

硫酸乙酰肝素与癌症的相关性及其在癌症治疗中的应用策略

吴睿 肖蓉 王继红*

(辽宁师范大学生命科学学院, 大连 116029)

摘要 硫酸乙酰肝素以蛋白聚糖形式广泛分布于人体各组织中。硫酸乙酰肝素与蛋白质结合, 产生硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, 参与调节机体各种生理过程, 并在癌症发生和发展中起重要作用。该文综述了硫酸乙酰肝素及其蛋白聚糖的结构特点、其与癌症发生发展的相关性以及以硫酸乙酰肝素/硫酸乙酰肝素蛋白聚糖为靶点的癌症治疗策略, 以期对相关基础研究及新药开发提供参考。

关键词 硫酸乙酰肝素; 硫酸乙酰肝素蛋白聚糖; 癌症

Function and Application of Heparin Sulfate in Cancer

Wu Rui, Xiao Rong, Wang Jihong*

(College of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China)

Abstract Heparan sulfate is widely distributed in various tissues of the human body in the form of proteoglycans. Heparan sulfate binds to proteins to produce heparan sulfate proteoglycans, to regulate various physiological processes of the body and play an important role in the occurrence and development of cancer. This article reviews the structural characteristics of heparan sulfate and its proteoglycans, their correlation with the development of cancer, and the cancer treatment strategy targeting heparan sulfate/heparan sulfate proteoglycan, in order to provide reference for relevant basic research and new drug development.

Keywords heparan sulfate; heparan sulfate proteoglycan; cancer

硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)最初被称为硫酸肝素, 是糖胺聚糖家族成员, 存在于各细胞表面, 是一种细胞膜的结构成分, 由硫酸化的(糖醛酸-葡萄糖胺)重复二糖单位组成^[1]。众所周知, 肥大细胞分泌的内源肝素已作为一种抗凝剂被广泛用于临床, 而HS最初被认为是由肝素分离出来, 二者虽然属于同一类生物大分子, 但其在分布、结构及功能上均有差异。具有类似肝素特征的HS在各种组织

和细胞类型中产生, 并在多种生理过程中起作用, 其不仅调控细胞增殖、分化及形态发生, 与癌症的发生与发展密切关。本文就硫酸乙酰肝素在生命体内的存在形式及其与癌症发生发展的相关性进行综述, 以期寻找与硫酸乙酰肝素相关的癌症治疗策略。

1 硫酸乙酰肝素在生命体内的存在形式

硫酸乙酰肝素最常出现的存在形式就是以硫

收稿时间: 2018-11-03

接受时间: 2019-03-06

国家高技术研究发展计划(“863”项目)(批准号: 2014AA093502)、国家自然科学基金(批准号: 30770297)和大连市科技攻关项目(批准号: 2014E12SF067)、辽宁省自然科学基金(批准号: 20180550829)资助的课题

*通讯作者: Tel: 010-85827097, E-mail: jihongwang999@hotmail.com

Received: November 3, 2018

Accepted: March 6, 2019

This work was supported by the National High Technology Research and Development Program (“863”Program)(Grant No.2014AA093502), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30770297), the Major Scientific and Technological Research Projects of Dalian (Grant No.2014E12SF067) and Liaoning Natural Science Foundation (Grant No.20180550829)

*Corresponding author: Tel: +86-10-85827097, E-mail: jihongwang999@hotmail.com

网络出版时间: 2019-09-12 13:25:34

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190912.1325.018.html>

酸乙酰肝素蛋白聚糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG) 的形式存在于生命体内。

1.1 HSPG的家族分类

HSPG是广泛存在于基底膜和细胞外基质中的一类生物大分子, 每个HSPG由与一个或多个线性HS链及与之连接的核心蛋白组成。这些链由交替的D-葡萄糖胺和糖醛酸(D-葡萄糖醛酸和L-艾杜糖醛酸)组成^[1]。HS链结合的蛋白包括血浆蛋白、细胞外基质成分(ECM)、细胞表面蛋白、生长因子和信号蛋白(如Wnt/Hedgehog)、骨形态发生蛋白、成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子家族^[2-4]。根据分布的不同, 肝素结合蛋白(heparan binding proteins, HBPs)分为两大类: 一类为细胞表面的跨膜多配体蛋白聚糖, 主要包括: SDC(syndecan)、GPC(glypican)、betaglycn也称为转化生长因子 β 受体III(TGF β R3)。另一类为细胞外基质中的基膜蛋白聚糖(perlecan)、集聚蛋白(agrins)、胶原蛋白18(collagen XVIII)等, 其C末端结构域被切割后有抑制血管生成和肿瘤生长的作用^[5]。

