

# 乙酰肝素酶与多配体蛋白聚糖-1 在恶性肿瘤中的研究进展

闻波, 陈佳伟, 王郑林, 周少波

(蚌埠医学院第二附属医院 普外科, 安徽 蚌埠, 233000)

**摘要:** 多配体蛋白聚糖-1 (SDC1) 是硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (HSPG) 的主要成员之一, 具有调节代谢、转运和信息传递等功能。乙酰肝素酶 (HPSE) 诱导 SDC1 的脱落, 形成 HPSE/SDC1 轴驱动生长因子信号传导并调节细胞行为, 从而促进恶性肿瘤的生长、转移扩散、血管生成和溶骨作用。作者从 HPSE 和 SDC1 对恶性肿瘤的作用、HPSE/SDC1 轴的形成以及针对该轴的抑制剂在肿瘤治疗中的应用情况等方面进行综述。

**关键词:** 乙酰肝素酶; 多配体蛋白聚糖-1; 恶性肿瘤; 血管生成; 硫酸乙酰肝素蛋白多糖; 生物工程

**中图分类号:** R 730.5; R 329.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)13-119-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20211919

## Research progress of heparanase and syndecan-1 in malignant tumors

WEN Bo, CHEN Jiawei, WANG Zhenglin, ZHOU Shaobo

(Department of General Surgery, Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000)

**Abstract:** Syndecan-1 (SDC1) is one of the main members of heparin sulfate proteoglycan (HSPG), which has functions of regulating metabolism, transporting and information transmission. Heparinase (HPSE) induces the shedding of SDC1, forms the HPSE/SDC1 axis to drive growth factor signal transduction and regulate cell behavior, thereby promoting the growth, metastatic proliferation, angiogenesis and osteolysis of malignant tumors. This paper reviewed the effects of HPSE and SDC1 on malignant tumors, the formation of the HPSE/SDC1 axis and the application of inhibitors targeting the axis in tumor therapy.

**Key words:** heparitinase; syndecan-1; malignant tumor; angiogenesis; heparan sulfate proteoglycan; bioengineering

硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (HSPG) 是细胞外基质 (ECM) 的重要组成部分, 主要功能是结合配体并调节其与细胞表面信号复合物之间的作用, 从而微调细胞信号<sup>[1]</sup>。多配体蛋白聚糖-1 (SDC1) 是最关键的 HSPG, 主要表达于细胞表面、细胞外基质及基底膜, 具有调节代谢、转运和信息传递等功能。乙酰肝素酶 (HPSE) 是人体内目前已知的唯一能够降解 HSPG 链的糖苷酶, 通过上调基质金属蛋白酶 (MMP) 和缩短 SDC1 的硫酸乙酰肝素 (HS) 链, 导致 SDC1 从细胞表面脱落。HPSE 诱导 SDC1 的脱落形成 HPSE/SDC1 轴驱动生长因子信号传导和调节细胞行为, 促进了恶性肿瘤的

生长、转移和血管生成。临床<sup>[2-4]</sup>表明, HPSE 在乳腺癌、多发性骨髓瘤、肉瘤等肿瘤中表达升高。现将目前已经报道的 HPSE、SDC1 在恶性肿瘤中的研究进展进行综述, 包括 HPSE 和 SDC1 对恶性肿瘤的作用、HPSE/SDC1 轴的形成以及针对该轴的抑制剂在肿瘤治疗中的应用情况, 从而为抗肿瘤治疗提供新的方向。

### 1 HPSE 和 SDC1 调节肿瘤的进展

肿瘤的治疗因其复杂性使得各种手段受阻, 这种复杂性包括肿瘤细胞本身及其所在微环境内的分子变化。肿瘤的侵袭、血管生成的特性以及

收稿日期: 2021-05-09

基金项目: 安徽高校自然科学基金项目 (KJ2020A0564); 安徽省卫生健康委科研项目 (AHWJ2021a012);

蚌埠医学院自然科学重点项目 (BYKY2019130ZD)

