

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251136

## 乙酰肝素酶在肝胆胰肿瘤中的作用及机制

张亚南<sup>1,2</sup>, 伍杨<sup>1,2</sup>, 吴楚江<sup>1,2</sup>, 贺昱昕<sup>1,2</sup>, 翟玉洁<sup>1,2</sup>, 张久聪<sup>2</sup>, 梁斌<sup>3</sup>

1 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 兰州 730050

3 赣州市第五人民医院消化内科, 江西 赣州 341000

通信作者: 张久聪, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); 梁斌, 123450632@qq.com (ORCID: 0000-0003-4427-8445)

**摘要:** 肝胆胰肿瘤是消化系统常见的疾病类型, 由于其发病机制错综复杂, 早期诊断困难且易转移, 在我国发病率和致死率居高不下, 严重影响患者生存质量和预后。研究显示, 乙酰肝素酶作为基质重塑的关键效应分子, 在肿瘤侵袭转移、微环境重塑中发挥关键调控作用, 且与临床预后存在显著相关性。本文分析乙酰肝素酶在肝胆胰肿瘤中的分子作用机制, 旨在为肝胆胰肿瘤的诊断标志物开发和靶向干预提供有力的科学依据。

**关键词:** 乙酰肝素酶; 癌, 肝细胞; 胆管上皮癌; 胰腺肿瘤

**基金项目:** 甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSKY2023-34); 甘肃中医药大学导师专项(2023YXKY020); 兰州市青年科技人才创新项目(2024-QN-39)

### The role and mechanism of heparanase in hepatobiliary and pancreatic tumors

ZHANG Yanan<sup>1,2</sup>, WU Yang<sup>1,2</sup>, WU Chujiang<sup>1,2</sup>, HE Yuxin<sup>1,2</sup>, ZHAI Yujie<sup>1,2</sup>, ZHANG Jiucong<sup>2</sup>, LIANG Bin<sup>3</sup>

1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 3. Department of Gastroenterology, The Fifth People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

Corresponding authors: ZHANG Jiucong, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); LIANG Bin, 123450632@qq.com (ORCID: 0000-0003-4427-8445)

**Abstract:** Hepatobiliary and pancreatic tumors are common types of digestive system disorders, and their complex pathogeneses have led to difficulties in early diagnosis and a high metastasis rate, with persistently high incidence and mortality rates in China, which greatly affects the quality of life and prognosis of patients. Studies have shown that heparanase (HPSE), as a key effector molecule in matrix remodeling, plays a crucial regulatory role in tumor invasion and metastasis and microenvironment remodeling, and it is significantly associated with clinical prognosis. This article reviews the molecular mechanism of HPSE in hepatobiliary and pancreatic tumors, in order to provide a strong scientific basis for developing diagnostic markers and targeted interventions for hepatobiliary and pancreatic tumors.

**Key words:** Heparanase; Carcinoma, Hepatocellular; Cholangiocarcinoma; Pancreatic Neoplasms

**Research funding:** Gansu Province Health and Wellness Industry Research Plan Project (GSWSKY2023-34); Gansu University of Chinese Medicine Supervisor Special Project (2023YXKY020); Lanzhou City Youth Science and Technology Talent Innovation Project (2024-QN-39)

肝胆胰肿瘤为全球常见的肿瘤, 早期疾病症状具有高度隐匿性, 因此临床识别困难, 多数患者确诊时已进展至中晚期, 严重影响药物疗效和生存质量。硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate, HS) 是由二糖单元重复链接构成的

硫酸多糖,1条或多条HS链与核心蛋白共同构成硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG),HSPG几乎表达于所有哺乳动物细胞表面,不仅参与维持组织稳态,也可调节多种信号通路,抑制肿瘤侵袭,发挥保护效应等<sup>[1-3]</sup>。乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)通过特异性降解HSPG促进炎症反应和肿瘤侵袭;其同源物HPSE2则通过竞争性结合HS抑制HPSE的酶活性,从而发挥肿瘤抑制作用。然而,目前HPSE在肿瘤中的具体分子网络机制仍未明确。本文综述HPSE在肝胆胰肿瘤中的作用机制,以期为肝胆胰肿瘤治疗挖掘新的靶点和方向,从而提高治疗效果及癌症患者的生存质量。

