

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和c-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市2345信箱
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市2345信箱)
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号
82-262

国外代号
M 4481

国内定价
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点

陈 陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭

陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化专科中心 重庆市高滩岩 400038
国家自然科学基金资助项目, No. 30200123
项目负责人: 杨仕明, 400038, 重庆市高滩岩, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化专科中心. shimingyang@yahoo.com
电话: 023-68754678 传真: 023-68754124
收稿日期: 2003-08-08 接受日期: 2003-09-18

摘要

肝素酶(hpa)是裂解硫酸乙酰肝素蛋白多糖的惟一酶类,能破坏细胞外基质及基底膜,并参与肿瘤血管生成,与肿瘤的侵袭转移密切相关.hpa也由此逐渐成为引人注目的抗肿瘤治疗新靶点,其抑制剂的研制可望为抗肿瘤治疗开辟新的途径.本文综述了hpa的结构与功能,对肿瘤转移的促进作用与机制,以及hpa抑制剂作为抗肿瘤新药的最新研究进展.

陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭. 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点. 世界华人消化杂志 2004;12(2):439-442

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/439.asp>

0 引言

许多恶性肿瘤早期并无症状,但在发生转移后,病情将迅速进展,预后很差.而肿瘤的转移要求必须同时破坏构成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的两种主要成分:结构蛋白和蛋白多糖.在过去的10多年中,研究兴趣大多集中在以结构蛋白为底物的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)上,但后来发现MMPs至少有17种^[1],所有MMPs合起来几乎能够降解所有的细胞外基质的结构蛋白成分,对其中一个酶的抑制会有代偿的途径进行弥补,这样以结构蛋白为底物的蛋白酶的抑制剂就很难在抗肿瘤转移中发挥很好的作用.而近年来发现的肝素酶(heparanase, hpa)是惟一能裂解ECM内蛋白多糖主要成分硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)的内源性糖苷内切酶.抑制hpa后可明显减少肿瘤细胞的扩散与转移^[2-4],故hpa作为抗肿瘤治疗新靶点具有很好的应用前景.

1 hpa的结构与功能

hpa基因位于染色体4q22,基因全长50 kb,内含14个外显子和13个内含子,转录两种mRNA,一种为5 kb大小的hpa-1a型,另一种为1.7 kb大小的hpa-1b型^[5].在免疫系统,如脾及外周血白细胞内,hpa基因主要转录前者;而在胎盘,血小板及W138/VA13细胞

系,则主要转录后者^[6].两种mRNA亚型均含有相同的开放读码框架,编码含有543个氨基酸(aa)的hpa蛋白前体,Mr 61 192.

hpa蛋白前体共有6个糖基化位点,经糖基化后形成65 kD的前hpa.其上有2个疏水区和1个亲水区.其亲水性最强点位于N端第160 aa附近,使这一区域易于暴露,便于被蛋白酶在N端Glu157-Lys158处水解.被切除的N端157 aa经加工后,形成74 aa (Gln36-Glu109)组成的8 kD片段,此片段再与被切除的C端386 aa (Lys158-Ile543)组成的50 kD的片段通过非共价连接,组成异二聚体,即成熟的hpa^[4, 6-8].

在正常情况下,hpa分布于胸腺、脾脏、淋巴结、骨髓、血小板、中性粒细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等免疫组织及胎盘中,此外,胎肝中也有分布.以外周白细胞表达水平最高,其次为胎盘.除胎盘外的非免疫组织中未见或极少表达^[4, 6, 9-12].其生理功能有:(1)帮助胚泡附着于子宫内膜,促进胎盘的发育和功能形成过程.(2)在组织损伤或炎症时,hpa可降解基底膜HSPG,帮助免疫细胞渗出到无血管区,加快创面愈合,帮助组织修复^[12].

晚近,McKenzie et al^[11]克隆了一种新的人类cDNA,即hpa-2,与hpa-1有很高的同源性.基因定位于10q23-24,能编码三种新的肝素酶蛋白(hpa-2a, b, c),分别含480, 534和592 aa.hpa-2分布于脑,乳腺,前列腺,小肠,睾丸与子宫.目前对其功能尚不清楚.该小组正准备在哺乳动物体内过度表达hpa-2来研究其功能,以确定hpa-2是否也象hpa-1一样,能够裂解HSPG.