1.2 HS与蛋白识别位点特征及结构域

1.2.1 硫酸化和电荷作用 HS可以可变地进行N-和O-硫酸化。根据硫酸化程度不同, 在结构上大致分为3个区域: 富硫酸化区(N-硫酸化区, NS)、低硫酸化区(N-乙酰化区, NA)及20%~30% N-乙酰化与N-硫酸化混合区(NA/NS区)^[6]。在HS特定位置NS区富含硫酸基团重复三硫酸化双糖结构-IdoUA2S-GlcNS6S-, 其赋予了总体高负电荷, 并且它们在链的短链段中的排列产生蛋白质配体的结合位点, 即蛋白识别的重要位点^[1]。

1.2.2 HS/肝素结合结构域 肝素结合蛋白一般都含有肝素结合结构域, 该结构域能够介导蛋白与HS的结合。通过核磁共振对VEGF的116~165位点处的55个氨基酸残基进行结构分析, 结果表明, 该结构域具有两个亚结构, 每个亚结构包含两个二硫键和一条短的双链反平行 β 折叠; 其羧基末端为一短的 α 螺旋, 其氨基末端为无规卷曲结构。大部分带正电荷的氨基酸侧链位于羧基末端亚结构域的一侧或氨基末端亚结构域相邻的无序环上。观察表面电荷分布, 确定这些氨基酸残基构成肝素相互作用位点, 称之为Cardin-Weintraub(CW)模体, 基于其中的赖氨酸/精氨酸残基而与HS的阴离子结合^[7]。许多细胞因子和生长因子含有这种CW模体, 其在HS与蛋白质

的相互作用中起着非常重要的作用。

2 HS/HSPG与癌症的相关性

HS及其HSPG在胚胎发育、机体平衡和疾病中均有重要作用, 特别与癌症的发生发展具有重要的相关性。HSPG作为基底膜和细胞外基质的重要组成部分, 能够与生长因子、趋化因子、酶等蛋白发生相互作用, 调节信号通路, 影响生理功能, 在癌症细胞增殖、分化、侵袭、转移及肿瘤血管新生等一系列过程中担任重要角色。其中, 就研究较多的SDC和GPC的做一介绍。

2.1 SDC

SDC是I型跨膜糖蛋白。它们由3个不同的结构域构成: N末端多肽(4~7条糖胺聚糖链与核心蛋白质的丝氨酸残基共价相连)、单个跨膜结构域和C末端细胞质结构域。哺乳动物中的SDC有4种不同类型。SDC1在上皮细胞和浆细胞中广泛表达, 其表达水平在多发性骨髓瘤恶性转化过程中发生显著的改变, 使得SDC1被认为是中有用的预后标志物。SDC2主要在间充质细胞, 如成纤维细胞和平滑肌中表达。SDC3在神经组织和发展的肌肉骨骼组织中表达。与其他类型的SDC相比, SDC4在许多细胞中丰富表达^[8]。

SDC在几种转移相关的细胞过程中具有重要作用, 如增殖、侵袭、迁移和黏附。以SDC1为例, 其通过诱导SDC2能够促进HT-1080人纤维肉瘤细胞的增殖、转移和迁移能力; SDC1也能降低间充质纤维肉瘤细胞的迁移和运动, 并增强细胞黏附^[8]。SDC1在结直肠癌中的表达与E-cadherin和 β -catenin的表达水平相关^[9]。SDC1通过上调microRNA-331-3p的表达, 从而调节TGF- β /Smad4的信号级联作用导致EMT(epithelial-mesenchymal transition)增强^[10]。此外, SDC1的HS链是巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)与上皮肺、乳腺肿瘤细胞结合, 以及MIF介导的迁移、侵袭所必需的^[11]。SDC2通过上调人结肠直肠癌中的MMP-7表达诱导E-cadherin的细胞外脱落并促进间充质表型改变^[12]。SDC1、SDC4与GFRs(growth factor receptors, 如EGFR、IGF-IR、HER2)和整合素(α 3 β 1、 α 6 β 4、 α v β 3、 α v β 5、 α 5 β 1)的聚集对于介导细胞功能如增殖、黏附和血管生成至关重要^[8]。

