

综述



张利勇, 主任医师, 博士, 博士研究生导师, 山东第一医科大学教授。先后参加国家“十一五”“十二五”“十三五”科技支撑计划、国家重点研发计划项目7项, 主持国家级课题1项, 省级课题2项。获国家卫计委脑卒中防治论文司南奖、菁英奖, 中国医院协会科技创新奖1项、山东省科技进步奖二等奖2项, 山东医学科技奖二等奖3项, 泰山医学院优秀科研成果奖二等奖1项, 聊城市科技进步奖一等奖2项。发表学术论文60余篇, 其中SCI收录20余篇, 出版著作2部。现任聊城市人民医院副院长, 国家卫计委脑卒中防治出血性神经介入委员会委员、中国卒中中心管理指导委员会督查专家等学术职务。

蛋白糖基化对动脉粥样硬化的影响在缺血性脑卒中的作用

咎旭¹, 刘超², 郝继恒², 李中辰², 张利勇^{2*}

(¹山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261000; ²聊城市人民医院神经外科, 聊城 252000)

摘要: 目前, 缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是全世界范围内死亡和慢性残疾的主要原因之一。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是IS的主要病因。蛋白糖基化在AS的形成过程中起着重要的作用。因此, 研究蛋白糖基化对AS的影响在IS发生中的作用可能是未来缺血性脑卒中领域研究的热点。本文就近年来蛋白糖基化对AS的影响、蛋白糖基化与AS对IS发生的作用进行综述, 希望能为临床医师或相关的科研人员提供参考。

关键词: 缺血性脑卒中; 蛋白糖基化; 动脉粥样硬化; 炎症; 脂蛋白代谢

Roles of the effect of protein glycosylation on atherosclerosis in ischemic stroke

ZAN Xu¹, LIU Chao², HAO Jiheng², LI Zhongchen², ZHANG Liyong^{2*}

(¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, China;

²Department of Neurosurgery, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China)

Abstract: At present, ischemic stroke (IS) is one of the leading causes of death and chronic disability worldwide. Atherosclerosis (AS) is the main cause of ischemic stroke. Protein glycosylation plays an important role in the formation of AS. Therefore, the study of the effect of protein glycosylation on AS in the occurrence of IS may be a hot spot in the field of stroke research in the future. This work reviews the effects of protein glycosylation on AS and the effects of protein glycosylation and AS on IS in recent years, hoping to provide reference for clinicians or related researchers.

Key Words: ischemic stroke; protein glycosylation; atherosclerosis; inflammation; lipoprotein metabolism

收稿日期: 2024-08-30

基金项目: 山东省自然科学基金青年项目(ZR2022QH125)

第一作者: E-mail: zanxu747726720@163.com

*通信作者: E-mail: 13346256936@163.com

脑卒中目前已成为世界范围内获得性残疾的主要原因和第二大死亡原因, 由于人口老龄化, 其发病率还在持续增加^[1]。在我国脑卒中已成为位居首位的过早死亡原因, 其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)发病率占有所有脑卒中的72.72%^[2]。IS的病因, 根据TOAST分型可分为大动脉粥样硬化、心脏栓塞、小动脉闭塞、其他原因确定的卒中和原因不明的卒中五大类^[3]。其中, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)被认为是IS的主要病因^[4]。颅内或颅外动脉的大动脉粥样硬化约占所有IS的25%^[4]。近年来, 糖蛋白组学研究表明, 蛋白糖基化修饰对AS的形成起重要作用^[5]。因此, 蛋白糖基化可能通过调节AS的进展来影响IS的发生。但目前缺乏关于蛋白糖基化如何在AS和IS中发挥作用的讨论。本综述的目的是讨论蛋白糖基化对AS的影响, 及其对IS发生的作用。

1 蛋白糖基化对AS的影响

蛋白糖基化是一种常见且复杂的翻译后修饰过程, 它通过单糖或聚糖与蛋白质残基的共价结合, 从而影响蛋白质的功能^[6]。根据单糖或聚糖与蛋白质修饰残基之间连接方式的不同, 蛋白糖基化主要分为四大类, 分别是N-糖基化、O-糖基化、C-甘露糖基化以及糖基磷脂酰肌醇锚定(glycosylphosphatidylinositol, GPI)^[7]。其中, N-糖基化和O-糖基化是最主要的类型^[8]。AS是一种由脂质代谢异常和炎症引起的慢性疾病, 其特征在于脂蛋白颗粒和炎症细胞在大中型动脉血管壁内积聚^[9]。这一病变主要由脂质超载导致内皮细胞激活而引发, 进而上调内皮细胞中的黏附分子表达, 如P-选择素、E-选择素、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)^[10]。随后, 白细胞(包括单核细胞和T淋巴细胞)被黏附分子招募到动脉内膜。在动脉内膜中, 单核细胞进一步分化成巨噬细胞并摄取脂蛋白, 从而形成泡沫细胞, 最终导致脂肪条纹和斑块的形成, 引起血管狭窄, 甚至导致IS^[11]。蛋白糖基化参与脂蛋白代谢的过程, 其变化对AS的形成具有重要影响^[12]。因此, 蛋白糖基化可能通过调控炎症方面的白细胞募集和脂质代谢相关的脂质积聚来影响AS的进展^[9]。