通信作者: 周少波, E-mail: zhoushaobodocor@sina.com

其与 ECM 的相互作用促进了肿瘤细胞的增殖和转移,这些恶性行为能力是恶性肿瘤难以通过手术和放化疗等方法根除的主要原因。因此,寻找并调节肿瘤微环境中的分子尤为重要。研究表明,HPSE 和 SDC1 均能影响肿瘤的发生发展。

### 1.1 HPSE 在恶性肿瘤中的表达及作用

HPSE 在正常人组织中主要分布在胎盘、淋巴器官等免疫组织,而在肿瘤尤其是恶性肿瘤组织中却广泛分布<sup>[5]</sup>。HPSE 切断 SDC1 的 HS 链的作用,已被认为是重构 ECM 结构的基础,其与肿瘤形成的所有步骤包括肿瘤的发生、生长、转移和化疗耐药等有关<sup>[6]</sup>。虽然 HPSE 的促转移能力是其酶活性与上皮细胞和内皮细胞 ECM 重塑的结果,但 HPSE 促进肿瘤发生、生长和抗药性的分子机制仍未完全阐明。

临床研究<sup>[7]</sup>表明,HPSE 的活性和非活性形式都能促进 AKT、STAT、SRC、Erk 等信号传导,这些信号传导反过来激活参与肿瘤发生的基因转录。在头颈部癌中,已经证实 HPSE 的过度表达或外源性添加导致 SRC 的 EGFR 磷酸化增加,从而促进细胞增殖。HPSE 靶向乳腺上皮,通过增强 Akt、Src 和 Stat5 介导的磷酸化及信号传导,促进了乳腺肿瘤的生长、转移。这种信号功能是由 HPSE 的 C 端结构域作用导致的,在癌细胞中该结构域的表达增加,可加速信号级联和肿瘤生长。

肿瘤的生长和发展与其所处的微环境密切相关,而 HPSE 对肿瘤微环境也有重要的调节作用。GUTTER-KAPON L 等<sup>[8]</sup>研究结果显示,当 HPSE 基因失活时,与对照组相比,转基因小鼠的肿瘤发生明显减少,如 Lewis 肺癌细胞接种所示,后者几乎完全抑制了肿瘤的生长。此外,HPSE 中和抗体抑制不表达 HPSE 的淋巴瘤细胞生长的实验<sup>[9]</sup>进一步验证了 HPSE 在微环境中的关键作用。因此,可以得出以下结论:中和肿瘤微环境中的 HPSE 能减缓肿瘤生长。HPSE 过表达的肿瘤患者的术后生存时间明显短于 HPSE 低表达的肿瘤患者,进一步证实 HPSE 是肿瘤进展和转移的主要调节因子<sup>[10]</sup>。实验研究<sup>[11]</sup>表明 HPSE 过度表达促进肿瘤生长、转移扩散和血管生成。其中,最先显示 HPSE 过度表达的是上皮来源的实体瘤,包括结肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌和甲状腺癌。例如,HPSE 在人膀胱的尿道上皮癌中过表达,并且 HPSE 的表达水平与膀胱癌的复发相关。在 VORNICOVA O 等<sup>[12]</sup>研

究中发现,HPSE 可以作为乳腺癌早期诊断的指标。相关研究<sup>[13]</sup>证明 HPSE 过度表达提示乳腺癌预后不良。在结直肠癌中,其表达升高伴有较高的 TNM 分期,进一步促进了血液和淋巴血管的浸润,并且降低了患者的生存期。研究<sup>[14]</sup>表明,HPSE 在黑色素瘤等恶性肿瘤中的转录高于正常组织,其通过促进肿瘤组织的血管生成,与患者的预后呈负相关。特别是在实体肿瘤中,免疫组织化学分析显示,HPSE 在肿瘤侵袭区域的阳性率最高,而邻近的健康组织却没有检测到信号,证实 HPSE 是肿瘤侵袭的启动子。总而言之,患有恶性肿瘤及肿瘤愈后的患者体内 HPSE 的表达升高,促进了肿瘤的生长和转移,而 HPSE 表达的下调可以抑制肿瘤细胞的转移。