SDC除了维持体内平衡的重要作用外, 它们在不同类型的恶性肿瘤的发生和进展中起关键作用。

值得注意的是,在癌症发生和发展过程中,SDC的表达水平显著改变。

在头颈部癌、卵巢癌、乳腺癌和结肠直肠癌中,SDC作为预后标志物,是肿瘤发生和发展过程中直接或间接分子的关键调节因子^[13]。在乳腺癌中,SDC1表达与预后不良有关,与低转移性相比,高转移性乳腺癌细胞系中SDC1的表达水平显著升高。SDC1可以添加到激素受体和HER2检测中,用于浸润性乳腺癌的常规治疗^[14]。SDC1不仅能通过Wnt信号通路促进肿瘤发生,还能通过肿瘤相关成纤维细胞的表达促进细胞增殖、黏附和血管生成^[15]。此外,SDC1通过调节Wnt和IL6/STAT3信号传导途径来调节癌症干细胞的功能^[8]。

有研究表明,乳腺癌患者中SDC2的表达水平与细胞的转移能力、形态调节和侵袭指数有关^[16],SDC2表达的上调,伴随细胞形态的改变、黏着斑的扩散,最终诱导细胞迁移^[16]。头颈癌患者中,SDC2作为复发和总生存预测因子,其表达水平与淋巴结的转移相关^[17]。转移性结直肠癌细胞中,SDC2的表达水平在与ECM组分,特别是与基质成纤维细胞产生的纤连蛋白相互作用后升高^[18]。SDC2甲基化被用于早期结直肠癌检测的潜在标志物,SDC2蛋白是参与细胞增殖,细胞迁移和细胞与基质之间相互作用的完整膜蛋白^[8]。在胰腺癌中,SDC2作为侵袭相关基因,其表达在侵袭性癌细胞中上调,并且与特定迁移相关基因的转录相关^[19],从而诱导胰腺导管腺癌的侵袭^[20]。SDC2表达与黑色素瘤的疾病进展相关,与正常黑色素细胞相比,SDC2在恶性黑色素瘤的组织样品中升高,并且其表达与迁移相关^[20]。SDC2在肺腺癌细胞的侵袭特性中起重要作用,抑制SDC2表达或活性可以作为治疗肺腺癌的潜在治疗靶标^[21]。

关于SDC3在恶性肿瘤中的作用的报道很少。但研究表明,中期因子(midkine, MK)和SDC3在胰腺癌中表达,其高表达可能导致人类胰腺癌的高度神经侵袭和预后不良。而且,在转移性前列腺癌的情况下, RPTP β /诱导EMT并通过激活SDC3途径促进多效蛋白的活性^[22]。SDC3和perlecan在肿瘤基质血管中高度表达,表明这些HSPG在肿瘤血管生成中起重要作用^[23]。

在乳腺癌中,SDC4作用特征在于其对于细胞黏附和扩散的调节以及与GFRs的相互作用^[24]。SDC4

基因沉默抑制EMT,并通过抑制人甲状旁腺癌中Wnt/ β -catenin信号通路的激活来增强人乳头状甲状腺癌细胞凋亡^[25]。SDC4可通过FGFR1-SDC4-bFGF信号复合物的形成,通过巨胞饮作用激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路^[26]。有研究表明,SDC、GPC和T β RIII在内的HSPG结合FGF-FGFR可形成三元复合物并增强信号传导,促进癌发生^[27]。T β RIII、GPC1、GPC3、SDC3和SDC4等HSPG最近也已被证明能促进成神经细胞瘤细胞的神经元分化,从而抑制肿瘤增殖及生长^[28-29]。