## 1 HPSE、HPSE2的生物学功能

作为糖胺聚糖家族的重要成员,HS是由葡萄糖醛酸-N-乙酰葡萄糖胺二糖单元经硫酸化修饰形成的线性多糖聚合物<sup>[4]</sup>。在生理状态下,HS通过共价键与核心蛋白组装形成HSPG,HSPG广泛分布于细胞表面和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中,具有调控各种生物活性分子(如细胞因子和生长因子)、维持基底膜的完整性和稳定性、介导细胞黏附与迁移、参与免疫调节、抗肿瘤等多种生物学功能<sup>[5-6]</sup>。HSPG主要包括多配体蛋白聚糖家族和磷脂酰肌醇蛋白聚糖家族两大类,其中黏结蛋白聚糖1(syndecan-1, SDC-1)的表达异常与肿瘤侵袭转移等恶性表型密切相关。

**1.1 HPSE** HPSE作为哺乳动物中唯一能特异性切割HS侧链的内切糖苷酶,具有酶和非酶活性<sup>[7-8]</sup>。一方面,HPSE酶活性通过识别HS链上特定的糖基序列和硫酸化修饰位点,精准裂解Glc $\beta$ 1-4GlcNS连接键,导致HSPG对配体的识别改变,释放与其结合的各种信号因子,进而降解ECM,触发炎症级联反应,干扰细胞稳态,促肿瘤血管生成、癌细胞侵袭和转移等<sup>[9]</sup>。另一方面,HPSE非酶活性参与调控外泌体形成、信号传导和基因转录<sup>[10-11]</sup>。HPSE可通过激活蛋白激酶(Akt)、非受体酪氨酸激酶、肝细胞生长因子受体、胰岛素样生长因子1受体和表皮生长因子受体信号传导途径参与血管生成、细胞增殖和迁移<sup>[9]</sup>。高水平HPSE细胞介导的SDC-1减少会刺激基质金属蛋白酶上调,可能促进侵袭性肿瘤表型基因的表达,但其调控基因转录的具体分子机制尚有待阐明<sup>[12]</sup>。

**1.2 HPSE2** 与HPSE不同,HPSE2作为HPSE的同源蛋白,虽然缺乏HS降解活性,但对HS的亲和力高于HPSE,HPSE2以HS依赖性和独立方式发挥作用,可通过C端肝素结合结构域与ECM及细胞表面的HSPG高亲和力结

合,以阻碍HPSE与HS的结合及切割,从而抑制ECM降解以及HPSE的酶活性,在多种癌症中呈现肿瘤抑制性,故HPSE2被称为HPSE的天然拮抗剂<sup>[13-15]</sup>。研究表明,HPSE2的过表达显著抑制肿瘤异种移植物的生长,而HPSE2基因沉默导致肿瘤体积增大<sup>[16]</sup>。因此,HPSE2被公认为是一种肿瘤抑制因子<sup>[17]</sup>。

研究表明,HPSE在肝细胞癌(HCC)等多种消化道肿瘤中显著上调,在低转移性肿瘤或癌旁组织未见明显表达,而HPSE2过表达显著抑制肿瘤进展<sup>[7,16]</sup>。二者功能及分子机制对比见表1。这一表达特征使HPSE成为肿瘤恶性进展的关键标志物,但潜在机制较为复杂,有待深入探索以揭示其病理作用的分子机制。

## 2 HPSE与肝胆胰肿瘤

**2.1 HPSE与HCC** 肝癌是全球肿瘤相关死亡的主要病因之一,其中HCC是主要的病理类型,对人类健康构成严重威胁<sup>[26]</sup>。在HCC发展进程中,癌细胞突破血管内皮细胞是转移的关键步骤。有研究发现,HPSE诱导血管内皮细胞凋亡或坏死,进而导致HCC细胞的跨内皮迁移增加是促进癌细胞突破血管内皮细胞、实现转移的主要机制之一<sup>[27]</sup>。HPSE可能通过激活SDC-1、TNF- $\alpha$ 诱导血管内皮细胞坏死性凋亡。SDC-1作为细胞表面和ECM的HSPG之一,在细胞增殖、迁移、炎症、基质重塑和肿瘤生长等过程中发挥关键作用,尤其在HCC中SDC-1呈高表达状态<sup>[28-29]</sup>。Chen等<sup>[27]</sup>通过人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)模型发现,SDC-1在HUVEC的细胞膜和细胞质中广泛分布,且HPSE高表达的HCC细胞可诱导内皮细胞SDC-1膜定位异常,同时显著增强癌细胞跨内皮迁移能力,由此推测HPSE/SDC-1轴可能通过调控坏死性凋亡信号诱导HUVEC发生坏死性凋亡。Yang等<sup>[30]</sup>研究显示,HPSE可能通过裂解HS,破坏内皮糖萼的完整性以增加内皮细胞通透性,为肿瘤细胞外渗创造微环境条件。

