

# HSPG2在恶性肿瘤中的功能机制及其作为治疗靶点的潜力

何林醒, 王青云, 孙 锋\*

昆明医科大学第二附属医院胃肠外科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月14日; 录用日期: 2026年4月8日; 发布日期: 2026年4月20日

## 摘 要

在细胞外微环境中, 硫酸肝素蛋白多糖(Heparan Sulfate Proteoglycans, HSPGs)是一类具有结构多样性的基质相关分子。其基本组成包括核心蛋白以及通过共价键连接的硫酸肝素(Heparan Sulfate, HS)侧链, 不同的修饰模式赋予其高度异质性。正是这种结构复杂性, 使HSPGs不仅参与生长因子的结合与储存, 还能够协助受体复合物形成, 调节信号传递效率, 从而影响细胞增殖调控、迁移行为以及血管生成等多种生物学事件。作为该家族中分子量最大、结构域最为复杂的成员之一, HSPG2在基底膜结构维持中占据重要地位。已有研究表明, 它不仅参与胚胎发育阶段的组织构建, 也在成年组织稳态维持中发挥持续性调控作用。近年来, 关于HSPG2的肿瘤相关研究逐渐增多。越来越多的证据提示, 其表达水平异常常见于多种实体瘤以及血液系统恶性疾病。功能层面上, HSPG2可通过重塑肿瘤微环境、增强生长因子信号活性以及调节细胞与细胞外基质之间的相互作用, 推动肿瘤进展。总体来看, HSPG2更像是连接细胞外结构与胞内信号转导体系的功能枢纽。围绕其结构特征、翻译后修饰状态及其与特定信号通路之间的相互调控关系展开深入研究, 将有助于深化对肿瘤分子机制的理解, 并为靶向干预策略的探索提供新的思路。

## 关键词

硫酸肝素蛋白多糖, 肿瘤分子机制, 靶向干预

# The Functional Mechanism of HSPG2 in Malignant Tumors and Its Potential as a Therapeutic Target

Linxing He, Qingyun Wang, Feng Sun\*

Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

\*通讯作者。

文章引用: 何林醒, 王青云, 孙锋. HSPG2 在恶性肿瘤中的功能机制及其作为治疗靶点的潜力[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 602-611. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52162

## Abstract

Heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) are structurally diverse matrix-associated molecules within the extracellular microenvironment. Composed of a core protein covalently linked to heparan sulfate (HS) chains, their heterogeneous modification patterns enable them to bind growth factors, facilitate receptor complex formation, and regulate signaling activity, thereby influencing cell proliferation, migration, and angiogenesis. HSPG2 (Perlecan), one of the largest and most structurally complex members of this family, is essential for basement membrane integrity and tissue homeostasis, with established roles in both embryonic development and adult physiology. Increasing evidence indicates that aberrant HSPG2 expression is frequently observed in solid tumors and hematological malignancies, where it contributes to tumor progression through modulation of the tumor microenvironment and growth factor-dependent signaling. Overall, HSPG2 functions as a molecular hub linking extracellular matrix architecture to intracellular signaling pathways, making it a promising focus for mechanistic studies and targeted therapeutic exploration.

## Keywords

Heparan Sulfate Proteoglycans, Tumor Molecular Mechanisms, Targeted Intervention

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. HSPGs 基本介绍

硫酸肝素蛋白多糖(Heparan Sulfate Proteoglycans, HSPGs)是一类由 HSPG 基因编码的复合大分子,广泛分布于细胞表面及细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)中[1]。其基本结构由一个核心蛋白和一条或多条通过共价方式连接的硫酸肝素(Heparan Sulfate, HS)侧链组成。HS 属于线性糖胺聚糖(Glycosaminoglycans, GAGs),由重复的二糖单元构成,其典型结构重复为 $(\text{GlcUA}\beta 1\text{-4GlcNAc}\alpha 1\text{-4})_n$ [2]。根据重复序列的排列长度及修饰程度不同,HS 可形成多个功能结构域,从而赋予 HSPGs 多样且高度特异的生物学功能。

### 1.1. HSPGs 分子结构

在分子结构层面,HS 链通常通过丝氨酸(Ser)残基连接至核心蛋白,其结合位点多位于 Ser-Gly 二肽序列附近,并伴随富含酸性氨基酸及疏水氨基酸的特定结构基序。HS 的生物学多样性不仅来源于其重复序列长度的差异,还依赖于一系列复杂的后修饰过程,包括 N-脱乙酰化、N-硫酸化以及多位点 O-硫酸化修饰[3]。这些修饰在 HS 链上形成不同的配体结合位点,使其能够高效地与多种分子发生相互作用。功能上,HSPGs 可与生长因子、趋化因子、细胞外基质成分及微生物病原体等多种配体结合,作为重要的共受体或信号调控因子,参与细胞黏附、增殖、迁移、分化及信号转导等关键生物学过程[4]。同时,HSPGs 在细胞膜内吞、囊泡运输以及多条细胞内信号通路的整合中发挥枢纽作用,从而广泛影响个体发育、组织修复、炎症反应、感染过程及肿瘤发生发展等多种病理生理过程。

