

uPA/PAI系统和组织蛋白酶B与肝癌关系的研究进展

石清清, 香基峤, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平

石清清, 香基峤, 陈兰, 吕小平, 广西医科大学第一附属医院
消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021
詹灵凌, 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部 广西
壮族自治区南宁市 530021
石清清, 在读硕士, 主要从事肝癌的研究。
广西自然科学基金资助项目, No. 2012GXNSFAA053143
广西科学技术与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻
1355005-3-2
作者贡献分布: 本文文献资料由石清清、香基峤、陈兰及詹灵
凌搜集、整理; 综述由石清清完成; 吕小平审核。
通讯作者: 吕小平, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥
路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。
lxsp58@hotmail.com
收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-07-07
接受日期: 2014-07-28 在线出版日期: 2014-09-18

uPA/PAI system, cathepsin B and hepatocellular carcinoma

Qing-Qing Shi, Ji-Qiao Xiang, Lan Chen,
Ling-Ling Zhan, Xiao-Ping Lv

Qing-Qing Shi, Ji-Qiao Xiang, Lan Chen, Xiao-Ping
Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated
Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021,
Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Ling-Ling Zhan, Department of Clinical Experimental
Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical
University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous
Region, China
Supported by: The Natural Science Foundation of
Guangxi, No. 2012GXNSFAA053143; the Scientific Re-
search and Technology Development Program of Guangxi,
No. 1355005-3-2
Correspondence to: Xiao-Ping Lv, Professor, Department
of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi
Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021,
Guangxi Zhuang Autonomous Region,
China. lxsp58@hotmail.com
Received: 2014-06-16 Revised: 2014-07-07
Accepted: 2014-07-28 Published online: 2014-09-18

Abstract

Urokinase-type plasminogen activator and plas-
minogen activator inhibitor (uPA/PAI) are a pair
of proteolytic enzyme activator/activator inhibi-
tor. Cathepsin B is a lysosomal cysteine protease.
It has been proved that cathepsin B can activate
uPA. uPA/PAI and cathepsin B are closely re-
lated to the invasion, migration and tumor angio-
genesis of malignant neoplasms. The uPA/PAI
system and cathepsin B play an important role in
the occurrence and development of liver cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights
reserved.

Key Words: uPA/PAI system; Cathepsin B; Hepato-
cellular carcinoma

Shi QQ, Xiang JQ, Chen L, Zhan LL, Lv XP. uPA/PAI
system, cathepsin B and hepatocellular carcinoma. *Shijie
Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(26): 3941-3946 URL:
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3941.asp> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3941>

摘要

尿激酶型纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活剂
抑制剂(urokinase-type plasminogen activator/
plasminogen activator inhibitor, uPA/PAI)系统是
一个蛋白水解酶激活剂/激活剂抑制剂系统, 组
织蛋白酶B(cathepsin B, Ctsb)是溶酶体内半胱
氨酸蛋白水解酶。研究证明组织蛋白酶B能有
效激活uPA, 且他和uPA/PAI系统均与恶性肿瘤
侵袭迁移的发生和恶性肿瘤血管形成密切相
关。有研究发现, uPA/PAI系统和Ctsb在肝癌的
发生发展也发挥了重要作用, 故就此作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: uPA/PAI系统; 组织蛋白酶B; 肝细胞癌

核心提示: 尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-
type plasminogen activator, uPA)系统和组织蛋白
酶B(cathepsin B, Ctsb)被认为与恶性肿瘤的侵袭
迁移密切相关, 国内外的研究通过沉默uPA系统
和Ctsb, 能有效抑制恶性肿瘤增殖和侵袭迁移的
发生。uPA系统和Ctsb在肝癌的发生发展中也发
挥了重要作用, 因此, 他们可能是肝癌靶点治疗
的重要位点。

石清清, 香基峤, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. uPA/PAI系统和组织蛋白
酶B与肝癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(26):
3941-3946 URL: [http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3941.](http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3941.asp)
asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i26.3941>

0 引言

原发性肝癌在全球肿瘤导致的相关死亡居第3

■背景资料

原发性肝癌在国内的肿瘤导致相关死亡高居第2位, 且被认为具有
高转移率、高复发率和高病死率的特点。国内外的研究证实, 尿激
酶型纤溶酶原激活物(urokinase-
type plasminogen
activator, uPA)系
统和组织蛋白
酶B(cathepsin B,
Ctsb)在肝癌的侵
袭和转移中发挥
了重要作用, 而
侵袭和转移被认
为是恶性肿瘤至
死的主要因素。
因此, uPA系统和
Ctsb可能是肝癌
治疗的重要靶点。