HCC是高度血管依赖的恶性肿瘤,VEGF为血管生成的关键驱动因子,HPSE已被证明可在内皮细胞、巨噬细胞和许多肿瘤来源的细胞系中通过激活PI3K/Akt通路上调VEGF的表达,并协同碱性成纤维细胞生长因子bFGF形成促血管生成的正反馈通路<sup>[10,31]</sup>。因此,HPSE目前被认为是抗血管生成治疗的潜在靶点,可能成为HCC细胞获得转移活性的可靠标志物之一,用于临床预测HCC的转移性复发。

值得注意的是,HPSE的促肿瘤效应与慢性病毒感染

表1 HPSE与HPSE2的功能及分子机制对比

Table 1 Comparative of the functions and molecular mechanisms between HPSE and HPSE2

功能及分子机制	HPSE	HPSE2
功能基础	①具有HS降解活性,可裂解ECM及细胞表面的HSPG <sup>[9]</sup> ; ②非酶活性参与调控外泌体形成、信号传导和基因转录	缺乏HS降解活性,但对HS的亲合力高于HPSE,能通过紧密结合HS抑制HPSE酶活性
ECM降解	降解HS链,破坏基底膜结构,促进ECM降解 <sup>[18]</sup>	通过C端肝素结合结构域与ECM及细胞表面的HSPG高亲和力结合,阻碍HPSE与HS的结合及切割,从而抑制ECM降解
调控炎症反应	通过降解HS,释放细胞因子、生长因子、趋化因子等多种炎症因子,加速炎症微环境的形成 <sup>[18]</sup>	通过竞争性结合HS,抑制细胞因子、生长因子、趋化因子等多种炎症因子释放
调控肿瘤转移、侵袭力	①释放VEGF、bFGF等促血管生成因子,促进肿瘤新生血管生成; ②通过激活SDC-1、TNF- $\alpha$ 诱导血管内皮细胞坏死性凋亡; ③HPSE介导的核SDC-1缺失增强组蛋白乙酰转移酶活性,促进驱动侵袭性肿瘤表型的基因表达 <sup>[19]</sup>	①抑制HS结合因子VEGF、bFGF等释放和血管生成; ②上调Sox2表达,进而抑制EMT,阻止肿瘤细胞间质化并抑制肿瘤侵袭能力 <sup>[20]</sup> ; ③通过调节血管表面HS-生长因子的相互作用,维持血管完整性 <sup>[21]</sup>
调控细胞凋亡	上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,进一步激活由PERK/eIF2 $\alpha$ 介导的内质网应激通路 <sup>[22]</sup>	①通过ATF3介导的内质网应激通路导致生长停滞和细胞凋亡 <sup>[23]</sup> ; ②诱导强肿瘤抑制因子(如BRD7)的表达和核定位,减弱Erk信号传导,诱导促凋亡蛋白Bax的表达 <sup>[24]</sup>
调控肿瘤微环境	①HPSE的过表达可能通过增加CD4 T细胞上PD-1和CTLA-4的表达促进肿瘤生长 <sup>[25]</sup> ; ②HPSE的过表达可能通过增加IL-35和减少T细胞亚群产生的IFN- $\gamma$ 损伤T细胞的抗肿瘤能力 <sup>[25]</sup>	HPSE2可能促进巨噬细胞向M2型极化,塑造肿瘤微环境,进而促进肿瘤生长 <sup>[24]</sup>

注:VEGF,血管内皮生长因子;bFGF,碱性成纤维细胞生长因子;Sox2,SRY相关高迁移率族蛋白2;EMT,上皮-间充质转化;PERK,蛋白激酶R样内质网激酶;eIF2 $\alpha$ ,真核细胞起始因子;ATF3,转录激活因子3;BRD7,溴结构域包含蛋白7;Erk,胞外信号调节激酶;PD-1,程序性死亡受体1;CTLA-4,细胞毒性T细胞相关抗原4。

