D-氨基葡萄糖抗肿瘤作用机制的研究进展

苏 喆, 黄哲甦

天津市药品检验研究院, 天津 300070

摘 要: *D*-氨基葡萄糖是人体内天然存在的氨基己糖, 也存在于甲壳类动物的外骨骼中。*D*-氨基葡萄糖是糖蛋白和蛋白聚糖的重要组成部分, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗纤维化和免疫调节等药理作用, 临床上常用于缓解骨关节炎症状。目前已有大量文献报道有关 *D*-氨基葡萄糖抗肿瘤作用的研究成果, 其抗肿瘤的作用机制主要包括抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡和细胞周期阻滞、缓解炎症反应、诱导癌细胞自噬死亡、逆转肿瘤耐药性、抑制肿瘤血管生成、抑制基质金属蛋白酶的表达、调控转录因子以及免疫调节作用等。通过查阅国内外相关文献报道, 综述了 *D*-氨基葡萄糖抗肿瘤作用机制的研究进展, 以期能为 *D*-氨基葡萄糖的深入研究提供参考。

关键词: *D*-氨基葡萄糖; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2020)06 - 1268 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.044

Research progress on antitumor mechanisms of *D*-glucosamine

SU Zhe, HUANG Zhe-su

Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China

Abstract: *D*-glucosamine is a hexosamine that is produced naturally in human body, which is also found in the exoskeleton of crustaceans. It is an important component of glycoproteins and proteoglycans. *D*-glucosamine has many pharmacological properties, including anti-inflammatory, antitumor, antioxidant, anti-fibrosis and immune regulation. It is often used to relieve osteoarthritis in clinical. At present, numerous literatures have reported the research results of the antitumor activity of *D*-glucosamine, and the molecular mechanisms of which mainly include the suppression of tumor cell proliferation, promotion of apoptosis and arrest of the cell cycle, the suppression of inflammation, induction of autophagic cell death, reversal of drug-resistance, anti-angiogenic activity, inhibitory effect on matrix metalloproteinases expression, regulation of transcription factors, and immunomodulatory effects. This review summarizes antitumor molecular mechanisms of *D*-glucosamine in details, in order to provide the scientific basis for the further studies of *D*-glucosamine.

Key words: *D*-glucosamine; antitumor; mechanism of action

D-氨基葡萄糖是由葡萄糖的一个羟基被氨基取代而形成的氨基糖类物质。内源性 *D*-氨基葡萄糖通过己糖胺生物合成途径 (HBP) 在体内合成。*D*-氨基葡萄糖自然存在于大多数人体组织中, 含量最高的是健康软骨^[1]。*D*-氨基葡萄糖是人体内糖蛋白、蛋白聚糖、糖胺聚糖及所有氨基糖合成的主要前体物质, 其中糖胺聚糖是肌腱、韧带和软骨细胞外基

质等结缔组织的组成部分^[2]。常见的 *D*-氨基葡萄糖类药物主要有 3 种: *D*-氨基葡萄糖盐酸盐、*D*-氨基葡萄糖硫酸盐和 *N*-乙酰-*D*-氨基葡萄糖。这些 *D*-氨基葡萄糖类化合物通常是通过化学水解或酶解从甲壳素中获得的。近年来, 由丝状真菌或重组细菌 (如大肠杆菌工程菌) 发酵生产 *D*-氨基葡萄糖的研究日渐增多, 也被用作传统工艺的替代方法^[3]。

收稿日期: 2020-04-13

基金项目: 重大新药创制国家科技重大专项 (2019ZX09721001-006-001); 国家自然科学基金面上项目 (31970667); 国家药典委员会药品标准制修订研究课题 (2019H03); 天津市“131”创新型人才培养工程项目

作者简介: 苏 喆, 女, 博士, 研究方向为生化药物与生物制品的分析及质量控制。E-mail: marilyn66@163.com

D-氨基葡萄糖通常口服给药,注射和局部给药应用较少。常规口服剂量是 1 500 mg/d,90%口服剂量可以被人体吸收,但是口服给药的生物利用度较低,仅为静脉注射给药的 26%。因此,更稳定、更强肠道吸收性的 *D*-氨基葡萄糖新剂型和肽前药的开发近年来成为研究趋势^[4]。