## 1.2. HSPGs 功能特性

已有研究表明, HSPGs 的异常表达或结构改变与多种疾病, 尤其是恶性肿瘤的发生发展密切相关[5]。其通过调控细胞-基质及细胞-细胞相互作用、影响肿瘤细胞表型、促进血管生成以及介导肿瘤微环境重塑, 在肿瘤恶性进展和耐药性形成过程中发挥重要作用[6]。值得注意的是, HSPGs 在不同肿瘤类型中的功能具有一定的异质性, 其具体作用机制仍有待进一步系统阐明。基于上述背景, 本文将重点综述 HSPGs 家族蛋白的结构特征与功能多样性, 系统总结其在肿瘤发生、发展及转移过程中的分子机制, 并进一步讨论近年来针对 HSPGs 的抗肿瘤治疗策略及其研究进展, 以期对相关疾病的机制研究和靶向治疗提供理论依据与研究思路。

HSPGs 是一类高度糖基化的复合蛋白, 其基本结构特征为核心蛋白共价连接一条或多条糖胺聚糖 GAGs 侧链, 其中以硫酸肝素(Heparan Sulfate, HS)链最为常见。HS 链是一种长链、无分支的线性多糖, 其链长通常介于 20~150 个二糖单元之间[5]。

在生物合成过程中, HS 链首先通过木糖基转移酶(Xylosyltransferase, XTLY)的催化作用, 将特征性的四糖连接体连接至核心蛋白特定的丝氨酸残基上。随后, HS 链在高尔基体内经历一系列高度可变的翻译后修饰过程, 包括氨基葡萄糖残基的 N-脱乙酰化与 N-硫酸化、尿酸残基的 2-O 硫酸化、氨基葡萄糖残基的 6-O 及 3-O 硫酸化等[4]。这些复杂而精细的修饰过程在 HS 链上形成高度异质的功能结构域, 为 HSPGs 与多种生物分子发生特异性相互作用奠定了结构基础, 从而参与调控细胞黏附、迁移、侵袭、增殖、分化及信号转导等多种生理与病理过程[6]。

## 2. HSPG2 的结构组成及功能分区

肝素硫酸蛋白聚糖 2 (HSPG2, 又称 Perlecan)是 HSPGs 家族中一种高度保守且功能多样的成员, 广泛表达于多种组织和器官, 包括骨骼系统、心脏和中枢神经系统等[7]。在人类中, HSPG2 基因由 97 个外显子组成, 编码的核心蛋白经翻译后可连接 3~4 条 GAG 侧链, 使其分子量超过 750 kDa, 成为目前已知体积最大的单体细胞外基质分子之一[8]。HSPG2 核心蛋白根据其结构和功能特征可划分为五个保守结构域(I-V), 各结构域在空间构象及生物学功能上均具有高度特异性[9]。

### 2.1. HPSG2 的结构域 I 与功能介绍

结构域 I 位于 N 端, 包含典型 SEA (Sperm protein, Enterokinase, Agrin)折叠结构, 并携带三个 GAG 连接位点。该结构域可根据组织类型及生理状态不同, 被修饰为 HS 或硫酸软骨素(Chondroitin Sulfate, CS)。通过这些 GAG 侧链, HSPG2 能够高亲和力和结合碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF) [10]。bFGF 是调控血管生成、创伤修复及血管壁重塑的重要促血管生成因子, 其与 HSPG2 形成的复合物可在基质金属蛋白酶(如 Stromelysin 和胶原酶)、纤溶酶、肝素裂解酶(Heparitinase I)以及血小板来源因子或外源性肝素等多种因素作用下被释放[11]。该过程表明, HSPG2 可作为血管壁内 bFGF 的重要储存库和调控平台, 通过蛋白水解作用与 GAG 修饰的协同调节, 精细控制 bFGF 的生物可利用性。

### 2.2. HPSG2 的结构域 II 与功能介绍

结构域 II 由四个低密度脂蛋白受体样(low-density Lipoprotein Receptor like, LDL like)重复序列及一个免疫球蛋白样(Immunoglobulin like, Ig)折叠结构组成, 各结构单元通过二硫键稳定连接, 形成高度紧凑的空间构象[4]。既往研究提示, 该结构域可能通过介导配体或受体相互作用参与 Wnt 信号通路的调控, 而 Wnt 信号在胚胎发育、细胞命运决定及组织稳态维持中发挥关键作用[12]。

### 2.3. HPSG2 的结构域 III 与功能介绍

结构域 III 是一个富含半胱氨酸的功能区域,可与多种生物活性分子发生特异性结合,包括整合素(Integrins)、成纤维细胞生长因子 7(Fibroblast Growth Factor 7, FGF-7)、成纤维细胞生长因子结合蛋白(FGF-Binding Protein, FGF-BP)、血小板衍生生长因子(Platelet Derived Growth Factor, PDGF)以及 WARP (Willebrand Factor A Domain related Protein)。通过这些相互作用, HPSG2 在调控细胞-基质黏附、生长因子信号传导及细胞外基质结构稳定性方面发挥重要作用[13]。

### 2.4. HPSG2 的结构域 IV 与功能介绍

结构域 IV 由 21 个重复的免疫球蛋白 C2 型(IgC2-type)结构单元串联组成,该结构在多种 ECM 及细胞表面蛋白中普遍存在,可与巢蛋白、纤维连接蛋白等多种 ECM 成分发生相互作用,从而参与细胞外基质的组装与稳定[12] [14]。