2.2 GPC

GPC在癌症和胚胎组织的发育期中表达,大多数成体正常组织中被严格抑制,这使得GPC成为具有吸引力的肿瘤特异性抗原。GPC最显著的结构特征是它们膜附近插入2~4个HS链,这种独特的结构赋予了GPC在生理条件下结合各种生长因子、形态发生素、趋化因子和细胞因子的能力。从这个意义上说,GPC可以作为已知用于调节细胞生长、运动和分化的多种信号分子的共同受体,并触发Wnt、FGF和许多其他信号通路的激活。磷脂酰肌醇蛋白聚糖基因家族在动物物种中广泛保守,并且在生物过程中起重要作用^[30]。

GPC通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚在细胞外附着于膜。共有6个磷脂酰肌醇蛋白聚糖家族成员(GPC1~6),可以进一步分为两个亚家族:基于序列相似性的GPC1、GPC2、GPC4、GPC6和GPC3、GPC5^[31]。GPC1和GPC5的作用也已在发育和癌症中进行了研究,但GPC3是迄今为止该家族中研究得最彻底的成员,GPC3越来越多地涉及癌症,并且被认为是在发育期间广泛表达但在成体组织中沉默的典型癌胚蛋白^[32]。GPC3的表达在胚胎肿瘤、恶性黑色素瘤、肝细胞癌中上调,在恶性间皮瘤和卵巢癌中下调,并且在大多数乳腺癌中通过启动子高甲基化而沉默。GPC3的生长抑制功能,与Hedgehog信号传导的负调控有关。相反,GPC3还可以通过增强Wnt途径的活性来刺激细胞增殖。Wnt与其受体结合的稳定性是促进肝癌发生的关键。GPC3通过刺激细胞外信号调节激酶(ERK)促进肝细胞癌细胞的上皮-间质转化和侵袭行为^[33]。GPC3被充分表征为细胞生长的负调节剂并且起肿瘤抑制蛋白的作用。研究表明,GPC3在肝细胞癌和上皮癌中的异常表达可以作为诊断和预后的生物标志物^[34]。

3 HS介导的癌症治疗策略

基于HS信号在肿瘤细胞增殖、肿瘤血管新生、肿瘤转移及分化中的作用,科学家已开展针对HS结构类似物、HS合成、HS降解过程中相关酶及抑制剂的研 究。

3.1 硫酸乙酰肝素模拟物

抗癌的HS模拟物研究与开发已成为热点,其研究方向主要集中在对肿瘤转移以肿瘤血管新生的抑制。采用的策略为:一方面是阻断细胞膜表面HS与肿瘤转移和血管生成相关蛋白的结合,另一方面是抑制乙酰肝素酶对细胞基质中与配体蛋白结合的HS的切割,从而抑制VEGF、FGF等生长因子和其他靶蛋白的释放^[35]。

目前,由青岛海洋科学与技术试点国家实验室^[36]早期研发的中国第一个预防阿尔茨海默症的类HS海洋候选新药甘露寡糖二酸(GV-971)已完成III期临床试验,治愈效果明显,其有望成为国际第14个海洋创新药物。一种海洋来源的硫酸化低聚糖PI-88,可以作为HS类似物与硫酸乙酰肝素酶竞争性结合,从而抑制细胞及肿瘤的转移^[35];HS模拟物PG545通过激活自然杀伤(NK)细胞诱导针对淋巴瘤的免疫应答,PG545处理能够导致DC溶酶体中CpG的积累,同时又增强了IL-12的产生,这对PG545激活NK细胞的能力至关重要^[37]。此外,PG545能直接结合Wnt3A和Wnt7A并抑制Wnt/ β -连环蛋白信号传导、抑制胰腺肿瘤细胞系的增殖。这些研究表明了使用硫酸肝素模拟物作为癌症治疗药物的可能性^[34]。

