

肝素酶: 肿瘤治疗的新靶标

田曙光, 高红伟, 常宏宇, 李素波, 王璇琳, 章扬培, 宫锋

背景资料
硫酸肝素是细胞外基质和基底膜的重要组成部分。肝素酶是一种β-葡萄糖醛酸酯酶, 能够识别硫酸肝素链上的特异位点, 并将其降解为较短的寡糖链, 从而破坏细胞外基质和基底膜, 促使肿瘤细胞越过“天然屏障”浸润周围组织或转移到机体其他部位。同时肝素酶还通过释放各种细胞因子、促进新生血管的生成、启动信号转导通路等途径在肿瘤生成、发展和转移过程中发挥积极作用。

田曙光, 高红伟, 常宏宇, 李素波, 王璇琳, 章扬培, 宫锋, 军事医学科学院野战输血研究所 北京市 100850
作者贡献分布: 宫锋, 田曙光对此文所作贡献均等; 此课题由宫锋, 田曙光设计; 文献收集、归纳、分析由田曙光, 宫锋完成; 本论文由田曙光及宫锋完成, 章扬培, 常宏宇, 高红伟, 李素波, 王璇琳对本文的撰写及修改提供了宝贵意见。
通讯作者: 宫锋, 100850, 北京市, 军事医学科学院野战输血研究所. gongfeng@nic.bmi.ac.cn
电话: 010-66931992
收稿日期: 2007-11-05 修回日期: 2008-01-15

Heparanase: a novel target of tumor metastasis therapy

Shu-Guang Tian, Hong-Wei Gao, Hong-Yu Chang, Su-Bo Li, Xuan-Lin Wang, Yang-Pei Zhang, Feng Gong

Shu-Guang Tian, Hong-Wei Gao, Hong-Yu Chang, Su-Bo Li, Xuan-Lin Wang, Yang-Pei Zhang, Feng Gong, Institute of Blood Transfusion Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China
Correspondence to: Feng Gong, Institute of Blood Transfusion Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China. gongfeng@nic.bmi.ac.cn
Received: 2007-11-05 Revised: 2008-01-15

Abstract

Heparanase plays a key role in promoting tumor angiogenesis, vasiveness and metastasis. This predominant enzyme is primarily responsible for cleaving heparin sulphate, the main polysaccharide constituent of extracellular matrix and basement membrane, thus having become a novel target of tumor therapy. It can prevent tumor growth and metastasis by inhibiting its expression and reducing its activity. This paper reviews the biological characteristics of heparanase as a target of tumor therapy, the significance in tumor progression and tumor therapies, and the prospect of its relating medicine in clinical applications.

Key Words: Heparanase; Tumor metastasis; Inhibitor; Antibody; Vaccine

Tian SG, Gao HW, Chang HY, Li SB, Wang XL, Zhang YP, Gong F. Heparanase: a novel target of tumor metastasis therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(4): 406-412

摘要

肝素酶是肿瘤发生、浸润和转移过程中的关

键酶, 主要通过降解硫酸肝素, 破坏细胞外基质和基底膜完整性而发挥作用。肝素酶与肿瘤发生和转移的密切相关性, 使得肝素酶成为肿瘤治疗的新靶标。本文主要阐述肝素酶的生物特性、促肿瘤转移的作用机制和在肿瘤发生发展中的重要作用, 并且对目前以肝素酶为靶标的肿瘤治疗方法和临床前景进行综述。

关键词: 肝素酶; 肿瘤转移; 抑制剂; 抗体; 疫苗

田曙光, 高红伟, 常宏宇, 李素波, 王璇琳, 章扬培, 宫锋. 肝素酶: 肿瘤治疗的新靶标. *世界华人消化杂志* 2008; 16(4): 406-412
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/406.asp>

0 引言

肿瘤已经成为人类生存和健康的重要威胁, 全世界每年有600多万人死于各种肿瘤, 而且死亡人数呈递增趋势。癌症的预防和治疗已经成为全世界生命科学研究共同瞩目的课题。肿瘤治疗药物一直是药物研究领域的热点。传统的细胞毒类抗癌药物特异性差、毒副作用高, 在捕杀肿瘤细胞的同时对患者正常细胞造成严重损伤, 影响组织或器官功能恢复。新型肿瘤药物的研究突破传统的抑制核酸合成、有丝分裂的理念, 向针对肿瘤发展过程中某一重要分子设计药物的方向发展。具有良好选择性、高特异性、无(或低)毒副作用的新型抗肿瘤药物将成为研究和开发的新目标。近20年来, 肿瘤分子生物学、肿瘤细胞生物学、肿瘤免疫学等学科取得长足的发展, 肿瘤的发生机制日渐明朗, 越来越多的肿瘤相关蛋白被发现, 为肿瘤的治疗提供了新靶点。肝素酶(heparanase, HPA)是一种β-葡萄糖醛酸酯酶, 为迄今发现唯一作用于细胞外基质多聚糖的内切酶^[1]。能够特异性识别硫酸肝素(heparan sulfate, HS)结构, 并能将其降解为10-20糖单位的寡糖链^[2-3]。其基因定位于4q21.3, 全长约为40 kb, 编码一个由543个氨基酸残基组成、相对分子质量为61 192 kDa的蛋白前体。HPA前体经蛋白酶切除N端157个氨基酸残基, 形成由386个氨基酸组成、相对分子质量约为50×10³ kDa的成熟高活性蛋白。在