D-氨基葡萄糖类药物通常用于治疗风湿性关节炎和骨关节炎。*D*-氨基葡萄糖可以调节多种信号通路,在癌症、心血管疾病、神经退行性疾病、皮肤病和细菌感染等各种疾病中均发挥一定药理作用。本文综述了 *D*-氨基葡萄糖在抗肿瘤方面的最新研究进展,并讨论其抗肿瘤的作用机制,包括抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡和细胞周期阻滞、缓解炎症反应、诱导癌细胞自噬死亡、逆转肿瘤耐药性、抑制肿瘤血管生成、抑制基质金属蛋白酶的表达、调控转录因子以及免疫调节作用。

1 抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡和细胞周期阻滞

D-氨基葡萄糖被证实通过诱导癌细胞凋亡和细胞周期阻滞,来抑制一系列肿瘤细胞的增殖。Wang 等^[5]研究发现 *D*-氨基葡萄糖通过促进肾癌细胞在 G₀/G₁ 期的周期阻滞来抑制其增殖,对肾癌细胞 786-O 和 Caki-1 的增殖有明显的抑制作用,且呈剂量相关性。786-O 和 Caki-1 细胞经 *D*-氨基葡萄糖处理 (1、5、10 mmol/L) 后,细胞周期抑制因子 p21 和 p53 表达上调,而细胞周期蛋白 Cyclin D1、CDK4 和 CDK6 等参与 G₁/S 期转变的调节因子表达则显著下调。另有研究表明 *D*-氨基葡萄糖衍生物 (0.5 mmol/L) 通过抑制 Cyclin D1 的产生,使人前列腺癌 PC3 细胞停滞在 G₁ 期,并诱导细胞凋亡;其可能的作用机制是 *D*-氨基葡萄糖衍生物刺激 PC3 细胞表达 Maspin 基因,而 Maspin 作为 II 类抑癌基因,具有抑制细胞周期进展和诱导肿瘤细胞凋亡的能力^[6]。此外,*D*-氨基葡萄糖硫酸盐 (5 mmol/L) 被证实可以在体外抑制人慢性粒细胞白血病 K562 细胞的增殖并诱导其凋亡,其诱导凋亡机制是依赖于组织蛋白酶 D 的转运,同时伴随着线粒体向胞质释放细胞色素 C,从而引起细胞凋亡^[7]。

2 缓解炎症反应

慢性持续性炎症微环境是肿瘤发生发展的促进因素,很多促炎细胞因子参与了这一癌变过程。一些体外和体内研究表明 *D*-氨基葡萄糖通过抑制这些促炎因子的 mRNA 转录和/或蛋白表达来减少促炎因子的产生,从而发挥抗炎抑癌的功效^[8]。肿瘤

坏死因子 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 是主要的炎性细胞因子,在炎症反应中发挥了重要的作用,以膳食总量的 0.10% (w/w) 补充 *D*-氨基葡萄糖硫酸盐可以抑制 TNF- α 、IL-1 β 在结肠黏膜的表达,缓解结肠类炎症的症状^[9]。

另一项研究表明 *D*-氨基葡萄糖通过 *O*-GlcNAc 糖基化修饰的分子机制来抑制滑膜成纤维细胞系 MH7A 中促炎细胞因子 IL6、IL8、IL24 和 TNF- α 基因的表达,在骨关节炎中发挥抗炎作用^[10]。而 *D*-氨基葡萄糖抑制促炎细胞因子的产生,主要是通过抑制 NF- κ B 信号通路来实现的^[9]。NF- κ B 是一个在炎症、癌症发生发展等多个生命过程中发挥关键作用的转录因子。NF- κ B 通路在结直肠癌、乳腺癌和胃癌等癌症中参与肿瘤发生发展的不同方面^[11-12]。因此,抑制 NF- κ B 信号通路可以实现潜在的抗肿瘤效应。在乳腺癌细胞 MCF-7 中,*D*-氨基葡萄糖被证实有效抑制促炎介质 COX-2 和 IL-8 的启动子活性、mRNA 和蛋白表达水平,同时抑制前列腺素 E2 的产生,通过靶向 NF- κ B 信号通路来发挥抗炎作用和抗癌活性^[13]。

