

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.041

硫酸乙酰肝素、肝素酶及其与肿瘤转移的关系*

张 怡 张甘霖 孙 旭 于明薇 王笑民[△]

(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科 北京 100010)

摘要:细胞外基质和基底膜的降解是癌细胞穿透组织屏障发生转移的重要步骤。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖是细胞外基质和基底膜的组成成分,其多糖侧链可以被葡萄糖苷内切酶--肝素酶,特异性识别并切割,以破坏细胞外基质和基底膜的完整性,促进肿瘤转移。临床上肿瘤患者肝素酶高表达与肿瘤恶性程度和转移发生密切相关。深入了解硫酸乙酰肝素、肝素酶及它们与肿瘤转移相关的作用机制有助于我们寻找肿瘤治疗的新思路。本文将从硫酸乙酰肝素的合成调控、功能、肝素酶的转录和活性调节、肝素酶表达与肿瘤患者的临床特征,以及硫酸乙酰肝素、肝素酶与肿瘤转移的关系进行综述。

关键词:硫酸乙酰肝素;肝素酶;肿瘤转移

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)01-190-05

Heparan Sulfate, Heparanase and Their Relationship with Tumor Metastasis*

ZHANG Yi, ZHANG Gan-lin, SUN Xu, YU Ming-wei, WANG Xiao-min[△]

(Department of Oncology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100010, China)

ABSTRACT: Degradation of extracellular matrix and basement membrane is the significant procedure of cancer metastasis, as cancer cell penetrates tissue barrier. Heparan sulfate proteoglycan is the major component of extracellular matrix and basement membrane, and its polysaccharide side chains can be specifically cleaved by heparanase, a kind of endo- β -D-glucuronidase; subsequently, the structural integrity of extracellular matrix and basement membrane is impaired, which prompts cancer metastasis. The overexpression of heparanase in cancer patient is associated with grade malignancy of cancer and metastasis. It is helpful to understand the action mechanism of heparan sulfate and heparanase in cancer metastasis for investigating new methods of cancer treatment. This article will summarize synthesis regulation and function of heparan sulfate, transcription and activity regulation of heparanase, heparanase expression and clinical characteristics of tumor patients, the relationship among heparan sulfate, heparanase and cancer metastasis.

Key words: Heparan sulfate; Heparanase; Tumor metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-190-05

前言

受吸烟、肥胖、环境污染以及人口老龄化等因素的影响,肿瘤的发生率仍在上升。全球癌症统计数据显示,2012年新发癌症患者达1400多万,癌症死亡患者超过800万^[1],给国家造成了巨大的社会和经济负担。化疗等传统治疗方法对降低肿瘤患者的病死率,延长生存期贡献显著,但化疗药物耐药及化疗不良反应等原因成为其疗效发挥的瓶颈^[2]。靶向药物因其靶向性强、副作用小的高效低毒优点已经成为肿瘤治疗的重要手段^[3],故探索肿瘤生长转移过程中的关键分子,寻找治疗的靶点显得尤为重要。肿瘤的侵袭和转移是造成癌症患者难以治愈的主要原因。肿瘤细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)和基底

膜(Basement membrane, BM)的结构完整是阻止肿瘤转移的天然屏障。硫酸乙酰肝素蛋白多糖(Heparan sulfate proteoglycan, HSPG)是一类由核心蛋白和硫酸乙酰肝素(Heparan sulfate, HS)多糖链组成的糖复合物,存在于ECM和BM中。肝素酶(Heparanase, 或者 Heparanase1)是降解硫酸乙酰肝素的葡萄糖苷内切酶,可以特异性的作用于葡萄糖胺(GlcN)和葡萄糖醛酸(GlcA)之间的糖苷键,其参与ECM和BM的降解和重构,影响肿瘤的侵袭和转移。本文就硫酸乙酰肝素、肝素酶及其与肿瘤转移的关系进行综述。

1 硫酸乙酰肝素

硫酸乙酰肝素(Heparan sulfate, HS)由葡萄糖胺(GlcN)和

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373815);高等学校博士学科点专项科研基金项目(20131107110014);