2 hpa对肿瘤扩散及转移中的促进作用及其机制

已有大量实验证明了hpa对肿瘤扩散及转移的促进作用.研究人员对多种肿瘤(胃癌^[13-14],肝癌^[15-16],胰腺癌^[17-19],结肠癌^[20],乳腺癌^[4, 6, 21],卵巢癌^[22],血液系肿瘤^[23],前列腺癌^[24],膀胱癌^[25-26],淋巴瘤及黑色素瘤^[27-28],口腔鳞状细胞癌^[29],嗜铬细胞瘤^[30])采用RT-PCR或原位杂交技术检验肿瘤细胞内hpa mRNA表达水平,或用免疫组化荧光染色技术检验hpa蛋白含量,均发现恶性程度越高,转移潜能越大,生长速度越快的肿瘤细胞hpa的表达水平越高,而良性肿瘤则低水平表达,正常组织则不表达.进一步研究发现,通过载体对无转移潜能的小鼠淋巴瘤细胞系Eb和低转移潜能的黑色素瘤细胞系导入hpa cDNA并形成能够高水

平表达 hpa 的稳定克隆后, 这些肿瘤细胞获得了高转移潜能, 接种到裸鼠肝脏后, 转移能力及致死能力均明显升高^[27-28]. 这表明低转移潜能的肿瘤细胞可通过导入 hpa cDNA 获得高转移潜能; 具有高转移潜能的肿瘤或细胞系应用 hpa 抑制剂后, 肿瘤细胞转移的数量和部位均明显减少^[31-33]. 进一步证明了 hpa 具有促进肿瘤细胞转移的作用. 其机制有如下几点: (1) 促进血管生成: 新生血管的形成成为肿瘤的生长转移提供了必需的营养物质和通道. hpa 通过直接和间接两种方式发挥促血管生成作用^[34]. 直接作用于内皮细胞以生芽方式促进血管生成; β -成纤维细胞生长因子(β -fibroblast growth factor, bFGF)是目前认为极有活性的血管生成因子(angiogenesis factor)之一^[4, 6, 35], 同时也是强有力的有丝分裂促进因子. 以无活性形式与硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)结合贮存于 ECM 中. hpa 裂解 HSPG 时, bFGF 被释放出来, 诱发血管生成. 此外, 被固化在 HSPG 上无活性的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在 hpa 裂解 HSPG 的过程中也得到释放并被激活, 与 bFGF 共同诱导肿瘤血管生成^[36]. (2) 破坏限制肿瘤生长转移的屏障 ECM 与 BM: 降解 HSPG, 与其他基质降解酶(如 MMPs、丝氨酸蛋白酶)协同破坏、降解 ECM 和 BM 屏障^[27, 35]. 促进释放内皮下尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type-plasminogen activator, u-PA)及组织型纤溶酶原激活物(tissue type-plasminogen activator, t-PA), 激活纤溶酶原, 活化 MMPs, 裂解 ECM、BM 中结构蛋白. t-PA 和 u-PA 还可通过活化表皮生长因子(epidermic growth factor, EGF), 激活细胞外基质中的蛋白质酶联反应, 使膜的屏障功能减退^[37]. (3) 介导细胞黏附: 表达于细胞表面的 hpa 可介导细胞对 ECM 及 BM 的黏附, 引起细胞在基质中的扩散以及促进 BM 的重塑, 帮助肿瘤细胞侵入血管^[38]. (4) 增加癌细胞迁移能力: hpa 裂解 HSPG 后产生的 HS 片段可激活 HS 的受体 CD44v3 (CD44 variant exon 3), 发出细胞内迁移信号, 促使细胞变形, 运动, 从而促进肿瘤细胞的扩散与转移^[39]. (5) 抑制活化 T 淋巴细胞: hpa 降解 HSPG 后的产物可以抑制活化的 T 淋巴细胞的生物学功能, 从而引起免疫抑制^[5, 36], 使肿瘤转移更容易.

总之, hpa 通过降解 ECM 和 BM 中的 HSPG, 破坏限制肿瘤转移的屏障, 加强肿瘤细胞的运动能力, 释放促进细胞生长及血管生成的活性因子, 加快血管生成, 促进肿瘤生长和转移, 这是肿瘤进展的重要机制之一.