同行评议者
谭德明, 教授, 中南大学湘雅医院
感染病科

肿瘤发生时HPA特异性高表达, 通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及血管基底膜(basement membrane, BM)上乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)的HS侧链, 破坏细胞间质的屏障功能, 同时释放结合于HS的各种生长因子, 促进肿瘤组织新生小血管生成, 对肿瘤细胞的侵袭、转移和定居发挥关键作用^[4-9].

1 肝素酶与肿瘤发生、发展的相关性

HPA主要表达于细胞内, 分布于高尔基体和溶酶体, 细胞间质和细胞膜上也有少量存在^[10]. HPA的表达和分泌受严格控制, 以避免过量降解ECM和BM上的HSPG, 造成细胞迁徙和组织损伤, 引起机体病变^[11-12]. HPA在胚胎的形成、机体的发育、免疫应答、炎症反应、血管生成、创伤愈合、组织修复和肿瘤转移等方面发挥重要作用^[13-17]. 生理条件下, 胚胎、脾脏、淋巴、胸腺、骨髓等组织以及白细胞、血小板中HPA含量较高, 其他组织中含量则很低. 机体处于病理状态时HPA被激活而过量表达, 活化后发挥高效的酶活力^[18-19]. 例如炎症发生时, HPA通过降解HSPG使血管通透性增高, 帮助炎症因子(如IL-2)和白细胞突破分子屏障到达炎症部位. 同时HPA能够促进HS上的细胞因子释放, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板源性生长因子(PDGF)等, 他们通常以非活性形式结合于HS, 释放到组织后, 有利于新生血管形成和组织修复^[20-21]. 特别是HPA与肿瘤的发生、发展以及转移的密切相关性, 引起了生命科学领域的广泛关注^[22-24].

大量的研究结果证明, 恶性肿瘤及转移性肿瘤组织中HPA明显高于良性肿瘤和正常组织, 即HPA与肿瘤转移密切相关^[25-33]. 目前的研究提示HPA促进肿瘤转移机制主要包括以下几个方面: (1)破坏ECM和BM屏障. 肿瘤细胞的浸润和转移需要首先突破细胞外间质形成的包裹和穿透毛细血管内皮细胞. 基质金属蛋白(matrix metalloproteinases, MMP)、胶原酶IV(collagenase IV)、血纤溶酶原激活物(plasminogen activator)、组织蛋白酶B(cathepsin B)和HPA等参与了ECM和BM中蛋白和蛋白多糖的降解, 其中HPA通过作用于HS链的特异性位点, 破坏ECM和BM结构完整性, 使肿瘤细胞得以突破屏障, 侵袭邻近器官和组织, 或通过血管转移到机体的其他部

位. (2)促进新血管生成. HPA不仅仅通过降解ECM和BM屏障而发挥促肿瘤转移的作用, 而且能以间接方式诱导新血管的生成. bFGF和其他细胞生长因子通常以无活性的方式固定或局限于HS链上, 在HPA降解HSPG过程中得到释放和活化, 共同诱导肿瘤血管生成, 为肿瘤的生长、浸润和转移提供营养和通道^[34-35]. COX-2(cyclooxygenase-2)能够促进微血管的生成, 而HPA与COX-2的表达有密切的联系, 他对COX-2的表达具有正调控作用^[36]. (3)通过促进释放尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type-plasminogen activator, uPA)和组织型纤溶酶原激活物(tissue type-plasminogen activator, tPA), 激活纤溶酶原, 活化MMP, 酶解ECM和BM中的结构蛋白^[37], 降低屏障功能. (4)通过破坏ECM和BM屏障, 释放多种细胞因子, 诱导T细胞介导的迟发性超敏反应, 促进以渗出、黏附和趋化作用为主的炎症反应, 从而加剧ECM和BM的损伤, 引起肿瘤细胞与ECM和BM的黏附, 提高肿瘤细胞的渗透和迁徙能力. (5)随着研究的深入, 有人提出HPA促进肿瘤的转移和生长的作用不仅仅依赖他的HPA活性(降解HS), 而且与他启动了信号转导通路密切相关. Goldshmidt *et al*^[38]认为细胞表面或分泌型的HPA具有介导细胞与细胞间质的黏附作用. Zetser *et al*^[39]实验证明HPA超表达时, VEGF mRNA水平明显增加, 并伴有细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化水平增加, 说明VEGF等细胞因子增加不仅仅由于HPA降解HS导致细胞因子的释放, 而是启动了信号通路^[40].