北京市自然科学基金项目(7162084)

作者简介:张怡(1987-),女,博士研究生,研究方向:中医药抗肿瘤机制研究,电话:010-52176673, E-mail: cmdzhangyi@126.com

[△] 通讯作者:王笑民(1965-),男,主任医师,教授,研究方向:中医药抗肿瘤机制研究, E-mail: wangxiaomin_bhtcm@126.com

(收稿日期:2017-02-23 接受日期:2017-03-18)

葡萄糖醛酸 (GLcA) 或者艾杜醛酸 (IdocA) 的二糖重复单位构成, 在 HS 合成的过程中, 重复的二糖单位通过一系列酶促反应被修饰, 如 N- 磺酸化, N- 乙酰化, 这一过程影响着 HS 的功能^[4]。HS 与细胞膜上的核心蛋白结合形成 ECM 和 BM 中的 HSPG, 在生长发育、炎症反应、微生物和病毒入侵、感染及肿瘤的发生发展等不同病理过程中发挥作用, 而 HSPG 的功能则主要依靠 HS 多糖链完成^[5]。

1.1 硫酸乙酰肝素的合成调控

EXT1 和 EXT2 (Exostosin1/2) 基因编码合成 HS 的聚合酶。早期的研究提示 HS 聚合酶是两种基因共表达的复合物, 当两者均表达时复合物表现出较高的糖基转移酶活性, 敲除 EXT1 和 EXT2, 会影响 HS 糖链的合成^[6,7]。有研究显示沉默 EXT1/EXT2 基因后, 虽然细胞仍然可以合成 HS 糖链, 但是合成的 HS 糖链短, 与野生型细胞中的 HS 存在差异^[8,9], 并且 EXT1 基因敲除小鼠由于中胚层缺陷在胚胎发育到 8 天左右时会出现死亡^[10]。HS 在合成过程中还会通过一系列的酶促反应被修饰, 使其细微结构发生变化, 敲除葡萄糖酞胺脱酰基和磺酸化酶、艾杜酸磺酸化酶、葡萄糖醛酸异构酶的基因, 小鼠会出现肾缺失、骨骼发育不良, 肺不张等多种发育缺陷^[11-13]。所以这些酶共同调控 HS 合成, 保证其正常的结构和功能。

1.2 硫酸乙酰肝素的功能

HS 因为磺基化而带有大量负电荷, 从而能够与许多功能性分子结合, 参与调节生长因子和炎症因子的生物活性。现已证实 HS 作为 FGF 的辅助受体, 与 FGF-FGFR 形成三元信号转导复合物, 促进 FGF 的信号转导^[14]。此外, HS 也可以作为载体, 运送细胞营养成分或没有膜受体的生长因子进入细胞内, 为细胞生长提供营养或激活下游的信号转导通路^[15]。如果运送通道被阻断, 细胞所需的多胺类物质则不能通过细胞表面的 HS 被运送到胞内, 从而影响细胞生长^[16]。

2 肝素酶

早在 1975 年研究者就发现了肝素酶 (Heparanase, 或者 Heparanase1) 的糖苷内切酶活性^[17], 随后在许多正常组织和肿瘤组织中发现了肝素酶的表达, 如人胎盘、血小板、内皮细胞、中性粒细胞、活化的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞及黑色素瘤细胞等^[18,19]。2000 年 McKenzie 等人克隆出了与 heparanase1 有 35 % 左右同源性的 heparanase2, 其基因定位于染色体 10q23-14, 分为 Hpa2 a、b、c 三型, 各编码 480、534、592 个氨基酸残基, 但与 heparanase1 mRNA 分布不同, 其在脑、乳腺、小肠、前列腺、子宫等正常组织中有广泛分布, 而在血小板、淋巴结和其他正常组织中低表达, 且不具备糖苷内切酶的活性, 这提示二者有着不同的生物学功能^[20]。后来研究者在敲除小鼠肝素酶基因后发现哺乳动物只有一个能表达糖苷内切酶活性的肝素酶蛋白基因即 Heparanase1^[21]。