3.2 与HS生物合成与降解相关酶的抑制剂

设计靶向HS生物合成、修饰、降解过程中的相关酶的抗体、小分子抑制剂,是HS相关药物开发的另一有效途径。例如,氯酸钠能竞争性抑制3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸酯合酶,从而抑制硫酸基团供体3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸酯的形成,最终影响细胞中高尔基体内的HS硫酸化修饰;布雷菲德菌素A(brefeldin A)能抑制高尔基体囊泡的运输功能,抑制HS修饰过程中多种酶的催化作用^[35]。木糖苷是HS链延伸起始连接子的组成成分,而4-脱氧-4-氟代木糖苷作为半乳糖转移酶抑制剂,能竞争结合角蛋白,因其C-4没有羟基,无法连接后续半乳糖单元,抑制了半乳糖转移酶-1的作用,从而抑制HSPG的形成^[32]。

乙酰肝素酶作为一种裂解HSPG的内源性糖苷内切酶,能特异性识别HS侧链的特异位点,使HSPG

裂解成短链,并释放其结合的相关活性因子,促进细胞转移,肿瘤细胞分裂、血管形成等。乙酰肝素酶在多种实体瘤和恶性血液病中过表达。已有研究利用HS中和抗体靶向抑制乙酰肝素酶来治疗弥漫性非霍奇金淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤,该研究表明乙酰肝素酶抑制剂阻断了异种移植肿瘤和小鼠骨骼中淋巴瘤细胞的生长、侵袭和肿瘤转移^[37]。最近,一种小分子肝素酶抑制剂,新型三唑并噻二唑衍生物2,4-二碘-6-(3-苯基-[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二唑-6基)苯酚(DTP)被开发出来,并被证明可以降低肝癌细胞的转移^[38]。另外,针对硫酸酯酶的小分子抑制剂已显示出抑制肿瘤生长的希望,名为OKN-007的苯基-叔丁基硝酮(PBN)的二磺酰基衍生物抑制肝细胞癌(HCC)细胞系中的Sulf2活性并阻断小鼠中HCC肿瘤异种移植物的生长^[39]。

阻止生长激素与HSPG结合的小分子抑制剂可减少HSPG介导的增殖性信号。基于相似性的小分子文库筛选鉴定了一种双萜化合物,其可以抑制FGF与HSPG和FGFR1结合的结合。在体外和离体,这些化合物在血管生成模型中抑制FGF2活性,能够改善治疗效果^[40]。针对GPC3上的HS链开发的单克隆抗体抑制Wnt3A/ β -连环蛋白活化,通过减少HCC迁移和运动来重现GPC3敲低^[41]。

4 展望

目前,对于天然或半合成产物的研究并不充分,其在发挥HS相关功能时会否影响其他的信号传导、生理功能等,仍需进一步研究。因此基于以上考虑,研究靶向HS-蛋白质相互作用的治疗剂可能成为一种新的潜在治疗策略。

HS-蛋白质相互作用具有多种功能,包括:调节蛋白质功能及分布、限制靶细胞的作用范围、稳定蛋白质并保护它们免于降解、在发育和生长过程中建立形态发生蛋白梯度并向其同源受体呈递特定的蛋白质以激活信号传导等^[42-43](图1)。

HS链与蛋白质的结合主要是凭借HS的阴离子与蛋白质碱性氨基酸的侧链阳离子之间的相互作用,比如带阳离子咪唑基、胺基、胍基等^[44]。设计与内源性HS结合的分子,通过二者之间的电荷作用,竞争性地与HS的特异性位点结合,从而抑制HS与配体的结合及下游信号传导。一个分子的相互作用涉及一整套分子的相互作用并对生物过程有着广泛的影响,

