



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.01

文章编号: 2095-1264(2021)05-0519-05

## 蛋白酶激活受体在肿瘤血管生成中的作用及其靶向抗肿瘤药物研究进展<sup>\*</sup>

王明<sup>1</sup>, 张亮<sup>2</sup>, 毕諄<sup>1</sup>, 肖婷<sup>1\*</sup>, 杨诚<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南开大学药学院, 天津, 300350; <sup>2</sup>南开大学附属第一中心医院胸外科, 天津, 300192)

**摘要:** 肿瘤血管生成是肿瘤生长过程中一个重要的步骤, 可以为肿瘤细胞提供氧气和营养物质, 也与肿瘤细胞转移有关。目前, 抗血管生成被认为是肿瘤治疗的一个重要靶点。蛋白酶激活受体(PAR)是G蛋白偶联受体家族成员之一, 已被证明可以作为癌基因, 在多种肿瘤细胞中高表达。研究发现, PARs可被凝血酶激活, 诱导血管内皮生长因子(VEGF)表达, 参与肿瘤血管生成, 可作为抗肿瘤血管生成的靶点。本文主要介绍了PARs的活化机制及其在肿瘤血管生成中的作用, 并对近年来靶向PARs抑制肿瘤血管生成的抗肿瘤药物的结构、药理活性的研究进展进行总结。

**关键词:** 蛋白酶激活受体; 肿瘤血管生成; 抗肿瘤药物

**中图分类号:** R979.1 **文献标识码:** A

## Research progress on the role of protease-activated receptors in tumor angiogenesis and its targeted antineoplastic drugs<sup>\*</sup>

WANG Ming<sup>1</sup>, ZHANG Liang<sup>2</sup>, BI Zhun<sup>1</sup>, XIAO Ting<sup>1\*</sup>, YANG Cheng<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin, 300350, China; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, the First Central Hospital Affiliated to Nankai University, Tianjin, 300192, China)

**Abstract:** Tumor angiogenesis is an important step in the process of tumor growth, for it can provide oxygen and nutrients for tumor cells, and is also related to the metastatic ability of tumor cells. At present, anti-angiogenesis is regarded as an important target for cancer therapy. Protease-activated receptor (PAR) is a member of G-protein coupled receptor family. It has been proved to be an oncogene and highly expressed in a variety of tumor cells. Studies have found that PARs can induce the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) through thrombin activation, which is involved in the process of tumor angiogenesis. Therefore, PARs can be used as a drug target for anti-tumor angiogenesis. This paper mainly introduces the activation mechanism of PARs and its role in tumor angiogenesis, and summarizes the research progress in the structure and pharmacological activity of anti-tumor drugs targeting PARs to inhibit tumor angiogenesis in recent years.

**Keywords:** Protease-activated receptors; Tumor angiogenesis; Antineoplastic drugs

### 前言

肿瘤血管生成是指肿瘤在生长过程中为获取足够的营养和氧气而在肿瘤内部形成新生血管的

过程, 在肿瘤生长、侵袭、迁移过程中发挥着重要作用。从1971年Judah Folkman提出肿瘤的发展与血管生成有关的理论<sup>[1]</sup>, 到现在抗血管生成药物的研发, 人们在肿瘤血管生成方面的研究取得了一定的

<sup>\*</sup>基金项目: 国家自然科学基金(81871972)。

作者简介: 王明, 女, 硕士研究生, 研究方向: 靶向PARs的抗肿瘤血管生成药物。

<sup>\*</sup>通信作者: 杨诚, 男, 教授, 研究方向: 结构辅助药物设计及新药开发; 肖婷, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向: 肿瘤血管生成拟态及肿瘤恶性演进机制研究和抗肿瘤药物开发。