■同行评议者

傅晓辉, 副教授,
副主任医师, 东方
肝胆外科医院

■研发前沿

国内外的研究已将uPA系统和Ctsb作为恶性肿瘤的治疗靶点进行相关研究,并且发现单独或联合沉默uPA系统和Ctsb能有效抑制多种恶性肿瘤的侵袭迁移能力,抑制恶性肿瘤细胞的增殖能力和肿瘤血管的形成。而uPA系统和Ctsb作为肝癌治疗的靶点研究尚未见报道。

位^[1]。而在国内,高居第2位^[2],且被认为具有高转移率、高复发率和高病死率的特点。慢性乙型和丙型肝炎导致的肝硬化被证实是肝癌最常见的病因^[3]。而肝癌的发生和发展是多因素、多阶段的复杂的过程,侵袭、转移的发生被认为是肝癌患者不良预后的重要因素。近年来,一些研究证明尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)系统和组织蛋白酶B(cathepsin B, Ctsb)在肝癌的产生发展中起了重要作用^[4,5],而且与肝癌细胞侵袭迁移密切相关^[6]。相关研究^[7]证明,Ctsb可以激活uPA系统中的uPA,他们在促进恶性肿瘤细胞侵袭和迁移发生的过程中存在密切的联系。而以uPA系统和Ctsb作为靶点进行肿瘤治疗的研究已成为近年的热点之一^[8],故以此作一综述,以期对肝癌研究有所裨益。

1 uPA/PAI系统概述

1.1 uPA uPA是一种丝氨酸蛋白水解酶,有单链(single-chain urokinase-type plasminogen activator, sc-uPA)和双链(two-chain urokinase plasminogen activator, tc-uPA)两种存在形式。细胞合成和分泌无活性的单链尿激酶型纤溶酶原激活剂(sc-uPA)。与其特异性受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)结合时,sc-uPA被酶解成具有纤溶酶原激活剂活性的双链形式tc-uPA。uPA有3个功能结构域:N端的生长因子(growth factor-like domain, GFD)、铰链区(kringle domain, KD)、C端的蛋白水解酶区域。GFD上的Ω-环是uPA与其受体(uPAR)结合的区域。KD被认为与信号传导相关^[9],Tarui等^[10]通过敲除掉uPAR基因小鼠,认为PA可通过KD与整合素结合激活了信号通路。uPA的C端的蛋白水解酶区域具有催化作用,是其活性中心。

1.2 uPAR uPAR是一个多功能受体,以糖基化磷酸肌醇(glycosylphosphatidyl inositol, GPI)锚定形式结合于细胞表面。uPAR广泛表达于机体内多种血细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞及某些肿瘤细胞等^[11,12]。uPAR对无活性和有活性的uPA均具有高度结合力,而大量有活性的uPA的聚集使纤溶酶原转变成纤溶酶,降解细胞外基质和基底膜等多种成分,而uPA又可上调uPAR的表达。此外,uPA与uPAR结合可激活胞内的信号传递途径,调节细胞行为(增殖、转移和浸润)^[13]。研究证明,癌变组织器官高表达uPA/uPAR^[14],且肿瘤细胞的侵袭、迁移的发生和uPA/uPAR降解

细胞外成分和激活细胞信号密切相关^[15]。Margheri等^[16]的研究发现uPAR除了促进依赖uPA的细胞外基质蛋白水解作用外,完整形式的uPAR对前列腺癌和黑素细胞癌迁移方式的转变发挥重要作用。Sasaki等^[17]的研究发现uPAR高表达与宫颈癌患者的无病生存期缩短,认为uPAR的过表达是预后不良的影响因素。因此,国外学者已将uPA和uPAR作为恶性肿瘤的治疗靶点进行研究,并证明了通过小干扰RNA或相关拮抗剂下调uPA和uPAR的表达,能有效抑制某些恶性肿瘤的侵袭、迁移和癌细胞的增殖^[18,19]。但相关研究仍停留于细胞和动物模型阶段,尚无临床研究的报道。

