

# 肽基精氨酸脱亚胺酶(PADs)在疾病中的作用及其抑制剂的研究进展

张敏杰, 赵丽\*

中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

## 摘要

蛋白质的翻译后修饰是调节细胞功能及其多样性的关键机制。肽基精氨酸脱亚胺酶(PADs)是一类催化精氨酸转化为瓜氨酸(即瓜氨酸化)的钙依赖性酶家族。近年来的研究表明, PADs活性的失调与多种人类疾病密切相关。本文总结了PADs各亚型的组织分布及其在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中通过产生自身抗原破坏免疫稳态的机制, 详细探讨了PADs在不同肿瘤类型中调节细胞增殖、转移、血管生成及化疗耐药的复杂功能, 归纳了包括小分子化合物和天然产物在内的PADs抑制剂的研发历程, 旨在深化对PADs家族的理解, 为PADs的功能及其抑制剂的研究提供参考。

## 关键词

肽基精氨酸脱亚胺酶(PADs), 自身免疫性疾病, 肿瘤, 抑制剂

# The Role of Peptidylarginine Deiminases (PADs) in Diseases and Research Progress on Their Inhibitors

Minjie Zhang, Li Zhao\*

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

## Abstract

Post-translational modifications of proteins are crucial for regulating cellular function and diversity. The peptidylarginine deiminases (PADs) family consists of calcium-dependent enzymes that

\*通讯作者。

catalyze the citrullination of arginine residues. Recent studies have shown that dysregulation of PADs activity is closely associated with the development of numerous human diseases. This review systematically reviews the tissue distribution of PADs isoforms and delves into their pathogenic mechanisms in autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, primarily through the generation of citrullinated autoantigens and the disruption of immune tolerance. Concurrently, the paper elaborates on the complex functions of PADs in various cancer types, including the regulation of tumor cell proliferation, invasion, metastasis, angiogenesis, and the induction of chemotherapy resistance. Furthermore, this review summarizes the development history and strategies of small-molecule inhibitors and natural products targeting PADs. The aim is to advance the understanding of the PADs family and provide references for the study of PADs functions and their inhibitors.

## Keywords

Peptidylarginine Deiminases (PADs), Autoimmune Disease, Tumor, Inhibitor

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. PADs 的表达分布

翻译后修饰(Post-translational modification, PTM)是蛋白质合成之后的一种化学修饰。约 50%~90% 的蛋白质都有不同的翻译后修饰,如磷酸化,泛素化,甲基化,乙酰化等。蛋白质执行其正确的生物学功能依赖于这些翻译后修饰[1],瓜氨酸化修饰就是其中之一。目前为止,已经发现了五种肽基精氨酸脱亚胺酶。

PAD1 主要在表皮、子宫内膜、毛囊和角质形成细胞中表达[2],在表皮中,聚丝蛋白和细胞角蛋白 K1 和 K10 都需要被 PAD1 瓜氨酸化来形成皮肤的保护基质[3]。PAD2 是在组织中分布最广泛的一个亚型,它存在分泌腺、大脑、髓鞘、骨骼肌、子宫、脾、肾和一些免疫细胞[4]。PAD3 主要定位于表皮和毛囊[3],它靶向聚丝蛋白,进而调节人表皮颗粒层和角质下层的稳态[5]。PAD4 广泛分布于免疫细胞,在脑、子宫、骨髓、关节等组织中也有分布[6],在中性粒细胞中,它通过瓜氨酸化组蛋白 H1 和 H3 在染色质去凝集,基因调节和中性粒细胞外陷阱(NETs)的形成中发挥重要作用[7]。PAD6 最初在小鼠的卵子和胚胎中发现[8],它可以调节卵母细胞骨架形成和雌性生育能力[9]。在早期胚胎发育过程中,PAD6 可以调节微管的形成[10]。在人类组织中,PAD6 主要存在于卵巢、睾丸和外周血白细胞[11]。正是由于 PADs 家族成员在组织分布上的广泛性及其底物的多样性,其酶活性的失调往往与多种病理过程密切相关。

## 2. PADs 在炎症和自身免疫性疾病中的作用

### 2.1. PADs 在类风湿性关节炎中的作用

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,其中蛋白质的瓜氨酸化起着重要作用。该病的一个诱因就是瓜氨酸化的失调使针对瓜氨酸化蛋白的抗体增加[12]。由于其瓜氨酸化的功能,PADs 在类风湿性关节炎的发病机制中起重要作用。其中 PAD2 和 PAD4 作用最为显著,它们可以在基因层面调节类风湿性关节炎[13]。RA 中最著名的 PAD2 和 PAD4 的靶标是波形蛋白、纤维蛋白原、纤连蛋白、抗凝血酶和  $\alpha$ -烯醇化酶[12]。当对瓜氨酸化蛋白的免疫耐受丧失时,会产生抗瓜氨酸化蛋白抗体(anti-citrullinated proteins antibodies, ACPAs)来识别新形成的抗原表位[14],它是 RA 的血清学特征并且是如今

诊断标准必不可少的组成部分。有报道称 ACPAs 或许能刺激巨噬细胞在关节中产生和释放炎症因子, 如 TNF- $\alpha$  [15]。PAD4 介导的 NETs 的形成导致瓜氨酸化的组蛋白 H2A、H2B 和 H4 成为抗原, 此外, 瓜氨酸化波形蛋白的产生刺激促炎细胞因子的分泌[16]。NETs 形成的增加可能是由 TNF- $\alpha$ 、IL-8 和 IL-17 等炎症因子诱导的。这些炎症因子是免疫细胞响应 ACPAs 和 NETs 而大量释放的, 并增加 ACPAs 抗原的形成。因此, 提出一个 NETs 的形成和 ACPAs 积累循环的假设: 最初 ACPAs 诱导炎症介质, 进而激活 NETs 形成并产生更多的 ACPAs [17]。总之, PADs 的催化活性和蛋白质的瓜氨酸化与 RA 的形成有关, 但 NETs 的作用和导致瓜氨酸化蛋白产生强烈自身免疫反应的机制仍需进一步加以阐释。