3 针对 hpa 的抗肿瘤治疗

由于 hpa 是目前发现惟一的一种能够降解 ECM 及 BM 中 HSPG 的酶类^[4], 而肿瘤的转移又必须突破此屏障, 并且 hpa 在裂解 HSPG 时还可通过多种途径促进肿瘤的生长、扩散与转移, 故针对 hpa 的抗肿瘤治疗意义重大. 目前发现的 hpa 抑制剂有如下几种:

3.1 hpa 类似物 hpa 的底物 HSPG 具有 2 个结构特点,

即含硫酸基团和糖链, 并带负电荷, 故凡具备上述特点的生物或化学物质均有可能与 HSPG 竞争结合 hpa, 阻止 hpa 作用于底物, 抑制其活性. (1) 硫酸化磷酸甘露戊糖(phosphomannopentaose sulfate, PI-88): PI-88 是含硫酸基的寡糖^[32], 从酵母菌发酵而来, 主要成分为甘露五糖和四糖, 2.3 kD, 由五个不同片段组成^[40]. PI-88 能够将乳腺癌细胞 13762MAT 注入大鼠后形成的肺癌降低 90%, 还能将原发性肿瘤的血管供应降低 30%, 同时原发性肿瘤的生长速度降低一半^[32]. 在体外实验中, PI-88 具有很好的抑制血管生成和抑制 hpa 活性的作用, 对高浸润性鼠乳腺癌 13762MAT 细胞抑制率达 50%, 腹股沟淋巴结转移率降低 40%, 肿瘤周围的血管生成减少达 30%^[33]. 其副作用主要是可引起免疫介导的剂量限制性的血小板减少症^[41]. PI-88 已经在志愿者中完成了一期临床试验, 目前, 已在进行多中心临床二期试验^[32], 很可能成为第一个应用于临床抗肿瘤治疗的 hpa 抑制剂. (2) 硫酸海带多糖或称昆布多糖(laminarin sulfate, LS): 是含硫酸基的多糖, 在体外实验中可以有效抑制 hpa 对 HSPG 的降解, 0.2-1 mg/L 即可抑制 50% 的活性. 给小鼠皮下注射 LS 后再静脉注入黑色素瘤细胞或乳腺癌细胞, 发现对肺扩散转移的抑制达 80-90%^[31]. (3) 苏拉明同功异质体: 苏拉明(suramin)是一种多磺酸萘脲(polysulfonated naphthylurea), 其同功异质体 NF127, NF145, NF171 在体外实验中能有效地抑制从人高侵袭性黑色素瘤细胞(70W)提取并纯化的 hpa 活性, 可显著降低 70W 细胞的侵袭能力, 在动物体内则显著减少肿瘤内新生血管的形成. 在 20-30 $\mu\text{mol/L}$ 时可抑制 hpa 50% 的活性, 在 100 $\mu\text{mol/L}$ 或以上则可 100% 抑制 hpa 的活性^[42].

以上所提到的 LS, 苏拉明, 以及硫酸壳多糖(sulfated chitin)^[43], calcium spirulan (Ca-SP)^[44], 硫代磷酸寡脱氧核苷酸(phosphorothioate oligodeoxynucleotides, PS oligos) SdC28^[31]等, 由于分子大小, 毒性, 多重生物学效应等各种原因, 在发现他们具有抑制 hpa 表达作用之后不久, 也被发现不适宜应用于临床.

3.2 hpa 反义寡脱氧核苷酸 最近, 国内学者张友磊 et al^[45]报道 hpa 反义寡脱氧核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, AS-ODN)可与 hpa mRNA 互补结合, 使其不能翻译 hpa 蛋白, 从而抑制 hpa 的表达. AS-ODN 的各种浓度组在体外实验中对人乳腺癌 MDA435 细胞系 hpa mRNA 和蛋白的表达及细胞侵袭力均有明显抑制作用, 在终浓度为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、0.2 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 时对 MDA435 细胞的侵袭力抑制率分别为 34.0%、57.8% 和 79.7%. 其临床应用价值还有待进一步研究.