存在交叉调控,长期慢性HBV感染是诱导HCC发生的危险因素之一。Gallard等<sup>[32]</sup>研究发现,HPSE可能通过增加外泌体分泌促进HBV的释放,其过程伴随ECM的紊乱。在肿瘤发生发展过程中,外泌体参与血管生成、EMT、侵袭、转移、免疫逃逸、耐药等。有研究显示,HPSE可促进外泌体的形成,刺激信号传导途径,且高表达HPSE细胞比低表达HPSE细胞分泌的外泌体更强地刺激肿瘤细胞通过ECM入侵内皮细胞<sup>[33-35]</sup>。此外,也有研究指出,癌症衍生的外泌体通过诱导巨噬细胞向M2型极化,进而驱动肿瘤细胞的EMT过程,增加癌细胞运动和侵袭潜力<sup>[36]</sup>。

**2.2 HPSE与胆管癌** 胆管癌是一种起源于胆管上皮细胞的高度侵袭性恶性肿瘤,根据解剖学位置分为肝内、肝门周围和远端胆管癌,其中肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是第二常见的原发性肝肿瘤<sup>[37]</sup>。该病早期诊断困难、预后差,因而深入揭示其进展的分子机制、开发新的治疗策略成为改善临床预后的突破口。

恶性肿瘤的凋亡逃逸主要源于坏死性凋亡通路的异常调控,通常表现为抗凋亡蛋白(如Bcl-2)的异常高表达或促凋亡蛋白的功能缺陷<sup>[22]</sup>。研究表明,Bcl-2在肿瘤细胞中普遍存在过表达现象,其通过抑制凋亡信号、

调节代谢和免疫微环境等多重机制驱动肿瘤恶性进展并诱导治疗耐药。有研究发现,在ICC中,HPSE通过与Bcl-2相关因子1相互作用上调Bcl-2的表达水平,进一步激活由PERK/eIF2 $\alpha$ 介导的内质网应激通路,这一过程在ICC的抗凋亡机制中发挥重要作用<sup>[38]</sup>。HPSE可能通过多种途径调节ICC的发展及癌细胞侵袭,通过靶向HPSE-Bcl-2信号轴及参与其信号传导途径的各种信号分子,研发针对HPSE的抑制剂或靶向药物有望为ICC的治疗提供新的思路,突破其治疗瓶颈。

**2.3 HPSE与胰腺癌(pancreatic cancer, PC)** PC恶性程度高,具有发病隐匿、侵袭性强等特点,早期诊断困难且传统化疗敏感性低,故探索其分子调控机制对研究新的治疗策略具有重要意义<sup>[39]</sup>。高表达的EMT是驱动PC侵袭转移的核心机制,使癌细胞具有更强的侵袭力,而Wnt/ $\beta$ -catenin是参与EMT的重要信号通路之一<sup>[40]</sup>。Wang等<sup>[41]</sup>研究发现,HPSE下调时可显著降低 $\beta$ -catenin表达水平,且有效抑制PC细胞的迁移和侵袭,提示HPSE可能通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进EMT,进而促进PC的转移。另有研究指出,HPSE通过促进胰岛素受体(insulin receptor, INSR)信号传导及葡萄糖转运蛋

白4(glucose transporter type 4, GLUT4)介导的葡萄糖摄取,促进PC进展并诱导化疗抵抗性,但其促进INSR信号的精确方式未完全明确,可能与HS降解片段、相关蛋白聚糖作用有关<sup>[42]</sup>。上述发现提示,靶向HPSE及其下游效应网络(如Wnt/ $\beta$ -catenin/EMT轴、INSR/GLUT4代谢轴)可能有助于发现新的治疗靶点(图1),成为突破PC治疗困境的潜在方向。

### 3 HPSE2与肝胆胰肿瘤

Gross-Cohen等<sup>[20]</sup>发现HPSE2过表达可显著上调转录因子Sox2的表达,后者通过上调细胞角蛋白和E-钙黏蛋白的表达,抑制EMT,从而减缓肿瘤生长。此外,HPSE2缺失会导致促炎细胞因子分泌增加,激活慢性炎症和纤维化通路,促进肿瘤前病变。HPSE2高表达也可能促进ATF3介导的内质网应激通路,且该通路与HCC、PC患者的生存期延长有关<sup>[23]</sup>。对HPSE2潜在机制的研究发现,HPSE2也可通过激活p53/p21信号级联反应发挥肿瘤抑制功能<sup>[43]</sup>。

Kayal等<sup>[44]</sup>研究发现,条件性HPSE2敲除的小鼠胰腺肿瘤体积更大且转移灶更多,且HPSE活性升高,提示HPSE2可能通过抑制EMT以及促进胰腺转录因子1、GATA结合蛋白6的表达,维持腺泡细胞的分化状态和功能。Vlodavsky等<sup>[45]</sup>研究发现,与野生型小鼠相比,胰腺导管腺癌细胞原位接种至HPSE2缺失小鼠的胰腺中产生的肿瘤更具侵袭性。因此,HPSE2表达水平可作为PC早期诊断或预后的生物标志物。了解HPSE2的调控机制将有助于探索新的治疗策略,从而改善患者预后。

