

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.19.008
文章编号: 1005-8982 (2023) 19-0055-06

综述

利钠肽受体家族在恶性肿瘤发生、发展中的作用及临床应用价值*

吴佳¹, 朱亚南¹, 杨航², 黄瑾¹, 姚志红³, 杨祚璋¹

[1. 昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)骨与软组织肿瘤研究中心, 云南 昆明 650118; 2. 昆明医科大学第二附属医院 康复医学部, 云南 昆明 650101; 3. 昆明医科大学第三附属医院(云南省肿瘤医院)云南癌症中心办公室, 云南 昆明 650118]

摘要: 利钠肽受体(NPR)家族包括利钠肽受体A(NPRA)、利钠肽受体B(NPRB)及利钠肽受体C(NPRC)。除NPRC、NPRA和NPRB属于鸟苷酸环化酶受体家族的成员。NPR家族广泛分布于人体中,具有多种生理功能。NPR家族在许多恶性肿瘤中表达,在肿瘤的发生发展中起着重要调控作用。NPR家族在恶性肿瘤中的表达和功能已在许多动物模型和研究中得到证实,但NPR家族表达的机制尚不清楚,对其机制的研究尚未应用于肿瘤的临床治疗。该文综述了NPR家族在恶性肿瘤发生、发展中的作用及其潜在的临床价值。

关键词: 利钠肽受体A; 利钠肽受体B; 利钠肽受体C; 恶性肿瘤; 临床价值

中图分类号: R73

文献标识码: A

The role and clinical application of Natriuretic Peptide Receptor family in the development of malignant tumors*

Wu Jia¹, Zhu Ya-nan¹, Yang Hang², Huang Jin¹, Yao Zhi-hong³, Yang Zuo-zhang¹

[1. Bone and Soft Tissue Tumors Research Center of Yunnan Province, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Yunnan Cancer Hospital), Kunming, Yunnan 650118, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China; 3. Yunnan Cancer Center Office, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Yunnan Cancer Hospital), Kunming, Yunnan 650118, China]

Abstract: The natriuretic peptide receptor (NPR) family consists of natriuretic peptide receptor A (NPRA), natriuretic peptide receptor B (NPRB), and natriuretic peptide receptor C (NPRC). Except for NPRC, both NPRA and NPRB belong to the guanylate cyclase receptor family. The NPR family is widely distributed in the human body and possesses various physiological functions. The NPR family is expressed in numerous malignant tumors, where it plays a crucial regulatory role in the initiation and progression of these cancers. The expression and function of the NPR family in malignant tumors have been confirmed in many animal models and studies. However, the mechanisms underlying NPR family expression remain unclear, and research on these mechanisms has not yet been applied to clinical cancer therapy. This article reviews the roles of the NPR family in the occurrence and development of malignant tumors and discusses their potential clinical value.

Keywords: natriuretic peptide receptor A; natriuretic peptide receptor B; natriuretic peptide receptor C; malignant tumor; clinical value

收稿日期: 2023-01-28

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.:81960488)

[通信作者] 杨祚璋, E-mail: yangzuo Zhang@163.com; Tel: 0871-68179225

利钠肽受体(natriuretic peptide receptor, NPR)以其广泛的生理功能而闻名,除了稳定心血管系统外,其还与免疫、炎症及癌症有关^[1-3]。目前为止,已发现了心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、C型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)等8种利钠肽激素^[4]。ANP主要产生于心房,BNP最初是在猪脑提取物中发现的,存在于人脑,但更多存在于心室。近期研究表明,血清BNP与新生儿持续性肺动脉高压及老年肺部感染的病情程度具有相关性^[5-6]。CNP是家族的第3个成员,主要分布于中枢神经系统、垂体前叶、肾脏、血管内皮细胞^[7]。这些肽有3个膜受体,即利钠肽受体A(natriuretic peptide receptor A, NPRA)、利钠肽受体B(natriuretic peptide receptor B, NPRB)、利钠肽受体C(natriuretic peptide receptor C, NPRC)。NPR家族主要通过受体结合调控机体各种代谢和生理功能。NPRA和NPRB从其配体激素中获取信息并激活下游信号通路。NPRC主要是一种清除受体,主要参与这些激素的清除或降解。本文就NPR家族及其受体结合在恶性肿瘤发生、发展中的作用及潜在的临床价值进行综述。