1.3 PAI 纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)是属于丝氨酸抑制因子家族的一类糖蛋白,共有PAI-1、PAI-2和PAI-3三种。生理作用下PAI-1对uPA有极强的亲和力,是uPA特异性的抑制剂,对维持胞外基质蛋白的降解平衡发挥重要作用。相关研究发现,PAI-1在人类恶性肿瘤组织中的表达远远高于正常组织^[20],而且PAI-1表达越高的肿瘤患者预后越差,生存周期越短^[21]。Ferroni等^[22]检测187例乳腺癌患者血浆PAI-1水平后认为:PAI-1的水平对乳腺癌的无病生存和总生存率呈负相关。在肿瘤的浸润迁移过程中,PAI-1能改变uPAR的位置,以适应癌细胞向不同地方发生浸润和迁移。PAI-2可以与uPA发生不可逆的结合而降低uPA的水平。在一些高侵袭和转移的肿瘤中,PAI-2的表达水平较低,研究发现,PAI-2的高表达与肿瘤患者的良好预后相关^[23]。PAI-3被称作蛋白酶C抑制剂(protease C inhibitor, PCI),在生理上对uPA、tPA有一定的抑制作用。Gomes-Giacoa等^[24]通过使用药物减少或抑制PAI-1的表达,从而抑制了膀胱癌细胞增殖、黏附和克隆,而且肿瘤血管的生成减少,肿瘤细胞的凋亡增多,最终显著的减少了肿瘤的生长。因此PAI-1也可能是恶性肿瘤的潜在治疗靶点,但相关研究仍较少,需要进一步的动物模型和临床实验的验证。

2 组织蛋白酶B

Ctsb是溶酶体内半胱氨酸蛋白水解酶,在正常组织中,Ctsb的表达极低且多位于溶酶体内。但病理状态下,Ctsb被细胞释放出来参与多种病理变化。研究发现,Ctsb在多种恶性肿瘤中均为显著性的表达,例如乳腺癌、肺癌、黑色素瘤、胃癌和结肠癌等^[25],此外,在恶性肿瘤中Ctsb的活

■相关报道

uPA系统和Ctsb被许多研究证明与多种恶性肿瘤相关,且以他们为靶点进行的恶性肿瘤治疗研究已取得一定的成果,虽然以细胞模型和动物模型的为主,未见临床研究的报道,但他们已成为恶性肿瘤研究的重要靶点。

性也显著增强. Sevenich等^[26]通过提高小鼠的乳腺癌模型的Ctsb的表达证明, Ctsb过表达促进了乳腺癌的发展和转移. 恶性肿瘤细胞高表达Ctsb的机制, Yan等^[27]认为可能是肿瘤细胞通过增强Ctsb基因的转录、选择性的使用启动子和选择性剪切等方式上调其mRNA, 而使Ctsb的表达升高. Ctsb对恶性肿瘤产生多方面的影响, 一方面活化的Ctsb酶解细胞外基质成分和激活金属基质蛋白酶原, 从而破坏细胞外基质结构, 实现肿瘤发生侵袭和迁移的发生; 另一方面Ctsb能激活多种生长因子或促进其释放, 同时将内皮抑制素活性抑制, 使血管平衡被打破, 利于肿瘤血管的形成, 促进了肿瘤细胞的增殖^[28,29]. Ctsb与恶性肿瘤的预后密切相关, 其高表达预示着不良预后^[30,31]. Nough等^[32]对炎性和非炎性乳腺癌患者的组织标本进行研究后认为, Ctsb可能是炎性乳腺癌发生淋巴结转移的预后指标. 国内外沉默恶性肿瘤细胞Ctsb的研究发现, 抑制或沉默Ctsb的表达后, 肿瘤细胞的增殖和迁移能力受到明显抑制^[33,34]. 因此, 在恶性肿瘤细胞靶点治疗上Ctsb已被广泛重视.

3 uPA/PAI系统和组织蛋白酶B与肝癌的关系

3.1 uPA/PAI系统在肝癌发生的作用 肝癌的形成是一个多因素相互作用的复杂过程, 国内外的研究均发现, uPA家族和组织蛋白B在肝癌的发生和发展中发挥重要作用. 在肝硬化发展为肝癌的过程中, uPA及uPAR的表达与肝纤维化的加剧和肝癌病密切相关^[14]. Zhou等^[4]与Costantini等^[35]的研究发现, 癌旁组织和肝癌细胞的uPAR mRNA的表达高于正常的肝细胞, 并且uPAR的mRNA高表达导致uPAR同型构象发生改变, 导致细胞异常信号的传导, 引起正常肝细胞异常增殖和异常分化转变成恶性肝肿瘤细胞. 所以, uPA/uPAR及其激活的通路均参与了肝癌的发生.