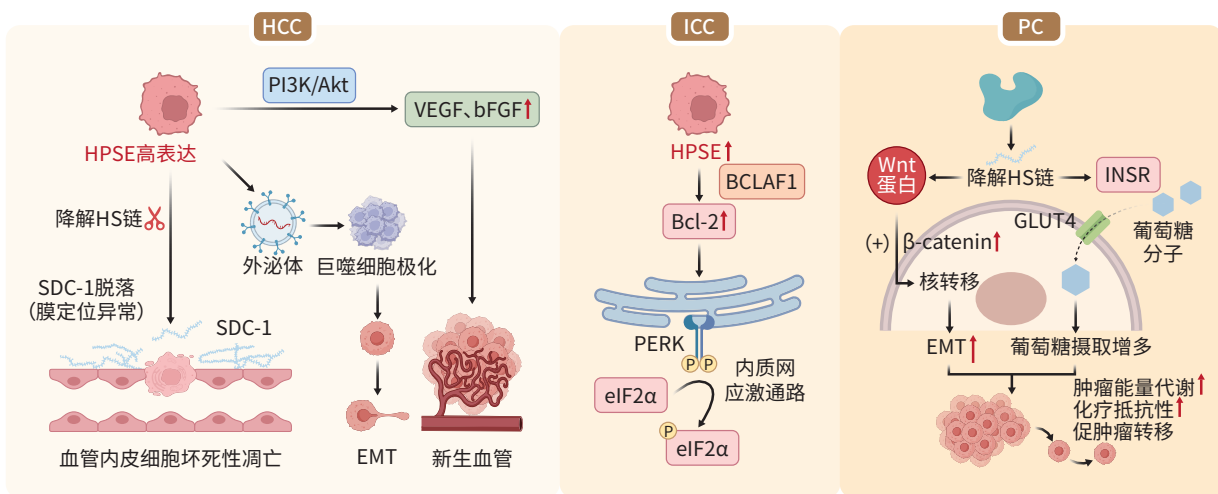
### 4 HPSE靶向治疗在肝胆胰肿瘤中的研究现状

肝胆胰肿瘤因其易转移、根治性切除手术难实现等特点增加了临床治疗难度,患者预后普遍较差。近年,靶向HPSE抑制剂成为抑制肿瘤进展、改善预后的重要策略。普通肝素是半合成高效HPSE抑制剂的主要来源,通过与HS靶点竞争性结合或干扰其功能,发挥HPSE抑制剂的作用,如非凝血肝素衍生物<sup>[46]</sup>。

已进入临床试验的HPSE抑制剂(多糖衍生化合物或HS模拟物)存在生物利用度差、靶向其他糖结合蛋白的副作用等问题<sup>[47]</sup>。小分子HPSE抑制剂因其明确的化学结构、良好的药代动力学特性等成为目前研究热点,化学空间扩展和计算机筛选技术的进步为小分子HPSE抑制剂的研发提供了新的方法<sup>[48]</sup>。例如,Rus等<sup>[49]</sup>发现了一种小分子HPSE抑制剂LBVS。也有研究提出,HPSE抑制剂可被视为癌症治疗和病毒感染的双效药物,理论上可用于急性或慢性病毒感染的癌症患者<sup>[50]</sup>。HPSE抑制剂的开发具有推进各种疾病治疗的潜力,虽然小分子HPSE抑制剂为肝胆胰肿瘤的治疗提供新的策略和方向,但尚未批准任何化合物用于临床,有学者提出这种未被满足的需求可能与HPSE的复杂活性位点裂隙有关<sup>[51]</sup>。

### 5 小结与展望

HPSE在肝胆胰肿瘤中的作用复杂且关键,通过多种信号通路调控肿瘤恶性进展,其异常活化与患者的临床预后呈现显著相关性。值得注意的是,HPSE的同源蛋白HPSE2具有抗癌功能,但其在肿瘤中常被抑制。因



注: BCLAF1, Bcl-2相关转录因子1。

图1 HPSE参与肝胆胰肿瘤的分子机制

Figure 1 Molecular mechanisms of HPSE involved in the hepatobiliary and pancreatic tumors