2.1 肝素酶基因和转录调节

1999 年, 不同的研究小组^[22-24] 分别从血小板、胎盘及 WI38/VA13X 细胞 (SV40 转化成纤维细胞系) 中克隆出具有葡萄糖苷内切酶活性的哺乳动物肝素酶基因 (heparanase1), 其基

因定位于 4q21.3, 含有 12 个外显子和 11 个内含子, 肝素酶 cDNA 包括一个 1758 bp 的阅读框, 编码含有 543 个氨基酸残基的多肽链, 相对分子量为 61.2 KD。在人的正常器官如心、肺、肝、肾等中不表达或低表达。不同物种的肝素酶具有高度同源性, 其中人与小鼠间有 77 % 的同源性, 与鸡的同源性为 61 %, 这提示肝素酶基因是高度保守序列^[25,26]。

在肝素酶基因的转录过程中, 启动子的甲基化已经被证实发挥了重要的调控作用。研究者发现侵袭能力较强的 MDA-MB-435 乳腺癌细胞中有较高的肝素酶表达和较低的启动子甲基化水平, 而侵袭能力较弱的 MCF-7 乳腺癌细胞其甲基化水平高于 MDA-MB-435; 当应用脱甲基的药物后, MCF-7 细胞获得了更高的肝素酶表达水平和更强的侵袭能力; 与此同时, 在人晚期乳腺癌组织中也发现了低甲基化的现象^[27]。Shteper 等人发现肿瘤细胞至少有一个非甲基化的等位基因, 而在无肝素酶活性的细胞系中 (C6 鼠胶质瘤和 JAR 人绒毛膜癌) 则发现了充分甲基化的等位基因^[28]。Ogishima 等人则发现膀胱癌和前列腺癌细胞中肝素酶的表达水平与 EGR1 (Early growth response1) 基因具有相关性, EGR1 不仅可以诱导肝素酶基因的转录, 还和肿瘤血管生成密切相关^[29]。p53 基因是人抑癌基因, 野生型 p53 基因通过与肝素酶的启动子结合而抑制其转录, 所以肿瘤细胞 p53 基因失活会导致肝素酶表达升高^[30]。

2.2 肝素酶活性调节

体内合成的肝素酶前体 (65 KD) 活性较低, 经蛋白水解酶在 N- 端剪切后, 形成由 8 KD 和 50 KD 组成的高活性二聚体, 有研究发现虽然肝素酶的作用底物在细胞表面, 但是肝素酶前体和加工过的肝素酶都位于胞内小泡中; 用氯喹和洛霉素 A1 提高酸性小泡中的 PH 值可以抑制肝素酶活性; 在 PH 4-5 的环境中, 溶酶体 / 内涵体内肝素酶的制备效率最高^[31,32], 在此过程中组织蛋白酶发挥着重要的调控作用^[33]。

2.3 肝素酶与肿瘤患者临床特征

众多针对临床肿瘤组织的研究发现, 肝素酶表达水平与患者的生存期、肿瘤转移和微血管密度 (Microvessel density, MVD) 等参数密切相关 (表 1); 且肝素酶的分布位置对肿瘤预后有一定的影响。刘真真等对患者乳腺癌组织进行检测, 发现乳腺癌组织中肝素酶的阳性率为 65 %, 肝素酶的表达与乳腺肿瘤大小、组织学分级、临床分期、MVD、腋淋巴结转移率及 5 年生存率有相关性^[34]。Davidson 等人的研究显示卵巢癌患者中肝素酶阳性率为 53 %, 且肝素酶是总生存的独立预后因子, 肝素酶表达越高, 生存率越低^[35]。在肺癌组织中, Cohen 等人发现有 75 % 的患者肝素酶高表达, 且其淋巴结转移、远处转移等事件的发生很大程度上取决于肝素酶的分布位置, 其中位于胞质导致不良预后, 而位于胞核则提示着预后良好^[36]。在头颈部鳞癌的免疫组化染色中, Doweck 也发现肝素酶核染色阳性的患者存活率为 63 %, 而在肝素酶胞浆染色阳性的患者中存活率只有 19 %^[37]。另一项研究则显示肺癌的不同病理类型间肝素酶分布存在差异, 其中肺腺癌表现为肝素酶在胞核和胞浆内强染色且分布广泛, 而肺鳞癌和小细胞肺癌表达的肝素酶分布范围不及肺腺癌^[38]。对于肠癌^[39]、膀胱癌^[40]、胰腺癌^[41]、黑色素瘤^[42]和