### 1.2 SDC1 与恶性肿瘤

SDC1 是研究最广泛的 HSPG,在发育过程中由间充质细胞瞬时表达,也存在于淋巴细胞分化的不同阶段。SDC1 介导了细胞的粘附、迁移,并调节细胞对生长因子和血管生成因子的反应。因此,SDC1 在增殖、分化、肿瘤发生和转移中起着重要作用。细胞表面的 SDC1 被认为能够增强细胞与 ECM 的结合力,限制细胞迁移,提示上皮细胞 SDC1 的缺失增加了肿瘤细胞的迁移能力<sup>[15]</sup>。SDC1 胞外区可与多种信号蛋白及转化生长因子、成纤维细胞生长因子等生长因子结合,影响肿瘤的进展。故外域的脱落可以破坏 SDC1 信号蛋白的连接,释放生长因子,从而促进肿瘤细胞的增殖。

上皮细胞向间充质细胞的转化,即浸润性癌细胞从上皮细胞向分化程度较低的间充质细胞转化,是肿瘤进展的关键过程。SDC1 上皮表达缺失是上皮向间充质转化的标志,SDC1 在许多肿瘤中表达失调,例如,SDC1 缺失时肺癌的致癌性更强,SDC1 调控肺癌细胞释放外显子 miRNA 的表达,以及 SDC1 表达的缺失使外显体中的 miRNA 增强了促肿瘤途径的信号传导,促进了肿瘤细胞的大量增殖和浸润,证明肺癌细胞表达 SDC1 是一个积极的预后指标<sup>[16]</sup>。一项关于乳腺癌的研究<sup>[17]</sup>发现 SDC1 过度表达与其侵袭性表型密切相关,其表达与激素受体 ER、PR 表达呈负相关,与 Her2 表达呈正相关,SDC1 表达增加患者预后不良,是总生存率和无复发/无转移生存率的良好预测指标。SDC1 是最关键的膜蛋白多糖,在被 HPSE 脱落后,会积聚在某些肿瘤如骨髓瘤、前列腺癌和肺癌的细胞外基质中,脱落后的 SDC1 与

肿瘤细胞的恶性行为呈正相关。例如,脱落的 SDC1 在骨髓环境中的表达是多发性骨髓瘤的不良预后因素<sup>[18]</sup>。在前列腺癌中,SDC1 表达越高的前列腺癌患者的 Gleason 分级越低,可溶性 SDC1 的血清水平可作为其生存率的独立手术前预测指标<sup>[19]</sup>。在不同的肿瘤中,SDC1 具有不同的表达特性。例如,在大多数上皮性肿瘤中,如间皮瘤、胶质瘤、口腔癌、肺癌、肝细胞癌、胆囊癌和膀胱癌等,发现上皮 SDC1 表达的丧失与高恶性肿瘤和不良预后有关<sup>[20-26]</sup>。然而,在其他实体肿瘤如乳腺癌和子宫内膜癌中,SDC1 在肿瘤进展阶段高表达,并且与不良预后相关。综上,SDC1 在不同肿瘤类型中的不同表达提示其作用可能受到潜在肿瘤类型的影响,这也解释了在不同肿瘤中 SDC1 表达和预后的差异。