### 2.5. HPSG2 的结构域 V 与功能介绍

结构域 V 位于 C 端,包含三个层粘连蛋白 G (laminin G)结构域、四个表皮生长因子样(Epidermal Growth Factor, EGF)基序以及四个可变的 GAG 附着位点。该结构域在不同构象状态下具有截然不同的生物学效应:当 HPSG2 以完整核心蛋白形式存在时,通常表现为促血管生成活性;而当其经蛋白水解形成可溶性的 C 端片段内皮抑素(Endorepellin)时,则可显著抑制血管生成,表现出抗血管生成特性[15] [16]。这种二元调控机制在肿瘤进展中具有重要意义,然而,调控 HPSG2 裂解为 Endorepellin 的具体分子开关及其在不同肿瘤微环境中的平衡状态仍不清楚。有观点认为,肿瘤微环境中的特定蛋白酶可能在这一过程中发挥关键作用,但具体机制尚需进一步研究。此外,这种二元性也为肿瘤治疗提供了新的思路,即通过调节 HPSG2 的裂解过程,可能同时影响肿瘤的血管生成和生长,从而达到更好的治疗效果。然而,如何精确调控这一过程,避免潜在的副作用,也是未来研究需要解决的问题。

## 3. HSPGs 及 HPSG2 的功能特性

由于 HSPGs 侧链结构的高度异质性及其复杂的翻译后修饰模式, HSPGs 能够与多种配体发生特异性相互作用,从而介导多样化的生物学功能。这些功能主要包括:调控配体在细胞外基质中的分布与局部浓度、限制配体对靶细胞的作用范围、防止配体的非特异性降解、参与形态发生素(Morphogen)梯度的建立、促进生长因子向其对应受体的精准递呈、增强邻近细胞受体的转激活(Trans-Activation),以及促进胞吞和囊泡运输等过程[17]。通过上述机制, HSPGs 在调控细胞增殖、分化、黏附、迁移、侵袭、凋亡、血管生成、炎症反应以及肿瘤侵袭与转移等多种生理和病理过程中发挥关键作用[18]。

### 3.1. HSPGs 主要功能特性

早在 1991 年, Yaron 等首次报道细胞表面 HSPGs 可与成纤维细胞生长因子 2 (Fibroblast Growth Factor 2, FGF2)及其受体形成稳定复合物,从而显著增强细胞间信号传递效率[19] [20]。随后研究发现,外源性肝素或硫酸肝素同样可促进 FGF2-FGF 受体复合物的形成。因此, HSPGs 及肝素常被视为生长因子信号转导过程中的“共受体”,其作用机制包括诱导配体和受体的构象变化,或作为结构模板促进配体-受体复合物的稳定组装[21]。然而, Kraemer 和 Yost 在非洲爪蟾左右轴发育研究中提出了 HSPG 参与信号调控的另一种重要模式。他们发现,来源于邻近细胞的 HSPGs 可介导血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)与其反式受体的相互作用,从而延缓信号复合物的内化并增强 VEGF 介导的体内信号反应[22]。这一发现提出了 HSPGs 通过“反激活”机制增强受体信号的可能性,即通过将

受体维持在持续激活状态，从而放大下游信号输出。该机制揭示了一种新型的细胞间交叉通讯方式，在胚胎发育过程中对细胞分化和应答反应的精细调控具有重要意义[23]。

除作为信号共受体外，膜结合型 HSPGs 还可作为内吞受体，介导构成性或配体诱导的内吞过程[24]。该内吞途径独立于网格蛋白、卡维奥林和动力蛋白，而以脂质筏依赖的方式发生，并涉及成分异常的囊泡结构。结合于 HS 链上的配体可通过该途径“搭便车”进入细胞内部，使 HSPGs 在细胞代谢调控中发挥重要生理功能[25]。多数 HSPGs 最终被转运至溶酶体，其结合配体也随之被降解，在溶酶体蛋白酶、外切糖苷酶及硫酸酯酶的作用下分解为小分子成分，随后被细胞回收再利用或释放至细胞外环境。此外，HSPGs 还参与多种病毒及病原体的入侵和感染后病毒释放过程。例如，HIV-Tat 蛋白可产生富含精氨酸或赖氨酸残基的细胞穿透肽，这些肽段可与 HSPGs 相互作用，从而介导病毒颗粒的细胞摄取与释放[26]。

### 3.2. HSPG2 主要功能特性

HSPG2 的表达和沉积始于胚胎发育早期阶段。在胚胎第 10.5 天(E10.5)，HSPG2 已广泛存在于血管相关组织中，包括心脏、心包、血管壁及软骨原基。在随后的胚胎发育及出生后阶段，HSPG2 持续表达于基底膜结构以及肺、肾、肝、胃肠道和中枢神经系统等多种器官中[27]。因此，HSPG2 的遗传缺陷或突变常导致广泛的骨骼发育异常，包括身材矮小、面部二态性、鸡胸样畸形及长骨缩短等表型。作为基底膜的重要组成成分，HSPG2 是软骨发生早期阶段的关键标志物之一，在人类胎儿脊柱骨骼及软骨发育过程中广泛表达[28]。研究表明，HSPG2 可促进软骨细胞的增殖与分化，并维持软骨基质的结构稳定性。在人类胎儿脊柱发育过程中，建立骨化中心的肥大软骨细胞与成熟结缔组织中的软骨样细胞在形态学上具有高度相似性，提示软骨样化生可能反映了骨发生过程中早期初级软骨发育的再现，而 HSPG2 在该过程中发挥重要调控作用。在骨关节炎(Osteoarthritis, OA)软骨中观察到的 HSPG2 过表达，可能代表软骨组织对损伤的一种代偿性修复反应[29]。