进展。目前,抗肿瘤血管生成治疗主要以血管生成因子等为靶点,通过药物阻滞内皮细胞分泌血管生成因子,抑制内皮细胞增殖和迁移,进而影响肿瘤微环境,阻止肿瘤血管生成<sup>[2]</sup>。目前已上市的药物如舒尼替尼、索拉菲尼及伊马替尼均以血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)为靶点<sup>[3]</sup>。随着对肿瘤血管生成机制的深入研究,人们发现蛋白酶激活受体(tease activated receptor, PAR)也参与了肿瘤血管生成过程。PARs 属于 G 蛋白偶联受体家族成员,可被凝血酶等活化,促进肿瘤细胞产生血管生长因子<sup>[4]</sup>。但目前尚无靶向 PARs 的抗肿瘤药物上市,对 PARs 抑制剂在抗肿瘤方面的研究也甚少。本文系统综述了 PARs 的激活机制及其在肿瘤血管生成中的作用,以及近几年靶向 PARs 的抗肿瘤血管生成药物的研究进展,为抗肿瘤血管生成药物的开发提供更多的研究策略。

## 1 PARs 及其结构

1991 年, Vu 等<sup>[5]</sup>在非洲爪蟾卵母细胞中直接表达克隆,分离出一个编码人凝血酶受体的 cDNA,通过推导其氨基酸序列,发现了跨膜域受体家族新成员,即 PAR1,随后陆续通过筛选小鼠基因组发现了 PAR2<sup>[6-7]</sup>,通过研究血小板受体之间的相互作用发现了 PAR3<sup>[8]</sup>和 PAR4<sup>[9]</sup>。PARs 由 N 末端胞外区、七次跨膜区及胞内 C 末端组成,其四个亚型由不同的基因编码<sup>[4, 10]</sup>。PARs 几乎可在血液以及血管壁中除红细胞以外的所有细胞类型中表达<sup>[11]</sup>;由凝血酶(thrombin)激活的 PAR1、PAR3、PAR4 也可在上皮细胞、免疫细胞及神经元中表达,主要参与炎症、凝血反应、静脉血栓形成等过程<sup>[12]</sup>。不同于上述三种 PARs, PAR2 可被胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶激活,人的血管、肠、呼吸道细胞中均有 PAR2 的表达<sup>[13]</sup>。

## 2 PARs 的激活机制

PARs 激活机制的经典途径是通过凝血酶激活 PAR1。凝血酶与 PAR1 的 N 端 LDPR41 S42 序列结合,并在 R41-S42 位点裂解,产生一个新的未掩蔽的栓系配体,该栓系配体以分子内的方式与 C 端、胞外区和其他胞外环相互作用,导致跨膜结构域、胞内环的构象改变和信号传导<sup>[14]</sup>。而 PAR4 的 N 端序列缺乏凝血酶的结合区域,导致其与凝血酶结合要比 PAR1 更难,通常需要的凝血酶浓度比 PAR1 高 10 倍<sup>[15-16]</sup>。目前研究者对 PAR3 的下游信号并不清楚,

这是因为凝血酶裂解 PAR3 的 N 端序列不能进行信号传导,而是作为一种辅助因子,增强 PAR4 等对凝血酶的激活作用<sup>[17]</sup>。PAR2 由丝氨酸和半胱氨酸蛋白酶激活,通过裂解其 N 端序列的 R36-S37 肽键进行跨膜信号传导<sup>[10, 13]</sup>。

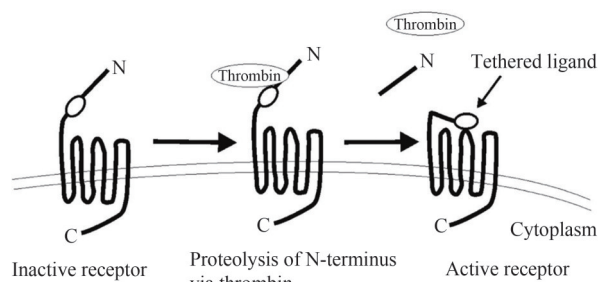


图 1 PAR1 的激活机制

Fig. 1 Activation mechanism of PAR1

与 PAR1 经典激活机制不用,基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1, MMP-1)可在新的位点 D39-P40 上裂解 PAR1,所产生的栓系配体 PR-SFLLRN 比经凝血酶激活产生的配体多两个氨基酸,从而可激活 G12/13、Rho-GTP 和 MAPK 信号<sup>[11, 18]</sup>;另外, MMP-2、MMP-9、MMP-13 对 PAR1 的裂解位点也是 D39-P40<sup>[14]</sup>。