1.1 蛋白糖基化通过参与白细胞募集调节AS的进展

白细胞(如单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞)从血液循环中被募集到动脉内膜是AS形成过程的重要步骤^[9]。这一募集过程遵循一系列有序的步骤, 包括捕获、滚动、黏附和迁移。最初, 自由流动的白细胞被捕获, 随后沿着血管内皮滚动, 此过程由一组选择素家族成员(如P-选择素、E-选择素和L-选择素)及其配体介导^[9]。在AS的炎症形成过程中, 内皮细胞层的白细胞黏附和迁移是其早期的关键环节^[13,14]。McDonald等^[15]发现, 白细胞黏附由高度N-糖基化的表面黏附分子介导, 如ICAM-1。内皮细胞炎症反应产生多种ICAM-1的N-糖型, 其中高甘露糖形式的ICAM-1可能是选择性调节与AS疾病严重程度密切相关的促炎单核细胞黏附的主要N-糖型^[16]。此外, 血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-钙黏蛋白)是参与内皮活化和单核细胞黏附所必需的关键糖蛋白^[16]。VE-钙黏蛋白的半乳糖基化修饰对AS的发生发展起重要作用, 其促进单核细胞黏附的功能可能与N-乙酰氨基葡萄糖转移酶-V(N-acetylglucosaminyltransferase-V, Gnt-V)相关酶表达的减少和N-糖基化过程的紊乱有关^[17]。在迁移阶段, 白细胞通过与内皮细胞表面的蛋白质如血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)、CD99和连接黏附分子-A(junctional adhesion molecule-A, JAM-A)等相互作用, 穿过内皮层进入动脉内膜。值得注意的是, 选择素配体、ICAM-1和JAM-A等均为糖蛋白, 它们功能的正常发挥依赖于适当的聚糖结构。这进一步强调了蛋白糖基化在白细胞募集中关键作用。

蛋白糖基化通过调节白细胞募集级联反应中的一系列步骤影响AS的发展, 破坏蛋白糖基化可能影响AS的形成过程^[5]。在白细胞募集的早期阶段, 选择素配体糖基化的缺陷阻碍了介导白细胞捕获和滚动的选择素之间的相互作用。糖基转移酶如Core2 1-6-N-葡萄糖胺基转移酶-I(Core2 1-6-N-glucosaminyltransferase-I, C2GlcNAcT-I)和岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase, FUT)对于选择素配体上的O-聚糖的合成是必需的。Wang等^[18]发现,

白细胞和内皮细胞中的C2GlcNAcT- I通过介导选择素配体依赖性白细胞在动脉壁上滚动而促进AS病变的发展。在载脂蛋白E缺乏的小鼠中, C2GlcNAcT- I的缺失导致斑块大小、巨噬细胞数量、坏死脂质核心和组织因子含量减少, 同时AS斑块的胶原蛋白水平升高^[18]。在随后的白细胞黏附阶段, 糖基转移酶如FUT6和FUT8也被证明是功能性选择素配体产生中的关键糖基化步骤^[19]。此外, FUT7过表达显著促进了单核细胞和内皮细胞的黏附, 而FUT7下调则明显抑制单核细胞和内皮细胞的黏附作用^[20]。与O-聚糖介导的白细胞捕获和滚动不同, N-聚糖尤其是血管内皮上的高甘露糖N-聚糖, 是AS形成期间参与白细胞黏附的常见聚糖类型^[21]。通过使用N-聚糖合成抑制剂来提高内皮细胞中高甘露糖N-聚糖的含量, 可以有效促进流动条件下单核细胞的黏附。反之, 去除或者阻断N-聚糖中的甘露糖则减弱在流动条件下单核细胞的黏附作用。此外, 高甘露糖ICAM-1和高甘露糖VCAM-1都存在于病变区域^[21], 其中高甘露糖ICAM-1 N-糖型与AS病变中的巨噬细胞负荷增加成正相关^[22]。