此外，HSPG2 在人类胎儿膝关节和髋关节软骨中清晰标记了一类小型干细胞龛，这些干细胞在关节发育和稳态维持中发挥重要作用。已有研究报道，软骨祖干细胞可表达特定的 CS 硫酸化基序，如 3B3 和 7D4，这些表位同样出现在人类胎儿肘部的软骨样细胞团以及椎间盘退变模型中的环状病变区域，被认为是组织形态发生的重要分子标志[30]。利用 3B3 和 7D4 表位已成功从软骨组织中分离获得软骨祖干细胞，这些细胞在体外可合成结构和空间组织与天然关节软骨相当的全层新生软骨。上述结果表明，HSPG2 上的硫酸肝素链在软骨发育、组织形态发生及组织修复生物学中具有重要作用，并在软骨修复与再生领域展现出广阔应用潜力[12]。在心脏发育过程中，HSPG2 的缺失会削弱心壁周围的基底膜完整性，导致心肌细胞与邻近内皮细胞之间形成异常的“渗漏”界面，最终引起血液渗入心包腔并导致胚胎心脏骤停死亡 Perlecan/HSPG2: Signaling Role of Domain IV in Chondrocyte Clu [30]。尽管心肌细胞仍保持正常的肌节结构、紧密连接及离子通道功能表达，但上述表型明确提示 HSPG2 在维持基底膜结构完整性中起关键作用。在中枢神经系统中，HSPG2 同样对组织结构稳定至关重要。正常情况下，脑组织与外胚层之间由一层致密的基底膜隔离，而在缺乏 HSPG2 的情况下，该屏障出现约 20~30  $\mu\text{m}$  宽的裂隙，使头叶间充质侵入外胚层，导致脑组织与邻近外胚层异常融合[31]。与此同时，环绕大脑的层状结构发生严重畸变，前脑和中脑出现空洞及脑囊泡塌陷等发育缺陷。此外，HSPG2 缺失小鼠在肺、皮肤及脑等多个组织中均可观察到严重出血现象，其主要原因在于血管壁结构的显著减弱[32]。

值得注意的是，从 HSPG2 第 V 结构域裂解产生的内皮抑素(Endorepellin)在神经发育中发挥独特功能。该分子可促进内皮细胞血管生成及自噬，并可迁移至神经上皮细胞表面，被神经上皮受体识别和结合。通过内吞途径，内皮抑素与神经上皮受体相互作用在生理条件下触发自噬过程，从而作为一种调节机制，精细控制神经干细胞向神经元的分化，该过程对于正常神经管闭合至关重要[32]。已有研究表明，

HSPG2 基因中主要集中于 V 结构域或影响内皮抑素裂解产生的致病性变异,可显著破坏内皮细胞外基质功能,进而导致神经管闭合异常。尽管在人类神经管缺陷(Neural Tube Defects, NTD)队列中检测到的变异分布于整个 HSPG2 基因,但上述发现进一步凸显了 HSPG2 在神经系统发育中的关键作用[33]。

#### 4. HSPG2 在癌症中的相关分子机制

近年来,大量研究表明,HSPG2 的异常表达与多种恶性肿瘤的发生、发展及不良预后密切相关。基于多项转录组学和生物信息学分析结果,HSPG2 的 mRNA 水平在多种肿瘤组织中显著高于相应的正常组织,包括转移性黑色素瘤、小细胞肺癌[34]、急性髓系白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML) [35]以及肝细胞癌等。进一步的临床相关性分析显示,HSPG2 的高表达通常与肿瘤侵袭性增强、转移潜能升高及患者生存期缩短显著相关,提示其可能通过参与肿瘤微环境重塑、生长因子信号调控以及细胞-基质相互作用,在肿瘤进展过程中发挥促癌作用[36]。

##### HSPG2 介导的信号通路激活与实体瘤进展

在恶性膀胱肿瘤中,HSPG2 表达水平显著上调,且与患者不良预后密切相关。功能研究表明,HSPG2 的过度表达可持续促进膀胱癌细胞的增殖,并显著增强其对化疗药物的耐受性。在分子机制层面,HSPG2 通过上调巢蛋白 1 (Nidogen 1, NID1)的表达,激活 AKT 促存活信号通路,从而促进肿瘤细胞的持续生长[36]。HSPG2 与 NID1 之间的直接相互作用进一步放大了该信号轴的激活效应。值得注意的是,NID1 已被证实在多种癌症中发挥关键调控作用,参与多条信号通路的调节,包括肿瘤细胞生长、侵袭及转移。HSPG2-NID1 复合物的形成可进一步激活下游 AKT/mTOR 通路,从而在膀胱癌的恶性增殖、侵袭和转移过程中发挥重要促进作用[36]。

