. *Cell*, **2024**, 187(19): 5228–5237.e5212.
- [5] Ma Y, Guo W, Mou Q, Shao X, Lyu M, Garcia V, Kong L, Lewis W, Ward C, Yang Z, Pan X, Yi S S, Lu Y. *Nat. Biotechnol.*, **2023**, 42(4): 608–616.

- [6] Ren T J, Zhang Y Z, Tong Y X, Zhang Q, Wang T H, Wang Y, Yang C G, Xu Z R. *Nat. Commun.*, **2025**, 16(1): 3391.
- [7] Xie Y, Liu X, Yi L, Wang S, Lin Z, Zhao C, Chen S, Robison F M, George B M, Lebrilla C B, Flynn R A, Garcia B A. *Nat. Commun.*, **2025**, 16(1): 7075.
- [8] Kasai H, Nakanishi K, Macfarlane R D, Torgerson D F, Ohashi Z, McCloskey J A, Gross H J, Nishimura S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98(16): 5044–5046.
- [9] Liu H P, Li X M, Ren Y, Yang Y J, Chen Y L, Ju H X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(12): 8780–8786.
- [10] Li J J, Yue S, Gao Z Y, Hu W H, Liu Z L, Xu G Q, Wu Z, Zhang X M, Zhang G L, Qian F L, Jiang J H, Yang S. *Anal. Chem.*, **2023**, 95(32): 11969–11977.
- [11] Pirillo A, Svecla M, Catapano A L, Holleboom A G, Norata G D. *Cardiovasc. Res.*, **2021**, 117(4): 1033–1045.
- [12] Montag N, Gousis P, Wittmann J. *Immunol. Lett.*, **2025**, 276: 107048.
- [13] Deng J B, Miao X Y, Wang X T, Wen S Y, Zhou Z Y, Li S W, Jiang J H, Yang X D, Yang S. *Anal. Methods*, **2025**, 17(5): 964–971.
- [14] Hazemi M E, Geeson M B, Müller F M, Mikutis S, Enright A J, Bernardes G J L. *JACS Au*, **2025**, 5(5): 2309–2320.
- [15] Takakura M, Ishiguro K, Akichika S, Miyauchi K, Suzuki T. *Nat. Commun.*, **2019**, 10(1): 5542.
- [16] Liu Y S, Miao Y L, Dou Y, Yang Z H, Sun W, Zhou X, Li Z, Hideki N, Gao X D, Fujita M. *Glycoconj. J.*, **2024**, 41(6): 361–370.
- [17] Bauer D, Sarrett S M, Lewis J S, Zeglis B M. *Nat. Protoc.*, **2023**, 18(6): 1659–1668.
- [18] Stairs S, Neves A A, Stöckmann H, Wainman Y A, Ireland-Zecchini H, Brindle K M, Leeper F J. *ChemBioChem*, **2013**, 14(9): 1063–1067.
- [19] Zhang N N, Tang W W, Torres L, Wang X J, Ajaj Y, Zhu L, Luan Y, Zhou H Y, Wang Y D, Zhang D Y, Kurbatov V, Khan S A, Kumar P, Hidalgo A, Wu D Q, Lu J. *Cell*, **2024**, 187(4): 846–860.e817.
- [20] Ge R, Jeppesen D K, Rai S K, Zhang Q, Higginbotham J N, Coffey R J, Flynn R A. *bioRxiv*, **2025**: 680438.
- [21] Kageler L, Perr J, Flynn R A. *Cell Chem. Biol.*, **2024**, 31(6): 1132–1144.
- [22] Fredriksson S, Gullberg M, Jarvius J, Olsson C, Pietras K, Gústafsdóttir S M, Ostman A, Landegren U. *Nat. Biotechnol.*, **2002**, 20(5): 473–477.
- [23] Wolfram-Schauerte M, Pozhydaieva N, Grawenhoff J, Welp L M, Silber I, Wulf A, Billau F A, Glatter T, Urlaub H, Jäschke A, Höfer K. *Nature*, **2023**, 620(7976): 1054–1062.