1 NPR家族的结构和功能

1.1 NPRA

NPRA也被称为NPR1或GC-A。人类NPRA基因长度约16 kb,位于1q21~22上,编码1 061个氨基酸肽,包括21个外显子和21个内含子^[8]。该基因首先被3个不同的组在3个不同的模型中克隆出来,如小鼠、大鼠和猪^[9]。NPRA基因启动子中含有SP1、SP3、cGMP反应元件结合蛋白(CREBP)和维生素D受体(VDR),这些转录因子调控NPRA的表达。NPRA是一种135 kDa的单跨膜肽同源二聚体,包含至少4个不同的结构域,包括450个氨基酸胞外配体结合结构域、21个残基疏水跨膜结构域和566或568个氨基酸胞内结构域。后者进一步划分为1个250个氨基酸的蛋白激酶同源结构域、1个41个氨基酸的两性螺旋铰链区和1个250个氨基酸的鸟苷酸环化酶c端催化结构域,呈正二聚体结构^[10]。NPRA是鸟苷酸环化酶细胞表面受体家族的成员^[11],NPRA被生理浓度的ANP和BNP所激活^[12]。NPRA的激活顺序为ANP>BNP>CNP^[13]。NPRA在心脏、肾脏、

肺、肝脏、脂肪细胞、各种器官及一些癌症中都有表达^[11,13],其对心血管稳定、炎症及癌症起关键调节作用^[14-15],参与了各种生理和病理反应。

1.2 NPRB

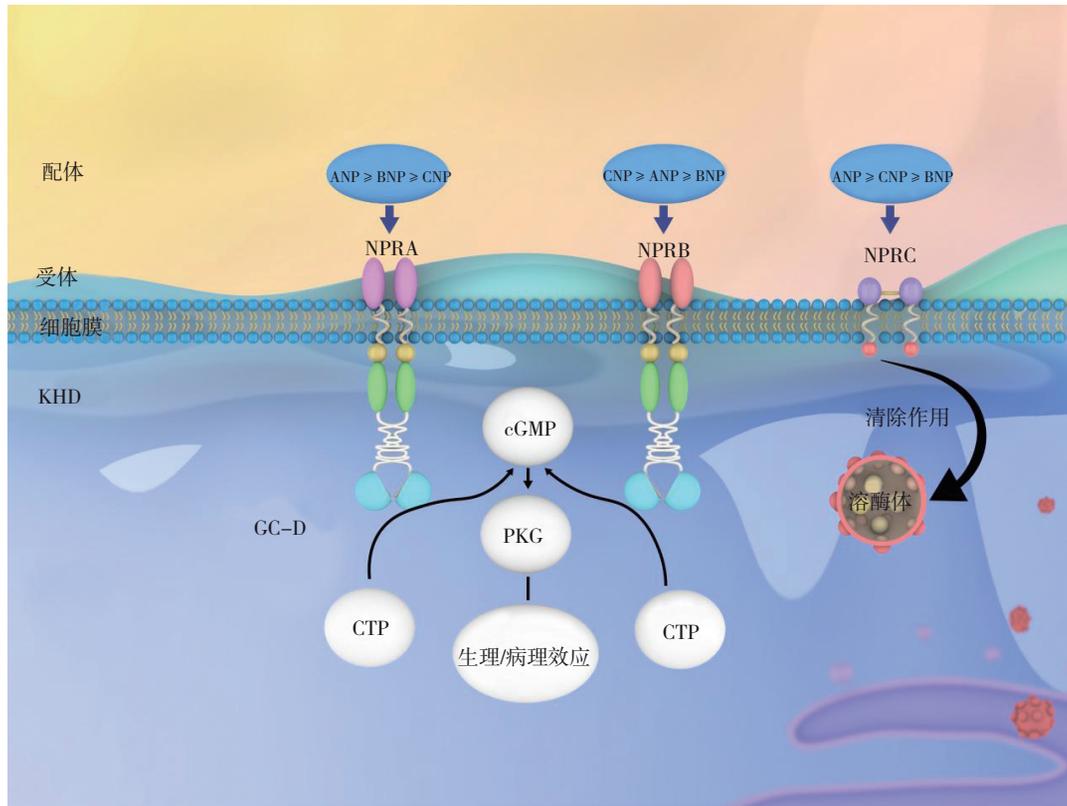
NPRB也被称为NPR2或GC-B。人类NPRB基因长度约为16.5 kb,位于9p21~12上,包含22个外显子^[16]。1989年,SCHULZ与他的团队首次克隆了大鼠的NPRB基因^[17]。NPRB的拓扑结构与NPRA相似,其属于鸟苷酸环化酶的细胞表面受体家族^[13],NPRB被CNP特异性激活^[12],NPRB激活的顺序为CNP>ANP>BNP^[13]。NPRB在软骨和骨形态发生中起关键作用,NPRB基因纯合子突变的缺失可导致短肢侏儒症,也称为肢端发育不良^[18]。其在维持心率和窦房结功能方面也起到重要作用^[19]。NPRB在多种器官中表达,包括心脏、大脑、子宫、卵巢、肾、肺、肝脏及脂肪细胞,且在一些癌症中也有表达^[17,20-21]。NPRB的广泛表达表明其在许多生理、病理过程中发挥作用。