2 肝素酶与肿瘤的治疗

随着基因组学、蛋白组学、细胞生物学、药理学研究的飞速发展以及在肿瘤学上的深入研究, 细胞周期的调控、细胞凋亡的诱导、血管生成以及细胞与胞外基质的相互作用过程得到了进一步认识, 肿瘤形成的分子机制、肿瘤细胞的信号转导过程也被逐步阐明, 一些与肿瘤细胞分化增殖以及转移相关的关键酶逐步被发现. 以这些关键酶作为药物筛选新靶点, 研究和开发靶向抗肿瘤药物将是肿瘤预防和治疗有力武器. 通过不断深入的研究, HPA的生物学特性及作用机制逐步得到揭示, 他与肿瘤转移的高度相关性也不断得到证明. 这一特定靶点受到越来越多研究者的关注, 以HPA为靶点而进行的抗肿瘤药物的研发将可能在肿瘤治疗上获得突破

研发前沿
肝素酶是肿瘤转移过程中的关键酶, 他与肿瘤转移的高度相关性逐渐得到认识和重视. 以其为靶标的抗肿瘤药物的研发将可能在肿瘤治疗上获得突破性进展, 具有十分光明的前景. 目前, 有几种药物已经被批准进入临床试验. 特别是PI-88(肝素酶抑制剂), 已经顺利进入二期临床试验. 更多的相关抗肿瘤药物将会陆续开发出来.

相关报道

自从Vlodavsky *et al*成功克隆人的肝素酶基因后,有关肝素酶的研究取得了重大突破,其促进肿瘤转移的机制逐步被揭示,而且他与肿瘤之间的密切联系也不断得到证实。1991年Nakajima *et al*报道苏拉明(surnamin)能够抑制肝素酶活性,发挥抗肿瘤转移的作用,从此以肝素酶为靶标的抗肿瘤药物的开发受到了广泛关注。

性进展,具有十分光明的前景^[41-42]。

对于HPA抑制剂的研究已有20年,早期的研究已经部分揭示了HPA抑制剂具有抗炎和抗肿瘤的作用,但是HPA用于肿瘤治疗的概念始于1991年。当时Nakajima *et al*^[43]报道了苏拉明(surnamin),一种杀寄生虫药物,具有抗肿瘤转移的作用,进一步的研究证实他是通过抑制HPA活性发挥作用的。此后一些硫酸化多糖或寡糖作为HPA抑制剂的研究受到关注,但是由于当时HPA生物特性及其促肿瘤转移的机制尚不清楚,以HPA作为肿瘤治疗靶标的研究进展缓慢。1999年HPA基因克隆的研究结果报道后^[44],有关HPA生物特性以及在促肿瘤转移机制上的研究获得突破,许多科学家从抑制HPA过量表达和降低其酶活性以及机体免疫清除为出发点展开了一系列的研究,并且取得了很好的成绩^[45]。目前以HPA为靶标的肿瘤治疗方案主要有三种:HPA抑制剂、HPA抗体、HPA疫苗,其中有许多药物和方案已获得专利,另外有几种药物已经被批准进入临床试验。

2.1 肝素酶抑制剂的研究 HPA的异常高表达是造成肿瘤转移的关键因素,有效抑制HPA的表达及降低其活性可以保护ECM和BM免遭破坏,抑制新生血管生成,防止肿瘤细胞突破屏障迁徙到正常组织和器官^[46]。实验发现硫酸海带多糖(laminarin sulfate)能够显著的降低(>90%)B16恶性黑色素瘤、Lewis肺癌、乳腺癌细胞在肺内转移范围,说明抑制HPA活性能够有效阻止肿瘤的侵袭和转移^[47-49]。同时实验还发现,通过抑制HPA活性可以治疗或减缓炎症反应和一些自身免疫疾病,如实验性自身免疫脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)、佐剂性关节炎(adjuvant arthritis)和移植排斥反应(graft rejection)。最近人们还发现通过抑制HPA的活性能够治疗心血管疾病和动脉粥样硬化等,所以HPA抑制剂的开发具有更加重要的临床意义。

HPA抑制剂的研究现已获得突破性进展,在1999年后的几年内就有多项专利和大量论文发表。这些抑制剂按照化合物结构可分为以下几类:(1)模拟硫酸肝素的多阴离子化合物;(2)硫酸化单糖、多糖或寡糖;(3)卡巴唑衍生物;(4)二苯基醚衍生物;(5)吡啶类衍生物;(6)多肽类化合物;(7)制唾酸酶B的衍生物等^[50]。其中模拟硫酸肝素的多阴离子化合物活性最为明显,他