3.2 uPA/PAI系统对肝癌发展的影响 肝癌形成后, 癌组织高表达uPAR的同时产生了大量uPA、PAI-1. 通过uPA/uPAR/PAI-1的相互作用, 激活纤溶酶系统降解细胞外基质和基底膜的多种成分, 同时激活细胞的信号系统引起细胞的增殖和细胞形态改变、重塑形态等, 从而使肿瘤细胞穿透组织血管屏障, 发生侵袭和迁移. 肿瘤的侵袭和迁移是引起癌症患者死亡的重要因素, 而同时tPA和PAI-1导致凝血系统和纤溶系统的异常促进了肝癌患者门静脉血栓的形成, 肝癌细胞侵入门静脉^[36], 因此, uPA/uPAR/PAI-1均被认为

是恶性肿瘤的不良预后因素, 他们的高表达意味着肿瘤的不良预后, 甚至有研究认为他们表达的高低可以用于区别肿瘤的分化程度. 但此观点仍缺乏相关支持. 而PAI-2被证明与肝癌负相关, 可能是由于其可以与uPA发生不可逆性结合, 从而导致uPA的量下降有关. 研究发现, PAI-2的低表达与肝癌的不良预后相关^[37].

3.3 Ctsb对肝癌的影响 甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)是诊断原发性肝癌的特异性的临床指标, 而Niewczas等^[38]的研究发现AFP的升高与Ctsb的酶活性密切相关. Chen等^[39]的研究发现Ctsb可以与乙型肝炎剪接特异性蛋白(hepatitis B spliced protein, HBSP)相互作用, 可以促进肝癌细胞运动、侵袭, 并能增强HBSP诱导肝癌增殖、迁移作用. 此外, 有研究发现Ctsb在肝癌和肝硬化组织中表达量增高. 由此可见, Ctsb在肝癌的发生和发展中发挥着复杂的作用. 而被许多研究证明的是, Ctsb具有的蛋白水解酶活性, 能有效降解多种胶原蛋白和层黏连蛋白等细胞外基质和基底膜, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用, 此外他参与了肿瘤新生血管的生成, 对肿瘤细胞的增殖也有重要作用.

3.4 uPA/PAI系统和Ctsb在肝癌中的相互作用 浸润和迁移是恶性肿瘤重要的特性. 而对细胞外基质和基底膜的降解是恶性肿瘤浸润和迁移发生的前提. uPA家族和Ctsb均参与了此过程. Nishikawa等^[40]研究发现, Ctsb的蛋白水解酶活性可以激活金属蛋白等酶外, 还能将无活性的uPAR酶解成有活性的tc-uPA, 再与其受体uPAR结合后激活纤溶酶系统, 被激活的各种酶相互促进引起酶激活的级联反应, 协同溶解细胞外的基质成分和基底膜成分. 因此, 在肝癌的侵袭和转移中, Ctsb和uPA系统均发挥了重要的作用. Ctsb和uPA系统已经成为恶性肿瘤研究热点靶点. 国内外的研究结果表明^[33,41-43], 沉默Ctsb后, 肺鳞状细胞癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、乳腺癌等恶性肿瘤的侵袭迁移能力下降、细胞增殖被抑制. 沉默uPA/PAI系统后, 乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌等恶性肿瘤的侵袭、迁移能力下降和血管形成减少^[18,44-46]. 近年来, 联合沉默组织蛋白酶和uPA/PAI系统引起了极大的关注. Gopinath等^[8]和研究^[47-49]通过联合沉默uPAR和Ctsb发现脑膜瘤的侵袭迁移能力下降, 新生血管减少, 自我更新复制能力下降, 处于凋亡周期的肿瘤数量增加. Malla等^[50]的研究发现, 联合沉默uPAR和Ctsb能加强放射诱导的神经胶质瘤的凋亡. Nalla等^[51]通

■创新盘点

本文介绍了uPA系统和Ctsb在肝癌的发生发展中发挥的重要作用, 指出了他们是导致肝癌细胞发生侵袭和迁移的重要因素, 指出uPA系统和Ctsb可能是肝癌治疗的重要靶点, 为肝癌治疗提供一个新思路.