## 2 HPSE/SDC1 轴形成的调控机制和功能

### 2.1 HPSE 对 SDC1 表达和脱落的调控

HPSE 是具有特异性识别和剪切特异位点功能的一种糖苷内切酶,通过切断 ECM 细胞表面的 HS 侧链,使附着在 SDC1 上的相关生物活性分子被释放出来,形成 HPSE/SDC1 轴,可以调节细胞信号传导并重塑 ECM。MMP-9 和尿激酶型纤溶酶原激活物是 SDC1 的 2 种脱落酶,SDC1 从细胞表面的切割是通过 MMP、膜型 MMP 等各种金属蛋白酶完成的。RANGARAJAN S 等<sup>[1]</sup>对人类骨髓瘤细胞的研究发现,HPSE 诱导 SDC1 的脱落是由以下 2 种不同的机制导致的:HPSE 通过刺激肿瘤细胞中的细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号传导,导致 SDC1 的脱落酶 MMP 的表达上调;HPSE 通过其酶活性缩短了 SDC1 的 HS 链,使 SDC1 核心蛋白更易于被蛋白酶切割。脱落后 SDC1 可以与各种效应分子(生长因子、胰岛素受体等)局部/远端发挥作用,或在细胞表面形成核复合物,从而促进生长因子信号传导影响肿瘤的进展。

### 2.2 HPSE/SDC1 轴在细胞核中的功能

HPSE 和 SDC1 不仅在细胞外表达,在细胞核中也发挥了重要的作用。KUMAR-SINGH A 等<sup>[27]</sup>在间皮瘤细胞系中通过对 SDC1 的共免疫沉淀和核蛋白的蛋白质组学分析,揭示了 SDC1 在细胞增殖、RNA 合成和运输过程中起作用。有学者<sup>[28]</sup>认为 HPSE 改变了核 SDC1 的水平,当 HPSE 表达上调或向骨髓瘤细胞中添加重组

HPSE 后,SDC1 的核定位急剧下降。HPSE 调节 SDC1 核水平的机制可能是 HPSE 通过使 SDC1 易位至细胞核的能力丧失,以此来修饰 SDC1。

### 2.3 HPSE/SDC1 轴对生长因子信号传导的影响

HPSE/SDC1 轴主要通过影响驱动肿瘤进展的蛋白质,如肝细胞生长因子(HGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)等因子表达或活化,从而促进肿瘤生长,进而产生易于肿瘤生长和转移的微环境。HPSE 和 SDC1 协同发挥作用以驱动生长因子信号传导,主要机制是 HPSE 切割 SDC1 的 HS 链,从而促进 HS 链整合的生长因子的释放和激活<sup>[29]</sup>。

HGF 是由间充质细胞表达的一种结合肝素的细胞因子,其与酪氨酸激酶受体 c-met 相互作用发出信号,调节血管生成、细胞迁移和存活等关键的生物学过程。HPSE 会随着 SDC1 脱落的增加而显著增强 HGF 表达,可溶性 HGF 和脱落的 SDC1 结合在一起形成复合物,该复合物比单独的 HGF 更能有效激活 c-met 信号传导。RAMANI V C 等<sup>[30]</sup>认为 HPSE 被肿瘤细胞吸收,并诱导 HGF、VEGF 和 MMP-9 的表达以及激活 ERK 和 Akt 信号通路。

VEGF 是由大多数实质细胞产生的一类蛋白质,可调节血管的生成发育和细胞存活,并在分泌和旁分泌信号传导中起关键性作用。HPSE 能够内切  $\beta$ -d-葡萄糖醛酸苷酶活性,还可上调 VEGF-A 和 VEGF-C。HPSE 上调 VEGF 的机制与其酶活性无关,而是由 Src 家族酪氨酸激酶的激活介导的。HPSE 通过调控脱落的 SDC1 介导内皮细胞的增殖和侵袭,当 SDC1 从膜上脱落时,可以将整联蛋白  $\alpha 4\beta 1$  和血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)偶联在一起,形成 3 种蛋白质的复合物<sup>[31]</sup>,该复合物激活 VEGFR2 后能增强细胞侵袭、内皮管形成和其他致瘤反应。因此,HPSE 通过调控 HSPG,如 SDC1 的结构和功能,可以影响 HGF 和 VEGF 的信号传导和细胞行为。