## 2.2. PADs 在多发性硬化中的作用

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种自身免疫性疾病, 其特征是中枢神经系统脱髓鞘[18]。脱髓鞘导致神经信号传导的缺失, 导致严重的神经系统不良反应, 临床表现为共济失调、虚弱、实力丧失、运动障碍、膀胱功能障碍甚至完全残疾[19]。多发性硬化的发病机制仍然不明。脱髓鞘和 MS 的发生机制之一是由于过量瓜氨酸化的髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)无法维持髓鞘的结构。MBP 的瓜氨酸化是由 PAD2 引起的, 据报道, 该种亚型在 MS 患者的白质和外周血中表达增加[20]。正常人的中枢神经系统中约有 18% 的精氨酸被瓜氨酸化, 然而, MS 患者有约 45% 的精氨酸被瓜氨酸化[21]。增加的瓜氨酸化导致正电荷的缺失和 MBP 分子的部分展开, MBP 的高瓜氨酸化抑制脂质双层转变为致密的多层, 导致髓鞘的高度不稳定, 进而影响神经信号的正确传导[22]。总之, 现阶段的研究证明由于 PAD2 过表达引起的蛋白质的过量瓜氨酸化可能是 MS 的一个诱因。

## 2.3. PADs 在系统性红斑狼疮中的作用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性系统性自身免疫性疾病, 可以发生在身体的任何部位。由于 SLE 临床表现上的异质性, SLE 的诊断和治疗是困难的。SLE 的特征是免疫耐受丧失以及 B 细胞和 T 细胞功能异常[23]。SLE 的一个标志是释放过量的自身抗体, 包括 ACPAs [24]。受 SLE 影响的患者组织中瓜氨酸化的蛋白质增多。PAD4 由于其在 NETs 形成中的作用和对组蛋白的瓜氨酸化作用, 直接参与 SLE 的过程, 然而在 SLE 中, 其他亚型尚未被研究[25]。高水平的瓜氨酸化会导致免疫耐受的丧失和大量 ACPAs 的产生, 从而导致 SLE [26]。

## 2.4. PADs 在炎症性肠病中的作用

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBDs)是一种以肠粘膜炎症为特征的慢性炎症, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。在健康人的结肠中, PADs 的酶促活性几乎可以忽略不计, 这表明肠道在生理上不需要去亚胺酶活性。相比之下, 在 UC 患者的肠道中, PADs 酶活性和瓜氨酸蛋白水平升高[27]。最近的研究发现, IBD 的发生与 PAD4 呈正相关, 而与 PAD2 呈负相关, 表明 PAD4 在 IBD 中的作用更为突出[28]。此外, 一些研究人员试图将 IBD 与 NETs 的形成联系起来。PAD4 的表达增加与 IBD 发病率更高的相关性也可以说明瓜氨酸化在此过程中的重要作用。在 UC 患者发炎的结肠中发现 NETs 形成的增加和 NETs 相关蛋白的过度表达, 在接受选择性 PAD4 抑制剂链霉素的受试者中, 这两种现象都减弱[29]。总之, 靶向 IBD 中的 NETs 可能为缓解该疾病提供了有效的治疗方法。

## 2.5. PADs 在阿尔兹海默病中的作用

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病, 其发病机制极其复杂, 目前为止尚未研究明白。然而, 动物模型和 AD 患者的脑部病理检测发现了瓜氨酸化蛋白的异常表达。AD 患者脑部瓜

氨酸化最多的蛋白是结构蛋白, 神经细胞骨架蛋白的破坏会导致神经元凋亡和神经功能损伤[30]。对 AD 患者脑部的病理检查结果显示, 大量 PAD4 蛋白在皮层和海马体的神经元中表达, 伴随着大量瓜氨酸化蛋白在这些细胞中积累, 最终导致神经元丧失及细胞内容物的释放。瓜氨酸化蛋白或其降解产物可能进入血管和淋巴系统循环, 导致身体长期慢性自身免疫反应, 并产生针对瓜氨酸化蛋白的抗体, 这构成了 AD 的病理基础[31]。大量对 AD 患者样本和动物模型的研究显示, AD 患者中枢神经系统中 PADs 的表达显著高于正常人群, 且表达模式具有细胞和亚型特异性, 例如神经元高度表达 PAD4, 星形胶质细胞高度表达 PAD2。这表明, 大脑中有 PADs 介导的异常瓜氨酸化过程参与了 AD 的发生与发展[32] [33]。

尽管大量研究证实了 PADs 在 RA、SLE 等疾病中通过瓜氨酸化组蛋白和有道 NETs 形成破坏免疫耐受的核心作用, 但现有文献仍存在部分矛盾。未来的研究应聚焦于解析 NETs 的形成与 ACPAs 积累之间恶性循环的底层分子开关。综上所述, PADs 在自身免疫性疾病中主要通过产生自身抗原破坏免疫耐受, 其在神经退行性疾病中也发挥重要作用。然而, 近年来的研究发现, PADs 的功能远不止于此。鉴于慢性炎症往往是肿瘤发生的温床, 且 PADs 家族能够同构表观遗传修饰调控基因表达, 该家族成员在肿瘤发生、发展及转移中的复杂角色逐渐成为新的研究热点。

### 3. PADs 在肿瘤中的作用

#### 3.1. PAD1 在肿瘤中的作用

PAD1 在肿瘤中研究较少。有研究表明, PAD1 可作为侵袭性口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)早期的标志物[34]。PAD1 在乳腺癌患者中上调, 且与三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)呈正相关, 表明 PAD1 可能参与调控 TNBC 的进展。PAD1 可通过 MAPK 信号调控 MMP2/9 的表达, 进而通过促进 EMT, 促进 TNBC 的转移[35]。此外, PAD1 还参与维持卵巢癌干细胞(ovarian cancer stem cells, OCSLCs)的干性, 它可以特异性的结合并催化 AKT2 的瓜氨酸化, 由此来增强 AKT2 在 OCSLCs 中的激酶活性, AKT2 的激活导致 CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$  (CCAAT/enhancer binding protein beta, CEBP $\beta$ )表达增加, 从而促进 CEBP $\beta$  富集到其下游干性相关基因的启动子[36]。还有文献显示, PAD1 可以催化糖酵解酶丙酮酸激酶 M2 中的 106 精氨酸的瓜氨酸化, 调控其变构调节, 糖酵解及癌细胞增殖[37]。因此, PAD1 主要促进肿瘤的发生发展, 发挥致癌作用。