1.2 蛋白糖基化通过参与脂质积聚调节AS的进展

动脉壁中的脂质积聚是AS病变发展的关键病理机制。当血管内皮层完整性遭到破坏, 血浆中胆固醇浓度升高时, 增加的脂蛋白会被捕获并滞留在动脉壁内^[23]。这些脂蛋白的滞留导致脂质聚集, 并诱导动脉壁内的细胞反应, 推动病变发展, 最终导致斑块形成^[24]。动脉壁中聚集的胆固醇和脂质主要来源于致AS的修饰低密度脂蛋白(modified low density lipoprotein, mLDL), 如氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)^[24,25]。浸润动脉内膜的巨噬细胞通过不同类型的清道夫受体(scavenger receptor, SR)摄取ox-LDL, 转化为泡沫细胞并形成脂肪条纹。内皮细胞N-糖基化的改变影响血管的炎症反应和单核细胞的活性, 进而对AS产生影响^[26]。Adhikara等^[27]发现, 巨噬细胞质膜上的硫酸软骨素-糖胺聚糖(chondroitin sulfate-glycosaminoglycan, CS-GAG)通过调节ox-LDL的细胞摄取, 对泡沫细胞的再形成具有影响。此外, 硫酸软骨素N-乙酰氨基半乳糖转移酶-2(chondroitin sulfate N-acetyl

galactosaminyl transferase-2, ChGn-2)缺乏会导致糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)的减少和缩短, 进而影响巨噬细胞与ox-LDL的相互作用, 减少巨噬细胞泡沫化以及AS斑块的形成^[27]。

1.3 蛋白糖基化与脂蛋白代谢相关蛋白质

参与脂蛋白代谢的各种蛋白质(如脂蛋白和载脂蛋白等)的糖基化改变可影响其表达和功能, 从而影响AS的进展^[12]。

脂蛋白A[lipoprotein(a), LP(a)]是由低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)样颗粒和高度糖基化的载脂蛋白A(apolipoproteins A, ApoA)组成的超分子复合物, 其升高是AS的独立风险因素^[28]。LDL是血浆中胆固醇的主要载体, 每个LDL颗粒都含有一个载脂蛋白B(apolipoproteins B, ApoB)分子, 可被特定的LDL受体识别, 其在AS形成中起重要作用^[29]。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)可以抑制炎症反应和氧化应激, 同时加速胆固醇流出, 从而减少AS病变的形成^[30]。蛋白糖基化影响HDL的结构、功能和代谢, 从而参与对AS的形成^[31]。

ApoA是一种由三环结构“kringle”组成的高度糖基化的蛋白质。ApoA上的聚糖对于LP(a)的组装、分泌、清除、抗血管生成功能、免疫复合物形成和泡沫细胞形成非常重要。其中, O-聚糖占总聚糖的80%、N-聚糖占20%, O-聚糖对于ApoA的稳定性至关重要, 防止蛋白水解并限制ApoA片段在AS病变和血栓形成中的积累^[32]。ApoB是LDL和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的主要结构载脂蛋白, 负责转运血浆中的胆固醇和甘油三酯, 已被确定为多种潜在致AS脂蛋白颗粒的主要载脂蛋白。由于每个致AS颗粒都含有一个ApoB分子, 因此ApoB的水平可以直接反映血浆中致AS颗粒的数量^[33]。ApoB糖基化是新生肽正确折叠、成熟蛋白质构象稳定所必需的, 在VLDL颗粒的组装和分泌中起重要作用^[12]。此外, ApoB N-糖基化的抑制加速了蛋白质的降解^[12]。

B类清道夫受体1型(scavenger receptor class B type 1, SR-B1)是B类清道夫受体家族的成员, 在脂蛋白代谢和AS中发挥重要作用^[34]。在动脉粥样硬化早期阶段, SR-B1可促进巨噬细胞胆固醇流出, 从而增加胆固醇逆向转运(reverse cholesterol