能够竞争性的与HPA结合,从而降低HPA对底物HS的酶解,发挥抗肿瘤转移的作用^[51-55]。PI-88,一种五糖成分的硫酸化低聚甘露糖磷酸酯(phosphomannopenlaose sulfate),具有良好的抑制血管生成和抑制HPA活性的作用,是目前最受关注的肿瘤抑制药物之一。动物试验发现他对高浸润性鼠乳腺癌1376MAT细胞抑制率达50%,同时发现肿瘤周围的血管生成减少了30%。采用PI-88抑制了HPA活性后,白血病动物模型中恶性程度高的细胞明显减少。通过第I期、第II期临床实验,PI-88对转移性肿瘤良好的抑制作用也得到了证实^[56]。最近,一种新型的来源于海洋的硫酸化低聚糖JG3被报道^[57],他在体内外都能够抑制肿瘤的发生和转移。JG3通过与HPA分子的KKDC和QPLK肽段结合形成JG3-HPA复合物,竞争性地抑制其与小分子质量的肝素结合,从而抑制HPA的活性。同时,JG3抑制细胞外基质HS所锚定的bFGF释放。而且,JG3作为一个拟HS物和竞争性抑制剂,能阻止bFGF与其受体的结合。但是这类化合物抑制剂存在着不同的缺陷:抗凝血、毒性以及影响组织修复等,例如PI-88可引起免疫介导的剂量限制性的血小板减少症,这些副作用很大程度上阻碍了抑制剂的开发,所以需要找到一些更加有效、无(或低)毒副作用的HPA抑制剂用于肿瘤的治疗。

随着基因技术高速发展,人们将基因技术也应用于抑制HPA的表达,特别是通过反义核酸技术和RNA干扰技术实现了对HPA表达的抑制^[58-60]。2001年Uno *et al*^[61]成功构建了HPA反义腺病毒载体(adenoviral-delivered antisense heparanase, AD-AS/hep),经AD-AS/hep转染的食道癌细胞和A549肺癌细胞HPA表达明显受到抑制,而且被AD-AS/hep转染A549肺癌细胞BALB/c小鼠体内肿瘤数量和体积显著降低。Edovitsky *et al*^[62]曾尝试使用siRNA技术降低HPA的表达,结果显示实验模型中肿瘤细胞的转移活性明显的削弱,研究的肿瘤细胞包括:黑色素瘤、乳腺癌、淋巴瘤、神经胶质瘤细胞。他们的实验不仅进一步证实了HPA在肿瘤转移中所起到的关键作用,而且为抗肿瘤治疗提供了一个全新的方案。

2.2 肝素酶抗体的研究 随着人源化技术的日益成熟,治疗性抗体的应用越来越广泛,目前全世界在临床试验中的治疗性抗体产品有100多个,占有所有基因工程蛋白质药物的70%以上,治疗肿

瘤的抗体药物也不断的被开发出来. 抗体作为肿瘤治疗性药物具有十分突出的优点: 他能与相关抗原特异性结合、对肿瘤细胞选择性的杀伤作用、在机体内靶向分布、对肿瘤治疗中作用显著等, 与小分子药物、毒素或放射性有效载荷有关的结合性抗体相比在理论上显示出了强大的潜力, 部分治疗性抗体药物在临床使用中已取得了十分优越的疗效. 同时人们广泛关注的还有其较低甚至几乎可以忽略的毒副作用. 所以治疗性抗体药物有望成为传统肿瘤治疗手段的替代方法. 近年来由于抗体药物的兴起, 特别是一些治疗肿瘤的抗体药物的相继上市, 抗体治疗已经成为继外科手术、放疗、化疗、激素治疗之后的恶性肿瘤临床治疗的常规手段之一.

肿瘤组织中细胞表面HPA表达量增高, 使得针对HPA的抗体药物更具特异性. 针对HPA分子靶标的抗体, 主要通过三种途径发挥作用: 一是抗原与抗体特异性结合, 使HPA分子结构发生改变而失去酶活性; 二是使效应细胞将其吞噬破坏; 三是使抗原表面弱化被补体破坏, 从而减弱HPA在肿瘤侵袭和转移中发挥的作用, 达到治疗肿瘤的目的^[63]. 基于以上原理一些研究单位和公司已经研究和开发出治疗性的HPA mAb, 他们能够与HPA活性中心的部分氨基酸序列结合, 引起HPA活性丧失. Myler *et al*^[64]获得了治疗性HPA抗体, 他与HPA有很强的结合力, 可以抑制HPA活性, 降低细胞的活动性, 阻碍肿瘤细胞的迁徙和转移.

2.3 肝素酶疫苗的研究 治疗性疫苗已经出现200多年. 利用致病因子增强机体的特异免疫应答, 尤其是细胞免疫应答, 是治疗性疫苗的发展方向, 其目标是使特异性抗原具有免疫原性及免疫反应性, 产生保护性细胞免疫应答.

针对HPA的疫苗已经出现, 主要分为两类: 一类是多肽型疫苗, 另一类为核酸型疫苗. 他们分别由HPA来源的多肽和核酸构成, 能够作为肿瘤患者的疫苗发挥作用, 从而达到抑制其促肿瘤生长和转移的目的. Schirmacher *et al*^[65]获得了人HPA来源的九肽, 既可以作为治疗性疫苗, 也可以促进机体产生特异性免疫细胞发挥细胞免疫作用, 还能够提高机体对肿瘤转移关键酶HPA的免疫反应. 也有些学者开始了核酸型HPA疫苗的研究. Cai *et al*^[66-67]试验证实通过HPA基因刺激细胞毒性T细胞(CTL)能够有效的诱导机体的

免疫应答, 而对自身同源的淋巴细胞没有杀伤作用, 所以HPA将可以作为肿瘤基因治疗的新靶标. 随着研究的不断深入, HPA治疗性疫苗将会逐步进入临床应用, 在肿瘤治疗中发挥越来越重要的作用.