在肺癌中,HSPG2 也被证明参与外泌体摄取过程的调控。研究发现,在 H292 细胞及 DAL-1/4.1B 过表达的 H292 细胞中敲低 HSPG2,可显著抑制肿瘤细胞对外泌体的摄取能力。在 A549 肺癌细胞中,敲低 DAL-1/4.1B 或 HSPG2 均会导致外泌体摄取减少,且 DAL-1/4.1B 的降低会伴随 HSPG2 表达下调。这些结果提示,HSPG2 在肺癌细胞外泌体摄取过程中发挥直接调控作用,而 DAL-1/4.1B 可能通过正向调节 HSPG2 的表达间接参与该过程[34] [37]。在乳腺癌中,HSPGs 通过 FGF2 介导的 MAPK 信号通路促进肿瘤细胞增殖并抑制侵袭[38]。然而,HSPGs 经蛋白水解切割后产生的可溶性片段,可能通过激活 Rho GTP 酶相关信号通路,诱导肿瘤细胞由增殖表型向侵袭表型转变。此外,HSPGs 的脱落调控 FGF2 激活 PI3K/AKT 信号通路中发挥关键作用,该通路在胰腺癌中促进肿瘤细胞的上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)、侵袭和转移。在胶质瘤中,HSPGs 可与 FGF2 及其受体 FGFR 形成三元复合物,协同激活 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 两条经典促有丝分裂信号通路,从而增强肿瘤细胞的增殖能力[4]。在横纹肌肉瘤中,HSPGs 增强 FGF2 信号传导,促进中胚层细胞增殖,但并不诱导肌源性分化。类似地,在肺癌中,HSPGs 通过复杂的信号网络调控肿瘤发展,包括 FGF 介导的 MAPK、PI3K 及 STAT 通路的激活[39]。

值得强调的是,HSPGs 的 HS 侧链可直接结合 FGF2,促进受体二聚化和激活,从而在多种肿瘤类型中增强促有丝分裂和促血管生成信号。而其核心蛋白部分则可参与 FGF7 与其受体的结合及激活,进而启动下游 MAPK 信号通路,促进结直肠癌细胞生长[40]。

#### 5. HSPG2 调控多种生长因子信号的肿瘤特异性作用

除 FGF 家族外,HSPGs 还能与多种生长因子发生相互作用,包括肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor, HGF)、表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、肝素结合表皮生长因子样生长因子(Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor, HB-EGF)、转化生长因子  $\beta$  (Transforming Growth

Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)以及胰岛素样生长因子 1 受体(Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor, IGF1R), 并以高度依赖肿瘤微环境的方式调节其信号传导活性[4]。HSPGs 介导的 HGF 在肿瘤微环境中的释放及其与受体 c-MET 的结合, 可激活 ECM 重塑、炎症反应、细胞迁移、血管生成及侵袭相关信号。例如, 在多发性骨髓瘤中, 脱落的 HSPGs 通过促进 HGF 的旁分泌信号传导, 激活 MAPK 和 PI3K 级联反应, 从而增强肿瘤细胞的增殖与生存能力[4]。在胰腺癌中, HSPGs 介导的 HGF/c-MET 信号主要通过激活 ERK1/2 促进肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭, 而对 AKT 通路影响较小[41]。肝癌中同样存在 HSPG 调控的 HGF/c-MET 信号失衡现象, 并在肿瘤进展中发挥关键作用。此外, HSPGs 介导的 HB-EGF 信号在多种肿瘤中具有重要调控意义。研究表明, 肿瘤微环境中 HB-EGF 的丧失参与神经母细胞瘤的发病机制, 而 HSPGs 介导的可溶性 HB-EGF 与 EGF 受体结合, 可激活 ERK1/2 和 STAT3 信号通路, 从而促进神经母细胞分化并抑制其过度增殖[4]。HSPGs 还参与 EGF 受体信号激活, 涉及 PI3K、MAPK/ERK 及 JAK/STAT 通路, 调控结直肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力[40]。在三阴性乳腺癌中, HSPGs 可影响 EGF 受体介导的 AKT 和 STAT3 信号通路, 从而调控乳腺癌干细胞的维持和恶性表型[38]。

除实体瘤外, HSPG2 在血液系统恶性肿瘤中的作用亦逐渐受到关注。基于 AML 患者与健康对照的 RNA-seq 分析结果发现, HSPG2 在 AML 患者 CD34<sup>+</sup>造血干/祖细胞中显著高表达, 提示 HSPG2 可由白血病干/祖细胞直接分泌, 尽管其传统上被认为主要来源于间充质干细胞[35]。进一步分析显示, HSPG2 的高表达与多项不良临床指标显著相关, 包括血红蛋白和血小板计数降低, 以及白细胞计数和骨髓原始细胞比例升高。其中, 白细胞计数已被证实是 AML 患者 OS 和 EFS 缩短的独立预后因素[35]。