## 3 抑制 HPSE/SDC1 与肿瘤治疗

HPSE/SDC1 轴在肿瘤细胞的生长、转移、血管生成等过程中发挥着重要的作用。目前,已经开发了几种 HPSE 抑制剂,包括天然产物衍生物、小分子和抗体等。由于与 HPSE 底物结构的亲和性,肝素及其衍生物抑制 HPSE 的研究受到了关注,但进一步的研究发现,肝素作为抗肿瘤治疗受

到其强大的抗凝作用限制,影响了抗肿瘤作用,低分子量肝素可在抑制 HPSE 的同时又不表现出抗凝活性。但各研究结论对使用低分子量肝素能否改善患者的存活率存在较大差异。

肝素模拟物可抑制肝素酶活性,其比肝素具有更低的抗凝活性和对 HPSE 的更高选择性。第一代肝素模拟物 PI-88,是一种高度磺化的寡糖,具有强效的抗转移和抗血管生成活性。PI-88 已经进入了 III 期临床研究<sup>[32]</sup>,并且作为与肝炎病毒相关的肝癌术后患者的抗癌治疗药物。目前,PG545 为最强大的肝素模拟物之一,其已在 I 期临床试验中用于不同类型实体瘤的抗癌治疗。PG545 及其类似物主要是通过抑制肿瘤相关巨噬细胞的浸润,发挥免疫刺激,抑制 HPSE 活性,其与 VEGF、FGF 结合,在体外能有效减少血管生成,并影响体内肿瘤的发展。另一种化学修饰的非抗凝肝素 SST0001 通过下调 HGF、VEGF 和 MMP-9,以及破坏 HPSE/SDC1 轴抑制骨髓瘤的生长和血管生成。除骨髓瘤外,SST0001 还能有效治疗小儿肉瘤和胰腺癌等肿瘤<sup>[33]</sup>。此外,据报道<sup>[34-35]</sup>λ 角叉菜胶(一种 HS 模仿物)以及 M402 也可在体内抑制肿瘤血管的生成。

随着对 HPSE 和 SDC1 在肿瘤侵袭转移中的进一步研究,功能性阻断抗体作为抑制 HPSE 活性的另一种方法,也在一些肿瘤治疗方面取得了显著效果。WEISSMANN M 等<sup>[9]</sup>研究证明中和 HPSE 酶活性的单克隆抗体 9E8 和 H1023,可通过抑制细胞侵袭和肿瘤转移过程,治疗弥漫性非霍奇金氏 B 细胞和滤泡性淋巴瘤。相关研究<sup>[36]</sup>发现,HPSE 的一种小分子抑制剂也被证明可以降低肝细胞癌模型的转移特性。然而,大部分小分子抑制剂是高通量筛选的结果,由于缺乏 HPSE 晶体结构,其发展受到了阻碍。此外,在抗肿瘤治疗中应用 RNA 干扰技术干扰 HPSE/SDC1 轴上关键信号通路或分子表达也取得了进展,例如 miRNA-1258 可以通过降低 HPSE 的表达,从而减少乳腺癌细胞的转移<sup>[37]</sup>。

尽管蛋白聚糖比 HPSE 更难靶向治疗,但以下几种方法表明其抗肿瘤的可行性。使用疏水性糖苷配基干扰蛋白聚糖核心蛋白上糖胺聚糖链的正常组装,形成抗增殖糖胺聚糖,减少肿瘤的生长和血管生成;在黑色素瘤和骨髓瘤的鼠模型中,产生具有抗肿瘤活性的硫酸乙酰肝素片段可以导致肿瘤生长受到抑制;一种抗整合素抑制剂

SSTN 92-119,通过下调整联蛋白  $\alpha v\beta 3$  受体,从而降低 VEGF 和 FGF-2 的活化,可抑制肝癌细胞的血管生成和增殖<sup>[38]</sup>。此外,miRNA-143 在多种癌症类型中显著减少,并起着抑癌作用,已证明其可通过靶向 SDC1 来抑制黑色素瘤细胞的生长<sup>[39]</sup>。