软组织肉瘤^[43]等组织标本的检测也提示了肝素酶在临床作为 预后判断和治疗靶标的可能性(表 1)。

表 1 肝素酶表达与肿瘤患者临床特征
Table 1 HPSE expression and clinical characteristics of tumor patients

Author (Ref)	Tumor	HPSE Positive(%)	HPSE expression in association with (clinical parameters)
Liu ZZ et al ^[34]	Breast	65 (78/120)	MVD/metastasis/survival/ clinical stage/histological grade
Davidson et al ^[35]	Ovarian	53(106/200)	Survival
Cohen E et al ^[36]	Lung	75(85/114)	Survival /metastasis
Doweck I et al ^[37]	Head neck	86(64/74)	Clinical stage/survival
Wu BW et al ^[39]	Colon	80.7(63/78)	MVD/survival
Zhao W et al ^[40]	Bladder	76.4(42/55)	Histological grade / metastasis
Liu HM et al ^[41]	Pancreatic	59.6(28/47)	MVD/metastasis/survival
WANG X et al ^[42]	Melanoma	81(66/81)	Survival
Kazarin O ^[43]	Soft tissue sarcomas	50.5 % (51/101)	-

3 硫酸乙酰肝素、肝素酶和肿瘤转移

研究发现肝素酶在人肿瘤细胞中优势表达,且在侵袭能力强的肿瘤细胞中高表达,如胶质瘤细胞^[44],结肠癌细胞^[39],骨髓瘤细胞^[45],以及 MCF-7^[46],MDA-MB-231^[47],MDA-MB-435^[48]等乳腺癌细胞。将肝素酶 cDNA 转入 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞后,细胞的肝素酶活性较前增加;转入肝素酶基因的肿瘤细胞分别接种于裸鼠后,肿瘤体积也较对照组显著增加^[46,47]。相反,当沉默癌细胞肝素酶基因或者通过药物降低其表达后,细胞的侵袭和转移能力下降^[49,50]。高表达的肝素酶可过度降解 HS 糖链,破坏 ECM 和 BM 的完整性,为肿瘤细胞穿越屏障,实现浸润、扩散及转移打开通道,也为血管内皮细胞迁移,血管生成提供了条件^[22]。与此同时,肝素酶切割 HS 糖链使得细胞外基质中生长因子(FGF、VEGF、PDGF 等)大量释放,诱导细胞增殖和迁移;并且肝素酶过度切割改变 HS 的微细结构,促进 HS 与生长因子结合,二者进一步激活细胞表面酪氨酸激酶受体而影响肿瘤的生长和转移^[51,52]。此外,研究还发现肝素酶亦能发挥非酶活性作用,其高表达后直接通过激活 PI3K/Akt 和 Src/p38 信号通路来促进细胞的增殖和迁移^[48,53]。基于肝素酶和 HS 在肿瘤转移中的重要作用,研究人员致力于开发以其为靶点的抗肿瘤药物,如 PG545^[54]、M402^[55]和 PI-88^[56]等。其中 PI-88(磷酸甘露戊糖)通过了 II 期临床评价,进入了 III 期临床,但是因为它的副作用,目前其应用仍存在争议。

4 结语

肝素酶是特异性降解 HS 的葡萄糖苷内切酶,参与 ECM 和 BM 的降解和重构,二者均有着复杂的合成或转录调控过程,在人体的病理生理过程中发挥着重要作用。肝素酶降解 HS 直接或间接地诱导肿瘤细胞增殖和转移,肿瘤组织中肝素酶高表达与肿瘤患者生存期短、淋巴结及远处转移等不良结局密切