在接受诱导化疗后, HSPG2 高表达患者的完全缓解(Complete Response, CR)率显著降低, 提示 HSPG2 的表达水平可能与 AML 对治疗的反应性密切相关。生存分析进一步表明, 在全队列 AML、非 M3 型 AML 及正常核型 AML (CN-AML)患者中, HSPG2 高表达均显著预测较差的预后, 并且是 OS 和 LFS 的独立危险因素。这些结果表明, HSPG2 可作为预测 AML 患者生存结局及治疗反应的重要分子标志物[4]。此外, HSPG2 还能正向调控血管生成和造血过程, 同时对细胞迁移发挥负向调节作用。其高表达伴随着多种与造血支持和骨髓内皮前体细胞功能相关因子的下调, 包括细胞外基质蛋白 1 (Extracellular Matrix Protein 1, ECM1)、血管生成素 2 (Angiopoietin 2, ANGPT2)、白细胞介素 34 (IL-34)、树突状细胞特异性跨膜蛋白 (Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein, DCSTAMP)及 V 型免疫调节受体(V-Set Immunoregulatory Receptor, VSIR) [35]。这些结果提示, HSPG2 可能在 AML 完全缓解后参与骨髓内皮前体细胞功能的修复, 而不显著增强对白血病细胞的支持能力。

## 6. 总结与展望

HSPGs 作为细胞表面和细胞外基质的重要组成成分, 凭借其高度异质化的硫酸肝素侧链结构和多功能核心蛋白, 在调控细胞间信号传导、细胞-基质相互作用及组织稳态维持中发挥着不可替代的作用。大量研究表明, HSPGs 通过作为生长因子和细胞因子的结合平台、共受体或信号调节因子, 精细调控包括 FGF、HGF、EGF、VEGF、TGF- $\beta$  等多条关键信号通路, 从而参与细胞增殖、分化、迁移、凋亡、血管生成及炎症反应等多种生理和病理过程。作为 HSPGs 家族中最具代表性的成员之一, HSPG2 在胚胎发育、基底膜结构维持、组织形态发生及器官功能稳态中具有核心作用。其复杂而模块化的结构特征, 使其不仅能够作为细胞外基质的结构支架, 还可作为信号分子的储存库和释放调控平台, 在时空层面精细调节生长因子信号的强度与持续性。HSPG2 的这些功能特性为其在多种疾病, 尤其是肿瘤中的异常作用奠定了分子基础。

近年来的研究一致表明, HSPG2 的异常表达与多种实体瘤及血液系统恶性肿瘤的发生发展密切相关。

HSPG2 通过调控肿瘤微环境组成、生长因子信号放大、细胞-基质黏附及外泌体摄取等多种机制,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和耐药性形成。特别是在急性髓系白血病中, HSPG2 不仅与不良临床特征和预后密切相关,还可能通过影响骨髓微环境和内皮前体细胞功能,参与白血病进展及治疗反应调控,提示其具有潜在的预后标志物和治疗靶点价值。尽管目前关于 HSPG2 的研究已取得重要进展,但其在不同肿瘤类型和微环境背景下所发挥的双向或情境依赖性作用仍有待进一步阐明。未来研究需要结合多组学分析、空间转录组学及体内模型,系统解析 HSPG2 结构异质性、翻译后修饰及其与特定信号通路之间的动态调控关系。此外,针对 HSPG2 及其 HS 侧链修饰的靶向干预策略,仍处于探索阶段,其在肿瘤诊断、预后评估及精准治疗中的应用潜力值得深入挖掘。

总体而言,对 HSPGs 尤其是 HSPG2 分子结构与功能机制的深入理解,不仅有助于揭示肿瘤发生发展的关键调控网络,也为开发新型靶向治疗策略和改善肿瘤患者临床结局提供了重要理论基础。