此,恢复HPSE2表达或靶向抑制HPSE活性可能成为治疗突破口。虽然目前对以HPSE为靶点的抑制剂研发已取得阶段性进展,但HPSE的作用因癌症类型和分子背景不同而存在差异,未来需进一步研究HPSE家族的双重调控机制,靶向HPSE信号轴,并深入探索小分子HPSE抑制剂的作用机制,有望为肝胆胰肿瘤的早期筛查及治疗提供有效帮助。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 张亚南负责论文选题、撰写及文献资料分析;伍杨负责论文校对;吴楚江、贺昱昕、翟玉洁负责文献的收集和查重;张久聪、梁斌负责指导并修改论文。

### 参考文献:

- [1] MINAMI K, MORIMOTO H, MORIOKA H, et al. Pathogenic roles of heparan sulfate and its use as a biomarker in mucopolysaccharidoses [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11724. DOI: 10.3390/ijms231911724.
- [2] LING JX, LI JL, KHAN A, et al. Is heparan sulfate a target for inhibition of RNA virus infection? [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(4): C605-C613. DOI: 10.1152/ajpcell.00028.2022.
- [3] ALSHEHRI MA, ALSHEHRI MM, ALBALAWI NN, et al. Heparan sulfate proteoglycans and their modification as promising anticancer targets in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(2): 173. DOI: 10.3892/ol.2021.12434.
- [4] FOOTE CA, SOARES RN, RAMIREZ-PEREZ FI, et al. Endothelial glyco-calyx [J]. *Compr Physiol*, 2022, 12(4): 3781-3811. DOI: 10.1002/cphy.c210029.
- [5] ZAHAVI T, SALMON-DIVON M, SALGADO R, et al. Heparanase: A potential marker of worse prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 67. DOI: 10.1038/s41523-021-00277-x.
- [6] FARIA-RAMOS I, POÇAS J, MARQUES C, et al. Heparan sulfate glycos-aminoglycans: (un)expected allies in cancer clinical management [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 136. DOI: 10.3390/biom11020136.
- [7] SAAD F, GADALLAH M, DAIF A, et al. Heparanase (HPSE) gene poly-morphism (rs12503843) contributes as a risk factor for hepatocellular carcinoma (HCC): A pilot study among Egyptian patients [J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2021, 19(1): 3. DOI: 10.1186/s43141-020-00106-x.
- [8] YUAN FY, YANG YY, ZHOU HQ, et al. Heparanase in cancer progres-sion: Structure, substrate recognition and therapeutic potential [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 926353. DOI: 10.3389/fchem.2022.926353.
- [9] BARTOLINI B, CARAVÀ E, CAON I, et al. Heparan sulfate in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1245: 147-161. DOI: 10.1007/978-3-030-40146-7\_7.
- [10] KOGANTI R, SURYAWANSHI R, SHUKLA D. Heparanase, cell signal-ing, and viral infections [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(24): 5059-5077. DOI: 10.1007/s00018-020-03559-y.
- [11] MASOLA V, ZAZA G, GAMBARO G, et al. Role of heparanase in tumor progression: Molecular aspects and therapeutic options [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 62: 86-98. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.07.014.
- [12] MAYFOSH AJ, NGUYEN TK, HULETT MD. The heparanase regulatory network in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11096. DOI: 10.3390/ijms222011096.
- [13] VLODAVSKY I, KAYAL Y, HILWI M, et al. Heparanase-A single protein with multiple enzymatic and nonenzymatic functions [J]. *Proteoglycan Res*, 2023, 1(3): e6. DOI: 10.1002/pgr2.6.
- [14] YANG YY, YUAN FY, ZHOU HQ, et al. Potential roles of heparanase in cancer therapy: Current trends and future direction [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(5): 896-917. DOI: 10.1002/jcp.30995.
- [15] PAPE T, HUNKEMÖLLER AM, KÜMPERS P, et al. Targeting the "sweet spot" in septic shock - A perspective on the endothelial glyco-calyx regu-lating proteins Heparanase-1 and-2 [J]. *Matrix Biol Plus*, 2021, 12: 100095. DOI: 10.1016/j.mbplus.2021.100095.
- [16] LIU JJ, KNANI I, GROSS-COHEN M, et al. Role of heparanase 2 (Hpa2) in gastric cancer [J]. *Neoplasia*, 2021, 23(9): 966-978. DOI: 10.1016/j.neo.2021.07.010.