此外,*D*-氨基葡萄糖通过抑制炎症细胞中过氧化物酶和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的活性来发挥抗炎作用^[14-15]。据报道,使用 *D*-氨基葡萄糖处理 (5 μ g/mL) 后,在软骨细胞和软骨外植体中,iNOS mRNA 的转录水平下降,证明 *D*-氨基葡萄糖在 24 h 内能够有效降低 IL-1 诱导的一氧化氮合成,从而发挥其抗炎特性^[16]。

3 诱导癌细胞自噬死亡

自噬是细胞吞噬自身胞浆内物质并运送至溶酶体进行降解的过程,细胞以此满足自身的代谢需要和某些细胞器 (如线粒体、内质网) 的更新。自噬在癌细胞的死亡过程中发挥着至关重要的作用^[17]。*D*-氨基葡萄糖通过刺激人胶质瘤细胞 U87MG 发生内质网应激,从而诱导 U87MG 细胞自噬性死亡。内质网应激是细胞重要的防御机制,*D*-氨基葡萄糖可引起内质网应激,并在内质网上激活未折叠蛋白响应,随后未折叠蛋白从内质网转运至细胞质,并通过内质网相关蛋白质降解途径 (ERAD) 进行水解。另一方面,随着未折叠蛋白和错误折叠蛋白的增加,它们聚集在内质网中,并激活 caspase-12 凋亡通路,诱导细胞凋亡^[18]。*D*-氨基葡萄糖诱导的内质网应激主要表现为内质网应激反应标志物 BiP、IRE1 α 和 phospho-eIF2 α 的高表达,且呈剂量相关

性^[19]。因此, *D*-氨基葡萄糖可以作为自噬诱导剂, 并进一步开发成为潜在的癌症化疗药物。

4 逆转肿瘤耐药性

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 可以选择性地诱导癌细胞凋亡, 是一种有开发前景的靶向抗癌药物。然而, 研究表明包括一些非小细胞肺癌在内的许多类型的癌细胞对 TRAIL 的凋亡效应具有耐药性, 限制了其临床应用^[20-22]。据报道, 死亡受体 4 (DR4) 和死亡受体 5 (DR5) 的低表达是导致肿瘤细胞对 TRAIL 耐药的原因之一。Liang 等^[23]研究表明 *N*-乙酰-*D*-氨基葡萄糖通过上调 DR5 的表达, 改善了非小细胞肺癌细胞 A549 对 TRAIL 的耐药性, 同时 *N*-乙酰-*D*-氨基葡萄糖促进了 DR5 的 *O*-糖基化, 提高了 TRAIL 诱导非小细胞肺癌细胞株的凋亡效应。

除了死亡受体低表达, 凋亡抑制蛋白 cFLIP、Bcl-2 和 XIAP 等的过表达也是癌细胞对 TRAIL 产生耐药性的因素^[24]。Sun 等^[25]研究发现 *D*-氨基葡萄糖通过内源性和外源性凋亡途径使人前列腺癌细胞 DU145 和人宫颈癌细胞 HeLa 对 TRAIL 诱导的凋亡敏感性增强。同时 TRAIL 联合 *D*-氨基葡萄糖使用可以明显抑制 cFLIP、Bcl-2 和 XIAP 的表达, 逆转癌细胞的耐药性。此外, 除了激活癌细胞凋亡途径, *D*-氨基葡萄糖还可以缓解 TRAIL 介导的炎症反应, *D*-氨基葡萄糖抑制了 TRAIL 诱导的 NF- κ B 通路和促炎因子 IL-6、IL-8 的表达。因此, TRAIL 与 *D*-氨基葡萄糖联合使用可以克服 TRAIL 耐药性, 同时抑制 TRAIL 诱导的炎症反应, 通过上述双重效应来治疗不同类型的癌症。