## 参考文献

- [1] Farach-Carson, M.C., Warren, C.R., Harrington, D.A. and Carson, D.D. (2014) Border Patrol: Insights into the Unique Role of Perlecan/Heparan Sulfate Proteoglycan 2 at Cell and Tissue Borders. *Matrix Biology*, **34**, 64-79. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.08.004>
- [2] Ravikumar, M., Smith, R.A.A., Nurcombe, V. and Cool, S.M. (2020) Heparan Sulfate Proteoglycans: Key Mediators of Stem Cell Function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 581213. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581213>
- [3] Bork, P. and Patthy, L. (1995) The SEA Module: A New Extracellular Domain Associated with O-Glycosylation. *Protein Science*, **4**, 1421-1425. <https://doi.org/10.1002/pro.5560040716>
- [4] Greco, N., Masola, V. and Onisto, M. (2025) Heparan Sulfate Proteoglycans (HSPGs) and Their Degradation in Health and Disease. *Biomolecules*, **15**, Article 1597. <https://doi.org/10.3390/biom15111597>
- [5] Sarrazin, S., Lamanna, W.C. and Esko, J.D. (2011) Heparan Sulfate Proteoglycans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **3**, a004952. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004952>
- [6] Mayfosh, A.J., Nguyen, T.K. and Hulett, M.D. (2021) The Heparanase Regulatory Network in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11096. <https://doi.org/10.3390/ijms222011096>
- [7] Cohen, I.R., Grässel, S., Murdoch, A.D. and Iozzo, R.V. (1993) Structural Characterization of the Complete Human Perlecan Gene and Its Promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **90**, 10404-10408. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.21.10404>
- [8] Graham, L.D., Whitelock, J.M. and Underwood, P.A. (1999) Expression of Human Perlecan Domain I as a Recombinant Heparan Sulfate Proteoglycan with 20-kDa Glycosaminoglycan Chains. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **256**, 542-548. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0377>
- [9] Paulsson, M., Yurchenco, P.D., Ruben, G.C., Engel, J. and Timpl, R. (1987) Structure of Low Density Heparan Sulfate Proteoglycan Isolated from a Mouse Tumor Basement Membrane. *Journal of Molecular Biology*, **197**, 297-313. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(87\)90125-2](https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90125-2)
- [10] Zhou, Z., Wang, J., Cao, R., Morita, H., Soininen, R., Chan, K.M., et al. (2004) Impaired Angiogenesis, Delayed Wound Healing and Retarded Tumor Growth in Perlecan Heparan Sulfate-Deficient Mice. *Cancer Research*, **64**, 4699-4702. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0810>
- [11] Gubbiotti, M.A., Neill, T. and Iozzo, R.V. (2017) A Current View of Perlecan in Physiology and Pathology: A Mosaic of Functions. *Matrix Biology*, **57**, 285-298. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.09.003>
- [12] Martinez, J.R., Dhawan, A. and Farach-Carson, M.C. (2018) Modular Proteoglycan Perlecan/HSPG2: Mutations, Phenotypes, and Functions. *Genes*, **9**, Article 556. <https://doi.org/10.3390/genes9110556>
- [13] Smith, S.M.L., West, L.A. and Hassell, J.R. (2007) The Core Protein of Growth Plate Perlecan Binds FGF-18 and Alters Its Mitogenic Effect on Chondrocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **468**, 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.10.006>
- [14] Hopf, M., Göhring, W., Kohfeldt, E., Yamada, Y. and Timpl, R. (1999) Recombinant Domain IV of Perlecan Binds to Nidogens, Laminin-Nidogen Complex, Fibronectin, Fibulin-2 and Heparin. *European Journal of Biochemistry*, **259**, 917-926. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00127.x>
- [15] Mongiat, M., Sweeney, S.M., San Antonio, J.D., Fu, J. and Iozzo, R.V. (2003) Endorepellin, a Novel Inhibitor of Angiogenesis Derived from the C Terminus of Perlecan. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 4238-4249.