- [24] Lu R H, Krishna J, Alp Y, Thayumanavan S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2026**, 148(1): 1259–1270.
- [25] Xue J, Chen F, Su L, Cao X W, Bai M, Zhao Y, Fan C H, Zhao Y X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(7): 3428–3432.
- [26] Chen F, Bai M, Cao X W, Xue J, Zhao Y, Wu N, Wang L, Zhang D X, Zhao Y X. *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1): 1965.
- [27] Chen F, Xue J, Zhang J, Bai M, Yu X, Fan C H, Zhao Y X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(6): 2889–2896.
- [28] Tian Y, Feng T T, Zhang J, Meng Q R, Zhan W X, Tang M, Liu C H, Li M Y, Tao W H, Shu Y X, Zhang Y, Chen F, Takeda S, Zhu Q, Lu X P, Zhu W G. *Nature*, **2025**, 641(8063): 779–787.
- [29] Chen F, Li X Y, Bai M, Zhao Y X. *Nat. Protoc.*, **2025**, 20(1): 220–247.
- [30] Song Q Q, Tai X Q, Ren Q Y, Ren A M. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, **2025**, 57(1): 108–118.
- [31] Yue H, Chen J R, Chen X, Wang X L, Zhang Y T, Zhou N D. *Sens. Actuators B Chem.*, **2021**, 344: 130270.
- [32] Fan S Y, Li X Y, Liu H, Ye M Y, He Y, Fu W H, Chen F, Zhao Y X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(21): e202425136.
- [33] Silvernail I, Morgan A N, Gordon K, Kerr A N, Borgognoni K, Atisa A M, Clark B S, Castaneda J F, Stanley R E, LeBlanc S J. *BMC Methods*, **2025**, 2(1): 27.
- [34] Imani M, Mohajeri N, Rastegar M, Zarghami N. *Anal. Biochem.*, **2021**, 630: 114323.
- [35] Huang W W, Zhang Y, Li Q, Fang X R, Liu H L. *J. Instrum. Anal.* (黄文文, 张玉, 李琪, 方兴如, 刘洪林. 分析测试学报), **2024**, 43(1): 83–94.
- [36] Van Ede J M, Soic D, Pabst M. *Mass Spectrom. Rev.*, **2026**, 45(2): 282–333.
- [37] Zhao Y J, Zou L, Niu Z Y, Luo X, Li X T. *J. Instrum. Anal.* (赵亚静, 邹立, 牛增元, 罗忻, 李晓瞳. 分析测试学报), **2021**, 40(9): 1396–1408.
- [38] Dong X, Huang Y, Cho B G, Zhong J, Gautam S, Peng W, Williamson S D, Banazadeh A, Torres-Ulloa K Y, Mechref Y. *Electrophoresis*, **2018**, 39(24): 3063–3081.
- [39] Ruhaak L R, Deelder A M, Wührer M. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2009**, 394(1): 163–174.
- [40] Wohlgemuth J, Karas M, Eichhorn T, Hendriks R, Andrecht S. *Anal. Biochem.*, **2009**, 395(2): 178–188.
- [41] He K, Baniasad M, Kwon H, Caval T, Xu G, Lebrilla C, Hommes D W, Bertozzi C. *J. Hematol. Oncol.*, **2024**, 17(1): 12.
- [42] Gori A, Lodigiani G, Colombaroli S G, Bergamaschi G, Vitali A. *ChemMedChem*, **2023**, 18(17): e202300236.

- [43] Perr J, Langen A, Almahayni K, Nestola G, Chai P, Lebedenko C G, Volk R F, Detrés D, Caldwell R M, Spiekermann M, Hemberger H, Bisaria N, Aiba T, Sánchez-Rivera F J, Tzelepis K, Calo E, Möckl L, Zaro B W, Flynn R A. *Cell*, **2025**, 188(7): 1878–1895.e1825.