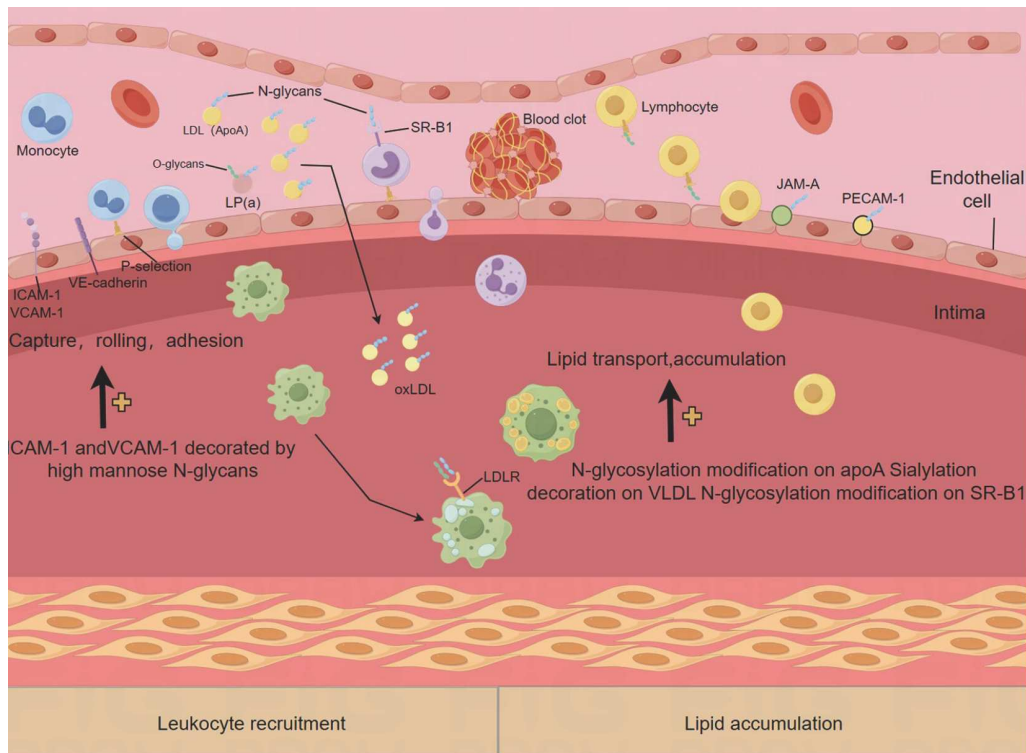
transport, RCT), 减少巨噬细胞泡沫细胞的形成。在晚期病变中, SR-B1还通过清除凋亡细胞来限制坏死核心的形成, 促进斑块的稳定性。这一过程中, SR-B1通过促进胆固醇的逆向转运和减少炎症反应, 对动脉粥样硬化的进展产生重要影响^[35]。糖基化是SR-B1在细胞表面表达所必需的, 在AS的进展中发挥重要作用^[34]。综上所述, 蛋白糖基化对AS的发生起重要作用, 其调控机制如图1所示。

2 蛋白糖基化与AS对IS发生的影响

2.1 AS对IS发生的影响

目前, 大多数IS由血栓栓塞引起, 其主要来源是AS和心房颤动导致的斑块脱落^[36]。在亚洲人群中, AS伴随原位血栓形成同样是IS发生的关键机制^[37]。因此, AS在IS的发病中扮演着至关重要的

角色。AS是一个以慢性炎症反应为特征的病理过程, 其发生和进展伴随着机体内抗炎和促炎机制的失衡^[24]。Rosário等^[11]发现, 炎症细胞和介质在AS发展的各阶段均存在, 并在这一过程中发挥着关键作用。病理过程通常起始于LDL的沉积和氧化修饰, 这些修饰激活炎症反应; 随后, 长期的慢性炎症刺激导致内皮细胞功能障碍, 表现为黏附分子和趋化因子的异常表达, 以及单核细胞、淋巴细胞和内皮细胞的迁移和沉积; 接着, 局部免疫应答的激活和持续的炎症反应加剧损伤, 促使斑块发展为进展期、纤维期和粥样期; 最终, 炎症与脂质沉积相互作用, 形成易损斑块。斑块一旦破裂或脱落, 就会引发血栓形成, 最终导致IS的发生^[11]。这种病理状态与多种IS的危险因素密切相关, 包括肥胖、高血压、糖尿病和血脂异常等^[38-40]。这些危险因素可能通过炎症途径与AS相互作用, 进而导



N-glycans: N-聚糖; Monocyte: 单核细胞; LDL(ApoA): 低密度脂蛋白; LDLR: 低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor); ApoA: 载脂蛋白A(apolipoproteins A); O-glycans: O-聚糖; LP(a): 脂蛋白A[lipoprotein(a)]; SR-B1: B类清道夫受体1型(scavenger receptor class B type 1); Blood clot: 血凝块; Lymphocyte: 淋巴细胞; JAM-A: 连接黏附分子-A(junctional adhesion molecule-A); PECAM-1: 血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1); Endothelial cell: 内皮细胞; P-selection: P-选择素; VE-cadherin: VE-钙黏蛋白; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1); VCAM-1: 血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1); Capture: 捕获; Rolling: 滚动; Adhesion: 黏附; Lipid transport: 脂质运输; Accumulation: 积聚; Intima: 内膜; oxLDL: 氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein); Leukocyte recruitment: 白细胞募集; Lipid accumulation: 脂质积聚