1.3 NPRC

NPRC也被称为NPR3。人类NPRC基因长度约为65 kb,位于5p14~p13上,包含8个外显子和7个内含子^[22]。小鼠NPRC基因位于15号染色体上,由YANAKA等首次在小鼠中克隆^[23]。NPRC的胞外结构域与NPRA和NPRB约30%相同,这与环化酶连接的受体不同,其仅仅含37个胞内氨基酸,没有鸟苷酸环化酶活性^[24]。与NPRA和NPRB不同,NPRC是一种由二硫键连接的同型二聚体^[25]。NPRC启动子具有SP1、AP-2、YY-1、E2F和CREB转录因子的结合位点^[23]。MAACK等^[26]提出该受体在生物学上是沉默的,并作为利钠肽的特异性清除结合位点,这种受体被称为清除受体。但近年来研究^[27]发现,NPRC对维持心血管系统稳定有着关键作用。BNP和CNP可以与NPRC结合并进行清除和降解。NPRC对利钠肽激素的亲合力顺序为ANP>CNP>BNP^[13]。NPRC的表达受多种生理因素的影响。据报道,NPRC在高血压、糖尿病和肥胖患者中的表达非常高,缺乏体力活动会增加NPRC的表达,而定期的体育锻炼或活动会抑制NPRC的表达^[28]。NPRC也广泛表达于心脏、肺、肾上腺、大脑皮质、小脑、肝脏、脂肪细胞及一些癌症中^[28]。

NPRA和NPRB属于鸟苷酸环化酶受体,而NPRC属于清除受体,利钠肽通过与3种受体NPRA、

NPRB 及 NPRC 的胞外结构域结合而起作用, 其作用机制也有所不同(见图 1)。



蛋白激酶同源结构域(protein kinase homologous domain, KHD);鸟苷酸环化酶结构域(domain of guanylate cyclase, GC-D)

图 1 NPR 家族结构示意图

2 NPR 家族在恶性肿瘤中的作用

NPRA 和 NPRC 在恶性肿瘤中的作用已经有很多报道, 但关于 NPRB 的报道较少。本文主要讨论 NPRA 和 NPRC 在癌症发生发展中的作用(见表 1)。