相关。由于在肿瘤生长和转移中的重要作用,肝素酶已经成为抗肿瘤治疗的重要靶点,因此开发以肝素酶为靶点的抗肿瘤药物是未来肿瘤治疗的重要方向。HS 是肝素酶的天然底物,研究证实 HS 类似物 -- 多糖类化合物,如 PG545、M402、PI-88,可以抑制肝素酶的表达和活性,减少肿瘤转移的发生,所以多糖类化合物有望成为有效的肝素酶抑制剂,需要我们进一步开展研究。

参考文献(References)

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Kessler D A, Austin R H, Levine H. Resistance to chemotherapy: patient variability and cellular heterogeneity [J]. Cancer Res, 2014, 74 (17): 4663-4670
- [3] Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, et al. Current Challenges in Cancer Treatment[J]. Clin Ther, 2016
- [4] Dulaney S B, Xu Y, Wang P, et al. Divergent Synthesis of Heparan Sulfate Oligosaccharides[J]. J Org Chem, 2015, 80(24): 12265-12279
- [5] Lindahl U, Li J P. Interactions between heparan sulfate and proteins-design and functional implications [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2009, 276: 105-159
- [6] Mundy C, Yasuda T, Kinumatsu T, et al. Synovial joint formation requires local Ext1 expression and heparan sulfate production in developing mouse embryo limbs and spine [J]. Dev Biol, 2011, 351 (1): 70-81
- [7] McCormick C, Duncan G, Goutsos K T, et al. The putative tumor suppressors EXT1 and EXT2 form a stable complex that accumulates in the Golgi apparatus and catalyzes the synthesis of heparan sulfate[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(2): 668-673
- [8] Okada M, Nadanaka S, Shoji N, et al. Biosynthesis of heparan sulfate in EXT1-deficient cells[J]. Biochem J, 2010, 428(3): 463-471
- [9] Busse M, Feta A, Presto J, et al. Contribution of EXT1, EXT2, and EXTL3 to heparan sulfate chain elongation [J]. J Biol Chem, 2007, 282(45): 32802-32810