## 3 PARs 在肿瘤血管生成中的作用

大量研究表明,PARs 除了可在上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等正常细胞中广泛表达,也可在多种肿瘤细胞中表达,且与其在正常细胞中的表达水平存在差异。研究发现,PAR1 在乳腺癌、肝癌、肺癌、侵袭性黑色素瘤、胃癌等细胞系中均呈高表达<sup>[19-23]</sup>,但在非恶性肿瘤细胞中基本不表达;Liao 等<sup>[20]</sup>通过免疫组织化学法检测 PAR1 蛋白在正常肝组织和肝癌组织中的表达,发现与正常肝组织相比,肝癌组织中的 PAR1 表达水平显著升高。此外,有研究发现 PAR1 低表达患者的生存率明显高于高表达患者,表明 PAR1 高表达与肿瘤预后不良相关<sup>[24]</sup>。PAR2 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌和胃癌中均呈过表达,在肿瘤微环境中,肿瘤细胞会分泌一些蛋白酶,如 MMPs 和丝氨酸蛋白酶等<sup>[13]</sup>,而丝氨酸蛋白酶可激活 PAR2,这些 PAR2 激动剂的表达量上调与肿瘤预后不良有关<sup>[25]</sup>。已有研究表明,PAR3 在人原代肿瘤细胞(胰腺癌、结肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、非霍奇金淋巴瘤等)中均呈低表达<sup>[26]</sup>。PAR4 在前列腺癌、乳腺癌、肝癌、星形胶质细胞瘤、肥大细

胞白血病等多种恶性肿瘤中高表达,而在胃癌、胰腺癌、食管鳞状细胞癌等肿瘤中低表达<sup>[27]</sup>。

**3.1 PARs 信号传导与肿瘤血管生成** 肿瘤的恶性进展取决于其诱导血管生成的能力。肿瘤生长需要大量血液供应,以满足肿瘤细胞对氧气和营养物质的需求,这就需要通过分泌血管生成因子来实现。目前多项研究证明,PARs 在肿瘤血管生成中具有重要作用。PAR1 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 可下调血管生成因子 IL-8、MMP-2 和 VEGF 的表达,导致血管密度降低<sup>[28]</sup>。体外实验发现,PAR1 的激活可使 VEGF mRNA 和功能性 VEGF 的表达增加,显著促进了肿瘤生长和血管生成,并提出了新的观点,即通过激活 PAR1 或癌基因启动细胞信号传导,可诱导 VEGF 表达,进而促进血管生成<sup>[29]</sup>。Chang 等<sup>[30]</sup>使用源自胃癌、乳腺癌和胰腺癌组织的肿瘤细胞系进行体外研究,发现 PAR2 信号传导与 VEGF 有关。Dutra-Oliveira 及 Zhang 等<sup>[31-32]</sup>的研究也证实,PAR2 可通过多种信号传导途径被激活,包括 PI3K 依赖的 Akt 途径、ERK1/2 和 p38 MAPK 途径等。但是,只有抑制 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路才能消除 PAR2 激活对 VEGF 表达的影响,表明响应 PAR2 激活的 VEGF 表达取决于 MAPK 信号通路。

**3.2 PAR1 与血管生成拟态** 血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 是指肿瘤中由肿瘤细胞形成且独立于内皮细胞血管的供血通道。VM 的基本特征包括:细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑;肿瘤细胞的上皮-内皮转化 (epithelial-endothelial transition, EET);管道内壁仅由肿瘤细胞组成而不依赖于血管内皮细胞。有研究表明,在肝癌细胞中由凝血酶活化的 PAR1 能够上调 Twist1 的表达并诱导其内化入核,发挥转录调控作用,进而通过 Twist1 信号通路促进内皮标志物的表达,诱导 EET 的发生,从而促进肿瘤 VM 的形成。小鼠移植瘤模型研究发现,PAR1 和 Twist1 共表达能够促进肿瘤的生长、转移和血管生成。此外,PAR1 和 Twist1 的表达水平与肿瘤患者的生存期和预后呈明显的负相关<sup>[24]</sup>。