2.1 NPRA

NPRA 在癌症中的研究可以追溯到 1993 年。OHSAKI 等^[29]首次在人小细胞肺癌细胞系和 HeLa 细胞中发现了功能性 NPRA。VESELY 等^[30]进一步研究了利钠肽受体与癌细胞增殖的关系。研究表明, NPRA 在多种人类癌细胞中表达, 其中包括乳腺癌细胞^[30]、前列腺癌细胞等^[1]。NPRA 由于其广泛的生理功能, 在许多肿瘤的发生、发展中起着重要的作用。KONG 等^[31]首先研究了 NPRA 在肿瘤发生中的直接作用。动物模型结果显示, 缺乏 NPRA 可以保护 C57BL/6 小鼠免受肺癌、皮肤癌和卵巢癌的影响。在疾病模型中, 下调 NPRA 可以抑制肿瘤的生长和转移, 提示 NPRA 可能成为一种新的抗癌治疗靶点; 其研究还表明, NPRA 在肿瘤细胞(A549、B16 等)中

过表达。NPRA 可以通过调节干细胞的募集和血管生成来导致肿瘤的进展^[32]。在乳腺癌^[33]、胃癌^[34]、舌鳞状细胞癌^[35]和食管癌^[36]中, NPRA 可通过不同的途径(MMP2、MMP9、HIF-1 α 等)来提高 VEGF 水平, 促进血管生成, 从而促进肿瘤的侵袭和转移。在前列腺癌^[1]和胃癌^[37], NPRA 可通过抑制肿瘤细胞凋亡来促进肿瘤进展。有研究表明, 在胃癌中^[38], 抑制 NPRA 的表达可以通过 JNK 和 p38 通路, 促进胃癌细胞周期阻滞、细胞死亡和凋亡。

2.2 NPRC

NPRC 在癌症中的研究近年来才被提及, 但 NPRC 作为一个新兴的靶点, 在癌症发生、发展的机制研究中具有巨大的潜力。NPRC 作为一种清除受体, 一般起着抑癌的作用。在结直肠癌^[39]、肾透明细胞癌^[40]和肝癌^[41], NPRC 可被上游长链非编码 RNA 调控。过表达 NPRC 可抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 从而发挥抗癌作用。在骨肉瘤中^[42], NPRC 可通过阻断 PI3K/Akt 通路来抑制骨肉瘤细胞的生长。

表 1 NPRA 和 NPRC 在恶性肿瘤中的表达情况、机制通路及效应

受体	疾病	表达	机制通路	效应	参考文献
NPRA	胃癌	上调	ANP/NPRA/KCNQ1	促进细胞增殖,抑制细胞凋亡	[37]
NPRA	胃癌	上调	NPRA/AMPK/ROS	抑制细胞自噬	[38]
NPRA	胃癌	上调	NPRA/HIF- α /VEGF	促进血管生成和转移	[34]
NPRA	食管鳞癌	上调	NPRA/MMP2, MMP9	促进 Eca109 细胞迁移和侵袭	[36]
NPRA	前列腺癌	上调	NPRA/MIF	抑制细胞凋亡	[1]
NPRA	舌鳞状细胞癌	上调	NPRA/VEGF, MMP2, MMP9	促进细胞侵袭和迁移	[35]
NPRA	乳腺癌	上调	NPRA/STAT3/MMP9	促进细胞增殖和迁移	[33]
NPRC	骨肉瘤	下调	POU2F1/NPRC/PI3K/AKT	抑制细胞增殖	[42]
NPRC	结直肠癌	上调	BCYRN1/NPRC	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡	[39]
NPRC	肾透明细胞癌	下调	MRCCAT1/NPRC	抑制细胞增殖和侵袭	[40]
NPRC	肝癌	下调	Fendrr/miR-362-5p/NPRC/p38-MAPK	抑制细胞增殖	[41]