#### 4 总结与展望

综上所述,HPSE 和 SDC1 在肿瘤生长和转移中起关键性作用,可成为有效的抗肿瘤靶点。但是,目前许多 HPSE 抑制剂由于结构不确定、过度硫酸化和生物利用度差,存在着不同的毒副作用。因此抗肿瘤药物需进一步筛选,HPSE 底物类似物抑制剂已经进入了临床研究。单克隆抗体和 HPSE 晶体结构的研究以及如何调节肿瘤微环境可能成为未来 HPSE 抑制剂开发的主要方向。但开发有效且毒副作用低的 HPSE 抑制剂仍有待进一步深入研究,相信在不久的将来会发现活性更高、特异性更强的 HPSE 抑制剂,以更好地应用于医疗领域。

#### 参考文献

- [1] RANGARAJAN S, RICHTER J R, RICHTER R P, *et al.* Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 and its role in driving disease pathogenesis and progression[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(12): 823-840.
- [2] HERMANO E, GOLDBERG R, RUBINSTEIN A M, *et al.* Heparanase accelerates obesity-associated breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5342-5354.
- [3] PURUSHOTHAMAN A, SANDERSON R D. Heparanase: a dynamic promoter of myeloma progression[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 331-349.
- [4] CASSINELLI G, LANZI C. Heparanase: a potential therapeutic target in sarcomas[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 405-431.
- [5] 靳浩,周少波.乙酰肝素酶的调控及在肿瘤治疗中的应用[J]. *安徽医学*, 2016, 37(4): 489-492.
- [6] BARASH U, LAPIDOT M, ZOHAR Y, *et al.* Involvement of heparanase in the pathogenesis of mesothelioma; basic aspects and clinical applications[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(10): 1102-1114.
- [7] BOYANGO I, BARASH U, FUX L, *et al.* Targeting heparanase to the mammary epithelium enhances mammary gland development and promotes tumor growth and metastasis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 65: 91-103.
- [8] GUTTER-KAPON L, ALISHEKEVITZ D, SHAKED Y, *et al.* Heparanase is required for activation and function of macrophages[J]. *PNAS*, 2016, 113(48): E7808-E7817.
- [9] WEISSMANN M, ARVATZ G, HOROWITZ N, *et al.* Heparanase-neutralizing antibodies attenuate lymphoma tumor growth and metastasis[J]. *PNAS*, 2016, 113(3): 704-709.
- [10] VLODAVSKY I, BECKHOVE P, LERNER I, *et al.* Significance of heparanase in cancer and inflammation[J]. *Cancer*