自从发现 hpa 在肿瘤转移中的作用来, 其作用机制, 基因序列测定及定位, 蛋白纯化, 单克隆抗体制备等问题逐渐被解决. 目前仍存在的问题是: (1) 检测 hpa 活性可预测肿瘤转移潜能, 判断肿瘤恶性程度^[13, 15, 30], 如联合检测端粒酶, 则可更精确地判断预后^[46], 但目

前 hpa 活性的检测方法繁琐, 应用于临床有待进一步努力. (2) hpa 与其他肿瘤转移因子或基因间有无联系及如何联系? (3) hpa 在生理及病理情况下表达的调控机制及其影响因素是什么? (4) hpa 除在高转移性肿瘤中有表达外, 在炎性细胞, 如白细胞中也有表达. hpa 在炎性细胞中的表达是否与炎细胞的迁移有关, 抑制炎细胞的 hpa 的表达是否有益于炎症的控制^[8, 47-48]? (5) hpa 在增生的平滑肌细胞中每有表达. 有研究表明, 平滑肌细胞 hpa 的表达可能与冠心病冠状动脉扩张后再狭窄的发生有关^[48-49].

4 参考文献

- Westermarck J, Kahari VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J* 1999; 13:781-792
- Eccles SA. Heparanase: breaking down barriers in tumors. *Nat Med* 1999;5:735-736
- Finkel E. Potential target found for antimetastasis drugs. *Science* 1999;285:33-34
- Vlodavsky 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
- Dong J, Kukuka AK, Toyoshima M, Nakajima M. Genomic organization and chromosome localization of the newly identified human heparanase gene. *Gene* 2000;253:171-178
- 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
- Fairbanks MB, Mildner AM, Leone JW, Cavey GS, Mathews WR, Drong RF, Slightom JL, Bienkowski MJ, Smith CW, Bannow CA, Heinrikson RL. Processing of the human heparanase precursor and evidence that the active enzyme is a heterodimer. *J Biol Chem* 1999;274:29587-29590
- McKenzie E, Young K, Hircok M, Bennett J, Bhaman M, Felix R, Turner P, Stamps A, McMillan D, Saville G, Ng S, Mason S, Snell D, Schofield D, Gong H, Townsend R, Gallagher J, Page M, Parekh R, Stubberfield C. Biochemical characterization of the active heterodimer form of human heparanase (Hpa1) protein expressed in insect cells. *Biochem J* 2003;373(Pt 2): 423-435
- Dempsey LA, Brunn GJ, Platt JL. Heparanase, a potential regulator of cell-matrix interactions. *Trends Biochem Sci* 2000; 25:349-351
- Parish CR, Freeman C, Hulett MD. Heparanase: a key enzyme involved in cell invasion. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471:M99-M108
- McKenzie E, Tyson K, Stamps A, Smith P, Turner P, Barry R, Hircok M, Patel S, Barry E, Stubberfield C, Terrett J, Page M. Cloning and expression profiling of Hpa2, a novel mammalian heparanase family member. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:1170-1177
- Bame KJ. Heparanases: endoglycosidases that degrade heparan sulfate proteoglycans. *Glycobiology* 2001;11:91R-98R
- Takaoka M, Naomoto Y, Ohkawa T, Uetsuka H, Shirakawa Y, Uno F, Fujiwara T, Gunduz M, Nagatsuka H, Nakajima M, Tanaka N, Haisa M. Heparanase expression correlates with invasion and poor prognosis in gastric cancers. *Lab Invest* 2003; 83:613-622
- Tang W, Nakamura Y, Tsujimoto M, Sato M, Wang X, Kurozumi K, Nakahara M, Nakao K, Nakamura M, Mori I, Kakudo K. Heparanase: a key enzyme in invasion and metastasis of gastric carcinoma. *Mod Pathol* 2002; 15: 593-598
- 刘颖斌, 陈晓鹏, 彭淑牖, 方河清, 吴育连, 彭承宏, 史留斌, 白明东, 许斌, 王建伟, 邓贵龙. 肝细胞性肝癌中乙酰肝素酶与 nm23-H1 的表达及其临床意义. *中华医学杂志* 2002;82:1553-1556
- El-Assal ON, Yamanoi A, Ono T, Kohno H, Nagasue N. The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:1299-1305