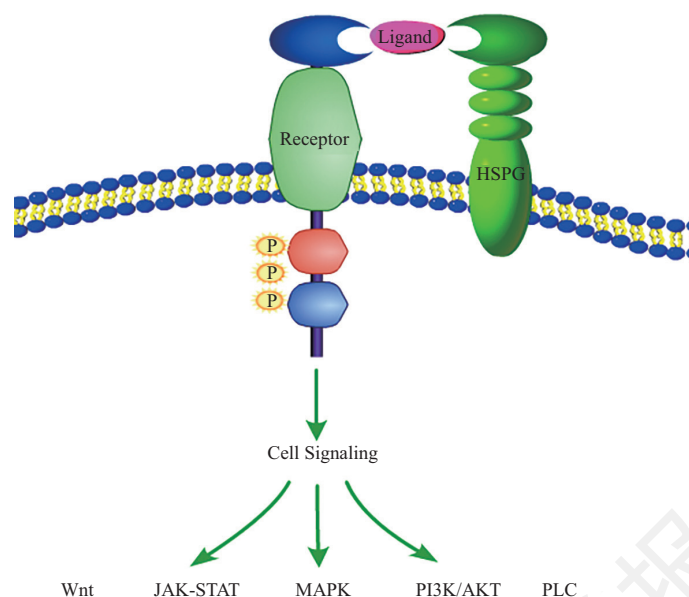


图1 硫酸乙酰肝素与蛋白作用激活信号通路

Fig.1 The interaction between HS and protein activates signaling pathways

HS与大量蛋白质相互作用, 这些HS-结合蛋白本身又与许多其他的蛋白相互作用, 从而形成复杂的蛋白质-蛋白质相互作用网络, 从而发挥抗癌作用。

目前, 肿瘤糖生物学研究方兴未艾, 而大量的研究已经证实了HS信号在癌症生物学以及各类疾病中的作用, 随着癌症治疗从单一目标转向联合治疗, HS和HSPG靶向治疗可能会成为癌症治疗的主要新方向。根据HS-蛋白之间相互作用的特异性位点来设计能够与HS结合的药物, 如寡糖、多肽、抑制剂等来模拟某些HSPG, 从而抑制某些特定癌症中的肿瘤生长和转移, 治疗一些特定疾病, 可能成为今后HS相关癌症药物研究的新策略。

参考文献 (References)

- Weiss RJ, Esko JD, Tor Y. Targeting heparin-and heparan sulfate-protein interactions. *Org Biomol Chem* 2017; 15(27): 5656-68.
- Couchman JR, Gopal S, Lim HC, Norgaard S, Mulhaupt HA. Fell-Muir Lecture: Syndecans: from peripheral coreceptors to mainstream regulators of cell behaviour. *Int J Exp Pathol* 2015; 96(1): 1-10.
- Couchman JR. Transmembrane signaling proteoglycans. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 89-114.
- Ryan KE, Chiang C. Hedgehog secretion and signal transduction in vertebrates. *J Biol Chem* 2012; 287(22): 17905-13.
- Snigireva AV, Vrublevskaia VV, Skarga YY, Morenkov OS. Cell surface heparan sulfate proteoglycans are involved in the extracellular Hsp90-stimulated migration and invasion of cancer cells. *Cell Stress Chaperones* 2019; 24(2): 309-22.
- 吴瑾, 王栋, 王峥. 硫酸乙酰肝素结构功能多样性与硫酸化修饰. *国际检验医学杂志*(Wu Jin, Wang Dong, Wang Zheng. *Structural functional diversity and sulfation modification of heparan sulfate*. *Int J Lab Med* 2007; 28(11): 1001-2,5.
- Billings PC, Pacifici M. Interactions of signaling proteins, growth factors and other proteins with heparan sulfate: mechanisms and mysteries. *Connect Tissue Res* 2015; 56(4): 272-80.
- Afratis NA, Nikitovic D, Mulhaupt HA, Theocharis AD, Couchman JR, Karamanos NK. Syndecans-key regulators of cell signaling and biological functions. *FEBS J* 2017; 284(1): 27-41.
- Mitselou A, Galani V, Skoufi U, Arvanitis DL, Lampri E, Ioachim E. Syndecan-1, Epithelial-Mesenchymal Transition Markers (E-cadherin/beta-catenin) and neoangiogenesis-related proteins (PCAM-1 and Endoglin) in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2016; 36(5): 2271-80.
- Fujii T, Shimada K, Tatsumi Y, Tanaka N, Fujimoto K, Konishi N. Syndecan-1 up-regulates microRNA-331-3p and mediates epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer. *Mol Carcinog* 2016; 55(9): 1378-86.
- Pasqualon T, Lue H, Groening S, Pruessmeyer J, Jahr H, Denecke B, Bernhagen J, Ludwig A. Cell surface syndecan-1 contributes to binding and function of macrophage migration inhibitory factor (MIF) on epithelial tumor cells. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863(4): 717-26.
- Jang B, Jung H, Chung H, Moon BI, Oh ES. Syndecan-2 enhances E-cadherin shedding and fibroblast-like morphological changes by inducing MMP-7 expression in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477(1): 47-53.
- Wei HT, Guo EN, Dong BG, Chen LS. Prognostic and clinical significance of syndecan-1 in colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 152.
- Soliman NA, Yussif SM, Shebl AM. Syndecan-1 could be added to hormonal receptors and HER2/neu in routine assessment of invasive breast carcinoma, relation of its expression to prognosis and clinicopathological parameters. *Pathol Res Pract* 2019; 215(5): 977-82.