3 结论

HPA的研究经历了一个较长的时期, 他在肿瘤转移中的关键作用得到研究者的广泛认可, 特别是1999年HPA基因克隆的研究结果报道后^[44,68], 有关HPA的研究发展迅速, 对其促肿瘤转移的机制的认识也不断深入, 并为肿瘤的临床治疗提供了新方向. 但是目前还存在一些尚待解决的问题: (1)HPA促肿瘤转移的机制尚有许多未知因素, 特别是HPA在调控信号通路方面的作用和途径存在分歧. (2)HPA能否像常规肿瘤标志物一样作为肿瘤检测、恶性程度分析、疗效的监测等的指标有待探讨. 而且目前HPA的检测操作繁琐、成本昂贵, 应用于临床需要在方法上进行探索和改进^[69]. (3)HPA在除肿瘤之外的组织和细胞中也有表达, 如胎盘、白细胞等, HPA在机体内发挥复杂而又重要的作用^[70], 是否还有尚未触及的领域需要进一步考证. 相信, 随着对HPA研究的不断深入, 上述问题将会凸现答案, 以HPA为靶标的肿瘤治疗也将随之获得重要突破.

4 参考文献

- 1 Watanabe M, Aoki Y, Kase H, Tanaka K. Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 77-82
- 2 Patel VN, Knox SM, Likar KM, Lathrop CA, Hossain R, Eftekhari S, Whitelock JM, Elkin M, Vlodaysky I, Hoffman MP. Heparanase cleavage of perlecan heparan sulfate modulates FGF10 activity during ex vivo submandibular gland branching morphogenesis. *Development* 2007; 134: 4177-4186
- 3 Bisio A, Mantegazza A, Urso E, Naggi A, Torri G, Viskov C, Casu B. High-performance liquid chromatographic/mass spectrometric studies on the susceptibility of heparin species to cleavage by heparanase. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 488-495
- 4 Ma P, Beck SL, Raab RW, McKown RL, Coffman GL, Utani A, Chirico WJ, Rapraeger AC, Laurie GW. Heparanase deglycanation of syndecan-1 is required for binding of the epithelial-restricted prosecretory mitogen lacritin. *J Cell Biol* 2006; 174: 1097-1106
- 5 Ilan N, Elkin M, Vlodaysky I. Regulation, function and clinical significance of heparanase in cancer metastasis and angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 2018-2039
- 6 Zhou J, Cheng Y, Ding J. The basement membrane and metastasis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2006; 37:

创新盘点
本文重点阐述了以肝素酶为靶标的三种类型的抗肿瘤药物: 肝素酶抑制剂、肝素酶治疗性抗体、肝素酶治疗性疫苗, 详细介绍了其治疗肿瘤的机制, 最新进展以及应用前景, 并对肝素酶研究中存在的一些尚待解决的问题进行了归纳和总结.

应用要点

本文详细介绍了肝素酶的生物学特性、促肿瘤转移的作用机制,以及肝素酶在肿瘤发生发展中的重要作用,对于系统了解肝素酶具有一定的帮助。特别是有关以肝素酶为靶标的肿瘤治疗方法和临床应用前景的综述,对该方面研究将起到一定的指导作用。