## 4 靶向 PARs 抑制肿瘤血管生成的抗肿瘤药物的研究进展

**4.1 PAR1 抑制剂** PZ-128 是一种 PAR1 抑制剂,目前正处于 II 期临床试验中,可用于预防心导管插入术患者的缺血性和血栓性并发症。PZ-128 属于

一种名为 pepducins 的脂化肽类,可迅速并高效地进入细胞内,作用于 PAR1 与 G 蛋白的结合位点,使 PAR1 处于非活化状态,阻断 PAR1 介导的血小板聚集<sup>[33]</sup>。Lidija Covic 和 Athan Kuliopulos 实验室评估了 PZ-128 对多种肿瘤的抑制作用<sup>[34]</sup>。在乳腺癌中,向敲除 PAR1 基因且对雌激素敏感的 MCF-7 细胞中引入外源性 PAR1 基因使其过表达 PAR1,建立裸鼠异种移植瘤模型,结果显示 PAR1 可促进肿瘤的生长和侵袭,肿瘤形成率达 100%;而 PZ-128 可靶向 PAR1,显著抑制肿瘤生长及血管生成,其中 PZ-128 给药组的平均血管密度为  $(2.6 \pm 1.0)$  ( $P=0.002$ ),可抑制 65%~75% 的血管生成<sup>[35]</sup>。在肺癌中,通过建立肺腺癌 A549 细胞异种移植瘤模型对 PZ-128 和贝伐单抗 (avastin) 的疗效进行比较,结果表明,PZ-128 和 avastin 分别以 75% 和 67% 的抑制率显著抑制肿瘤生长,并发现 PAR1 可通过 ERK1/2 依赖性信号通路调节 VEGF 的表达<sup>[36]</sup>。PAR1 还可作为卵巢癌的治疗靶点,有研究发现,PZ-128 抑制剂可有效减少小鼠腹膜内转移卵巢癌模型的肿瘤血管生成<sup>[37]</sup>。

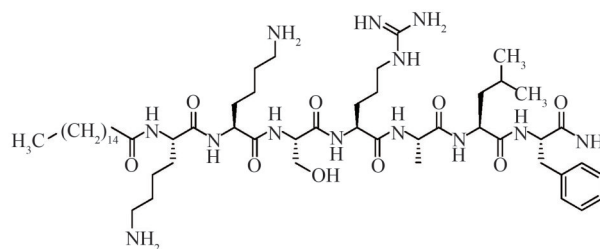


图 2 PZ-128 的化学结构式

Fig. 2 Chemical structural formula of PZ-128

多西环素 (doxycycline, DOX) 也称强力霉素,属于四环素类广谱抗生素,已被临床试验证实具有抗肿瘤活性。据报道,DOX 可抑制肿瘤血管生成和 VM<sup>[38-39]</sup>。Zhong 等<sup>[40]</sup>通过化学蛋白质组方法研究发现,PAR1 是 DOX 的特异性靶点,并基于 PAR1/凝血酶模型在体内外验证了 DOX 可高度选择性抑制肿瘤中的 PAR1 信号传导,从而抑制肿瘤细胞的生长、迁移及血管生成。

Zania 等<sup>[41]</sup>研究了 PAR1 的两个抑制剂 SCH79797 和 RWJ56110 的抗血管生成作用,通过体内外实验验证了 PAR1 是介导血管生成的关键受体,并证实 PAR1 可作为开发抗血管生成药物的靶点,在肿瘤和其他血管生成相关疾病的治疗中具有潜在的应用价值。但目前关于这两个抑制剂在肿瘤中的作用还需进一步研究。