- [10] Lin X, Wei G, Shi Z, et al. Disruption of gastrulation and heparan sulfate biosynthesis in EXT1-deficient mice [J]. *Dev Biol*, 2000, 224 (2): 299-311
- [11] Li J P, Gong F, Hagner-McWhirter A, et al. Targeted disruption of a murine glucuronyl C5-epimerase gene results in heparan sulfate lacking L-iduronic acid and in neonatal lethality [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 28363-28366
- [12] Ringvall M, Ledin J, Holmborn K, et al. Defective heparan sulfate biosynthesis and neonatal lethality in mice lacking N-deacetylase/N-sulfotransferase-1[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 25926-25930
- [13] Bullock S L, Fletcher J M, Beddington R S, et al. Renal agenesis in mice homozygous for a gene trap mutation in the gene encoding heparan sulfate 2-sulfotransferase[J]. *Genes Dev*, 1998, 12(12): 1894-1906
- [14] Venero G M, Kramer K L, Piotrowski T. Heparan Sulfate Proteoglycans Regulate Fgf Signaling and Cell Polarity during Collective Cell Migration[J]. *Cell Rep*, 2015
- [15] Payne C K, Jones S A, Chen C, et al. Internalization and trafficking of cell surface proteoglycans and proteoglycan-binding ligands[J]. *Traffic*, 2007, 8(4): 389-401
- [16] Belting M, Borsig L, Fuster M M, et al. Tumor attenuation by combined heparan sulfate and polyamine depletion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(1): 371-376
- [17] M H, A W, A O. A heparan sulfate-degrading endoglycosidase from rat liver tissue[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 1975, 67(4): 1422
- [18] Bartlett M R, Underwood P A, Parish C R. Comparative analysis of the ability of leucocytes, endothelial cells and platelets to degrade the subendothelial basement membrane: evidence for cytokine dependence and detection of a novel sulfatase[J]. *Immunol Cell Biol*, 1995, 73(2): 113-124
- [19] Jin L, Nakajima M, Nicolson G L. Immunochemical localization of heparanase in mouse and human melanomas [J]. *Int J Cancer*, 1990, 45(6): 1088-1095
- [20] McKenzie E, Tyson K, Stamps A, et al. Cloning and expression profiling of Hpa2, a novel mammalian heparanase family member [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276(3): 1170-1177
- [21] Zcharia E, Jia J, Zhang X, et al. Newly generated heparanase knock-out mice unravel co-regulation of heparanase and matrix metalloproteinases[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5181
- [22] Vlodavsky I, Friedmann Y, Elkin M, et al. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 1999, 5(7): 793-802
- [23] Hulett M D, Freeman C, Hamdorf B J, et al. Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis[J]. *Nat Med*, 1999, 5(7): 803-809
- [24] Toyoshima M, Nakajima M. Human heparanase. Purification, characterization, cloning, and expression [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(34): 24153-24160
- [25] Miao H Q, Navarro E, Patel S, et al. Cloning, expression, and purification of mouse heparanase [J]. *Protein Expr Purif*, 2002, 26 (3): 425-431
- [26] Goldshmidt O, Zcharia E, Aingorn H, et al. Expression pattern and secretion of human and chicken heparanase are determined by their signal peptide sequence[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 29178-29187
- [27] Jiao F, Bai S Y, Ma Y, et al. DNA methylation of heparanase promoter influences its expression and associated with the progression of human breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92190
- [28] Shteper P J, Zcharia E, Ashhab Y, et al. Role of promoter methylation in regulation of the mammalian heparanase gene[J]. *Oncogene*, 2003, 22(49): 7737-7749
- [29] Ogishima T, Shiina H, Breault J E, et al. Increased heparanase expression is caused by promoter hypomethylation and up-regulation of transcriptional factor early growth response-1 in human prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1028-1036
- [30] Baraz L, Haupt Y, Elkin M, et al. Tumor suppressor p53 regulates heparanase gene expression[J]. *Oncogene*, 2006, 25(28): 3939-3947
- [31] Shafat I, Vlodavsky I, Ilan N. Characterization of mechanisms involved in secretion of active heparanase [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (33): 23804-23811
- [32] Zetser A, Levy-Adam F, Kaplan V, et al. Processing and activation of latent heparanase occurs in lysosomes[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 11): 2249-2258
- [33] Abboud-Jarrous G, Atzmon R, Peretz T, et al. Cathepsin L is responsible for processing and activation of proheparanase through multiple cleavages of a linker segment [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (26): 18167-18176
- [34] Liu Z Z, Zhang H W, Wei B, et al. Correlation of expression of heparanase to angiogenesis and prognosis of breast cancer [J]. *Ai Zheng*, 2004, 23(11): 1342-1345
- [35] Davidson B, Shafat I, Risberg B, et al. Heparanase expression correlates with poor survival in metastatic ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 311-319
- [36] Cohen E, Doweck I, Naroditsky I, et al. Heparanase is overexpressed in lung cancer and correlates inversely with patient survival [J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 1004-1011
- [37] Doweck I, Kaplan-Cohen V, Naroditsky I, et al. Heparanase localization and expression by head and neck cancer: correlation with tumor progression and patient survival[J]. *Neoplasia*, 2006, 8(12): 1055-1061
- [38] Fernandes D S T, Gomes A M, Paschoal M E, et al. Heparanase expression and localization in different types of human lung cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(8): 2599-2608
- [39] Wu B W, Li D F, Ke Z F, et al. Expression characteristics of heparanase in colon carcinoma and its close relationship with cyclooxygenase-2 and angiogenesis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57 (104): 1510-1514
- [40] Zhao W, Wang X S, Niu H T, et al. Clinical relevance of heparanase mRNA expression in bladder cancer and its usefulness as a detection marker in voided urine[J]. *Mol Med Rep*, 2009, 2(2): 327-331
- [41] 刘华敏, 李玉军, 梁军, 等. 胰腺癌组织乙酰肝素酶表达及其与肿瘤血管形成及预后关系的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15 (02): 134-137
- Liu Hua-min, Li Yu-jun, Liang Jun, et al. Heparanase Expression and the Relationship of Heparanase, Angiogenesis and Prognosis in Pan-