3 NPR 家族在恶性肿瘤诊疗中的临床价值

3.1 NPR 家族在恶性肿瘤诊断中的价值

NPR 家族在许多恶性肿瘤组织中表达,与肿瘤的诊断、分期及预后密切相关。在食管鳞状细胞癌和胃癌中,NPRA 的表达与淋巴结转移和(TNM)分期相关^[36,38],对预测肿瘤发展有重要作用;NPRA 与舌鳞状细胞癌中 VEGF 的表达及肿瘤细胞的侵袭和转移有关^[35],这可能是一个预后因素;NPRA 的表达也与前列腺癌的临床分期呈正相关^[1]。NPRB 基因在前列腺癌中的表达与肿瘤体积和恶性程度有关,NPRB 可成为鉴别良、恶性组织的一种手段^[43]。在前列腺癌模型中,NPRC 可成为前列腺癌早期诊断的靶点^[44]。

3.2 NPRA 在恶性肿瘤治疗中的价值

NPRA 已被报道为癌症促进靶点。许多实验表明,下调 NPRA 的表达可以通过不同的途径诱导肿瘤细胞凋亡,抑制细胞增殖和侵袭^[33,35-36]。其还可以通过下调 VEGF、CXC 和 CXCR4 抑制血管生成,从而抑制肿瘤细胞的迁移^[32]。

Isatin 是一种天然的杂环核苷衍生物,可下调 NPRA 的表达,抑制气道炎症^[45]。Isatin 对癌症的治疗很有前景,异构素普遍存在于人体中,其不仅是鸟苷酸环化酶的抑制剂,也是许多其他酶和受体的抑制剂,例如组蛋白去乙酰化酶、碳酸酐酶^[46]。异素杂交剂在许多恶性肿瘤中发挥抗癌作用,但其鸟苷酸环化酶抑制剂途径的抗癌机制尚未阐明^[47]。此外,Isatin hybrids 具有良好的抗癌活性,例如, Semoxind 和舒尼替尼可用于治疗许多癌症^[47-48]。

分子印迹聚合物纳米颗粒(MIPNPS)对 ANP 具有亲和力和选择性,可降低癌症中 ANP 的水平,抑制 ANP/NPRA 信号通路^[49]。编码 NP73-102 的质粒[前心房利钠肽的 NH(2)末端肽]的异位表达下调了 NPRA 的表达,抑制了 A549 细胞的肺转移和 BALB/c 小鼠的肿瘤发生,过表达 NP73-102 可显著诱导黑色素瘤细胞(B16)的凋亡^[31]。血管紧张素 II 可抑制 NPR1 基因的转录,下调心脏中 NPRA 的表达^[50]。亲环素 A 是免疫抑制剂环孢素 A 的受体,可与 NPRA 结合,催化 Pro 822、902 或 958 的顺反异构化,从而使 NPRA 失活,已成为癌症治疗的靶点^[51]。微生物多糖 HS-142-1 是一种利钠肽拮抗剂,可抑制 NPRA 和 NPRB 的激活和结合,但对 NPRC 无影响^[52]。

3.3 NPRC 在恶性肿瘤治疗中的价值

在神经母细胞瘤细胞系中,NPRC 类似物发挥抗增殖作用,而 NPRA 和 NPRB 促进神经母细胞瘤的增殖^[53]。一般来说,NPRA 和 NPRB 具有促癌作用,而 NPRC 具有抑癌作用。NPRC 作为一种清除受体,可与 ANP、BNP 和 CNP 结合,并进行清除和降解。NPRC 是否可以抑制 NPRA 信号通路还未有研究证明,如果存在大量的 NPRC,其是否可以抑制利钠肽激素与 NPRA 和 NPRB 的结合,NPRC 作为这些信号通路的起点,其作为抑癌靶点的作用机制还需要更多的研究去证明。