- <https://doi.org/10.1074/jbc.m210445200>
- [16] Douglass, S., Goyal, A. and Iozzo, R.V. (2015) The Role of Perlecan and Endorepellin in the Control of Tumor Angiogenesis and Endothelial Cell Autophagy. *Connective Tissue Research*, **56**, 381-391. <https://doi.org/10.3109/03008207.2015.1045297>
- [17] Annaval, T., Wild, R., Créton, Y., Sadir, R., Vivès, R.R. and Lortat-Jacob, H. (2020) Heparan Sulfate Proteoglycans Biosynthesis and Post Synthesis Mechanisms Combine Few Enzymes and Few Core Proteins to Generate Extensive Structural and Functional Diversity. *Molecules*, **25**, Article 4215. <https://doi.org/10.3390/molecules25184215>
- [18] Bishop, J.R., Schuksz, M. and Esko, J.D. (2007) Heparan Sulphate Proteoglycans Fine-Tune Mammalian Physiology. *Nature*, **446**, 1030-1037. <https://doi.org/10.1038/nature05817>
- [19] Ornitz, D.M. (2000) FGFs, Heparan Sulfate and FGFRs: Complex Interactions Essential for Development. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, **22**, 108-112. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-1878\(200002\)22:2<108::aid-bies2>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-1878(200002)22:2<108::aid-bies2>3.0.co;2-m)
- [20] Yayon, A., Klagsbrun, M., Esko, J.D., Leder, P. and Ornitz, D.M. (1991) Cell Surface, Heparin-Like Molecules Are Required for Binding of Basic Fibroblast Growth Factor to Its High Affinity Receptor. *Cell*, **64**, 841-848. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90512-w](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90512-w)
- [21] Choi, Y., Chung, H., Jung, H., Couchman, J.R. and Oh, E.S. (2011) Syndecans as Cell Surface Receptors: Unique Structure Equates with Functional Diversity. *Matrix Biology*, **30**, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2010.10.006>
- [22] Kramer, K.L. and Yost, H.J. (2003) Heparan Sulfate Core Proteins in Cell-Cell Signaling. *Annual Review of Genetics*, **37**, 461-484. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.37.061103.090226>
- [23] Kramer, K.L. and Yost, H.J. (2002) Ectodermal Syndecan-2 Mediates Left-Right Axis Formation in Migrating Mesoderm as a Cell-Nonautonomous Vg1 Cofactor. *Developmental Cell*, **2**, 115-124. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00107-1](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00107-1)
- [24] Belting, M. (2003) Heparan Sulfate Proteoglycan as a Plasma Membrane Carrier. *Trends in Biochemical Sciences*, **28**, 145-151. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(03\)00031-8](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(03)00031-8)
- [25] Wittrup, A., Zhang, S., Svensson, K.J., Kucharzewska, P., Johansson, M.C., Mörgelin, M., *et al.* (2010) Magnetic Nanoparticle-Based Isolation of Endocytic Vesicles Reveals a Role of the Heat Shock Protein GRP75 in Macromolecular Delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 13342-13347. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002622107>
- [26] Poon, G.M. and Gariépy, J. (2007) Cell-Surface Proteoglycans as Molecular Portals for Cationic Peptide and Polymer Entry into Cells. *Biochemical Society Transactions*, **35**, 788-793.
- [27] French, M.M., Smith, S.E., Akanbi, K., Sanford, T., Hecht, J., Farach-Carson, M.C., *et al.* (1999) Expression of the Heparan Sulfate Proteoglycan, Perlecan, during Mouse Embryogenesis and Perlecan Chondrogenic Activity *in Vitro*. *The Journal of Cell Biology*, **145**, 1103-1115. <https://doi.org/10.1083/jcb.145.5.1103>
- [28] Stum, M., Girard, E., Bangratz, M., Bernard, V., Herbin, M., Vignaud, A., *et al.* (2008) Evidence of a Dosage Effect and a Physiological Endplate Acetylcholinesterase Deficiency in the First Mouse Models Mimicking Schwartz-Jampel Syndrome Neuromyotonia. *Human Molecular Genetics*, **17**, 3166-3179. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn213>
- [29] Kaneko, H., Ishijima, M., Futami, I., Tomikawa-Ichikawa, N., Kosaki, K., Sadatsuki, R., *et al.* (2013) Synovial Perlecan Is Required for Osteophyte Formation in Knee Osteoarthritis. *Matrix Biology*, **32**, 178-187. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.01.004>
- [30] Martinez, J.R., Grindel, B.J., Hubka, K.M., Dodge, G.R. and Farach-Carson, M.C. (2019) Perlecan/HSPG2: Signaling Role of Domain IV in Chondrocyte Clustering with Implications for Schwartz-Jampel Syndrome. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 2138-2150. <https://doi.org/10.1002/jcb.27521>
- [31] Johnson, B.B., Cosson, M., Tsansizi, L.I., Holmes, T.L., Gilmore, T., Hampton, K., *et al.* (2024) Perlecan (HSPG2) Promotes Structural, Contractile, and Metabolic Development of Human Cardiomyocytes. *Cell Reports*, **43**, Article 113668. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113668>
- [32] Syu, A., Ishiguro, H., Inada, T., Horiuchi, Y., Tanaka, S., Ishikawa, M., *et al.* (2010) Association of the HSPG2 Gene with Neuroleptic-Induced Tardive Dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 1155-1164. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.220>
- [33] Lu, L., Bai, M., Zheng, Y., Wang, X., Chen, Z., Peng, R., *et al.* (2024) The Interaction of Endorepellin and Neurexin Triggers Neuroepithelial Autophagy and Maintains Neural Tube Development. *Science Bulletin*, **69**, 2260-2272. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.03.026>
- [34] Zhang, W., Lin, Z., Shi, F., Wang, Q., Kong, Y., Ren, Y., *et al.* (2022) HSPG2 Mutation Association with Immune Checkpoint Inhibitor Outcome in Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 3495. <https://doi.org/10.3390/cancers14143495>
- [35] Zhou, X., Liang, S., Zhan, Q., Yang, L., Chi, J. and Wang, L. (2020) HSPG2 Overexpression Independently Predicts

- 
- Poor Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 492.  
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-2694-7>
- [36] Li, C., Luo, P., Guo, F., Jia, X., Shen, M., Zhang, T., *et al.* (2024) Identification of HSPG2 as a Bladder Pro-Tumor Protein through NID1/AKT Signaling. *Cancer Cell International*, **24**, Article No. 345.  
<https://doi.org/10.1186/s12935-024-03527-7>
- [37] Zhang, S., Guo, M., Guo, T., Yang, M., Cheng, J., Cui, C., *et al.* (2021) DAL-1/4.1B Promotes the Uptake of Exosomes in Lung Cancer Cells via Heparan Sulfate Proteoglycan 2 (HSPG2). *Molecular and Cellular Biochemistry*, **477**, 241-254. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04268-1>
- [38] Kalscheuer, S., Khanna, V., Kim, H., Li, S., Sachdev, D., DeCarlo, A., *et al.* (2019) Discovery of HSPG2 (Perlecan) as a Therapeutic Target in Triple Negative Breast Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12492.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48993-6>
- [39] Ma, X.L., Shang, F., Ni, W., Zhu, J., Luo, B. and Zhang, Y.Q. (2018) Increased HSPG2 Expression Independently Predicts Poor Survival in Patients with Oligoastrocytoma and Oligodendroglioma. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 6853-6863.
- [40] Wang, X., Zuo, D., Chen, Y., Li, W., Liu, R., He, Y., *et al.* (2014) Shed Syndecan-1 Is Involved in Chemotherapy Resistance via the EGFR Pathway in Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **111**, 1965-1976.  
<https://doi.org/10.1038/bjc.2014.493>
- [41] Kim, A.W., Xu, X., Hollinger, E.F., Gattuso, P., Godellas, C.V. and Prinz, R.A. (2002) Human Heparanase-1 Gene Expression in Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **6**, 167-172.  
[https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)00087-7](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)00087-7)