肿瘤细胞中转谷氨酰胺酶 2 (TGase 2) 的异常升高也是导致其产生耐药性的原因之一, 寻找一种安全有效的 TGase 2 抑制剂一直是恶性肿瘤治疗的研究方向。Kim 等^[26]研究发现 *D*-氨基葡萄糖在体外具有抑制 TGase 2 的作用, 对人乳腺癌阿霉素耐药株 MCF-7/DOX 和 MDA-MB-231 具有明显的化学增敏作用, 其作用机制是在耐药癌细胞中抑制 TGase 2 介导的 NF- κ B 活性。

多药耐药 (MDR) 是限制癌症化疗疗效的主要原因之一, MDR1 基因编码的 P-糖蛋白 (P-gp) 表达上调使得进入癌细胞内的化疗药物浓度降低, 是导致癌细胞产生多药耐药重要因素^[27]。*D*-氨基葡萄糖可以逆转 P-gp 介导的人胃癌柔红霉素耐药细胞株的多药耐药。*D*-氨基葡萄糖 (0.5、1 mmol/L) 增强

了人胃癌细胞耐药变异株 EPG85-257RDB 对柔红霉素的敏感性; 同时研究发现 *D*-氨基葡萄糖能够抑制人胃癌细胞 EPG85-257 和 EPG85-257RDB 的增殖, 且呈剂量相关性。*D*-氨基葡萄糖逆转人胃癌耐药细胞 MDR 的作用机制即是抑制 P-gp 的活性^[28]。

此外, 多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 在多种肿瘤细胞系中高表达, 如肺癌、胃癌和结直肠癌细胞。MRP2 过表达使得癌细胞对顺铂、阿霉素、表柔比星、依托泊苷等抗癌药物具有耐药性^[29-30]。Valinezhad 等^[31]研究表明 *D*-氨基葡萄糖 (2、3 mmol/L) 可以抑制人顺铂耐药卵巢癌细胞 A2780/RCIS 中 MRP2 基因的表达, 逆转 A2780/RCIS 细胞的耐药性, 从而增强其对顺铂的敏感性, 提高化疗疗效。

5 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤细胞生长和转化的关键步骤。因此, 抑制肿瘤血管生成可以控制肿瘤细胞的生长和转移。血管内皮生长因子 (VEGF) 是血管生成最重要的细胞因子之一, 它在 VEGF-VEGFR、Ang-Tie2 和 Delta-like ligand4 等不同的血管生成信号通路中均发挥重要作用^[32-33]。因此, 抑制 VEGF 信号通路是一种切实可行的抗癌手段。Xu 等^[34]报道 *N*-乙酰-*D*-氨基葡萄糖通过抑制 VEGF mRNA 表达来阻断 VEGF-VEGFR 信号通路, 抑制肿瘤血管生成, 发挥其抗癌功效。

缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 是一种肿瘤血管生成转录因子, *D*-氨基葡萄糖盐酸盐 (10 mmol/L) 通过下调鳞状细胞癌细胞 YD-8 中 HIF-1 α 的表达, 来抑制肿瘤血管新生, 抑制 YD-8 细胞生长, 提示 *D*-氨基葡萄糖盐酸盐对口腔鳞状细胞癌具有潜在的抗癌功效^[35]。此外, Park 等^[36]研究表明与其他抗癌药物不同, *D*-氨基葡萄糖通过抑制 HIF-1 α mRNA 的翻译来降低前列腺癌 DU145 细胞中 HIF-1 α 蛋白的积累, 而给予 *D*-氨基葡萄糖治疗既不会改变 HIF-1 α mRNA 表达量, 也不会改变 HIF-1 α 蛋白的半衰期, 这一发现为 *D*-氨基葡萄糖抗癌特性的潜在分子机制提供了新的见解。