- 15 Maeda T, Desouky J, Friedl A. Syndecan-1 expression by stromal fibroblasts promotes breast carcinoma growth *in vivo* and stimulates tumor angiogenesis. *Oncogene* 2006; 25(9): 1408-12.
- 16 Lim HC, Couchman JR. Syndecan-2 regulation of morphology in breast carcinoma cells is dependent on RhoGTPases. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(8): 2482-90.
- 17 Farnedi A, Rossi S, Bertani N, Gulli M, Silini EM, Mucignat MT, *et al.* Proteoglycan-based diversification of disease outcome in head and neck cancer patients identifies NG2/CSPG4 and syndecan-2 as unique relapse and overall survival predicting factors. *BMC Cancer* 2015; 15: 352.
- 18 Vicente CM, Ricci R, Nader HB, Toma L. Syndecan-2 is upregulated in colorectal cancer cells through interactions with extracellular matrix produced by stromal fibroblasts. *BMC Cell Biol* 2013; 25(14): 25.
- 19 Mytilinaiou M, Nikitovic D, Berdiaki A, Kostouras A, Papoutsidakis A, Tsatsakis AM, *et al.* Emerging roles of syndecan 2 in epithelial and mesenchymal cancer progression. *IUBMB Life* 2017; 69(11): 824-33.
- 20 De Oliveira T, Abiatari I, Raulefs S, Sauliunaite D, Erkan M, Kong B, *et al.* Syndecan-2 promotes perineural invasion and cooperates with K-ras to induce an invasive pancreatic cancer cell phenotype. *Mol Cancer* 2012; 3(11): 19.
- 21 Tsoyi K, Osorio JC, Chu SG, Fernandez IE, Poli S, Sholl L, *et al.* Lung adenocarcinoma syndecan-2 potentiates cell invasiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019; 60(6): 659-66.
- 22 Diamantopoulou Z, Kitsou P, Menashi S, Courty J, Katsoris P. Loss of receptor protein tyrosine phosphatase beta/zeta (RPTPbeta/zeta) promotes prostate cancer metastasis. *J Biol Chem* 2012; 287(48): 40339-49.
- 23 Kim JH, Park SC. Syndecan-2 methylation as a new biomarker for early detection of colorectal neoplasm. *Gut Liver* 2018; 12(5): 479-80.
- 24 Tsonis AI, Afratis N, Gialeli C, Ellina MI, Piperigkou Z, Skandalis SS, *et al.* Evaluation of the coordinated actions of estrogen receptors with epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor in the expression of cell surface heparan sulfate proteoglycans and cell motility in breast cancer cells. *FEBS J* 2013; 280(10): 2248-59.
- 25 Chen LL, Gao GX, Shen FX, Chen X, Gong XH, Wu WJ. SDC4 gene silencing favors human papillary thyroid carcinoma cell apoptosis and inhibits epithelial mesenchymal transition via Wnt/ β -Catenin pathway. *Mol Cells* 2018; 41(9): 853-67.
- 26 Elfenbein A, Lanahan A, Zhou TX, Yamasaki A, Tkachenko E, Matsuda M, *et al.* Syndecan 4 regulates FGFR1 signaling in endothelial cells by directing macropinocytosis. *Sci Signal* 2012; 5(223): ra36.
- 27 Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nature Rev Cancer* 2010; 10(2): 116-29.
- 28 Knelson EH, Gaviglio AL, Tewari AK, Armstrong MB, Myhre K, Blobe GC. Type III TGF- β receptor promotes FGF2-mediated neuronal differentiation in neuroblastoma. *J Clin Invest* 2013; 123(11): 4786-98.