- Koliopanos A, Friess H, Kleeff J, Shi X, Liao Q, Pecker I, Vlodavsky I, Zimmermann A, Buchler MW. Heparanase expression in primary and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Res* 2001;61:4655-4659
- Rohloff J, Zinke J, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Witzigmann H, Mossner J, Wittekind C, Caca K. Heparanase expression is a prognostic indicator for postoperative survival in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:1270-1275
- Kim AW, Xu X, Hollinger EF, Gattuso P, Godellas CV, Prinz RA. Human heparanase-1 gene expression in pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2002;6:167-172
- 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
- Maxhimer JB, Quiros RM, Stewart R, Dowlathshahi K, Gattuso P, Fan M, Prinz RA, Xu X. Heparanase-1 expression is associated with the metastatic potential of breast cancer. *Surgery* 2002;132:326-333
- Ginath S, Menczer J, Friedmann Y, Aingorn H, Aviv A, Tajima K, Dantes A, Glezerman M, Vlodavsky I, Amsterdam A. Expression of heparanase, Mdm2, and erbB2 in ovarian cancer. *Int J Oncol* 2001;18:1133-1144
- Bitan M, Polliack A, Zechina G, Nagler A, Friedmann Y, Nadav L, Deutsch V, Pecker I, Eldor A, Vlodavsky I, Katz BZ. Heparanase expression in human leukemias is restricted to acute myeloid leukemias. *Exp Hematol* 2002;30:34-41
- Kosir MA, Wang W, Zukowski KL, Tromp G, Barber J. Degradation of basement membrane by prostate tumor heparanase. *J Surg Res* 1999;81:42-47
- Gohji K, Okamoto M, Kitazawa S, Toyoshima M, Dong J, Katsuoka Y, Nakajima M. Heparanase protein and gene expression in bladder cancer. *J Urol* 2001;166:1286-1290
- Gohji K, Hirano H, Okamoto M, Kitazawa S, Toyoshima M, Dong J, Katsuoka Y, Nakajima M. Expression of three extracellular matrix degradative enzymes in bladder cancer. *Int J Cancer* 2001;95:295-301
- Pikas DS, Li JP, Vlodavsky I, Lindahl U. Substrate specificity of heparanases from human hepatoma and platelets. *J Biol Chem* 1998;273:18770-18777
- Vlodavsky I, Fuks Z, Bar-Ner M, Ariav Y, Schirmacher V. Lymphoma cell-mediated degradation of sulfated proteoglycans in the subendothelial extracellular matrix: relationship to tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1983;43:2704-2711
- Kurokawa H, Katsube K, Podyma KA, Ikuta M, Iseki H, Nakajima M, Akashi T, Omura K, Takagi M, Yanagishita M. Heparanase and tumor invasion patterns in human oral squamous cell carcinoma xenografts. *Cancer Sci* 2003;94:277-285
- Quiros RM, Kim AW, Maxhimer J, Gattuso P, Xu X, Prinz RA. Differential heparanase-1 expression in malignant and benign pheochromocytomas. *J Surg Res* 2002;108:44-50
- Miao HQ, Elkin M, Aingorn E, Ishai-Michaeli R, Stein CA, Vlodavsky I. Inhibition of heparanase activity and tumor metastasis by laminarin sulfate and synthetic phosphorothioate oligodeoxynucleotides. *Int J Cancer* 1999; 83: 424-431
- 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
- Bentolila A, Vlodavsky I, Ishai-Michaeli R, Kovalchuk O, Haloun C, Domb AJ. Poly (N-acryl amino acids): a new class of biologically active polyanions. *J Med Chem* 2000;43:2591-2600
- Vlodavsky I, Elkin M, Pappo O, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-