6 抑制基质金属蛋白酶的表达

基质金属蛋白酶 (MMPs) 在许多不同类型的癌症中都呈高表达, 因此这些蛋白酶被认为是癌症治疗的靶点^[37-39]。MMP-2、MMP-9 属于 MMPs 中的明胶酶类, MMP-3 属于胶原酶类, MMPs 能够共同降解细胞外基质的所有成分, 在介导肿瘤血管新生、肿瘤细胞转移和侵袭等过程中均发挥重要作用

用^[40]。因此,抑制 MMPs 的表达能够起到抗癌功效。Rajapakse 等^[41]研究了 *D*-氨基葡萄糖硫酸盐对人纤维肉瘤 HT1080 细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的抑制作用,结果表明 *D*-氨基葡萄糖硫酸盐通过降低转录因子 NF- κ B 中 p50 和 p65 蛋白的表达,下调了 MMP-2 和 MMP-9 的表达,但不影响 MMPs 的另一转录因子激活蛋白-1 (AP-1) 的表达。而含有季铵盐基的新型 *D*-氨基葡萄糖衍生物 (40 μ g/mL) 通过同时降低转录因子 NF- κ B 和 AP-1 的表达,同样抑制了 HT1080 细胞中 MMP-2 和 MMP-9 基因的表达^[42]。此外,Pohlig 等^[43]发现 *D*-氨基葡萄糖硫酸盐 (10 μ g/mL) 对体外培养的骨肉瘤细胞 SaOS-2 中 MMP-3 和 MMP-9 的 mRNA 和蛋白表达水平均有明显的抑制作用。以上研究结果对 *D*-氨基葡萄糖及其衍生物在纤维肉瘤、骨肉瘤等细胞中潜在的抗肿瘤作用提供了依据。

7 调控转录因子

D-氨基葡萄糖能够调节多种重要转录因子的活性,影响多种信号转导途径,发挥抗肿瘤效应。目前,人们越来越关注 *D*-氨基葡萄糖调节关键转录因子糖基化修饰的能力。*D*-氨基葡萄糖被整合到细胞中,通过 *O*-GlcNAc 转移酶发挥作用对靶蛋白进行 *O*-GlcNAc 糖基化修饰^[10]。Yu 等^[44]证实 *D*-氨基葡萄糖 (5 mmol/L) 抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖,通过 *O*-GlcNAc 诱导糖基化修饰,调控 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路,并抑制下游转录因子 FoxO1 和 FoxO3 的表达,具有抗肺癌活性。

此外,越来越多的研究结果表明 *D*-氨基葡萄糖通过抑制 STAT3 信号通路发挥抗肿瘤作用。STAT3 是一种转录因子,属于信号转导和转录激活子 STAT 家族,是癌细胞增殖、存活、血管生成和免疫应答等多种肿瘤发生发展过程所必需的^[45-46]。在前列腺癌、肺癌和乳腺癌等癌症中,STAT3 通过 Tyr705 残基的磷酸化被激活,然后转移到细胞核中,负责调控细胞周期和凋亡基因的表达。因此,抑制 STAT3 转录因子是一种新型癌症治疗方案^[47]。Chesnokov 等^[48]报道,*D*-氨基葡萄糖通过抑制 STAT3 的磷酸化及其转录活性,抑制前列腺癌细胞 DU145、宫颈癌细胞 HeLa 和白血病细胞 K562 的增殖。在 DU145 细胞中,*D*-氨基葡萄糖 (2 mmol/L) 失活 STAT3 转录因子,使得抑癌基因 p21 表达量明显上调,同时 G₁/S 期细胞周期发生阻滞。此外,癌症干细胞 (CSCs) 是一类具有自我更新和多能性的癌细胞, CSCs 具