图1 蛋白糖基化对AS发生的调控机制

致IS的发生^[24]。

2.2 蛋白质糖基化对IS发生的影响

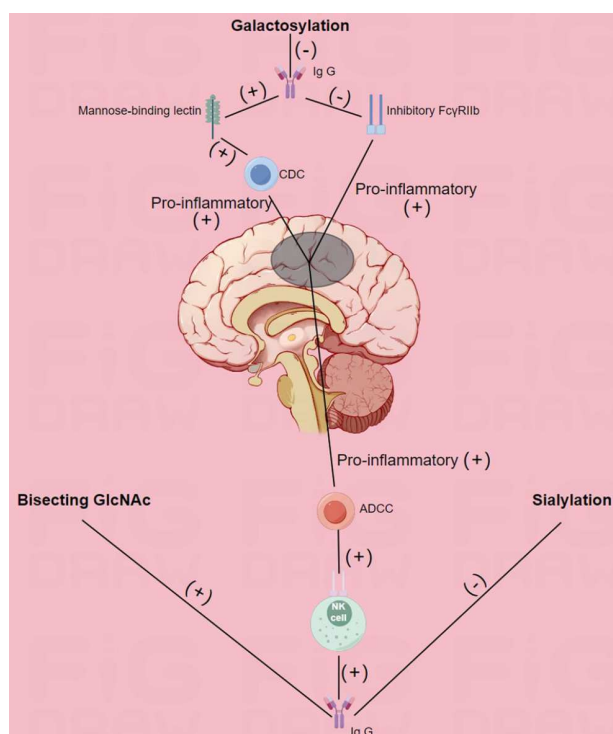
糖基组学是研究糖基分子的空间结构、修饰功能多样性及其与疾病关系的一门学科^[41]。糖基化是一种复杂的蛋白质翻译后修饰,超过半数的蛋白质具有糖基化结构,这些结构影响着蛋白质的结构和功能^[42]。在维持生物体正常生理活动方面,蛋白质糖基化修饰发挥着至关重要的作用。它将单糖或聚糖与蛋白质残基共价结合,通过聚糖在膜和分泌蛋白中的各种结构和功能发挥作用^[43]。在各种聚糖中,N-连接聚糖对于许多真核糖蛋白的折叠以及细胞-细胞间和细胞-细胞外基质附着是最普遍和最重要的^[44]。免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)是人体内最丰富的抗体,参与人体的固有免疫和适应性免疫反应,在炎症反应中发挥至关重要的作用^[45]。IgG由抗原结合片段(fragment of antigen binding, Fab)和结晶片段(fragment crystallizable, Fc)构成,Fab具有特异抗原结合活性,而Fc可以与效应分子或效应细胞结合,介导抗原-抗体结合,激活补系统和抗原提呈作用,从而在炎症反应中发挥关键作用^[46]。每个IgG分子在重链的Fc区段的天冬酰胺297处含有两个N-连接糖基化位点^[47]。Fc区中的N-聚糖通过影响Fc γ 受体的结合亲和力来调节IgG效应子的功能^[48]。IgG糖基化对生理或病理变化反应迅速,但在健康个体中保持相对稳定^[49]。IgG的Fc结构域中具有保守的N-糖基化位点,故IgG是糖基组学研究最合适的候选物之一^[50]。Fc结构域中N-糖基化的改变可影响IgG的结构和功能,可能引起免疫学变化,改变机体的抗炎与促炎平衡,从而引发疾病^[51]。

在免疫过程中,附着于IgG的N-糖基化在维持促炎系统和抗炎系统之间的平衡中扮演着关键角色^[52]。因此,IgG N-糖基化可能在IS的发生、发展中起重要作用。Lu等^[53]发现,由糖基转移酶和糖苷酶调节的IgG N-糖基化参与了炎症疾病的病理过程。具有异常修饰的IgG糖基化所表现出的促炎状态在神经疾病中发挥作用^[54]。此外,IgG N-糖基化的改变与IS的发病同样密切相关^[55]。这些发现提示,IgG N-糖基化异常与神经系统疾病之间可以通过调节炎症反应而存在密切联系。

有报道指出,IgG N-糖基化所反映的唾液酸化

和半乳糖基化降低以及平分N-乙酰氨基葡萄糖(bisecting N-acetylglucosamine, bisecting GlcNAc)增加可能通过促进IgG的促炎功能而影响AS的进展,并进一步导致IS的发生^[42,56]。半乳糖基化可促进IgG对抑制性Fc γ R II b的亲和力,从而增加其抗炎活性^[57]。IgG半乳糖基化的减少可暴露GlcNAc残基,增加IgG与甘露糖结合凝集素的结合,促使补体依赖性细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity, CDC)活性上调,并导致炎症的发生^[58]。半乳糖基化在许多疾病中起重要作用,并且已经在血管性认知障碍^[42]和帕金森氏病^[59]中发现了这种变化。一项与IS相关的横断面研究支持这一观点,该研究也发现,与对照组相比,IS患者半乳糖基化降低^[56]。此外,Collins等^[60]发现,半乳糖基化的降低与促炎性细胞因子(肿瘤坏死因子- α 和C反应蛋白)的增加密切相关。这些研究结果证明,IgG的半乳糖基化在IS炎症过程的上调中起着关键作用。IgG N-糖基化的唾液酸化也在IgG的抗炎特性中发挥作用^[61]。在IgG N-糖基化的形成过程中,末端唾液酸残基与半乳糖共价结合,导致其与自然杀伤细胞(natural killer cell)上的Fc γ R III a连接的能力降低,从而通过抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)降低炎症活性^[59,62]。唾液酸的缺乏可能会改变IgG的功能,导致其从原本的抗炎作用转变为促炎作用。IgG的平分GlcNAc通过增加与Fc γ R III a的亲和力来调节ADCC,从而导致IgG的促炎功能^[63]。这些证据表明,IgG糖基化在调节抗体介导的炎症反应中起着至关重要的作用,从而参与IS的发生。