#### 3.2. PAD2 在肿瘤中的作用

PAD2 在肿瘤中的作用具有高度的组织特异性和两面性。它既可以通过表观遗传调控促进细胞增殖, 也能在特定环境下发挥抑癌作用。PAD2 对乳腺癌的作用可能是通过表观遗传修饰进而影响乳腺癌的基因表达。例如, 在雌激素受体阳性乳腺癌细胞中, PAD2 介导的 H3R26 的瓜氨酸化可以通过改变核小体的结构来促进雌激素和 DNA 结合, 进而激活雌激素靶基因[38]。在催乳素瘤中, PAD2 可介导 H3Cit<sub>2</sub>, 8, 17 的瓜氨酸化从而抑制 miRNAs let-7c-2, miR-23b 和 miR-29c 的表达, 并且增加 HMGA1, N-MYC 和 IGF-1 mRNAs 的表达进而促进细胞增殖[39]。

PAD2 也可以通过调控基因表达来参与肿瘤细胞的侵袭转移。在胃癌和肝癌中, PAD2 通过影响 CXCR3 和 EPO 的表达影响细胞的增殖, 迁移和凋亡[40]。在皮肤癌中, 过表达的 PAD2 促进炎症和 EMT 相关标志物的表达来促进细胞侵袭, 参与癌症的进展[41]。在卵巢癌中, 下调 PAD2 可以抑制 EMT 和 JAK2/STAT3 信号通路从而抑制细胞增殖, 侵袭和转移[42]。

PAD2 对肿瘤细胞的化疗耐药性也有一定影响。PAD2 在骨髓瘤细胞中高表达, 使组蛋白 H3 精氨酸 26 瓜氨酸化, 导致 IL-6 的过度生成, IL-6 水平过高可能导致细胞对化疗药物硼替佐米的敏感性下降, 影响药物疗效[43]。PAD2 在他莫昔芬耐药的乳腺癌中显著上调, MCF7/TamR 细胞中耗竭 PAD2 可增强其

对他莫昔芬的敏感性[44]。

此外PAD2还可以通过调节免疫微环境和血管生成影响肿瘤进展。骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)在抑制抗肿瘤免疫和帮助细胞逃脱免疫系统杀伤中起着重要作用。PAD2介导STAT3的瓜氨酸化,通过增加Arg-1的表达增强PMN-MDSCs的免疫抑制功能并且促进肿瘤进展[45]。还有研究显示PAD2作为一种血管生成调节基因通过Dil4/Notch1信号通路促进血管生成[46]。

然而,值得注意的是,在结肠癌中,PAD2瓜氨酸化 $\beta$ -catenin,促进其降解,由此使Wnt信号失活,抑制CRC的进展[47]。由此可见PAD2在不同肿瘤中的作用是不同的,鉴于其广泛的参与肿瘤的增殖,侵袭,转移,血管生成和化疗耐药,PAD2仍然是肿瘤治疗的重要靶标。

### 3.3. PAD3 在肿瘤中的作用

与PAD1一样,对PAD3的研究也较少。对PDAC使用PAD3特异性抑制剂可以显著减少膜突蛋白的表达并降低PDAC的侵袭性,同时也可以减少细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)并显著减少其转运的致癌miRNA[48]。此外,在多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中,使用PAD3的抑制剂也可以调节EVs进而调节miRNA,在LN229细胞中调节前GBM蛋白的表达[49]。在HCT116和LoVo细胞中,PAD3过表达抑制了细胞增殖,并导致其在G1期停滞。PAD3显著降低了Sirtuin2(Sirt2)和Snail的表达以及AKT的磷酸化,同时提高了p21的表达[50]。PAD3也可以显著降低Hsp90和CKS1的表达,进而发挥抗肿瘤效果[51]。

### 3.4. PAD4 在肿瘤中的作用

PAD4与肿瘤细胞的增殖有关。在OSCC中,PAD4通过表观遗传修饰上调HIST1H1B,促进细胞分化能力的丧失并导致OSCC的进展[52]。在食管鳞状细胞癌中,PAD4能上调CA9的表达并促进肿瘤生长,CA9也与肿瘤细胞迁移相关[53]。在骨肉瘤细胞中,PAD4激活Wnt/ $\beta$ -catenin和MEK/ERK信号通路,促进细胞增殖[54]。在鼻咽癌中,PAD4通过PI3K/AKT通路促进细胞增殖[55]。

PAD4还通过NETs参与癌细胞转移。高表达PAD4的乳腺癌细胞能释放肿瘤细胞外染色质网(cancer extracellular chromatin networks, CECNs),促进乳腺癌的肺转移[56]。PAD4可以促进NETs中DNA的释放激活胰腺星状细胞并促进胰腺癌的增殖和迁移[57]。在GC中,PAD4促进IL-8的表达,通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进迁移和EMT[58]。

PAD4还影响肿瘤细胞放疗和化疗的敏感性。吉西他滨联合白蛋白紫杉醇疗法(gemcitabine combined with nab-paclitaxel therapy, GnP)是晚期胰腺导管癌的一线化疗方法。由于肿瘤微环境的影响,该疗法存在耐药情况,PAD4抑制NETs可以增强GnP的疗效,抑制肿瘤生长[59]。在肝细胞癌中,使用PAD4抑制剂可以通过铜死亡增强HCC对仑伐替尼的敏感性[60]。

PAD4也影响肿瘤血管生成。在胃癌中,PAD4上调CXCR2, KRT14和TNF- $\alpha$ 的表达,进而促进肿瘤血管生成,细胞增殖和迁移[61]。在乳腺癌和肝癌中,PAD4和HIF的相互作用对血管生成因子的表达至关重要,PAD4的敲低会减少其在乳腺癌中的表达,从而抑制血管生成[62]。

由此可见,在不同肿瘤中PAD4通过调控细胞增殖,迁移,侵袭,血管生成和放化疗耐药的作用发挥促癌和抑癌的双重作用。

PADs在肿瘤生物学中展现出高度的复杂性与两面性:其功能不仅具有高度的组织特异性,且在细胞增殖、血管形成及化疗耐药等多个维度同时发挥作用。当前的知识盲区在于肿瘤微环境的代谢变化与缺氧状态如何精准重塑PADs的表观遗传调控网络。未来亟需深入剖析第五特异性选择的结构基础,同时探索PADs抑制剂联合现有靶向疗法,以期实现协同抗肿瘤效应。PADs家族在各种组织中广泛分布,