- 307-312
- 7 Wijnhoven TJ, van den Hoven MJ, Ding H, van Kuppevelt TH, van der Vlag J, Berden JH, Prinz RA, Lewis EJ, Schwartz M, Xu X. Heparanase induces a differential loss of heparan sulphate domains in overt diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2008; 51: 372-382
 - 8 Ben-Zaken O, Gingis-Velitski S, Vlodavsky I, Ilan N. Heparanase induces Akt phosphorylation via a lipid raft receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 829-834
 - 9 Nasser NJ, Avivi A, Shushy M, Vlodavsky I, Nevo E. Cloning, expression, and characterization of an alternatively spliced variant of human heparanase. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 33-38
 - 10 Vreys V, David G. Mammalian heparanase: what is the message? *J Cell Mol Med* 2007; 11: 427-452
 - 11 Wu WJ, Pan CE, Liu QG, Meng KW, Yu HB, Wang YL, Zhao L. Expression of heparanase and nuclear factor kappa B in pancreatic adenocarcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007; 27: 1267-1270
 - 12 Han J, Woytowich AE, Mandal AK, Hiebert LM. Heparanase upregulation in high glucose-treated endothelial cells is prevented by insulin and heparin. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232: 927-934
 - 13 Levy-Adam F, Miao HQ, Heinrikson RL, Vlodavsky I, Ilan N. Heterodimer formation is essential for heparanase enzymatic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 885-891
 - 14 Escobar Galvis ML, Jia J, Zhang X, Jastrebova N, Spillmann D, Gottfridsson E, van Kuppevelt TH, Zcharia E, Vlodavsky I, Lindahl U, Li JP. Transgenic or tumor-induced expression of heparanase upregulates sulfation of heparan sulfate. *Nat Chem Biol* 2007; 3: 773-778
 - 15 Bashenko Y, Ilan N, Krausz MM, Vlodavsky I, Hirsh MI. Heparanase pretreatment attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Shock* 2007; 28: 207-212
 - 16 D'Souza SS, Daikoku T, Farach-Carson MC, Carson DD. Heparanase expression and function during early pregnancy in mice. *Biol Reprod* 2007; 77: 433-441
 - 17 Nobuhisa T, Naomoto Y, Okawa T, Takaoka M, Gunduz M, Motoki T, Nagatsuka H, Tsujigiwa H, Shirakawa Y, Yamatsuji T, Haisa M, Matsuoka J, Kurebayashi J, Nakajima M, Taniguchi S, Sagara J, Dong J, Tanaka N. Translocation of heparanase into nucleus results in cell differentiation. *Cancer Sci* 2007; 98: 535-540
 - 18 van den Hoven MJ, Rops AL, Vlodavsky I, Levidiotis V, Berden JH, van der Vlag J. Heparanase in glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 72: 543-548
 - 19 Xu X, Ding J, Ding H, Shen J, Gattuso P, Prinz RA, Rana N, Dmowski WP. Immunohistochemical detection of heparanase-1 expression in eutopic and ectopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 1304-1310
 - 20 Ihrcke NS, Parker W, Reissner KJ, Platt JL. Regulation of platelet heparanase during inflammation: role of pH and proteinases. *J Cell Physiol* 1998; 175: 255-267
 - 21 Bernfield M, Götte M, Park PW, Reizes O, Fitzgerald ML, Lincecum J, Zako M. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 729-777
 - 22 Shafat I, Barak AB, Postovsky S, Elhasid R, Ilan N, Vlodavsky I, Arush MW. Heparanase levels are elevated in the plasma of pediatric cancer patients and correlate with response to anticancer treatment. *Neoplasia* 2007; 9: 909-916
 - 23 Vlodavsky I, Ilan N, Nadir Y, Brenner B, Katz BZ, Naggi A, Torri G, Casu B, Sasisekharan R. Heparanase, heparin and the coagulation system in cancer progression. *Thromb Res* 2007; 120 Suppl 2: S112-S120
 - 24 Vlodavsky I, Ilan N, Naggi A, Casu B. Heparanase: structure, biological functions, and inhibition by heparin-derived mimetics of heparan sulfate. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2057-2073
 - 25 Simizu S, Suzuki T, Muroi M, Lai NS, Takagi S, Dohmae N, Osada H. Involvement of disulfide bond formation in the activation of heparanase. *Cancer Res* 2007; 67: 7841-7849
 - 26 Cohen I, Maly B, Simon I, Meirovitz A, Pikarsky E, Zcharia E, Peretz T, Vlodavsky I, Elkin M. Tamoxifen induces heparanase expression in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4069-4077
 - 27 Theodoro TR, de Matos LL, Sant Anna AV, Fonseca FL, Semedo P, Martins LC, Nader HB, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Heparanase expression in circulating lymphocytes of breast cancer patients depends on the presence of the primary tumor and/or systemic metastasis. *Neoplasia* 2007; 9: 504-510
 - 28 Doviner V, Maly B, Reinhartz T, Vlodavsky I, Sherman Y. Heparanase expression: a potential ancillary diagnostic tool for distinguishing between malignant cells and reactive mesothelium in body cavity effusions. *Cytopathology* 2007; 18: 13-19
 - 29 Doweck I, Kaplan-Cohen V, Naroditsky I, Sabo E, Ilan N, Vlodavsky I. Heparanase localization and expression by head and neck cancer: correlation with tumor progression and patient survival. *Neoplasia* 2006; 8: 1055-1061
 - 30 Ru GQ, Zhao ZS, Tang QL, Xu WJ. mRNA expression of syndecan-1 and heparanase in relation to tumor progression and prognosis of gastric carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2006; 44: 1062-1064
 - 31 van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA, Aten J, Rutjes N, Roestenberg P, Goldschmeding R, Zcharia E, Vlodavsky I, van der Vlag J, Berden JH. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70: 2100-2108
 - 32 Ben-Izhak O, Kaplan-Cohen V, Ilan N, Gan S, Vlodavsky I, Nagler R. Heparanase expression in malignant salivary gland tumors inversely correlates with long-term survival. *Neoplasia* 2006; 8: 879-884
 - 33 Vlodavsky I, Eldor A, Haimovitz-Friedman A, Matzner Y, Ishai-Michaeli R, Lider O, Naparstek Y, Cohen IR, Fuks Z. Expression of heparanase by platelets and circulating cells of the immune system: possible involvement in diapedesis and extravasation. *Invasion Metastasis* 1992; 12: 112-127
 - 34 Xu X, Rao G, Quiros RM, Kim AW, Miao HQ, Brunn GJ, Platt JL, Gattuso P, Prinz RA. In vivo and in vitro degradation of heparan sulfate (HS) proteoglycans by HPR1 in pancreatic adenocarcinomas. Loss of cell surface HS suppresses fibroblast growth factor 2-mediated cell signaling and proliferation. *J Biol Chem* 2007; 282: 2363-2373
 - 35 Friedmann Y, Vlodavsky I, Aingorn H, Aviv