有能够抵抗放疗及分子靶向治疗的特性,是癌症复发、转移的“种子”^[49]。Hosea 等^[50]发现 *D*-氨基葡萄糖 (0.25、1、4 mmol/L) 通过抑制 STAT3 转录因子的磷酸化及其转录活性,可以影响人乳腺癌干细胞的“干细胞特性”,降低其生存能力及自我更新能力。因此,*D*-氨基葡萄糖在 STAT3 激活的肿瘤中具有潜在的应用价值。

8 调节免疫功能

肿瘤的发生发展与个体的免疫功能相关,大多数癌症患者存在免疫力低下的特点,通过各种方式改善机体免疫力可达到控制肿瘤细胞生长的目的^[51]。在机体的肿瘤免疫中起主要作用的包括自然杀伤 (NK) 细胞和巨噬细胞。NK 细胞可以在机体内识别并消除某些肿瘤细胞,同时在机体防御和肿瘤监视中发挥重要作用;巨噬细胞可以清除某些早期恶性肿瘤细胞,同样在抗肿瘤方面发挥重要作用^[52-53]。研究表明 *D*-氨基葡萄糖可激活 NK 细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞等,并可诱导多种细胞因子的分泌。*N*-乙酰-*D*-氨基葡萄糖通过 CD3-CD56⁺ 亚群的表达促进 NK 细胞分化,同时通过 CD4⁺ 亚群的表达促进 T 细胞分化,并诱导分泌 IL-2 和 IFN- γ , 同时激活 NK 细胞和 T 细胞,从而发挥其调节免疫及抗肿瘤活性^[34]。

9 结语

根据体内外研究进展,*D*-氨基葡萄糖可以与多个分子靶点相互作用,调节多种细胞信号通路,并对多种癌症具有巨大的治疗潜力,如乳腺癌、肾癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌等。*D*-氨基葡萄糖的抗肿瘤作用主要通过抑制癌细胞增殖并诱导凋亡、诱导癌细胞自噬死亡、逆转肿瘤耐药性、抗肿瘤血管生成及抑制基质金属蛋白酶的表达等实现的。总而言之,*D*-氨基葡萄糖作为一种有效且无毒的潜在抗癌药物,具有较广泛的应用价值,同时需要更多的研究来深入了解其发挥抗癌作用的机制。

参考文献

- [1] Vasiliadis H S, Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis [J]. *World J Orthop*, 2017, 8(1): 1-11.
- [2] Matheson A J, Perry C M. Glucosamine: a review of its use in the management of osteoarthritis [J]. *Drugs Aging*, 2003, 20(14): 1041-1060.
- [3] Liu L, Liu Y, Shin H D. Microbial production of