通过各种机制参与肿瘤的进展, 因其在肿瘤发生发展中的重要作用, 有望成为肿瘤治疗的一个重要靶点。

## 4. PADs 抑制剂的研究进展

### 4.1. 人工合成抑制剂

鉴于 PADs 在自身免疫病和恶性肿瘤中的关键致病作用, 开发高效、高选择性的 PADs 抑制剂已成为临床转化的迫切需求。从早期的非特异性抑制剂到新一代的选择性抑制剂, 该领域经历了漫长的探索过程。

由于早期抑制剂具有可逆性且抑制效能低下, 需要研究具有不可逆性和高效能的 PADs 抑制剂。N-苯甲酰-L-精氨酸因其具有与精氨酸结构类似的胍基可作为精氨酸的结构类似物。用卤素替换其氨基是合成 F-amidine 和 Cl-amidine 的主要步骤, 这些抑制剂的乙脒弹头与精氨酸的胍基大小相似[63]。F-amidine 和 Cl-amidine 在中性条件下维持正电荷, 并抑制胍基与 PADs 催化位点间的氢键[64]。研究发现, Cl-amidine 的抑制效能是 F-amidine 的四倍, Cl-amidine 能与大部分 PADs 亚型反应, 是一个 PADs 非选择性抑制剂, 而 F-amidine 对 PAD1 和 PAD4 有更高的选择性[65]。

由于 PADs 有多种亚型, 并且每种亚型都要不同的组织中发挥不同的功能, 需要找到具有更高生物活性, 更高抑制效能和更高选择性的特异性抑制剂。F-amidine 和 Cl-amidine 的构效关系启发了研究者开发了新的抑制剂, 如 o-F-amidine 和 o-Cl-amidine。与 F-amidine 和 Cl-amidine 相比, 这些新型抑制剂具有更高的抑制效能和更高的选择性。

由于钙离子结合能使 PADs 活性增强 10,000 倍[61], 早期的 PADs 抑制剂设计都聚焦于配体结合状态的 PADs。2015 年, Lewis 等人使用 GSK 的 DNA 编码的小分子文库发现了无钙离子结合 PADs 的抑制剂。这项研究发现了一个有前途的前体 GSK121, 通过对其改造得到了 GSK199 和 GSK484。此外, 与基于卤代乙脒的抑制剂只能抑制与配体结合的 PADs 不同, 无论是否有配体结合, 新一代抑制剂 GSK199 和 GSK484 都可以抑制 PADs 活性[66]。

通过对 Cl-amidine 构效关系的广泛研究, Wang 等人开发出了 YW3-56 [67]。研究显示其可选择性的抑制 PAD4, 并通过调控 SESN2-mTOR 自噬通路影响肿瘤生长。在 BB-Cl-amidine 的基础上, Muth 等人开发出了 AFM-30a [68]。研究表明其可选择性的抑制 PAD2, 并且有更低的毒性。

### 4.2. 天然产物抑制剂

除了这些人工合成小分子化合物外, 有报道表明许多天然产物也可以抑制 PADs 的活性。紫杉醇是最早报告可以抑制 PADs 的天然产物[69]。与 GSK484 的作用相似, 黄连素可以通过抑制 PAD4 表达减少肺部肿瘤结节[70]。甘草酸可以通过降低 PAD4 水平来缓解结肠炎症, 减少肿瘤发生并且减少 NETs 形成[71]。秋水仙碱通过抑制 PAD4 减少 NETs 的释放, 显著减轻了心脏手术种的心肌损伤[72]。小檗胺与 PAD4 具有较高的亲和力, 可抑制 PAD4 进而抑制 NETs 的产生, 以及组蛋白 H3, 中性粒细胞弹性酶和髓过氧化物酶(MPO)的瓜氨酸化, 抑制溃疡性结肠炎[73]。来自苦参的一种异黄酮刺芒柄花素可以减少 PAD4, 减少组蛋白 H3 和 MPO 的瓜氨酸化来减少 NETs 的形成[74]。一种具有类雌激素功能的大豆异黄酮雌马酚(equol)也可以显著降低 PAD4 的 mRNA 水平和 PAD4 的核内表达[75]。山奈酚(kaempferol)是一种存在于多种水果和蔬菜种的类黄酮, 有研究表明它也可以通过抑制 ROS-PAD4 通路抑制 NETs 形成并减少肿瘤的转移[76]。一种广泛使用的膳食补充剂吡咯喹啉醌(pyrroloquinoline quinone, PQQ)也被鉴定为有前途的 PAD4 抑制剂, DARTS 实验和分子对接显示 PQQ 与 PAD4 之间具有相互作用[77]。由此可见, 许多天然产物也有一定的 PADs 抑制作用, 以此为前体, 可以开发出更多具有更强抑制效能, 更高选择性的 PADs 抑制剂。

PADs 因其广泛的组织分布及功能, 与多种人类疾病密切相关。目前, 所有的 PADs 的抑制剂都处于临床前研究状态, 由于较差的特异性和较低的生物利用度, 亟需开发更多新的 PADs 的抑制剂。未来, 结合计算机辅助药物设计与天然产物筛选, 开发出具有明确药代动力学优势和低毒副作用的各种特异性抑制剂, 将是 PADs 靶向治疗走向临床的关键。

## 5. 总结与未来展望

综上所述, 肽基精氨酸脱亚胺酶(PADs)作为调控蛋白质翻译后修饰的关键钙依赖性酶家族, 通过催化瓜氨酸化深度参与了自身免疫性疾病的免疫失稳与恶性肿瘤的恶性演进。尽管靶向 PADs 的人工合成小分子和天然产物抑制剂在体外和动物模型中展现出了巨大的治疗潜力, 但其迈向临床最终应用的道路仍布满荆棘。

当前本领域面临的核心挑战在于抑制剂的选择性与系统性脱靶效应。由于广泛抑制 PADs 活性可能带来不可预知的生理功能紊乱, 未来的药物化学必须深度依赖基于结构的药物设计与人工智能辅助筛选, 加速开发新一代高亲和力、高亚型甚至底物特异性的变构或共价抑制剂。同时, 如何改善现有的, 如某些天然产物抑制剂较低的生物利用度和体内半衰期, 也是药代动力学优化的难点。