■应用要点

肝癌是我国高发恶性肿瘤,在肿瘤导致相关死亡高居第2位,而侵袭转移被认为是恶性肿瘤导致死亡的主要因素,因此有效抑制肝癌细胞发生侵袭转移可能是改善肝癌患者的预后的重要途径。而uPA系统和Ctsb作为影响肝癌细胞侵袭转移的重要因素,可能成为肝癌治疗重要的靶点。

过单独和联合沉默MMP-9、uPAR和Ctsb后发现,前列腺癌的侵袭转移能力下降,肿瘤细胞凋亡发生。由此可见,Ctsb和uPA/PAI系统作为潜在恶性肿瘤的治疗靶点已受到广泛的关注。而Ctsb和uPA/PAI系统和肝癌的发生发展密切相关,因此,他们也可能成为肝癌治疗的重要靶点。

4 结论

uPA系统中的uPA、uPAR、PAI-1和Ctsb等均被研究证明是恶性肿瘤的不良预后的因素,他们自身的作用和激活的不同信号系统不仅参与了恶性肿瘤细胞的自我更新,新生血管的生成,还参与了肿瘤细胞外基质的降解,从多方面协助了恶性肿瘤的生长和侵袭转移,而侵袭转移是肝癌患者死亡的主要原因,因此如何有效抑制uPA/PAI系统和Ctsb活性,是提高肝癌患者预后的重要因素。虽然相关研究仍局限于细胞和动物模型的研究,但是靶向沉默uPA/PAI系统和Ctsb的已成为研究恶性肿瘤治疗的热点。由于uPA/PAI系统和Ctsb与肝癌的发生发展密切相关,这是肝癌进行靶向治疗的重要理论依据。因此,我们相信随着对uPA/PAI系统和Ctsb与肝癌关系认识的深入,针对他们作用所进行的肝癌靶向治疗将有广阔的应用前景。

5 参考文献

- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0]
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078]
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273. e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]
- Zhou Y, Lü X, Li S, Zhan L. Correlation between the overexpression of urokinase receptor isoform uPAR (D1D2) and hepatic cell malignant transformation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1689-1696 [PMID: 24604320 DOI: 10.3892/mmr.2014.2006]
- Lee NP, Chen L, Lin MC, Tsang FH, Yeung C, Poon RT, Peng J, Leng X, Beretta L, Sun S, Day PJ, Luk JM. Proteomic expression signature distinguishes cancerous and nonmalignant tissues in hepatocellular carcinoma. *J Proteome Res* 2009; 8: 1293-1303 [PMID: 19161326 DOI: 10.1021/pr800637z]
- Puxbaum V, Mach L. Proteinases and their inhibitors in liver cancer. *World J Hepatol* 2009; 1: 28-34 [PMID: 21160962 DOI: 10.4254/wjh.v1.i1.28]
- Guo M, Mathieu PA, Linebaugh B, Sloane BF, Reiners JJ. Phorbol ester activation of a proteolytic cascade capable of activating latent transforming growth factor-beta1: a process initiated by the exocytosis of cathepsin B. *J Biol Chem* 2002; 277:

- 14829-14837 [PMID: 11815600 DOI: 10.1074/jbc.M108180200]
- Gopinath S, Malla R, Alapati K, Gorantla B, Gujrati M, Dinh DH, Rao JS. Cathepsin B and uPAR regulate self-renewal of glioma-initiating cells through GLI-regulated Sox2 and Bmi1 expression. *Carcinogenesis* 2013; 34: 550-559 [PMID: 23222817 DOI: 10.1093/carcin/bgs375]
- Takada Y. Potential role of kringle-integrin interaction in plasmin and uPA actions (a hypothesis). *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 136302 [PMID: 23125522 DOI: 10.1155/2012/136302]
- Tarui T, Akakura N, Majumdar M, Andronikos N, Takagi J, Mazar AP, Bdeir K, Kuo A, Yarovoi SV, Cines DB, Takada Y. Direct interaction of the kringle domain of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and integrin alpha v beta 3 induces signal transduction and enhances plasminogen activation. *Thromb Haemost* 2006; 95: 524-534 [PMID: 16525582]
- Haddock RC, Spell ML, Baker CD, Grammer JR, Parks JM, Speidel M, Booyse FM. Urokinase binding and receptor identification in cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 21466-21473 [PMID: 1657968]
- Reuning U, Bang NU. Regulation of the urokinase-type plasminogen activator receptor on vascular smooth muscle cells is under the control of thrombin and other mitogens. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1161-1170 [PMID: 1327097 DOI: 10.1161/01.ATV.12.10.1161]
- Jo M, Thomas KS, Marozkina N, Amin TJ, Silva CM, Parsons SJ, Gonias SL. Dynamic assembly of the urokinase-type plasminogen activator signaling receptor complex determines the mitogenic activity of urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 2005; 280: 17449-17457 [PMID: 15728176 DOI: 10.1074/jbc.M413141200]
- 詹灵凌, 吕小平, 李山. 肝硬化患者血浆uPA、uPAR水平与肝纤维化和癌变的相关性. *临床检验杂志* 2008; 26: 144-145
- Dutta S, Bandyopadhyay C, Bottero V, Veettil MV, Wilson L, Pins MR, Johnson KE, Warshall C, Chandran B. Angiogenesis interacts with the plasminogen activation system at the cell surface of breast cancer cells to regulate plasmin formation and cell migration. *Mol Oncol* 2014; 8: 483-507 [PMID: 24457100 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.12.017]
- Margheri F, Luciani C, Taddei ML, Giannoni E, Laurenzana A, Biagioni A, Chilla A, Chiarugi P, Fibbi G, Del Rosso M. The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style. *Oncotarget* 2014; 5: 1538-1553 [PMID: 24681666]
- Sasaki T, Nishi H, Nagata C, Nagai T, Nagao T, Terauchi F, Isaka K. A retrospective study of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) as a prognostic factor in cancer of the uterine cervix. *Int J Clin Oncol* 2014 Jan 30. [Epub ahead of print] [PMID: 24474395 DOI: 10.1007/s10147-014-0664-8]
- Nowicki TS, Zhao H, Darzynkiewicz Z, Moscatello A, Shin E, Schantz S, Tiwari RK, Geliebter J. Down-regulation of uPAR inhibits migration, invasion, proliferation, FAK/PI3K/Akt signaling and induces senescence in papillary thyroid carcinoma cells. *Cell Cycle* 2011; 10: 100-107 [PMID: 21191179 DOI: 10.4161/cc.10.1.14362]