- 29 Knelson EH, Gaviglio AL, Nee JC, Starr MD, Nixon AB, Marcus SG, *et al.* Stromal heparan sulfate differentiates neuroblasts to suppress neuroblastoma growth. *J Clin Invest* 2014; 124(7): 3016-31.
- 30 Li N, Gao W, Zhang YF, Ho M. Glypicans as Cancer Therapeutic Targets. *Trends Cancer* 2018; 4(11): 741-54.
- 31 Baghy K, Tátrai P, Regős E, Kovalszky I. Proteoglycans in liver cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(1): 379-93.
- 32 蒋珍珍, 宋凯, 赵丽恋, 李萍. 硫酸乙酰肝素及其相关药物的研究新进展. *药学进展* (Jiang Zhenzhen, Song Kai, Zhao Lilian, Li Ping. Recent advances in research of heparan sulfate and related drugs. *Progress in Pharmacy*) 2010; 34(9): 385-91.
- 33 Brennan TV, Lin L, Brandstadter JD, Rendell VR, Dredge K, Huang X, *et al.* Heparan sulfate mimetic PG545-mediated antilymphoma effects require TLR9-dependent NK cell activation. *J Clin Invest* 2016; 126(1): 207-19.
- 34 Lanzi C, Zaffaroni N, Cassinelli G. Targeting heparan sulfate proteoglycans and their modifying enzymes to enhance anticancer chemotherapy efficacy and overcome drug resistance. *Curr Med Chem* 2017; 24(26): 2860-86.
- 35 Orian-Rousseau V, Chen L, Sleeman JP, Herrlich P, Ponta H. CD44 is required for two consecutive steps in HGF/c-Met signaling. *Genes Dev* 2002; 16(23): 3074-86.
- 36 王涛, 肖世富. 治疗阿尔茨海默病新药的临床研究进展. *重庆医科大学学报* (Wang Tao, Xiao Shifu. Clinical research progress in the treatment of new drugs for Alzheimer's disease. *Journal of Chongqing Medical University*) 2019; 44(04): 401-3.
- 37 Weissmann M, Arvatz G, Horowitz N, Feld S, Naroditsky I, Zhang Y, *et al.* Heparanase-neutralizing antibodies attenuate lymphoma tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(3): 704-9.
- 38 Baburajeev CP, Mohan CD, Rangappa S, Mason DJ, Fuchs JE, Bender A, *et al.* Identification of novel class of triazolo-thiadiazoles as potent inhibitors of human heparanase and their anticancer activity. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 235.
- 39 Zheng X, Gai X, Han S, Moser CD, Hu C, Shire AM, *et al.* The human sulfatase 2 inhibitor 2,4-disulfonylphenyl-tert-butyl nitron (OKN-007) has an antitumor effect in hepatocellular carcinoma mediated via suppression of TGF β 1/SMAD2 and Hedgehog/GLI1 signaling. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52(3): 225-36.
- 40 Foglieni C, Pagano K, Lessi M, Bugatti A, Moroni E, Pinessi D, *et al.* Integrating computational and chemical biology tools in the discovery of antiangiogenic small molecule ligands of FGF2 derived from endogenous inhibitors. *Sci Rep* 2016; 6: 23432.
- 41 Gao W, Kim H, Ho M. Human monoclonal antibody targeting the heparan sulfate chains of glypican-3 inhibits HGF-mediated migration and motility of hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2015; 10(9): e0137664.
- 42 Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(7): pii: a004952.
- 43 Couchman JR, Pataki CA. An introduction to proteoglycans and their localization. *J Histochem Cytochem* 2012; 60(12): 885-97.
- 44 Rabenstein DL, 赵丽娟, 樊志萍, 边玲. 肝素和硫酸乙酰肝素的功能. *食品与药品* (Rabenstein DL, Zhao Lijuan, Fan Zhiping, Bian Ling. Function of heparin and heparan sulfate. *Food and Medicine*) 2013; 15(1): 72-4.