与此同时, 机制研究的深入也催生了前所未有的转化机遇。瓜氨酸化修饰在病变组织中的高度富集, 使其成为极具潜力的临床诊断工具。未来, 开发针对特定致病性瓜氨酸化肽段或异构体的高灵敏度检测技术, 有望成为新型的液体活检生物标志物。这不仅可用于疾病的早期无创诊断与精确分型, 更能为实时监测 PADs 靶向药物的疗效与耐药性提供导航。随着对单细胞水平 PADs 生物学功能解析的不断深化以及靶向递送技术的革新, 精准调控 PADs 活性必将为复杂免疫及肿瘤疾病的治疗开辟全新的临床范式。

## 参考文献

- [1] Doyle, H.A. and Mamula, M.J. (2001) Post-Translational Protein Modifications in Antigen Recognition and Autoimmunity. *Trends in Immunology*, **22**, 443-449. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)01976-7](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)01976-7)
- [2] Genander, M. (2023) Citrullination at the Inflammatory Skin Barrier. *Journal of Investigative Dermatology*, **143**, 1120-1122. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.01.020>
- [3] Chavanas, S., Méchin, M., Nachat, R., Adoue, V., Coudane, F., Serre, G., *et al.* (2006) Peptidylarginine Deiminases and Deimination in Biology and Pathology: Relevance to Skin Homeostasis. *Journal of Dermatological Science*, **44**, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.07.004>
- [4] Wu, Z., Li, P., Tian, Y., Ouyang, W., Ho, J.W., Alam, H.B., *et al.* (2021) Peptidylarginine Deiminase 2 in Host Immunity: Current Insights and Perspectives. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 761946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761946>
- [5] Nachat, R., Méchin, M., Charveron, M., Serre, G., Constans, J. and Simon, M. (2005) Peptidylarginine Deiminase Isoforms Are Differentially Expressed in the Anagen Hair Follicles and Other Human Skin Appendages. *Journal of Investigative Dermatology*, **125**, 34-41. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202x.2005.23763.x>
- [6] Vossenaar, E.R., Radstake, T.R.D., van der Heijden, A., van Mansum, M.A.M., Dieteren, C., de Rooij, D., *et al.* (2004) Expression and Activity of Citrullinating Peptidylarginine Deiminase Enzymes in Monocytes and Macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **63**, 373-381. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.012211>
- [7] Lange, S. (2021) Peptidylarginine Deiminases and Extracellular Vesicles: Prospective Drug Targets and Biomarkers in Central Nervous System Diseases and Repair. *Neural Regeneration Research*, **16**, Article 934. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.297058>
- [8] Wright, P.W., Bolling, L.C., Calvert, M.E., Sarmiento, O.F., Berkeley, E.V., Shea, M.C., *et al.* (2003) EPAD, an Oocyte and Early Embryo-Abundant Peptidylarginine Deiminase-Like Protein That Localizes to Egg Cytoplasmic Sheets. *Developmental Biology*, **256**, 74-89. [https://doi.org/10.1016/s0012-1606\(02\)00126-4](https://doi.org/10.1016/s0012-1606(02)00126-4)
- [9] Esposito, G., Vitale, A.M., Leijten, F.P.J., Strik, A.M., Koonen-Reemst, A.M.C.B., Yurttas, P., *et al.* (2007) Peptidylarginine Deiminase (PAD) 6 Is Essential for Oocyte Cytoskeletal Sheet Formation and Female Fertility. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **273**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.05.005>
- [10] Kan, R., Yurttas, P., Kim, B., Jin, M., Wo, L., Lee, B., *et al.* (2011) Regulation of Mouse Oocyte Microtubule and