- [17] HOPKINS J, VOLETY I, QATANANI F, et al. Heparanase 2 modulation inhibits HSV-2 replication by regulating heparan sulfate [J]. *Viruses*, 2024, 16(12): 1832. DOI: 10.3390/v16121832.
- [18] KHANNA M, PARISH CR. Heparanase: Historical aspects and future perspectives [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 71-96. DOI: 10.1007/978-3-030-34521-1\_3.
- [19] VLODAVSKY I, ILAN N, SANDERSON RD. Forty years of basic and translational heparanase research [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 3-59. DOI: 10.1007/978-3-030-34521-1\_1.
- [20] GROSS-COHEN M, YANKU Y, KESSLER O, et al. Heparanase 2 (Hpa2) attenuates tumor growth by inducing Sox2 expression [J]. *Ma-trix Biol*, 2021, 99: 58-71. DOI: 10.1016/j.matbio.2021.05.001.
- [21] BECKER Y, HALLER H. Current understanding of heparanase 2 regula-tion, a non-heparanase [J]. *Biochem Soc Trans*, 2025, 53(1): BST2024-1281. DOI: 10.1042/BST20241281.
- [22] KALONI D, DIEPSTRATEN ST, STRASSER A, et al. BCL-2 protein family: Attractive targets for cancer therapy [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(1-2): 20-38. DOI: 10.1007/s10495-022-01780-7.
- [23] KNANI I, SINGH P, GROSS-COHEN M, et al. Induction of heparanase 2 (Hpa2) expression by stress is mediated by ATF3 [J]. *Matrix Biol*, 2022, 105: 17-30. DOI: 10.1016/j.matbio.2021.11.001.
- [24] SOBOH S, VORONTSOVA A, FARHOUD M, et al. Tumor- and host-derived heparanase-2 (Hpa2) attenuates tumorigenicity: Role of Hpa2 in macrophage polarization and BRD7 nuclear localization [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(12): 894. DOI: 10.1038/s41419-024-07262-9.
- [25] ZHANG GL, GUTTER-KAPON L, ILAN N, et al. Significance of host heparanase in promoting tumor growth and metastasis [J]. *Matrix Biol*, 2020, 93: 25-42. DOI: 10.1016/j.matbio.2020.06.001.
- [26] SHAH M, SARKAR D. HCC-related lncRNAs: Roles and mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 597. DOI: 10.3390/ijms25010597.
- [27] CHEN XP, CHENG B, DAI DF, et al. Heparanase induces necroptosis of microvascular endothelial cells to promote the metastasis of hepatocellu-lar carcinoma [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 33. DOI: 10.1038/s41420-021-00411-5.
- [28] RESZEGI A, TÁTRAI P, REGŐS E, et al. Syndecan-1 in liver pathophysi-ology [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(2): C289-C294. DOI: 10.1152/ajpcell.00039.2022.
- [29] ZHANG XL, ZHAO YL, LIU LR, et al. Syndecan-1: A novel diagnostic and therapeutic target in liver diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(15): 1155-1165. DOI: 10.2174/0113894501250057231102061624.
- [30] YANG R, CHEN MM, ZHENG JY, et al. The role of heparin and glyco-calyx in blood-brain barrier dysfunction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 754141. DOI: 10.3389/fimmu.2021.754141.
- [31] ARDIZZONE A, BOVA V, CASILI G, et al. Role of basic fibroblast growth factor in cancer: Biological activity, targeted therapies, and prognostic value [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1002. DOI: 10.3390/cells1207-1002.
- [32] GALLARD C, LEBSIR N, KHURSHED H, et al. Heparanase-1 is up-regulated by hepatitis C virus and favors its replication [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1): 29-41. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.008.
- [33] FENG F, WANG LJ, LI JC, et al. Role of heparanase in ARDS through autophagy and exosome pathway (review) [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1200782. DOI: 10.3389/fphar.2023.1200782.
- [34] DAVID G, ZIMMERMANN P. Heparanase involvement in exosome for-mation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 285-307. DOI: 10.1007/978-