4 结论与展望

本文就 NPR 家族在许多恶性肿瘤的发生、发展中起着重要作用进行综述。许多动物模实验已经证明,NPRA 家族在许多恶性肿瘤的发生、发展中起

重要作用。然而,由于缺乏合适的 NPRA 抗体, NPRA 在人体组织中表达的研究有限。目前, NPR 家族主要有 3 个应用领域。①NPRA 在多种癌症中的促癌作用,可使其抑制作用的研究尤为重要。②NPR 家族在肿瘤中的表达与肿瘤的体积、分期、转移和分化密切相关,可作为诊断和预后的参考指标。③NPRC 作为一种清除受体,通常发挥抗癌作用,其可以与 NPRA 竞争配体,抑制其信号通路。NPR 家族作为一种抗癌靶点,尚未应用于临床,目前仍处于研究阶段。然而,由于 NPR 家族在人体中的广泛作用,对其深入研究尤为重要,不仅为癌症的诊断和治疗提供新的思路,而且在利钠肽激素的研究中也是重大突破。

参 考 文 献 :

- [1] WANG X Q, RAULJI P, MOHAPATRA S S, et al. Natriuretic peptide receptor a as a novel target for prostate cancer[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 56.
- [2] MOHAPATRA S S, LOCKEY R F, VESELY D L, et al. Natriuretic peptides and genesis of asthma: an emerging paradigm?[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(3): 520-526.
- [3] MOHAPATRA S S. Role of natriuretic peptide signaling in modulating asthma and inflammation[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85(7): 754-759.
- [4] ROMAŃCZYK M, SURMA S, ŁABUZEK K. Natriuretic peptides in diagnostics and therapy[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2020, 48(287): 370-374.
- [5] 付冰峰,陶旭炜.血清BNP、VEGF、TGF- β_1 与新生儿持续性肺动脉高压病情严重程度的相关性及对预后的评估价值[J].*中国现代医学杂志*, 2021, 31(3): 59-64.
- [6] 戴阳,陆昊. BNP、CRP、WBC、Lp(a)、ChE 在老年肺部感染中的水平及其意义[J].*中国现代医学杂志*, 2020, 30(11): 88-91.
- [7] NAKAGAWA Y, NISHIKIMI T. CNP, the third natriuretic peptide: its biology and significance to the cardiovascular system[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(7): 986.
- [8] TAKAHASHI Y, NAKAYAMA T, SOMA M, et al. Organization of the human natriuretic peptide receptor A gene[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246(3): 736-739.
- [9] PANDEY K N, SINGH S. Molecular cloning and expression of murine guanylate cyclase/atrial natriuretic factor receptor cDNA[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(21): 12342-12348.
- [10] POTTER L R, HUNTER T. Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(9): 6057-6060.
- [11] GOETZE J P, BRUNEAU B G, RAMOS H R, et al. Cardiac natriuretic peptides[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 698-717.
- [12] LAUFFER P, BOUDIN E, VAN DER KAAY D C M, et al. Broadening the spectrum of loss-of-function variants in NPR-C-related extreme tall stature[J]. *J Endocr Soc*, 2022, 6(4): bvac019.
- [13] CHANG M S, LOWE D G, LEWIS M, et al. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases[J]. *Nature*, 1989, 341(6237): 68-72.
- [14] LONG C K, LIU H F, ZHAN W X, et al. Chronological attenuation of NPRA/PKG/AMPK signaling promotes vascular aging and elevates blood pressure[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(9): e13699.