- Organelle Dynamics by PADI6 and the Cytoplasmic Lattices. *Developmental Biology*, **350**, 311-322. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.11.033>
- [11] Chavanas, S., Méchin, M., Takahara, H., Kawada, A., Nachat, R., Serre, G., *et al.* (2004) Comparative Analysis of the Mouse and Human Peptidylarginine Deiminase Gene Clusters Reveals Highly Conserved Non-Coding Segments and a New Human Gene, Padi6. *Gene*, **330**, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2003.12.038>
- [12] Darrach, E. and Andrade, F. (2018) Rheumatoid Arthritis and Citrullination. *Current Opinion in Rheumatology*, **30**, 72-78. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000452>
- [13] Bawadekar, M., Shim, D., Johnson, C.J., Warner, T.F., Rebernick, R., Damgaard, D., *et al.* (2017) Peptidylarginine Deiminase 2 Is Required for Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Citrullination and Arthritis, but Not Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Journal of Autoimmunity*, **80**, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.01.006>
- [14] Kurowska, W., Kuca-Warnawin, E.H., Radzikowska, A. and Maśliński, W. (2017) The Role of Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA) in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Central European Journal of Immunology*, **42**, 390-398. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.72807>
- [15] Lu, M. and Yu, H. (2019) The Roles of Anti-Citrullinated Protein Antibodies in the Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Tzu Chi Medical Journal*, **31**, Article 5. [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_116\\_18](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_116_18)
- [16] Song, W., Ye, J., Pan, N., Tan, C. and Herrmann, M. (2021) Neutrophil Extracellular Traps Tied to Rheumatoid Arthritis: Points to Ponder. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 578129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.578129>
- [17] Chirivi, R.G.S., van Rosmalen, J.W.G., van der Linden, M., Euler, M., Schmets, G., Bogatkevich, G., *et al.* (2021) Therapeutic ACPA Inhibits NET Formation: A Potential Therapy for Neutrophil-Mediated Inflammatory Diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1528-1544. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0381-3>
- [18] Ghasemi, N., Razavi, S. and Nikzad, E. (2017) Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal*, **19**, 1-10.
- [19] Huang, W., Chen, W. and Zhang, X. (2017) Multiple Sclerosis: Pathology, Diagnosis and Treatments. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 3163-3166. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4410>
- [20] Calabrese, R., Zampieri, M., Mechelli, R., Annibaldi, V., Guastafierro, T., Ciccarone, F., *et al.* (2011) Methylation-Dependent PAD2 Upregulation in Multiple Sclerosis Peripheral Blood. *Multiple Sclerosis Journal*, **18**, 299-304. <https://doi.org/10.1177/1352458511421055>
- [21] GS Chirivi, R. (2013) Citrullination: A Target for Disease Intervention in Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Diseases? *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, **4**, 1-8. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000146>
- [22] Moscarello, M.A., Lei, H., Mastronardi, F.G., Winer, S., Tsui, H., Li, Z., *et al.* (2013) Inhibition of Peptidyl-Arginine Deiminases Reverses Protein-Hypocitrullination and Disease in Mouse Models of Multiple Sclerosis. *Disease Models & Mechanisms*, **6**, 467-478. <https://doi.org/10.1242/dmm.010520>
- [23] Shaikh, M.F., Jordan, N. and D'Cruz, D.P. (2017) Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Medicine*, **17**, 78-83. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-78>
- [24] Sherer, Y., Gorstein, A., Fritzler, M.J. and Shoenfeld, Y. (2004) Autoantibody Explosion in Systemic Lupus Erythematosus: More than 100 Different Antibodies Found in SLE Patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **34**, 501-537. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.07.002>
- [25] Liu, Y., Lightfoot, Y.L., Seto, N., Carmona-Rivera, C., Moore, E., Goel, R., *et al.* (2018) Peptidylarginine Deiminases 2 and 4 Modulate Innate and Adaptive Immune Responses in TLR-7-Dependent Lupus. *JCI Insight*, **3**, e124729. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124729>
- [26] Hu, S.C., Yu, H., Yen, F., Lin, C., Chen, G. and Lan, C.E. (2016) Neutrophil Extracellular Trap Formation Is Increased in Psoriasis and Induces Human  $\beta$ -Defensin-2 Production in Epidermal Keratinocytes. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31119. <https://doi.org/10.1038/srep31119>
- [27] Makrygiannakis, D., af Klint, E., Lundberg, I.E., Löfberg, R., Ulfgrén, A., Klareskog, L., *et al.* (2006) Citrullination Is an Inflammation-Dependent Process. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **65**, 1219-1222. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.049403>
- [28] Dragoni, G., De Hertogh, G. and Vermeire, S. (2021) The Role of Citrullination in Inflammatory Bowel Disease: A Neglected Player in Triggering Inflammation and Fibrosis? *Inflammatory Bowel Diseases*, **27**, 134-144. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa095>
- [29] Dragoni, G., Innocenti, T. and Galli, A. (2021) Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Digestive Diseases*, **39**, 190-203. <https://doi.org/10.1159/000511641>
- [30] Wang, L., Cao, J., Shi, Z., Fan, W., Liu, H., Deng, J., *et al.* (2018) Experimental Study on the Neurotoxic Effect of B-Amyloid on the Cytoskeleton of PC12 Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 2764-2770. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3467>

- [31] van Beers, J.J.B.C., Zendman, A.J.W., Raijmakers, R., Stammen-Vogelzangs, J. and Pruijn, G.J.M. (2013) Peptidylarginine Deiminase Expression and Activity in PAD2 Knock-Out and Pad4-Low Mice. *Biochimie*, **95**, 299-308. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.09.029>
- [32] Ishigami, A., Masutomi, H., Handa, S., Nakamura, M., Nakaya, S., Uchida, Y., *et al.* (2015) Mass Spectrometric Identification of Citrullination Sites and Immunohistochemical Detection of Citrullinated Glial Fibrillary Acidic Protein in Alzheimer's Disease Brains. *Journal of Neuroscience Research*, **93**, 1664-1674. <https://doi.org/10.1002/jnr.23620>
- [33] Mohlake, P. and Whiteley, C.G. (2010) Arginine Metabolising Enzymes as Therapeutic Tools for Alzheimer's Disease: Peptidyl Arginine Deiminase Catalyses Fibrillogenesis of  $\beta$ -Amyloid Peptides. *Molecular Neurobiology*, **41**, 149-158. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8112-x>
- [34] Chen, C., Méndez, E., Houck, J., Fan, W., Lohavanichbutr, P., Doody, D., *et al.* (2008) Gene Expression Profiling Identifies Genes Predictive of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **17**, 2152-2162. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-2893>
- [35] Qin, H., Liu, X., Li, F., Miao, L., Li, T., Xu, B., *et al.* (2017) PAD1 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer Cells by Regulating MEK1-ERK1/2-MMP2 Signaling. *Cancer Letters*, **409**, 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.019>
- [36] Xue, T., Liu, X., Song, C., Fei, S., Gu, J., Han, Y., *et al.* (2025) Citrullination of AKT2 Catalyzed by PAD1 Facilitates the Maintenance of Stemness Characteristics of Ovarian Cancer Stem-Like Cells in Ovarian Cancer. *Advanced Science*, **12**, e01014. <https://doi.org/10.1002/advs.202501014>
- [37] Coassolo, S. and Davidson, I. (2021) Regulation of Glycolysis and Cancer Cell Proliferation by PKM2 Citrullination. *Molecular & Cellular Oncology*, **8**, Article 1927446. <https://doi.org/10.1080/23723556.2021.1927446>
- [38] Guertin, M.J., Zhang, X., Anguish, L., Kim, S., Varticovski, L., Lis, J.T., *et al.* (2014) Targeted H3R26 Deimination Specifically Facilitates Estrogen Receptor Binding by Modifying Nucleosome Structure. *PLOS Genetics*, **10**, e1004613. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004613>
- [39] DeVore, S.B., Young, C.H., Li, G., Sundararajan, A., Ramaraj, T., Mudge, J., *et al.* (2018) Histone Citrullination Represses MicroRNA Expression, Resulting in Increased Oncogene MRNAs in Somatolactotrope Cells. *Molecular and Cellular Biology*, **38**, e00084-18. <https://doi.org/10.1128/mcb.00084-18>
- [40] Guo, W., Zheng, Y., Xu, B., Ma, F., Li, C., Zhang, X., *et al.* (2017) Investigating the Expression, Effect and Tumorigenic Pathway of PADI2 in Tumors. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 1475-1485. <https://doi.org/10.2147/ott.s92389>
- [41] Mohanan, S., Horibata, S., Anguish, L.J., Mukai, C., Sams, K., McElwee, J.L., *et al.* (2017) PAD2 Overexpression in Transgenic Mice Augments Malignancy and Tumor-Associated Inflammation in Chemically Initiated Skin Tumors. *Cell and Tissue Research*, **370**, 275-283. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2669-x>
- [42] Liu, L., Zhang, Z., Zhang, G., Wang, T., Ma, Y. and Guo, W. (2020) Down-Regulation of PADI2 Prevents Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer through Inhibiting JAK2/STAT3 Pathway *in Vitro* and *in Vivo*, Alone or in Combination with Olaparib. *Journal of Translational Medicine*, **18**, Article No. 357. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02528-0>
- [43] McNee, G., Eales, K.L., Wei, W., Williams, D.S., Barkhuizen, A., Bartlett, D.B., *et al.* (2017) Citrullination of Histone H3 Drives IL-6 Production by Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in MGUS and Multiple Myeloma. *Leukemia*, **31**, 373-381. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.187>
- [44] Li, F., Miao, L., Xue, T., Qin, H., Mondal, S., Thompson, P.R., *et al.* (2019) Inhibiting PAD2 Enhances the Anti-Tumor Effect of Docetaxel in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 414. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1404-8>
- [45] Teng, Y., Chen, Y., Xia, X., Zhu, D., Tang, X., Tian, J., *et al.* (2025) PAD2-Mediated Citrullination of STAT3 Enhances Immunosuppressive Function of PMN-MDSCs in Tumor-Bearing Hosts. *International Immunopharmacology*, **164**, Article 115303. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115303>
- [46] Bai, J., Khajavi, M., Sui, L., Fu, H., Tarakkad Krishnaji, S., Birsner, A.E., *et al.* (2021) Angiogenic Responses in a 3D Micro-Engineered Environment of Primary Endothelial Cells and Pericytes. *Angiogenesis*, **24**, 111-127. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09746-6>
- [47] Qu, Y., Olsen, J.R., Yuan, X., Cheng, P.F., Levesque, M.P., Brokstad, K.A., *et al.* (2018) Small Molecule Promotes B-Catenin Citrullination and Inhibits Wnt Signaling in Cancer. *Nature Chemical Biology*, **14**, 94-101. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2510>
- [48] Uysal-Onganer, P., D'Alessio, S., Mortoglou, M., Kraev, I. and Lange, S. (2021) Peptidylarginine Deiminase Inhibitor Application, Using Cl-Amidine, PAD2, PAD3 and PAD4 Isozyme-Specific Inhibitors in Pancreatic Cancer Cells, Reveals Roles for PAD2 and PAD3 in Cancer Invasion and Modulation of Extracellular Vesicle Signatures. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 1396. <https://doi.org/10.3390/ijms22031396>
- [49] Uysal-Onganer, P., MacLatchy, A., Mahmoud, R., Kraev, I., Thompson, P.R., Inal, J.M., *et al.* (2020) Peptidylarginine