**4.2 其他 PARs 抑制剂** Chanakira 等<sup>[42]</sup>研究发现, PAR1 和 PAR2 在人上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)中占主导地位,且 PAR2 mRNA 的表达水平高于其他 PARs;激活 PAR2 可增强 EOC 细胞系的血管生成和迁移特性,PAR2 抑制剂 ENMD-1068 可有效抑制 EOC 细胞系中 VEGF-A 的表达,表明 TF-FVIIa-PAR2 活化途径在 EOC 的进展中发挥着关键作用,可作为治疗的靶点。

## 5 总结与展望

PARs 不仅参与炎症、凝血反应、血栓形成等生理病理过程,也与肿瘤的血管生成及恶性进展密切相关。随着研究的深入,PARs 与肿瘤血管生成之间的关系正得到越来越多的研究证实,PAR1 和 PAR2 可通过不同的分子机制诱导 VEGF 表达促进肿瘤血管生成,PAR1 还可通过诱导肿瘤细胞的 EET 促进 VM 形成,进而促进肿瘤的恶性进展,均体现了 PARs 在肿瘤治疗中可能作为治疗靶点的重要意义。关于 PARs 抑制剂在血管生成方面的研究正在逐渐增多,根据目前有限的相关研究,虽然尚无靶向 PARs 的抗肿瘤血管生成药物上市,但已有的研究结果对深入理解 PARs 在肿瘤血管生成中的作用具有非常重要的启示。目前,关于靶向 PARs 的抗肿瘤血管生成药物的研究仍以抗血小板的 PARs 抑制剂为主,PAR1、PAR2 抑制剂在抗肿瘤血管生成方面仍处于基础研究阶段,且相关报道少见;PAR3、PAR4 抑制剂的研究尚未见报道。PARs 作为新型抗肿瘤靶点,在肿瘤治疗中潜在的重要性值得关注,其在肿瘤侵袭、转移、血管生成中能否发挥作用,将是我们的重点和重要的研究方向。相信随着对 PARs 和肿瘤血管生成的深入研究以及 PARs 抑制剂的不断优化,抗肿瘤血管生成领域将会取得重大突破。

## 参考文献

[1] 鲁美钰,仲维兰,司春枫,等. 肿瘤血管生成机制及抗肿瘤血管新生的靶向药物研究进展[J]. 安徽医药, 2018, 22(5): 798-802. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.002.

[2] 吕超智. 靶向抗肿瘤血管的药物研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(30): 191. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.30.168.

[3] KNOPIK-SKROCKA A, KRĘPLEWSKA P, JARMOŁOWSKA-JURCZYŚYŃ D. Tumor blood vessels and vasculogenic mimicry—current knowledge and searching for new cellular/molecular targets of anti-angiogenic therapy [J]. Adv Cell Biol, 2017, 5(1): 50-71. DOI: 10.1515/acb-2017-0005.

[4] NIEMAN M T. Protease-activated receptors in hemostasis [J]. Blood, 2016, 128(2): 169-177. DOI: 10.1182/blood-2015-11-636472.

[5] VU T K, HUNG D T, WHEATON V I, et al. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation [J]. Cell, 1991, 64(6): 1057-1068. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90261-v.

[6] PONTAROLLO G, MANN A, BRANDÃO I, et al. Protease-activated receptor signaling in intestinal permeability regulation [J]. FEBS J, 2020, 287(4): 645-658. DOI: 10.1111/febs.15055.

[7] LIN C, BORENSZTAJN K, SPEK C A. Targeting coagulation factor receptors—protease-activated receptors in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(4): 597-607. DOI: 10.1111/jth.13623.

[8] ISHIHARA H, CONNOLLY A J, ZENG D, et al. Protease-activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans [J]. Nature, 1997, 386(6624): 502-506. DOI: 10.1038/386502a0.

[9] XU W F, ANDERSEN H, WHITMORE T E, et al. Cloning and characterization of human protease-activated receptor 4 [J]. PNAS, 1998, 95(12): 6642-6646. DOI: 10.1073/pnas.95.12.6642.