- 3-030-34521-1\_10.
- [35] van der VLAG J, BUIJSERS B. Heparanase in kidney disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 647-667. DOI: 10.1007/978-3-030-34521-1\_26.
- [36] YANG CG, DOU RZ, WEI C, et al. Tumor-derived exosomal microRNA-106b-5p activates EMT-cancer cell and M2-subtype TAM interaction to facilitate CRC metastasis[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(6): 2088-2107. DOI: 10.1016/j.yymthe.2021.02.006.
- [37] BRAGAZZI MC, VENERE R, RIBICHINI E, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Evolving strategies in management and treatment[J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(3): 383-393. DOI: 10.1016/j.dld.2023.08.052.
- [38] YUAN FY, ZHOU HQ, LIU CY, et al. Heparanase interacting BCLAF1 to promote the development and drug resistance of ICC through the PERK/ eIF2 $\alpha$  pathway[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(6): 904-916. DOI: 10.1038/s41417-024-00754-y.
- [39] HALBROOK CJ, LYSSIOTIS CA, PASCA DI MAGLIANO M, et al. Pancreatic cancer: Advances and challenges[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1729-1754. DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.014.
- [40] XUE WH, YANG L, CHEN CX, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin-driven EMT regulation in human cancers[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 79. DOI: 10.1007/s00018-023-05099-7.
- [41] WANG C, WEI YJ, WANG G, et al. Heparanase potentiates the invasion and migration of pancreatic cancer cells via epithelial-to-mesenchymal transition through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(2): 711-721. DOI: 10.3892/or.2020.7641.
- [42] ABECASSIS A, HERMANO E, YIFRACH A, et al. Heparanase contributes to pancreatic carcinoma progression through insulin-dependent glucose uptake[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1287084. DOI: 10.3389/fcell.2023.1287084.
- [43] ZHANG H, XU CX, SHI C, et al. Hypermethylation of heparanase 2 promotes colorectal cancer proliferation and is associated with poor prognosis[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 98. DOI: 10.1186/s12967-021-02770-0.
- [44] KAYAL Y, BARASH U, NARODITSKY I, et al. Heparanase 2 (Hpa2) - a new player essential for pancreatic acinar cell differentiation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 465. DOI: 10.1038/s41419-023-05990-y.
- [45] VLODAVSKY I, HILWI M, KAYAL Y, et al. Impact of heparanase-2 (Hpa2) on cancer and inflammation: Advances and paradigms[J]. *FASEB J*, 2024, 38(10): e23670. DOI: 10.1096/fj.202400286R.
- [46] CASSINELLI G, TORRI G, NAGGI A. Non-anticoagulant heparins as heparanase inhibitors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 493-522. DOI: 10.1007/978-3-030-34521-1\_20.
- [47] ZHANG YZ, XIONG MJ, CHEN ZX, et al. Design principle of heparanase inhibitors: A combined in vitro and in silico study[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2024, 15(7): 1032-1040. DOI: 10.1021/acsmchemlett.3c00268.
- [48] ZHANG YZ, CUI LN. Discovery and development of small-molecule heparanase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2023, 90: 117335. DOI: 10.1016/j.bmc.2023.117335.
- [49] RUS A, BOLANOS-GARCIA VM, BASTIDA A, et al. Identification of novel potential heparanase inhibitors using virtual screening[J]. *Catalysts*, 2022, 12(5): 503. DOI: 10.3390/catal12050503.
- [50] LEBSIR N, ZOULIM F, GRIGOROV B. Heparanase-1: From cancer biology to a future antiviral target[J]. *Viruses*, 2023, 15(1): 237. DOI: 10.3390/v15010237.
- [51] de BOER C, ARMSTRONG Z, LIT VAJ, et al. Mechanism-based heparanase inhibitors reduce cancer metastasis in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(31): e2203167119. DOI: 10.1073/pnas.2203167119.

收稿日期: 2025-03-17; 录用日期: 2025-05-12

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHANG YN, WU Y, WU CJ, et al. The role and mechanism of heparanase in hepatobiliary and pancreatic tumors[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2435-2440. 张亚南, 伍杨, 吴楚江, 等. 乙酰肝素酶在肝胆胰肿瘤中的作用及机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2435-2440.

读者·作者·编者

## 《临床肝胆病杂志》常见异形词

异形词指的是: 普通话书面语中并存并用的同音(本规范中指声、韵、调完全相同)、同义(本规范中指理性意义、色彩意义和语法意义完全相同)而书写形式不同的词语。现将本刊常见异形词整理如下(前者为推荐词形):

标志—标识	笔画—笔划	报道—报导	编者按—编者案
成分—成份	订阅—定阅	当作—当做	分量—份量
关联—关连	干预—干与	给予—给与	痼疾—固疾、锢疾
寄予—寄与	简练—简炼	精华—菁华	看作—看做
连接—联接	黏性—粘性	黏液—粘液	录像—录象、录相
图像—图象	影像—影象	缘故—原故	缘由—原由