- A, Peretz T, Pecker I, Pappo O. Expression of heparanase in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa and stroma. Evidence for its role in colonic tumorigenesis. *Am J Pathol* 2000; 157: 1167-1175
- 36 Ohtawa Y, Naomoto Y, Shirakawa Y, Takaoka M, Murata T, Sonoda R, Sakurama K, Yamatsuji T, Gunduz M, Tsujigiwa H, Nagatsuka H, Terada N, Itano S, Horiki S, Yanagihara K, Nakajima M, Tanaka N. The close relationship between heparanase and cyclooxygenase-2 expressions in signet-ring cell carcinoma of the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37: 1145-1152
- 37 Gohji K, Katsuoaka Y, Okamoto M, Kamidono S, Kitazawa S, Toyoshima M, Dong J, Nakajima M. Human heparanase: roles in invasion and metastasis of cancer. *Hinyokika Kyo* 2000; 46: 757-762
- 38 Goldshmidt O, Zcharia E, Cohen M, Aingorn H, Cohen I, Nadav L, Katz BZ, Geiger B, Vlodaysky I. Heparanase mediates cell adhesion independent of its enzymatic activity. *FASEB J* 2003; 17: 1015-1025
- 39 Zetser A, Bashenko Y, Edovitsky E, Levy-Adam F, Vlodaysky I, Ilan N. Heparanase induces vascular endothelial growth factor expression: correlation with p38 phosphorylation levels and Src activation. *Cancer Res* 2006; 66: 1455-1463
- 40 Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ, Baker RT, Harris MJ, Parish CR. Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis. *Nat Med* 1999; 5: 803-809
- 41 Zhang Y, Wang Y, Fu Z, Shen F. Heparanase, a key target for gene therapy against human malignancies. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 1965-1967
- 42 McKenzie EA. Heparanase: a target for drug discovery in cancer and inflammation. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 1-14
- 43 Nakajima M, DeChavigny A, Johnson CE, Hamada J, Stein CA, Nicolson GL. Suramin. A potent inhibitor of melanoma heparanase and invasion. *J Biol Chem* 1991; 266: 9661-9666
- 44 Vlodaysky I, Friedmann Y, Elkin M, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-Michaeli R, Bitan M, Pappo O, Peretz T, Michal I, Spector L, Pecker I. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. *Nat Med* 1999; 5: 793-802
- 45 Zhang Y, Li L, Wang Y, Zhang J, Wei G, Sun Y, Shen F. Downregulating the expression of heparanase inhibits the invasion, angiogenesis and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 124-129
- 46 Jingting C, Yangde Z, Yi Z, Huining L, Rong Y, Yu Z. Heparanase expression correlates with metastatic capability in human choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 22-29
- 47 Zammit SC, Ferro V, Hammond E, Rizzacasa MA. Enantiospecific synthesis of the heparanase inhibitor (+)-trachyspic acid and stereoisomers from a common precursor. *Org Biomol Chem* 2007; 5: 2826-2834
- 48 Yang Y, MacLeod V, Dai Y, Khotskaya-Sample Y, Shriver Z, Venkataraman G, Sasisekharan R, Naggi A, Torri G, Casu B, Vlodaysky I, Suva LJ, Epstein J, Yaccoby S, Shaughnessy JD Jr, Barlogie B, Sanderson RD. The syndecan-1 heparan sulfate proteoglycan is a viable target for myeloma therapy. *Blood* 2007; 110: 2041-2048
- 49 Miao HQ, Liu H, Navarro E, Kussie P, Zhu Z. Development of heparanase inhibitors for anti-cancer therapy. *Curr Med Chem* 2006; 13: 2101-2111
- 50 Miao HQ, Elkin M, Aingorn E, Ishai-Michaeli R, Stein CA, Vlodaysky I. Inhibition of heparanase activity and tumor metastasis by laminarin sulfate and synthetic phosphorothioate oligodeoxynucleotides. *Int J Cancer* 1999; 83: 424-431
- 51 Ferro V, Dredge K, Liu L, Hammond E, Bytheway I, Li C, Johnstone K, Karoli T, Davis K, Copeman E, Gautam A. PI-88 and novel heparan sulfate mimetics inhibit angiogenesis. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 557-568
- 52 Hostettler N, Naggi A, Torri G, Ishai-Michaeli R, Casu B, Vlodaysky I, Borsig L. P-selectin- and heparanase-dependent antimetastatic activity of non-anticoagulant heparins. *FASEB J* 2007; 21: 3562-3572
- 53 Wu XZ, Chen D. Effects of sulfated polysaccharides on tumour biology. *West Indian Med J* 2006; 55: 270-273
- 54 Parish CR, Freeman C, Brown KJ, Francis DJ, Cowden WB. Identification of sulfated oligosaccharide-based inhibitors of tumor growth and metastasis using novel in vitro assays for angiogenesis and heparanase activity. *Cancer Res* 1999; 59: 3433-3441
- 55 Xu X, Ding J, Rao G, Shen J, Prinz RA, Rana N, Dmowski WP. Estradiol induces heparanase-1 expression and heparan sulphate proteoglycan degradation in human endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22: 927-937
- 56 Basche M, Gustafson DL, Holden SN, O'Bryant CL, Gore L, Witta S, Schultz MK, Morrow M, Levin A, Creese BR, Kangas M, Roberts K, Nguyen T, Davis K, Addison RS, Moore JC, Eckhardt SG. A phase I biological and pharmacologic study of the heparanase inhibitor PI-88 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5471-5480
- 57 Zhao H, Liu H, Chen Y, Xin X, Li J, Hou Y, Zhang Z, Zhang X, Xie C, Geng M, Ding J. Oligomannurinate sulfate, a novel heparanase inhibitor simultaneously targeting basic fibroblast growth factor, combats tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Res* 2006; 66: 8779-8787
- 58 Liu XY, Fang H, Yang ZG. Construction of heparanase gene-targeted small interfering RNA and its gene silencing effect. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007; 36: 581-587
- 59 Zhang Y, Wang ZN, Zhang X, Xu HM, Jiang L, Luo Y, Xing LL, Xu MD, Li J. Inhibitory effect of siRNA on heparanase expression and invasion ability of gastric cancer cells: an in vitro experiment. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87: 1717-1720
- 60 Zhang ZH, Chen Y, Zhao HJ, Xie CY, Ding J, Hou YT. Silencing of heparanase by siRNA inhibits tumor metastasis and angiogenesis of human breast cancer in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 587-595
- 61 Uno F, Fujiwara T, Takata Y, Ohtani S, Katsuda K, Takaoka M, Ohkawa T, Naomoto Y, Nakajima M, Tanaka N. Antisense-mediated suppression of human heparanase gene expression inhibits pleural dissemination of human cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 7855-7860
- 62 Edovitsky E, Elkin M, Zcharia E, Peretz T,