- glucosamine and *N*-acetylglucosamine: advances and perspectives [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 97(14): 6149-6158.
- [4] Gilzad Kohan H, Kaur K, Jamali F. Synthesis and characterization of a new Peptide prodrug of glucosamine with enhanced gut permeability [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126786.
- [5] Wang L S, Chen S J, Zhang J F, *et al.* Anti-proliferative potential of glucosamine in renal cancer cells via inducing cell cycle arrest at G₀/G₁ phase [J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1): 38.
- [6] Cocchiola R, Lopreiato M, Guazzo R, *et al.* The induction of Maspin expression by a glucosamine-derivative has an antiproliferative activity in prostate cancer cell lines [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 300: 63-72.
- [7] Wang Z, Liang R, Huang G S, *et al.* Glucosamine sulfate-induced apoptosis in chronic myelogenous leukemia K562 cells is associated with translocation of cathepsin D and downregulation of Bcl-xL [J]. *Apoptosis*, 2006, 11(10): 1851-1860.
- [8] Dalirfardouei R, Karimi G, Jamialahmadi K. Molecular mechanisms and biomedical applications of glucosamine as a potential multifunctional therapeutic agent [J]. *Life Sci*, 2016, 152: 21-29.
- [9] Bak Y K, Lampe J W, Sung M K. Effects of dietary supplementation of glucosamine sulfate on intestinal inflammation in a mouse model of experimental colitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 957-963.
- [10] Someya A, Ikegami T, Sakamoto K, *et al.* Glucosamine downregulates the IL-1 β -induced expression of proinflammatory cytokine genes in human synovial MH7A cells by *O*-GlcNAc modification-dependent and -independent mechanisms [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165158.
- [11] Park M H, Hong J T. Roles of NF- κ B in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches [J]. *Cells*, 2016, 5(2): E15.
- [12] Jeong K C, Ahn K O, Lee B I, *et al.* The mechanism of transglutaminase 2 inhibition with glucosamine: implications of a possible anti-inflammatory effect through transglutaminase inhibition [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(1): 143-150.
- [13] Chou W Y, Chuang K H, Sun D, *et al.* Inhibition of PKC-induced COX-2 and IL-8 expression in human breast cancer cells by glucosamine [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(9): 2240-2251.
- [14] Azuma K, Osaki T, Kurozumi S, *et al.* Anti-inflammatory effects of orally administered glucosamine oligomer in an experimental model of inflammatory bowel disease [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 115: 448-456.
- [15] Hwang J S, Kwon M Y, Kim K H, *et al.* LPS-stimulated iNOS induction is increased by glucosamine under normal glucose conditions but is inhibited by glucosamine under high glucose conditions in macrophage cells [J]. *J Biol Chem*, 2017, 329(5): 1724-1736.
- [16] Chan P S, Caron J P, Rosa G J, *et al.* Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E₂ in articular cartilage explants [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(5): 387-394.
- [17] Onorati A V, Dyczynski M, Ojha R, *et al.* Targeting autophagy in cancer [J]. *Cancer*, 2018, 124(16): 3307-3318.
- [18] Zahedipour F, Dalirfardouei R, Karimi G, *et al.* Molecular mechanisms of anticancer effects of glucosamine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1051-1058.
- [19] Hwang M S, Baek W K. Glucosamine induces autophagic cell death through the stimulation of ER stress in human glioma cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(1): 111-116.
- [20] Trivedi R, Mishra D P. Trailing TRAIL resistance: novel targets for TRAIL sensitization in cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 69.
- [21] 齐玲, 赵东海, 王玮瑶, 等. Caspase-8 和 Bcl-2 在脑肿瘤干细胞肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体耐药中的作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(2): 152-156.
- [22] 邓立力, 邓洪滨, 韩红霞, 等. PI3K/Akt 通路在 EGFR/KRAS 不同遗传背景 NSCLC 细胞对 TRAIL 敏感性中的作用 [J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(1): 70-75.
- [23] Liang Y, Xu W, Liu S, *et al.* *N*-acetyl-glucosamine sensitizes non-small cell lung cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by activating death receptor 5 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 2054-2070.