IgG N-糖基化与IS^[56]及其危险因素相关,如肥胖^[64]、血脂异常^[65]、高血压和2型糖尿病^[66]等。异常的IgG N-糖基化可能通过破坏促炎和抗炎之间的平衡而导致IS的发生^[56]。此外,IgG糖基化在VLDL代谢和AS斑块的形成中发挥重要作用^[67]。在AS等血管病理过程中,环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)活性的升高导致前列腺素的产生,这一过程被认为是血管炎症和斑块不稳定性的推动因素,从而导致形成不稳定的AS斑块,并增加血栓事件的风险^[68]。这些研究表明,蛋白糖基化对IS的发生起重要作用,其调控机制如图2所示。



Galactosylation: 半乳糖基化; IgG: 免疫球蛋白G(immunoglobulin G); Mannose-binding lectin: 甘露糖结合凝集素; Pro-inflammatory: 促炎; CDC: 补体依赖性细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity); Inhibitory FcγRIIb: 抑制性FcγRIIb; NK cell: 自然杀伤细胞(natural killer cell); Pro-inflammatory: 促炎性; Bisecting GlcNAc: 平分N-乙酰氨基葡萄糖(bisecting N-acetylglucosamine); ADCC: 抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity); Sialylation: 唾液酸化

图2 蛋白糖基化对IS发生的调控机制

3 总结与展望

本综述旨在梳理近年来蛋白质糖基化对AS的影响, 并分析其在IS发生方面的作用。对于IS而言, AS是其发病的主要原因之一。蛋白质糖基化在调控AS的进展中扮演了重要角色, 其主要通过参与炎症过程中的白细胞募集和脂质代谢中的脂质积聚来调控AS的进展。此外, 蛋白糖基化也是IS发生的一个重要因素, 其可能主要通过促炎作用, 导致不稳定的AS斑块形成, 进而增加IS的发生风险。因此, 蛋白糖基化可能通过调节AS的进展来影响IS的发生。随着糖基组学这一新兴领域的不断深入发展, 蛋白质糖基化在AS和IS中的作用已成为一个活跃的研究领域。未来的研究将不仅限于探索疾病的病理过程, 还将致力于开发新的预防和治疗策略。蛋白糖基化有望成为一种新的IS预测和诊断标志物, 为IS的防治提供新的思路和参

考。深入探究蛋白糖基化与AS在IS发生中的作用机制, 将有助于揭示IS的病理机制和发现新的早期筛查方法。这将为IS的临床药物治疗提供理论依据, 有望为广大患者带来福音。

参考文献

- [1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke*, 2022, 17(1): 18-29
- [2] 中国脑卒中防治研究报告编写组. 《中国脑卒中防治报告2021》概要. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(11): 783-793
- [3] Miceli G, Basso MG, Rizzo G, et al. Artificial intelligence in acute ischemic stroke subtypes according to toast classification: a comprehensive narrative review. *Biomedicine*, 2023, 11(4): 1138
- [4] Jensen M, Thomalla G. Causes and secondary prevention of acute ischemic stroke in adults. *Hämostaseologie*, 2020, 40(1): 22-30
- [5] Radovani B, Vučković F, Maggioni AP, et al. IgG N-glycosylation is altered in coronary artery disease. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 375
- [6] Pradeep P, Kang H, Lee B. Glycosylation and behavioral symptoms in neurological disorders. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 154
- [7] Schjoldager KT, Narimatsu Y, Joshi HJ, et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(12): 729-749
- [8] Costa J, Hayes C, Lisacek F. Protein glycosylation and glycoinformatics for novel biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 2023, 89: 101991
- [9] Mauersberger C, Hinterdobler J, Schunkert H, et al. Where the action is—leukocyte recruitment in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 813984
- [10] Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and atherosclerosis: mechanistic aspects. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 301
- [11] Rosário M, Fonseca AC. Update on biomarkers associated with large-artery atherosclerosis stroke. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1251
- [12] Pirillo A, Svecla M, Catapano AL, et al. Impact of protein glycosylation on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1033-1045
- [13] DING H, JIANG Y, JIANG Y, et al. Ulinastatin attenuates monocyte-endothelial adhesion via inhibiting ROS transfer between the neighboring vascular endothelial cells mediated by Cx43. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4326-4336