[10] HEUBERGER D M, SCHUEPBACH R A. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases [J]. Thromb J, 2019, 17: 4. DOI: 10.1186/s12959-019-0194-8.

[11] AUSTIN K M, COVIC L, KULIOPULOS A. Matrix metalloproteases and PAR1 activation [J]. Blood, 2013, 121(3): 431-439. DOI: 10.1182/blood-2012-09-355958.

[12] COUGHLIN S R. Thrombin signalling and protease-activated receptors [J]. Nature, 2000, 407(6801): 258-264. DOI: 10.1038/35025229.

[13] KULARATHNA P K, PAGEL C N, MACKIE E J. Tumour progression and cancer-induced pain: a role for protease-activated receptor-2? [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 57: 149-156. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.10.026.

[14] LIU X, YU J, SONG S, et al. Protease-activated receptor-1 (PAR-1): a promising molecular target for cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(63): 107334-107345. DOI: 10.18632/oncotarget.21015.

[15] RAMACHANDRAN R, NOORBAKHS F, DEFEA K, et al. Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(1): 69-86. DOI: 10.1038/nrd3615.

[16] RWIBASIRA RUDINGA G, KHAN G, KONG Y. Protease-activated receptor 4 (PAR4): a promising target for antiplatelet therapy [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 573. DOI: 10.3390/ijms19020573.

[17] HÄNZELMANN S, WANG J, GÜNEY E, et al. Thrombin stimulates insulin secretion via protease-activated receptor-3 [J]. Islets, 2015, 7(4): e1118195. DOI: 10.1080/19382014.2015.1118195.

[18] WILLIS FOX O, PRESTON R J S. Molecular basis of protease-activated receptor 1 signaling diversity [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(1): 6-16. DOI: 10.1111/jth.14643.

[19] YU M M, CHEN Y H, WANG Z G, et al. pHLIP(Var7)-P1AP suppresses tumor cell proliferation in MDA-MB-231 triple-negative breast cancer by targeting protease activated receptor 1 [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 180(2): 379-384. DOI:

- 10.1007/s10549-020-05560-2.
- [20] LIAO M, TONG P, ZHAO J, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-1/ proteinase-activated receptor-1 signaling axis in hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(2): 397-403. DOI: 10.1007/s12253-011-9458-8.
- [21] ARAKAKI A, PAN W A, TREJO J. GPCRs in cancer: protease-activated receptors, endocytic adaptors and signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1886. DOI: 10.3390/ijms19071886.
- [22] SÉBERT M, SOLA-TAPIAS N, MAS E, et al. Protease-activated receptors in the intestine: focus on inflammation and cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 717. DOI: 10.3389/fendo.2019.00717.
- [23] OTSUKI T, FUJIMOTO D, HIRONO Y, et al. Thrombin conducts epithelial-mesenchymal transition via protease-activated receptor-1 in human gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(6): 2287-2294. DOI: 10.3892/ijo.2014.2651.
- [24] XIAO T, ZHANG Q, ZONG S, et al. Protease-activated receptor-1 (PAR1) promotes epithelial-endothelial transition through Twist1 in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 185. DOI: 10.1186/s13046-018-0858-4.
- [25] MALFETTONE A, SILVESTRI N, SAPONARO C, et al. High density of tryptase-positive mast cells in human colorectal cancer: a poor prognostic factor related to protease-activated receptor 2 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(8): 1025-1037. DOI: 10.1111/jcmm.12073.
- [26] 谢万灼, 林茂芳, GieselerFrank. 蛋白酶活化受体-1,3 在人类原代肿瘤细胞的表达研究[C]/2007 年浙江省血液病学术年会论文集. 衢州, 2007: 167-168.
- [27] 吴凌燕, 叶景佳, 曹江. 蛋白酶活化受体 4 在肿瘤中的作用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2016, 38(2): 216-224. DOI: 10.11844/cjcb.2016.02.0240.
- [28] VILLARES G J, ZIGLER M, WANG H, et al. Targeting melanoma growth and metastasis with systemic delivery of liposome-incorporated protease-activated receptor-1 small interfering RNA [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 9078-9086. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-2397.
- [29] YIN Y J, SALAH Z, MAOZ M, et al. Oncogenic transformation induces tumor angiogenesis: a role for PAR1 activation [J]. *FASEB J*, 2003, 17(2): 163-174. DOI: 10.1096/fj.02-0316com.
- [30] CHANG L H, PAN S L, LAI C Y, et al. Activated PAR-2 regulates pancreatic cancer progression through ILK/HIF- $\alpha$ -induced TGF- $\alpha$  expression and MEK/VEGF-A-mediated angiogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(2): 566-575. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.04.022.
- [31] DUTRA-OLIVEIRA A, MONTEIRO R Q, MARIANO-OLIVEIRA A. Protease-activated receptor-2 (PAR2) mediates VEGF production through the ERK1/2 pathway in human glioblastoma cell lines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(2): 221-227. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.03.140.
- [32] ZHANG C, GAO G R, LV C G, et al. Protease-activated receptor-2 induces expression of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 via the mitogen-activated protein kinase pathway in gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(5): 1917-1923. DOI: 10.3892/or.2012.1998.
- [33] 郭亚华, 方浩. 凝血酶受体拮抗剂的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(12): 2067-2072. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.045.
- [34] COVIC L, KULIOPULOS A. Protease-activated receptor 1 as therapeutic target in breast, lung, and ovarian cancer: pepducin approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2237. DOI: 10.3390/ijms19082237.
- [35] BOIRE A, COVIC L, AGARWAL A, et al. PAR1 is a matrix metalloproteinase-1 receptor that promotes invasion and tumorigenesis of breast cancer cells [J]. *Cell*, 2005, 120(3): 303-313. DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.018.
- [36] CISOWSKI J, O'CALLAGHAN K, KULIOPULOS A, et al. Targeting protease-activated receptor-1 with cell-penetrating pepducins in lung cancer [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(1): 513-523. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.025.
- [37] AGARWAL A, COVIC L, SEVIGNY L M, et al. Targeting a metalloproteinase-PAR1 signaling system with cell-penetrating pepducins inhibits angiogenesis, ascites, and progression of ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(9): 2746-2757. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-08-0177.
- [38] 王丽娅, 徐明娟, 吴薇. 多西环素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(8): 14-16. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.08.006.
- [39] TANG X Y, WANG X Y, ZHAO Y Y, et al. Doxycycline attenuates breast cancer related inflammation by decreasing plasma lysophosphatidate concentrations and inhibiting NF- $\kappa$ B activation [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16: 36. DOI: 10.1186/s12943-017-0607-x.
- [40] ZHONG W, CHEN S, ZHANG Q, et al. Doxycycline directly targets PAR1 to suppress tumor progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16829-16842. DOI: 10.18632/oncotarget.15166.
- [41] ZANIA P, KRITIKOU S, FLORDELLIS C S, et al. Blockade of angiogenesis by small molecule antagonists to protease-activated receptor-1: association with endothelial cell growth suppression and induction of apoptosis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(1): 246-254. DOI: 10.1124/jpet.105.099069.
- [42] CHANAKIRA A, WESTMARK P R, ONG I M, et al. Tissue factor-factor VIIa complex triggers protease activated receptor 2-dependent growth factor release and migration in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1): 167-175. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.022.

收稿日期: 2020-05-12 校稿: 王娟 李征

**本文引用格式:** 王明, 张亮, 毕淳, 等. 蛋白酶激活受体在肿瘤血管生成中的作用及其靶向抗肿瘤药物研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(5): 519-523. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.01.

**Cite this article as:** WANG Ming, ZHANG Liang, BI Zhun, et al. Research progress on the role of protease-activated receptors in tumor angiogenesis and its targeted antineoplastic drugs[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2021, 11(5): 519-523. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.05.01.