- [24] Lee T J, Lee J T, Park J W, *et al.* Acquired TRAIL resistance in human breast cancer cells are caused by the sustained cFLIP(L) and XIAP protein levels and ERK activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(4): 1024-1030.
- [25] Sun C, Chesnokov V, Itakura K. Glucosamine enhances TRAIL-induced apoptosis in DU145 and HeLa cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13 Suppl): 2495.
- [26] Kim D S, Park K S, Jeong K C, *et al.* Glucosamine is an effective chemo-sensitizer via transglutaminase 2 inhibition [J]. *Cancer Lett*, 2009, 273(2): 243-249.
- [27] Mahadevan D, Shirahatti N. Strategies for targeting the multidrug resistance-1 (MDR1)/P-gp transporter in human malignancies [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2005, 5(6): 445-455.
- [28] Valinezhad Sani F, Mosaffa F, Jamialahmadi K, *et al.* Glucosamine reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in the daunorubicin-resistant human gastric cancer cells [J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(3): 522-527.
- [29] Hoffmann U, Kroemer H K. The ABC transporters MDR1 and MRP2: multiple functions in disposition of xenobiotics and drug resistance [J]. *Drug Metab Rev*, 2004, 36(3/4): 669-701.
- [30] 张珂, 张霞, 孙彩萍, 等. 多药耐药相关蛋白 2 基因在 COC1/DDP 细胞对顺铂耐药中的作用 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2015, 28(5): 369-371.
- [31] Valinezhad Sani F, Palizban A, Mosaffa F, *et al.* Glucosamine reverses drug resistance in MRP2 overexpressing ovarian cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 868:172883.
- [32] Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, *et al.* VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(7): 347-362.
- [33] 张安华, 孙华文, 苏锦松, 等. Notch1/DLL4 信号通路与 VEGF 在胃癌浸润和转移中的作用及其相关性 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(4): 374-378.
- [34] Xu W, Jiang C, Kong X, *et al.* Chitoooligosaccharides and N-acetyl-D-glucosamine stimulate peripheral blood mononuclear cell-mediated antitumor immune responses [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(2): 385-390.
- [35] Jung C W, Jo J R, Lee S H, *et al.* Anti-cancer properties of glucosamine-hydrochloride in YD-8 human oral cancer cells: induction of the caspase-dependent apoptosis and down-regulation of HIF-1alpha [J]. *Toxicol in Vitro*, 2012, 26: 42-50.
- [36] Park J Y, Park J W, Suh S I, *et al.* D-Glucosamine down-regulates HIF-1a through inhibition of protein translation in DU145 prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382(1): 96-101.
- [37] Deryugina E I, Quigley J P. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(1): 9-34.
- [38] 孙孝媛, 于国华, 张居民. 乳腺癌组织 SPARC 和 MMP-2 表达相关性研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(9): 674-681.
- [39] 胡云峰, 雷侠, 杨卫卫, 等. 自噬相关蛋白 LC3 和 MMP-2 在胃癌组织的表达和临床意义 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2018, 39(3): 469-473.
- [40] Masson V. Roles of serine proteases and matrix metalloproteinases in tumor invasion and angiogenesis [J]. *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2006, 161(5): 320-326.
- [41] Rajapakse N, Mendis E, Kim M M, *et al.* Sulfated glucosamine inhibits MMP-2 and MMP-9 expressions in human fibrosarcoma cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(14): 4891-4896.
- [42] Mendis E, Kim M M, Rajapakse N, *et al.* The inhibitory mechanism of a novel cationic glucosamine derivative against MMP-2 and MMP-9 expressions [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(10): 2755-2759.
- [43] Pohlig F, Ulrich J, Lenze U, *et al.* Glucosamine sulfate suppresses the expression of matrix metalloproteinase-3 in osteosarcoma cells *in vitro* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 313.
- [44] Yu Z, Ju Y, Liu H. Anti-lung cancer effect of glucosamine by suppressing the phosphorylation of FOXO [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3395-3400.
- [45] Yu H, Jove R. The STATs of cancer-new molecular targets come of age [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2): 97-105.
- [46] 赵冀安, 刘文聪, 孙会凤, 等. JAK2/STAT3 信号通路在肝细胞性肝癌中表达及意义 [J]. *中国普通外科杂志*

- 志, 2016, 25(1): 83-89.
- [47] Xiong A, Yang Z, Shen Y, *et al.* Transcription factor STAT3 as a novel molecular target for cancer prevention [J]. *Cancers* (Basel), 2014, 6(2): 926-957.
- [48] Chesnokov V, Sun C, Itakura K. Glucosamine suppresses proliferation of human prostate carcinoma DU145 cells through inhibition of STAT3 signaling [J]. *Cancer Cell Int*, 2009, 9(1): 25.
- [49] Nassar D, Blanpain C. Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications [J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 47-76.
- [50] Hosea R, Hardiany N S, Ohneda O, *et al.* Glucosamine decreases the stemness of human ALDH+ breast cancer stem cells by inactivating STAT3 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4737-4744.
- [51] Chen D S, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330.
- [52] Woo S R, Corrales L, Gajewski T F. Innate immune recognition of cancer [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 445-474.
- [53] Yin J, Valin K L, Dixon M L, *et al.* The role of microglia and macrophages in CNS homeostasis, autoimmunity, and cancer [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 5150678.