- [44] Arya S B, Collie S P, Parent C A. *Trends Cell Biol.*, **2024**, 34(2): 90–108.
- [45] Kalluri R, LeBleu V S. *Science*, **2020**, 367(6478): eaau6977.
- [46] Zhang A A, Wu Y, Shen H Y, Jin J X, Li T, Liu L E, Ding L H, Wu Y J. *J. Instrum. Anal.* (章媛媛, 吴艳, 申浩宇, 金佳欣, 李彤, 刘利娥, 丁丽华, 吴拥军. 分析测试学报), **2025**, 44(3): 562–570.
- [47] Sharma S, Jiao X, Yang J, Kwan K Y, Kiledjian M. *Nat. Cell Biol.*, **2025**, 27(6): 983–991.
- [48] Yadav A, Sharma A, Gavande P V, Nandy A, Moulick M, Clemmer D E, Sen C K, Ghatak S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2026**, 148(2): 2739–2748.
- [49] Bornhöft K F, Goldammer T, Rebl A, Galuska S P. *Dev. Comp. Immunol.*, **2018**, 86: 219–231.
- [50] Geoghegan E M, Pastrana D V, Schowalter R M, Ray U, Gao W, Ho M, Pauly G T, Sigano D M, Kaynor C, Cahir-McFarland E, Combaluzier B, Grimm J, Buck C B. *Cell Rep.*, **2017**, 21(5): 1169–1179.
- [51] Pinho S S, MacAuley M S, Läubli H. *J. ImmunoTherapy Cancer*, **2025**, 13(6): e012391.
- [52] Alexopoulou L, Holt A C, Medzhitov R, Flavell R A. *Nature*, **2001**, 413(6857): 732–738.
- [53] Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Akira S, Fujita T. *Nat. Immunol.*, **2004**, 5(7): 730–737.
- [54] Li Y, Jin H E, Li Q L, Shi L R, Mao Y T, Zhao L Q. *Mol. Cancer*, **2024**, 23(1): 130.
- [55] Graziano V R, Porat J, Ah Kioon M D, Mejdrová I, Matz A J, Lebedenko C G, Chai P, Pluvinaige J V, Ricci-Azevedo R, Harrison A G, Wright S S, Wang X, Strine M S, Wang P, Wilson M R, Vanaja S K, Zhou B, Barrat F J, Carell T, Flynn R A, Rathinam V A. *Nature*, **2025**, 645(8081): 784–792.
- [56] Augustin H G, Koh G Y. *Cell*, **2024**, 187(18): 4833–4858.
- [57] Lee C, Kim M J, Kumar A, Lee H W, Yang Y, Kim Y. *Signal Transduct. Target Ther.*, **2025**, 10(1): 170.
- [58] Chai P, Kheiri S, Kuo A, Shah J, Kageler L, Ge R, Perr J, Porat J, Lebedenko C G, Dias J M L, Yankova E, Rai S K, Watkins C P, Hristov P, Tzelepis K, Hla T, Raman R, Calo E, Esko J D, Flynn R A. *Nature*, **2026**, 651(8106): 808–818.
- [59] Guo Z Y, Zhang W, Shu X L, Xu H, Zhou K Q, Gao H X, Guo B L, Fan L H, Yang X H. *Cardiovasc. Res.*, **2026**; cvag078.
- [60] George B M, Eleftheriou M, Yankova E, Perr J, Chai P, Nestola G, Almahayni K, Evans S, Damaskou A, Hemberger H, Lebedenko C G, Rak J, Yu Q, Bapcum E, Russell J, Bagri J, Volk R F, Spiekermann M, Stone R M, Giotopoulos G, Huntly B J P, Baxter J, Camargo F, Liu J, Zaro B W, Vassiliou G S, Möckl L, de la Rosa J, Flynn R A, Tzelepis K. *Nat. Biotechnol.*, **2026**, 44(3): 430–443.

(责任编辑: 丁 岩)