- creatic Cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(02): 134-137
- [42] Wang X, Wen W, Wu H, et al. Heparanase expression correlates with poor survival in oral mucosal melanoma[J]. Med Oncol, 2013, 30(3): 633
- [43] Kazarin O, Ilan N, Naroditzky I, et al. Expression of heparanase in soft tissue sarcomas of adults[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33(1): 39
- [44] Hong X, Nelson K K, DeCarvalho A C, et al. Heparanase expression of glioma in human and animal models[J]. J Neurosurg, 2010, 113(2): 261-269
- [45] Jung O, Trapp-Stamborski V, Purushothaman A, et al. Heparanase-induced shedding of syndecan-1/CD138 in myeloma and endothelial cells activates VEGFR2 and an invasive phenotype: prevention by novel synstatins[J]. Oncogenesis, 2016, 5: e202
- [46] Cohen I, Pappo O, Elkin M, et al. Heparanase promotes growth, angiogenesis and survival of primary breast tumors [J]. Int J Cancer, 2006, 118(7): 1609-1617
- [47] Kelly T, Suva L J, Huang Y, et al. Expression of heparanase by primary breast tumors promotes bone resorption in the absence of detectable bone metastases[J]. Cancer Res, 2005, 65(13): 5778-5784
- [48] Zetser A, Bashenko Y, Edovitsky E, et al. Heparanase induces vascular endothelial growth factor expression: correlation with p38 phosphorylation levels and Src activation [J]. Cancer Res, 2006, 66(3): 1455-1463
- [49] Chen Z, Zhu L, Li X, et al. Down-regulation of heparanase leads to the inhibition of invasion and proliferation of A549 cells in vitro and in vivo [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45 (3): 188-193
- [50] Edovitsky E, Elkin M, Zcharia E, et al. Heparanase gene silencing, tumor invasiveness, angiogenesis, and metastasis[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(16): 1219-1230
- [51] Cole C L, Rushton G, Jayson G C, et al. Ovarian cancer cell heparan sulfate 6-O-sulfotransferases regulate an angiogenic program induced by heparin-binding epidermal growth factor (EGF)-like growth factor/EGF receptor signaling[J]. J Biol Chem, 2014, 289(15): 10488-10501
- [52] Yaron A, Klagsbrun M, Esko J D, et al. Cell surface, heparin-like molecules are required for binding of basic fibroblast growth factor to its high affinity receptor[J]. Cell, 1991, 64(4): 841-848
- [53] Yuan L, Hu J, Luo Y, et al. Upregulation of heparanase in high-glucose-treated endothelial cells promotes endothelial cell migration and proliferation and correlates with Akt and extracellular-signal-regulated kinase phosphorylation[J]. Mol Vis, 2012, 18: 1684-1695
- [54] Ostapoff K T, Awasthi N, Cenik B K, et al. PG545, an angiogenesis and heparanase inhibitor, reduces primary tumor growth and metastasis in experimental pancreatic cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12 (7): 1190-1201
- [55] Zhou H, Roy S, Cochran E, et al. M402, a novel heparan sulfate mimetic, targets multiple pathways implicated in tumor progression and metastasis[J]. PLoS One, 2011, 6(6): e21106
- [56] Liu C J, Chang J, Lee P H, et al. Adjuvant heparanase inhibitor PI-88 therapy for hepatocellular carcinoma recurrence[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(32): 11384-11393

· 重要信息 ·

公 示

根据新闻出版广电总局《关于开展新闻记者证 2017 年度核验工作的通知》(新广出发[2017]82 号)、《新闻记者证管理办法》、《关于期刊申领新闻记者证的有关通知》等相关要求,我单位已对相关采编人员的资格进行严格审核,现将我单位通过年度核验新闻记者证人员和拟领取新闻记者证人员名单进行公示,公示期 2018 年 1 月 28 日——2 月 28 日。

拟领取新闻记者证名单:

刘同奎

《现代生物医学进展》杂志

2018 年 2 月 1 日