- 19 Xu X, Cai Y, Wei Y, Donate F, Juarez J, Parry G, Chen L, Meehan EJ, Ahn RW, Ugolkov A, Dubrovskiy O, O'Halloran TV, Huang M, Mazar AP. Identification of a new epitope in uPAR as a target for the cancer therapeutic monoclonal antibody ATN-658, a structural homolog of the uPAR binding integrin CD11b (α M). *PLoS One* 2014; 9: e85349 [PMID: 24465541 DOI: 10.1371/journal.pone.0085349]
- 20 Baker EA, Leaper DJ, Hayter JP, Dickenson AJ. Plasminogen activator system in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 623-627 [PMID: 17590247 DOI: 10.1016/j.bjoms.2007.04.021]
- 21 Gopal GJ, Kumar A, Pal J, Mukhopadhyay G. Molecular characterization and polyclonal antibody generation against core component CagX protein of *Helicobacter pylori* type IV secretion system. *Bioengineered* 2014; 5: 107-113 [PMID: 24637488 DOI: 10.4161/bioe.27808]
- 22 Ferroni P, Roselli M, Portarena I, Formica V, Riondino S, LA Farina F, Costarelli L, Melino A, Massimiani G, Cavaliere F, Palmirotta R, Guadagni F. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in breast cancer - relationship with clinical outcome. *Anticancer Res* 2014; 34: 1153-1161 [PMID: 24596353]
- 23 Schroder WA, Major LD, Le TT, Gardner J, Sweet MJ, Janciauskiene S, Suhrbier A. Tumor cell-expressed SerpinB2 is present on microparticles and inhibits metastasis. *Cancer Med* 2014; 3: 500-513 [PMID: 24644264 DOI: 10.1002/cam4.229]
- 24 Gomes-Giacoa E, Miyake M, Goodison S, Rosser CJ. Targeting plasminogen activator inhibitor-1 inhibits angiogenesis and tumor growth in a human cancer xenograft model. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2697-2708 [PMID: 24072883 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0500]
- 25 Cudic M, Fields GB. Extracellular proteases as targets for drug development. *Curr Protein Pept Sci* 2009; 10: 297-307 [PMID: 19689354 DOI: 10.2174/138920309788922207]
- 26 Sevenich L, Werner F, Gajda M, Schurigt U, Sieber C, Müller S, Follo M, Peters C, Reinheckel T. Transgenic expression of human cathepsin B promotes progression and metastasis of polyoma-mid-T-induced breast cancer in mice. *Oncogene* 2011; 30: 54-64 [PMID: 20818432 DOI: 10.1038/onc.2010.387]
- 27 Yan S, Sloane BF. Molecular regulation of human cathepsin B: implication in pathologies. *Biol Chem* 2003; 384: 845-854 [PMID: 12887051]
- 28 Gocheva V, Zeng W, Ke D, Klimstra D, Reinheckel T, Peters C, Hanahan D, Joyce JA. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis. *Genes Dev* 2006; 20: 543-556 [PMID: 16481467 DOI: 10.1101/gad.1407406]
- 29 Aggarwal N, Sloane BF. Cathepsin B: multiple roles in cancer. *Proteomics Clin Appl* 2014; 8: 427-437 [PMID: 24677670 DOI: 10.1002/prca.201300105]
- 30 Gong F, Peng X, Luo C, Shen G, Zhao C, Zou L, Li L, Sang Y, Zhao Y, Zhao X. Cathepsin B as a potential prognostic and therapeutic marker for human lung squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 125 [PMID: 24139065 DOI: 10.1186/1476-4598-12-125]
- 31 Chan AT, Baba Y, Shima K, Noshio K, Chung DC, Hung KE, Mahmood U, Madden K, Poss K, Ranieri A, Shue D, Kucherlapati R, Fuchs CS, Ogino S. Cathepsin B expression and survival in colon cancer: implications for molecular detection of neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2777-2785 [PMID: 20833970 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0529]
- 32 Nouh MA, Mohamed MM, El-Shinawi M, Shaalan MA, Cavallo-Medved D, Khaled HM, Sloane BF. Cathepsin B: a potential prognostic marker for inflammatory breast cancer. *J Transl Med* 2011; 9: 1 [PMID: 21199580 DOI: 10.1186/1479-5876-9-1]
- 33 Bao W, Fan Q, Luo X, Cheng WW, Wang YD, Li ZN, Chen XL, Wu D. Silencing of Cathepsin B suppresses the proliferation and invasion of endometrial cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 723-730 [PMID: 23708264 DOI: 10.3892/or.2013.2496]
- 34 Tummalapalli P, Spomar D, Gondi CS, Olivero WC, Gujrati M, Dinh DH, Rao JS. RNAi-mediated abrogation of cathepsin B and MMP-9 gene expression in a malignant meningioma cell line leads to decreased tumor growth, invasion and angiogenesis. *Int J Oncol* 2007; 31: 1039-1050 [PMID: 17912429]
- 35 Costantini V, Sidoni A, Devegilia R, Cazzato OA, Bellezza G, Ferri I, Bucciarelli E, Nenci GG. Combined overexpression of urokinase, urokinase receptor, and plasminogen activator inhibitor-1 is associated with breast cancer progression: an immunohistochemical comparison of normal, benign, and malignant breast tissues. *Cancer* 1996; 77: 1079-1088 [PMID: 8635127]
- 36 Alkim H, Ayaz S, Sasmaz N, Oguz P, Sahin B. Hemostatic abnormalities in cirrhosis and tumor-related portal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 409-415 [PMID: 22166587 DOI: 10.1177/1076029611427900]
- 37 Zhou L, Jin Y, Cui QC, Jin KM, Zhou WX, Xing BC. Low expression of PAI-2 as a novel marker of portal vein tumor thrombosis and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 608-613 [PMID: 23188538 DOI: 10.1007/s00268-012-1866-8]
- 38 Niewczas M, Paczek L, Krawczyk M, Pawlak J, Bartłomiejczyk I, Górnicka B. [Enzymatic activity of cathepsin B, cathepsin B and L, plasmin, trypsin and collagenase in hepatocellular carcinoma]. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 653-662 [PMID: 12412410]
- 39 Chen WN, Chen JY, Jiao BY, Lin WS, Wu YL, Liu LL, Lin X. Interaction of the hepatitis B spliced protein with cathepsin B promotes hepatoma cell migration and invasion. *J Virol* 2012; 86: 13533-13541 [PMID: 23035214 DOI: 10.1128/JVI.02095-12]
- 40 Nishikawa H, Ozaki Y, Nakanishi T, Blomgren K, Tada T, Arakawa A, Suzumori K. The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 881-886 [PMID: 14984956 DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.017]
- 41 Withana NP, Blum G, Sameni M, Slaney C, Anbalagan A, Olive MB, Bidwell BN, Edgington L, Wang L, Moin K, Sloane BF, Anderson RL, Bogoy MS, Parker BS. Cathepsin B inhibition limits bone metastasis in breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 1199-1209 [PMID: 22266111 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2759]
- 42 Matarrese P, Ascione B, Ciarlo L, Vona R, Leonetti C, Scarsella M, Mileo AM, Catricalà C, Paggi MG, Malorni W. Cathepsin B inhibition interferes with metastatic potential of human melanoma: an in vitro and in vivo study. *Mol Cancer* 2010; 9: 207 [PMID: 20684763 DOI: 10.1186/1476-4598-9-207]