- Michaeli R, Aviv A, Pecker I, Friedmann Y. Mammalian heparanase as mediator of tumor metastasis and angiogenesis. *Isr Med Assoc J* 2000;2(Suppl):37-45
- 35 Marchetti D, Li J, Shen R. Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Res* 2000;60:4767-4770
- 36 Gohji K, Katsuoka 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
- 37 Pillarisetti S, Paka L, Sasaki A, Vanni-reyes T, Yin B, Parthasarathy N, Wagner WD, Goldberg JJ. Endothelial cell heparanase modulation of lipoprotein lipase activity. Evidence that heparan sulfate oligosaccharide is an extracellular chaperone. *J Biol Chem* 1997;272:15753-15759
- 38 Goldshmidt O, Zcharia E, Cohen M, Aingorn H, Cohen I, Nadav L, Katz BZ, Geiger B, Vlodavsky I. Heparanase mediates cell adhesion independent of its enzymatic activity. *FASEB J* 2003;17:1015-1025
- 39 Kuniyasu H, Chihara Y, Kubozoe T, Takahashi T. Co-expression of CD44v3 and heparanase is correlated with metastasis of human colon cancer. *Int J Mol Med* 2002;10:333-337
- 40 Piccolo P, Iqbal O, Demir M, Ma Q, Gerbutavicius R, Fareed J. Global anticoagulant effects of a novel sulfated pentomanan oligosaccharide mixture. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:149-152
- 41 Rosenthal MA, Rischin D, McArthur G, Ribbons K, Chong B, Fareed J, Toner G, Green MD, Bassar RL. Treatment with the novel anti-angiogenic agent PI-88 is associated with immune-mediated thrombocytopenia. *Ann Oncol* 2002;13:770-776
- 42 Marchetti D, Reiland J, Erwin B, Roy M. Inhibition of heparanase activity and heparanase-induced angiogenesis by suramin analogues. *Int J Cancer* 2003;104:167-174
- 43 Saiki I, Murata J, Nakajima M, Tokura S, Azuma I. Inhibition by sulfated chitin derivatives of invasion through extracellular matrix and enzymatic degradation by metastatic melanoma cells. *Cancer Res* 1990;50:3631-3637
- 44 Mishima T, Murata J, Toyoshima M, Fujii H, Nakajima M, Hayashi T, Kato T, Saiki I. Inhibition of tumor invasion and metastasis by calcium spirulan (Ca-SP), a novel sulfated polysaccharide derived from a blue-green alga, *Spirulina platensis*. *Clin Exp Metastasis* 1998;16:541-550
- 45 张友磊, 傅志仁, 张军, 王元和, 沈茜. 乙酰肝素酶反义寡核苷酸对人乳腺癌细胞株 MDA435 侵袭力的抑制作用. *中华医学杂志* 2003;83:204-207
- 46 赵坡, 吕亚莉, 钟梅, 王殿军. 结肠直肠癌端粒酶、肝素酶表达升高与预后的关系. *癌症* 2001;20:624-627
- 47 Irony-Tur-Sinai M, Vlodavsky I, Ben-Sasson SA, Pinto F, Sicsic C, Brenner T. A synthetic heparin-mimicking polyanionic compound inhibits central nervous system inflammation. *J Neurol Sci* 2003;206:49-57
- 48 Benezra M, Ishai-Michaeli R, Ben-Sasson SA, Vlodavsky I. Structure-activity relationships of heparin-mimicking compounds in induction of bFGF release from extracellular matrix and inhibition of smooth muscle cell proliferation and heparanase activity. *J Cell Physiol* 2002;192:276-285
- 49 Francis DJ, Parish CR, McGarry M, Santiago FS, Lowe HC, Brown KJ, Bingley JA, Hayward IP, Cowden WB, Campbell JH, Campbell GR, Chesterman CN, Khachigian LM. Blockade of vascular smooth muscle cell proliferation and intimal thickening after balloon injury by the sulfated oligosaccharide PI-88: phosphomannopentaose sulfate directly binds FGF-2, blocks cellular signaling, and inhibits proliferation. *Circ Res* 2003;92:e70-e77

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2002 年度各学科影响因子较高的医学 3 种期刊

学科	排名	期刊	影响因子
预防医学	1	中华传染病杂志	1.416
	2	中华结核和呼吸杂志	1.239
	3	营养学报	0.749
基础医学综合类	1	中华医院管理杂志	1.708
	2	中华医院感染学杂志	1.349
	3	中国危重病急救医学	0.845
药学	1	中国新药与临床杂志	0.537
	2	中国海洋药物	0.528
	3	药学学报	0.508
临床医学	1	WORLD J GASTROENTEROL	2.579
	2	世界华人消化杂志	1.926
	3	中华肝脏病杂志	1.858
中医中药学	1	骨与关节损伤杂志	0.720
	2	中国中西医结合急救杂志	0.533
	3	中草药	0.478
军事医学与特种医学	1	中国内镜杂志	0.992
	2	中华放射学杂志	0.975



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