- [14] Schumski A, Ortega-Gómez A, Wichapong K, et al. Endotoxemia accelerates atherosclerosis through electrostatic charge-mediated monocyte adhesion. *Circulation*, 2021, 143(3): 254-266
- [15] McDonald KR, Hernandez-Nichols AL, Barnes JW, et al. Hydrogen peroxide regulates endothelial surface N-glycoforms to control inflammatory monocyte rolling and adhesion. *Redox Biol*, 2020, 34: 101498
- [16] Regal-McDonald K, Xu B, Barnes JW, et al. High-mannose intercellular adhesion molecule-1 enhances CD16⁺ monocyte adhesion to the endothelium. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*, 2019, 317(5): H1028-H1038
- [17] Zhang L, Ma L, Li J, et al. VE-cadherin N-glycosylation modified by N-acetylglucosaminyltransferase V regulates VE-cadherin- β -catenin interaction and monocyte adhesion. *Exp Physiol*, 2021, 106(9): 1869-1877
- [18] Wang H, Tang R, Zhang W, et al. Core2 1-6-N-glucosaminyltransferase-i is crucial for the formation of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(2): 180-187
- [19] Landini A, Trbojević-Akmačić I, Navarro P, et al. Genetic regulation of post-translational modification of two distinct proteins. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1586
- [20] Zhang J, Ju N, Yang X, et al. The α 1,3-fucosyltransferase FUT7 regulates IL-1 β -induced monocyte-endothelial adhesion via fucosylation of endomucin. *Life Sci*, 2018, 192: 231-237
- [21] Scott DW, Chen J, Chacko BK, et al. Role of endothelial N-Glycan mannose residues in monocyte recruitment during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1671-1678
- [22] Regal-McDonald K, Somarathna M, Lee T, et al. Assessment of ICAM-1 N-glycoforms in mouse and human models of endothelial dysfunction. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230358
- [23] Xue S, Su Z, Liu D. Immunometabolism and immune response regulate macrophage function in atherosclerosis. *Ageing Res Rev*, 2023, 90: 101993
- [24] Malekmohammad K, Bezsonov EE, Rafieian-Kopaei M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: focus on molecular and cellular mechanisms. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 707529
- [25] Poznyak AV, Wu WK, Melnichenko AA, et al. Signaling pathways and key genes involved in regulation of foam cell formation in atherosclerosis. *Cells*, 2020, 9(3): 584
- [26] Regal-McDonald K, Patel RP. Selective recruitment of monocyte subsets by endothelial N-glycans. *Am J Pathol*, 2020, 190(5): 947-957
- [27] Adhikara IM, Yagi K, Mayasari DS, et al. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-2 impacts foam cell formation and atherosclerosis by altering macrophage glycosaminoglycan chain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(3): 1076-1091
- [28] Afanasieva OI, Ezhov MV, Tmoyan NA, et al. Low molecular weight apolipoprotein(a) phenotype rather than lipoprotein(a) is associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 843602
- [29] Vekic J, Zeljkovic A, Cicero AFG, et al. Atherosclerosis development and progression: the role of atherogenic small, dense LDL. *Medicina*, 2022, 58(2): 299
- [30] Gianazza E, Zoanni B, Mallia A, et al. Proteomic studies on apoB-containing lipoprotein in cardiovascular research: a comprehensive review. *Mass Spectrometry Rev*, 2021, 42(4): 1397-1423
- [31] Romo EZ, Zivkovic AM. Glycosylation of HDL-associated proteins and its implications in cardiovascular disease diagnosis, metabolism and function. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 928566
- [32] Subramanian SP, Gundry RL. The known unknowns of apolipoprotein glycosylation in health and disease. *iScience*, 2022, 25(9): 105031
- [33] Su X, Cai X, Pan Y, et al. Discordance of apolipoprotein B with low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol and coronary atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(18): 2349-2358
- [34] Powers HR, Jenjak SE, Volkman BF, et al. Development and validation of a purification system for functional full-length human SR-B1 and CD36. *J Biol Chem*, 2023, 298(10): 105187
- [35] Huby T, Le Goff W. Macrophage SR-B1 in atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 2022, 33(3): 167-174
- [36] Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Na Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 70
- [37] Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*, 2020, 396(10244): 129-142
- [38] Pan X, Jia Z, Zhen R, et al. Mechanisms of small intestine involvement in obesity-induced atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1941-1952
- [39] Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, et al. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 959285
- [40] Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: role of inflammation and ROS-redox-sensitive factors. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1602
- [41] West CM, Malzl D, Hykollari A, et al. Glycomics, glycoproteomics, and glycogenomics: an inter-taxa evolu-