- Microenviron, 2012, 5(2): 115–132.
- [11] TATSUMI Y, MIYAKE M, SHIMADA K, *et al.* Inhibition of heparanase expression results in suppression of invasion, migration and adhesion abilities of bladder cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3789.
- [12] VORNICOVA O, NARODITSKY I, BOYANGO I, *et al.* Prognostic significance of heparanase expression in primary and metastatic breast carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(5): 6238–6244.
- [13] SUN X, ZHANG G, NIAN J, *et al.* Elevated heparanase expression is associated with poor prognosis in breast cancer: a study based on systematic review and TCGA data[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 43521–43535.
- [14] CARUANA I, SAVOLDO B, HOYOS V, *et al.* Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirectioned T lymphocytes[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 524–529.
- [15] TENG Y H, AQUINO R S, PARK P W. Molecular functions of syndecan-1 in disease[J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(1): 3–16.
- [16] PARIMON T, BRAUER R, SCHLESINGER S Y, *et al.* Syndecan-1 controls lung tumorigenesis by regulating miRNAs packaged in exosomes[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(4): 1094–1103.
- [17] SOLIMAN N A, YUSSIF S M, SHEBL A M. 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[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(5): 977–982.
- [18] MAHTOUK K, HOSE D, RAYNAUD P, *et al.* Heparanase influences expression and shedding of syndecan-1, and its expression by the bone marrow environment is a bad prognostic factor in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4914–4923.
- [19] SZARVAS T, REIS H, VOM DORP F, *et al.* Soluble syndecan-1 (SDC1) serum level as an independent pre-operative predictor of cancer-specific survival in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2016, 76(11): 977–985.
- [20] JAVADI J, HEIDARI-HAMEDANI G, SCHMALZL A, *et al.* Syndecan-1 overexpressing mesothelioma cells inhibit proliferation, wound healing, and tube formation of endothelial cells[J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 655.
- [21] CHEN J, TANG J, CHEN W, *et al.* Effects of syndecan-1 on the expression of syntenin and the migration of U251 glioma cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7217–7224.
- [22] WANG X, HE J, ZHAO X, *et al.* Syndecan-1 suppresses epithelial-mesenchymal transition and migration in human oral cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1835–1842.
- [23] PASQUALON T, PRUESSMEYER J, WEIDENFELD S, *et al.* A transmembrane C-terminal fragment of syndecan-1 is generated by the metalloproteinase ADAM17 and promotes lung epithelial tumor cell migration and lung metastasis formation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(19): 3783–3801.
- [24] HOLLÓSI P, VÁNCZA L, KARÁSZI K, *et al.* Syndecan-1 promotes hepatocyte-like differentiation of hepatoma cells targeting ets-1 and AP-1[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1356.
- [25] LIU Z, JIN H, YANG S, *et al.* SDC1 knockdown induces epithelial-mesenchymal transition and invasion of gallbladder cancer cells via the ERK/Snai1 pathway[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520947883.
- [26] SZARVAS T, REIS H, KRAMER G, *et al.* Enhanced stromal syndecan-1 expression is an independent risk factor for poor survival in bladder cancer[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(4): 674–682.
- [27] KUMAR-SINGH A, SHRINET J, PARNIEWSKA M M, *et al.* Mapping the interactome of the nuclear heparan sulfate proteoglycan syndecan-1 in mesothelioma cells[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 1034.
- [28] CHEN L, SANDERSON R D. Heparanase regulates levels of syndecan-1 in the nucleus[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4947.
- [29] YU S, LV H, ZHANG H, *et al.* Heparanase-1-induced shedding of heparan sulfate from syndecan-1 in hepatocarcinoma cell facilitates lymphatic endothelial cell proliferation via VEGF-C/ERK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(2): 432–439.
- [30] RAMANI V C, VLODAVSKY I, NG M, *et al.* Chemotherapy induces expression and release of heparanase leading to changes associated with an aggressive tumor phenotype[J]. *Matrix Biol*, 2016, 55: 22–34.
- [31] 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(2): e202.
- [32] 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.
- [33] RITCHIE J P, RAMANI V C, REN Y, *et al.* SST0001, a chemically modified heparin, inhibits myeloma growth and angiogenesis via disruption of the heparanase/syndecan-1 axis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1382–1393.
- [34] POUPARD N, BADAROU P, FASANI F, *et al.* Assessment of heparanase-mediated angiogenesis using microvascular endothelial cells: identification of  $\lambda$ -carrageenan derivative as a potent anti angiogenic agent[J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(5): 134.
- [35] 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.
- [36] BABURAJEEV C P, MOHAN C D, RANGAPPA S, *et al.* Identification of novel class of triazolo-thiadiazoles as potent inhibitors of human heparanase and their anticancer activity[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 235.
- [37] ZHANG L, SULLIVAN P S, GOODMAN J C, *et al.* MicroRNA-1258 suppresses breast cancer brain metastasis by targeting heparanase[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 645–654.
- [38] METWALY H A, EL-GAYAR A M, EL-SHISHTAWY M M. Inhibition of the signaling pathway of syndecan-1 by synstatin: a promising anti-integrin inhibitor of angiogenesis and proliferation in HCC in rats[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 652: 50–58.
- [39] LI R Y, ZHANG L L, JIA L Z, *et al.* MicroRNA-143 targets syndecan-1 to repress cell growth in melanoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94855. (本文编辑:周娟)