- Deiminase Isozyme-Specific PAD2, PAD3 and PAD4 Inhibitors Differentially Modulate Extracellular Vesicle Signatures and Cell Invasion in Two Glioblastoma Multiforme Cell Lines. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1495. <https://doi.org/10.3390/ijms21041495>
- [50] Chang, X., Chai, Z., Zou, J., Wang, H., Wang, Y., Zheng, Y., *et al.* (2019) PADI3 Induces Cell Cycle Arrest via the Sirt2/Akt/p21 Pathway and Acts as a Tumor Suppressor Gene in Colon Cancer. *Cancer Biology & Medicine*, **16**, 729-742. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0065>
- [51] Chai, Z., Wang, L., Zheng, Y., Liang, N., Wang, X., Zheng, Y., *et al.* (2019) PADI3 Plays an Antitumor Role via the Hsp90/cks1 Pathway in Colon Cancer. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 277. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0999-3>
- [52] Mohanty, V., Subbannayya, Y., Patil, S., Puttamallesh, V.N., Najar, M.A., Datta, K.K., *et al.* (2021) Molecular Alterations in Oral Cancer Using High-Throughput Proteomic Analysis of Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **15**, 447-459. <https://doi.org/10.1007/s12079-021-00609-3>
- [53] Liu, C., Tang, J., Li, C., Pu, G., Yang, D. and Chang, X. (2019) PADI4 Stimulates Esophageal Squamous Cell Carcinoma Tumor Growth and Up-Regulates CA9 Expression. *Molecular Carcinogenesis*, **58**, 66-75. <https://doi.org/10.1002/mc.22907>
- [54] Guo, J., Yin, L., Zhang, X., Su, P. and Zhai, Q. (2021) Factors Associated with Promoted Proliferation of Osteosarcoma by Peptidylarginine Deiminase 4. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 5596014. <https://doi.org/10.1155/2021/5596014>
- [55] Chen, H., Wei, L., Luo, M., Wang, X., Zhu, C., Huang, H., *et al.* (2022) LINC00324 Suppresses Apoptosis and Autophagy in Nasopharyngeal Carcinoma through Upregulation of PAD4 and Activation of the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Cell Biology and Toxicology*, **38**, 995-1011. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09632-x>
- [56] Shi, L., Yao, H., Liu, Z., Xu, M., Tsung, A. and Wang, Y. (2020) Endogenous PAD4 in Breast Cancer Cells Mediates Cancer Extracellular Chromatin Network Formation and Promotes Lung Metastasis. *Molecular Cancer Research*, **18**, 735-747. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-19-0018>
- [57] Miller-Ocuin, J.L., Liang, X., Boone, B.A., Doerfler, W.R., Singhi, A.D., Tang, D., *et al.* (2019) DNA Released from Neutrophil Extracellular Traps (Nets) Activates Pancreatic Stellate Cells and Enhances Pancreatic Tumor Growth. *Oncoimmunology*, **8**, e1605822. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2019.1605822>
- [58] Chang, X., Wu, H., Li, H., Li, H. and Zheng, Y. (2022) PADI4 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition(EMT) in Gastric Cancer via the Upregulation of Interleukin 8. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02097-0>
- [59] Zhu, T., Yang, Q., Qian, X., Wu, X., Fang, J., Lin, Y., *et al.* (2025) GPRC5A/CXCL8/NLRP3-Mediated Neutrophil Extracellular Traps Drive Gemcitabine-Nab-Paclitaxel Resistance in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Biology & Medicine*, **22**, 832-853. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0040>
- [60] Yi, N., Zhang, L., Huang, X., Ma, J. and Gao, J. (2024) Lenvatinib-Activated NDUFA4L2/IL33/PADI4 Pathway Induces Neutrophil Extracellular Traps That Inhibit Cuproptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Cellular Oncology*, **48**, 487-504. <https://doi.org/10.1007/s13402-024-01013-w>
- [61] Zheng, Y., Zhao, G., Xu, B., Liu, C., Li, C., Zhang, X., *et al.* (2016) PADI4 Has Genetic Susceptibility to Gastric Carcinoma and Upregulates CXCR2, KRT14 and TNF- $\alpha$  Expression Levels. *Oncotarget*, **7**, 62159-62176. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11398>
- [62] Wang, Y., Lyu, Y., Tu, K., Xu, Q., Yang, Y., Salman, S., *et al.* (2021) Histone Citrullination by PADI4 Is Required for HIF-Dependent Transcriptional Responses to Hypoxia and Tumor Vascularization. *Science Advances*, **7**, eabe3771. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3771>
- [63] Luo, Y., Knuckley, B., Lee, Y., Stallcup, M.R. and Thompson, P.R. (2006) A Fluoroacetamide-Based Inactivator of Protein Arginine Deiminase 4: Design, Synthesis, and *in Vitro* and *in Vivo* Evaluation. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 1092-1093. <https://doi.org/10.1021/ja0576233>
- [64] Luo, Y., Arita, K., Bhatia, M., Knuckley, B., Lee, Y., Stallcup, M.R., *et al.* (2006) Inhibitors and Inactivators of Protein Arginine Deiminase 4: Functional and Structural Characterization. *Biochemistry*, **45**, 11727-11736. <https://doi.org/10.1021/bi061180d>
- [65] Knuckley, B., Causey, C.P., Jones, J.E., Bhatia, M., Dreyton, C.J., Osborne, T.C., *et al.* (2010) Substrate Specificity and Kinetic Studies of Pads 1, 3, and 4 Identify Potent and Selective Inhibitors of Protein Arginine Deiminase 3. *Biochemistry*, **49**, 4852-4863. <https://doi.org/10.1021/bi100363t>
- [66] Lewis, H.D., Liddle, J., Coote, J.E., Atkinson, S.J., Barker, M.D., Bax, B.D., *et al.* (2015) Inhibition of PAD4 Activity Is Sufficient to Disrupt Mouse and Human NET Formation. *Nature Chemical Biology*, **11**, 189-191. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1735>
- [67] Wang, Y., Li, P., Wang, S., Hu, J., Chen, X.A., Wu, J., *et al.* (2012) Anticancer Peptidylarginine Deiminase (PAD)