- tionary perspective. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20: 100024
- [42] Wang M, Chen X, Tang Z, et al. Association between immunoglobulin G N-glycosylation and vascular cognitive impairment in a sample with atherosclerosis: a case-control study. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 823468
- [43] Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. Essentials of Glycobiology, 4th edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor (NY), 2022. doi: 10.1101/9781621824213
- [44] Liu D, Li Q, Zhang X, et al. Systematic review: immunoglobulin G N-glycans as next-generation diagnostic biomarkers for common chronic diseases. *OMICS Integr Biol*, 2019, 23(12): 607-614
- [45] Cottignies-Calamarte A, Tudor D, Bomsel M. Antibody Fc-chimerism and effector functions: when IgG takes advantage of IgA. *Front Immunol*, 2023, 14: 1037033
- [46] Cummings RD, Pierce JM. The challenge and promise of glycomics. *Chem Biol*, 2014, 21(1): 1-15
- [47] Huffman JE, Pučić-Baković M, Klarić L, et al. Comparative performance of four methods for high-throughput glycosylation analysis of immunoglobulin G in genetic and epidemiological research. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(6): 1598-1610
- [48] Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, et al. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 346-366
- [49] Gornik O, Wagner J, Pucic M, et al. Stability of N-glycan profiles in human plasma. *Glycobiology*, 2009, 19(12): 1547-1553
- [50] Krištić J, Zaytseva OO, Ram R, et al. Profiling and genetic control of the murine immunoglobulin G glycome. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(5): 516-524
- [51] Meng X, Wang B, Xu X, et al. Glycomic biomarkers are instrumental for suboptimal health status management in the context of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J*, 2022, 13(2): 195-207
- [52] Radovani B, Gudelj I. N-glycosylation and inflammation; the not-so-sweet relation. *Front Immunol*, 2022, 13: 893365
- [53] Lu X, Wang L, Wang M, et al. Association between immunoglobulin G N-glycosylation and lupus nephritis in female patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Front Immunol*, 2023, 14: 1257906
- [54] Kronimus Y, Dodel R, Galuska SP, et al. IgG Fc N-glycosylation: alterations in neurologic diseases and potential therapeutic target? *J Autoimmunity*, 2019, 96: 14-23
- [55] Wang BY, Song MS, Zhang J, et al. A nested case-control study to explore the association between immunoglobulin G N-glycans and ischemic stroke. *Biomed Environ Sci*, 2023, 36(5): 389-396
- [56] Liu D, Zhao Z, Wang A, et al. Ischemic stroke is associated with the pro-inflammatory potential of N-glycosylated immunoglobulin G. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 123
- [57] Karsten CM, Pandey MK, Figge J, et al. Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of FcγRIIB and dectin-1. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1401-1406
- [58] Wang J, Huang C, Zhou J, et al. Causal link between immunoglobulin G glycosylation and cancer: a potential glycomarker for early tumor detection. *Cell Immunol*, 2021, 361: 104282
- [59] Russell AC, Šimurina M, Garcia MT, et al. The N-glycosylation of immunoglobulin G as a novel biomarker of Parkinson's disease. *Glycobiology*, 2017, 27(5): 501-510
- [60] Collins ES, Galligan MC, Saldova R, et al. Glycosylation status of serum in inflammatory arthritis in response to anti-TNF treatment. *Rheumatology*, 2013, 52(9): 1572-1582
- [61] Zhang X, Yuan H, Lyu J, et al. Association of dementia with immunoglobulin G N-glycans in a Chinese Han population. *NPG Aging Mech Dis*, 2021, 7(1): 3
- [62] Ackerman ME, Crispin M, Yu X, et al. Natural variation in Fc glycosylation of HIV-specific antibodies impacts antiviral activity. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 2183-2192
- [63] Irvine EB, Alter G. Understanding the role of antibody glycosylation through the lens of severe viral and bacterial diseases. *Glycobiology*, 2020, 30(4): 241-253
- [64] Greto VL, Cvetko A, Štambuk T, et al. Extensive weight loss reduces glycan age by altering IgG N-glycosylation. *Int J Obes*, 2021, 45(7): 1521-1531
- [65] Liu D, Chu X, Wang H, et al. The changes of immunoglobulin G N-glycosylation in blood lipids and dyslipidaemia. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 235
- [66] Wang H, Li Y, Cao W, et al. Leveraging IgG N-glycosylation to infer the causality between T2D and hypertension. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 80
- [67] Menni C, Gudelj I, Macdonald-Dunlop E, et al. Glycosylation profile of immunoglobulin G is cross-sectionally associated with cardiovascular disease risk score and subclinical atherosclerosis in two independent cohorts. *Circ Res*, 2018, 122(11): 1555-1564
- [68] Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107624