名词解释
硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG):是一种蛋白聚糖类碳水化合物。是脊椎动物和无脊椎动物组织细胞外基质(ECM)和基底膜(BM)的主要成分之一,能与细胞表面及ECM中的活性分子结合,黏附于细胞表面,是ECM聚集和稳定的基础,在组织构成、血管形成和细胞黏附等诸多方面发挥重要的生理作用。

同行评价
本文有一定的新意,对科学研究和临床工作有指导意义,具有一定的学术价值.

- Vlodavsky I. Heparanase gene silencing, tumor invasiveness, angiogenesis, and metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1219-1230
- 63 Gingis-Velitski S, Ishai-Michaeli R, Vlodavsky I, Ilan N. Anti-heparanase monoclonal antibody enhances heparanase enzymatic activity and facilitates wound healing. *FASEB J* 2007; 21: 3986-3993
- 64 Myler HA, Lipke EA, Rice EE, West JL. Novel heparanase-inhibiting antibody reduces neointima formation. *J Biochem* 2006; 139: 339-345
- 65 Schirmacher V, Förg P, Dalemans W, Chlichlia K, Zeng Y, Fournier P, von Hoegen P. Intra-pinna anti-tumor vaccination with self-replicating infectious RNA or with DNA encoding a model tumor antigen and a cytokine. *Gene Ther* 2000; 7: 1137-1147
- 66 Cai YG, Fang DC, Chen L, Wang DX, Luo YH, Tang XD, Chen T, Yang SM. Immune response of heparanase gene modified dendritic cell-based vaccine on gastric cancer cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 3122-3127
- 67 Cai YG, Fang DC, Chen L, Tang XD, Chen T, Yu ST, Luo YH, Xiong Z, Wang DX, Yang SM. Dendritic cells reconstituted with a human heparanase gene induce potent cytotoxic T-cell responses against gastric tumor cells in vitro. *Tumour Biol* 2007; 28: 238-246
- 68 Kussie PH, Hulmes JD, Ludwig DL, Patel S, Navarro EC, Seddon AP, Giorgio NA, Bohlen P. Cloning and functional expression of a human heparanase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 183-187
- 69 Shafat I, Zcharia E, Nisman B, Nadir Y, Nakhoul F, Vlodavsky I, Ilan N. An ELISA method for the detection and quantification of human heparanase. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 958-963
- 70 Pang RW, Poon RT. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 30-44

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WCJD 和 WJG 2008 年对同行评议 将开始实行公开策略

本刊讯 世界华人消化杂志(WCJD)和World Journal of Gastroenterology (WJG)为了确保刊出文章的质量,即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略,将同行评议者姓名,职称,机构的名称与文章一同在脚注出版.如:同行评议者:房静远教授,上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所;韩新巍教授,郑州大学第一附属医院放射科;匡安仁教授,四川大学华西医院核医学科.(总编辑:马连生 2008-02-08)