- Inhibitors Regulate the Autophagy Flux and the Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 25941-25953. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.375725>
- [68] Muth, A., Subramanian, V., Beaumont, E., Nagar, M., Kerry, P., McEwan, P., *et al.* (2017) Development of a Selective Inhibitor of Protein Arginine Deiminase 2. *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**, 3198-3211. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00274>
- [69] Pritzker, L.B. and Moscarello, M.A. (1998) A Novel Microtubule Independent Effect of Paclitaxel: The Inhibition of Peptidylarginine Deiminase from Bovine Brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1388**, 154-160. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(98\)00175-7](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(98)00175-7)
- [70] Gu, W., Zhang, M., Gao, F., Niu, Y., Sun, L., Xia, H., *et al.* (2022) Berberine Regulates PADI4-Related Macrophage Function to Prevent Lung Cancer. *International Immunopharmacology*, **110**, Article 108965. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108965>
- [71] Chen, Y., Xu, B., Pan, Z., Cai, Y., Yang, C., Cao, S., *et al.* (2025) Glycyrrhizic Acid Reduces Neutrophil Extracellular Trap Formation to Ameliorate Colitis-Associated Colorectal Cancer by Inhibiting Peptidylarginine Deiminase 4. *Journal of Ethnopharmacology*, **341**, Article 119337. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119337>
- [72] Pan, H., Kong, Y., Xu, L., Liu, M., Lv, Z., Matniyaz, Y., *et al.* (2024) Colchicine Prevents Perioperative Myocardial Injury in Cardiac Surgery by Inhibiting the Formation of Neutrophil Extracellular Traps: Evidence from Rat Models. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **66**, ezae364. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae364>
- [73] Tang, W., Ma, J., Chen, K., Wang, K., Chen, Z., Chen, C., *et al.* (2024) Berbamine Ameliorates DSS-Induced Colitis by Inhibiting Peptidyl-Arginine Deiminase 4-Dependent Neutrophil Extracellular Traps Formation. *European Journal of Pharmacology*, **975**, Article 176634. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176634>
- [74] Cheng, L., Du, Z., Yan, X., Che, M., Zhi, G., Ma, X., *et al.* (2025) Formononetin from *sophora Flavescens* Aiton Alleviates Atopic Dermatitis by Suppressing Neutrophil Extracellular Traps. *Phytotherapy Research*, **39**, 3784-3799. <https://doi.org/10.1002/ptr.70020>
- [75] Murakami, H., Ishikawa, M., Higashi, H., Kohama, K., Inoue, T., Fujisaki, N., *et al.* (2024) Equol, A Soybean Metabolite with Estrogen-Like Functions, Decreases Lipopolysaccharide-Induced Human Neutrophil Extracellular Traps *in Vitro*. *Shock*, **61**, 695-704. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002273>
- [76] Zeng, J., Xu, H., Fan, P., Xie, J., He, J., Yu, J., *et al.* (2020) Kaempferol Blocks Neutrophil Extracellular Traps Formation and Reduces Tumour Metastasis by Inhibiting ROS-PAD4 Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 7590-7599. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15394>
- [77] Zhao, J., Zhang, S., Dong, J., Chen, X., Zuo, H., Li, Y., *et al.* (2024) Screening and Identification of Peptidyl Arginine Deiminase 4 Inhibitors from Herbal Plants Extracts and Purified Natural Products by a Trypsin Assisted Sensitive Immunoassay Based on Streptavidin Magnetic Beads. *Talanta*, **279**, Article 126611. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2024.126611>