- [15] CHEN C Y, ZHANG Y, TAO M H, et al. Atrial natriuretic peptide attenuates colitis via inhibition of the cGAS-STING pathway in colonic epithelial cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1737-1754.
- [16] REHEMUDULA D, NAKAYAMA T, SOMA M, et al. Structure of the type B human natriuretic peptide receptor gene and association of a novel microsatellite polymorphism with essential hypertension[J]. *Circ Res*, 1999, 84(5): 605-610.
- [17] SCHULZ S, SINGH S, BELLET R A, et al. The primary structure of a plasma membrane guanylate cyclase demonstrates diversity within this new receptor family[J]. *Cell*, 1989, 58(6): 1155-1162.
- [18] LI Q Y, FAN X, LU W, et al. Novel NPR2 gene mutations affect chondrocytes function via ER stress in short stature[J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1265.
- [19] WU J, WANG M R, JIAO Z Y, et al. Novel loss-of-function mutations in NPR2 cause acromesomelic dysplasia, maroteaux type[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 823861.
- [20] NAGASE M, KATAFUCHI T, HIROSE S, et al. Tissue distribution and localization of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 1997, 15(11): 1235-1243.
- [21] CHRISMAN T D, SCHULZ S, POTTER L R, et al. Seminal plasma factors that cause large elevations in cellular cyclic GMP are C-type natriuretic peptides[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(5): 3698-3703.
- [22] RAHMUTULA D, NAKAYAMA T, SOMA M, et al. Structure and polymorphisms of the human natriuretic peptide receptor C gene[J]. *Endocrine*, 2002, 17(2): 85-90.
- [23] YANAKA N, KOTERA J, TAGUCHI I, et al. Structure of the 5' -flanking regulatory region of the mouse gene encoding the clearance receptor for atrial natriuretic peptide[J]. *Eur J Biochem*, 1996, 237(1): 25-34.
- [24] van den AKKER F. Structural insights into the ligand binding domains of membrane bound guanylyl cyclases and natriuretic peptide receptors[J]. *J Mol Biol*, 2001, 311(5): 923-937.
- [25] STULTS J T, O'CONNELL K L, GARCIA C, et al. The disulfide linkages and glycosylation sites of the human natriuretic peptide receptor-C homodimer[J]. *Biochemistry*, 1994, 33(37): 11372-11381.
- [26] MAACK T, SUZUKI M, ALMEIDA F A, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor[J]. *Science*, 1987, 238(4827): 675-678.
- [27] BUBB K J, AUBDOOL A A, MOYES A J, et al. Endothelial C-type natriuretic peptide is a critical regulator of angiogenesis and vascular remodeling[J]. *Circulation*, 2019, 139(13): 1612-1628.
- [28] SANTHEKADUR P K, KUMAR D P, SENESHAW M, et al. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic

- syndrome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 826-835.
- [29] OHSAKI Y, YANG H K, LE P T, et al. Human small cell lung cancer cell lines express functional atrial natriuretic peptide receptors[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(13): 3165-3171.
- [30] VESELY D L, VESELY B A, EICHELBAUM E J, et al. Four cardiac hormones eliminate up to two-thirds of human breast cancers in athymic mice[J]. *In Vivo*, 2007, 21(6): 973-978.
- [31] KONG X Y, WANG X Q, XU W D, et al. Natriuretic peptide receptor a as a novel anticancer target[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 249-256.
- [32] MALLELA J, RAVI S, JEAN LOUIS F, et al. Natriuretic peptide receptor A signaling regulates stem cell recruitment and angiogenesis: a model to study linkage between inflammation and tumorigenesis[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(7): 1321-1329.
- [33] QU J K, ZHAO X X, LIU X, et al. Natriuretic peptide receptor a promotes breast cancer development by upregulating MMP9[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(7): 1415-1428.
- [34] LI Z, FAN H, CAO J C, et al. Natriuretic peptide receptor a promotes gastric malignancy through angiogenesis process[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 968.
- [35] NAKAO Y, YAMADA S, YANAMOTO S, et al. Natriuretic peptide receptor A is related to the expression of vascular endothelial growth factors A and C, and is associated with the invasion potential of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(10): 1237-1242.
- [36] ZHAO Z L, LIU H Q, YANG Y, et al. Expression of natriuretic peptide receptor-A in esophageal squamous cell carcinomas and the relationship with tumor invasion and migration[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 154.
- [37] ZHANG J, QU J K, YANG Y, et al. Impact of NPR-A expression in gastric cancer cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3209-3214.
- [38] LI Z, WANG J W, WANG W Z, et al. Natriuretic peptide receptor A inhibition suppresses gastric cancer development through reactive oxygen species-mediated G2/M cell cycle arrest and cell death[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 99: 593-607.
- [39] GU L, LU L S, ZHOU D L, et al. Long noncoding RNA BCYRN1 promotes the proliferation of colorectal cancer cells via up-regulating NPR3 expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(6): 2337-2349.
- [40] LI J K, CHEN C, LIU J Y, et al. Long noncoding RNA MRCCAT1 promotes metastasis of clear cell renal cell carcinoma via inhibiting NPR3 and activating p38-MAPK signaling[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 111.
- [41] QIAN G Y, JIN X Y, ZHANG L W. LncRNA FENRR upregulation promotes hepatic carcinoma cells apoptosis by targeting miR-362-5p via NPR3 and p38-MAPK pathway[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(9): 629-639.
- [42] LI S, GUO R R, PENG Z B, et al. NPR3, transcriptionally regulated by POU2F1, inhibits osteosarcoma cell growth through blocking the PI3K/AKT pathway[J]. *Cell Signal*, 2021, 86: 110074.
- [43] LIPPERT S, IVERSEN P, BRASSO K, et al. C-type natriuretic peptide and its precursor: potential markers in human prostate cancer[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(4): 319-326.
- [44] PRESSLY E D, PIERCE R A, CONNOR L A, et al. Nanoparticle PET/CT imaging of natriuretic peptide clearance receptor in prostate cancer[J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(2): 196-204.
- [45] VARUN, SONAM, KAKKAR R. Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications[J]. *Medchemcomm*, 2019, 10(3): 351-368.
- [46] CHEKE R S, PATIL V M, FIRKE S D, et al. Therapeutic outcomes of isatin and its derivatives against multiple diseases: recent developments in drug discovery[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(3): 272.
- [47] HOU Y N, SHANG C S, WANG H, et al. Isatin-azole hybrids and their anticancer activities[J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2020, 353(1): e1900272.
- [48] DING Z, ZHOU M F, ZENG C. Recent advances in isatin hybrids as potential anticancer agents[J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2020, 353(3): e1900367.
- [49] MEDINA RANGEL P X, MORONI E, MERLIER F, et al. Chemical antibody mimics inhibit cadherin-mediated cell-cell adhesion: a promising strategy for cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(7): 2816-2822.
- [50] ARISE K K, KUMAR P, GARG R, et al. Angiotensin II represses Npr1 expression and receptor function by recruitment of transcription factors CREB and HSF-4a and activation of HDACs[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4337.
- [51] KALININA A, GOLUBEVA I, KUDRYAVTSEV I, et al. Cyclophilin a is a factor of antitumor defense in the early stages of tumor development[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107470.
- [52] POIRIER H, LABRECQUE J, DESCHÈNES J, et al. Allotopic antagonism of the non-peptide atrial natriuretic peptide (ANP) antagonist HS-142-1 on natriuretic peptide receptor NPR-A[J]. *Biochem J*, 2002, 362(Pt 1): 231-237.
- [53] LELIÈVRE V, PINEAU N, HU Z, et al. Proliferative actions of natriuretic peptides on neuroblastoma cells. Involvement of guanylyl cyclase and non-guanylyl cyclase pathways[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(47): 43668-43676.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 吴佳, 朱亚南, 杨航, 等. 利钠肽受体家族在恶性肿瘤发生、发展中的作用及临床应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(19): 55-60.

Cite this article as: WU J, ZHU Y N, YANG H, et al. The role and clinical application of Natriuretic Peptide Receptor family in the development of malignant tumors[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(19): 55-60.