■名词解释

尿激酶型纤溶酶原激活物受体: 一个多功能受体, 以糖基化磷酸肌醇锚定形式结合于细胞表面, 与uPA结合后可使uPA转变为活性形式; 组织蛋白酶B: 属于木瓜蛋白酶家族, 是溶酶体内半胱氨酸蛋白水解酶。

■同行评价

本文系统地综述了uPA/PAI系统和Ctsb与肝癌关系的研究进展,为肝癌研究提供了新的方向。内容翔实,引用文献得当。

- 43 Victor BC, Anbalagan A, Mohamed MM, Sloane BF, Cavallo-Medved D. Inhibition of cathepsin B activity attenuates extracellular matrix degradation and inflammatory breast cancer invasion. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R115 [PMID: 22093547 DOI: 10.1186/bcr3058]
- 44 Zhang S, Ma Y, Jiang J, Dai Z, Gao X, Yin X, Xi W, Min W. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator expression by dihydroartemisinin in breast cancer cells. *Oncol Lett* 2014; 7: 1375-1380 [PMID: 24765140 DOI: 10.3892/ol.2014.1918]
- 45 Nowicki TS, Kummer NT, Iacob C, Suslina N, Schaefer S, Schantz S, Shin E, Moscatello AL, Tiwari RK, Geliebter J. Inhibition of uPAR and uPA reduces invasion in papillary thyroid carcinoma cells. *Laryngoscope* 2010; 120: 1383-1390 [PMID: 20578104 DOI: 10.1002/lary.20915]
- 46 Gorantla B, Asuthkar S, Rao JS, Patel J, Gondi CS. Suppression of the uPAR-uPA system retards angiogenesis, invasion, and in vivo tumor development in pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Res* 2011; 9: 377-389 [PMID: 21389187 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0452]
- 47 Veeravalli KK, Chetty C, Ponnala S, Gondi CS, Lakka SS, Fassett D, Klopfenstein JD, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS. MMP-9, uPAR and cathepsin B silencing downregulate integrins in human glioma xenograft cells in vitro and in vivo in nude mice. *PLoS One* 2010; 5: e11583 [PMID: 20657647 DOI: 10.1371/journal.pone.0011583]
- 48 Rao Malla R, Gopinath S, Alapati K, Gorantla B, Gondi CS, Rao JS. Knockdown of cathepsin B and uPAR inhibits CD151 and $\alpha\beta 1$ integrin-mediated cell adhesion and invasion in glioma. *Mol Carcinog* 2013; 52: 777-790 [PMID: 22495828 DOI: 10.1002/mc.21915]
- 49 Malla RR, Gopinath S, Gondi CS, Alapati K, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS. Cathepsin B and uPAR knockdown inhibits tumor-induced angiogenesis by modulating VEGF expression in glioma. *Cancer Gene Ther* 2011; 18: 419-434 [PMID: 21394106 DOI: 10.1038/cgt.2011.9]
- 50 Malla RR, Gopinath S, Alapati K, Gorantla B, Gondi CS, Rao JS. uPAR and cathepsin B inhibition enhanced radiation-induced apoptosis in gliomaintiating cells. *Neuro Oncol* 2012; 14: 745-760 [PMID: 22573309 DOI: 10.1093/neuonc/nos088]
- 51 Nalla AK, Gorantla B, Gondi CS, Lakka SS, Rao JS. Targeting MMP-9, uPAR, and cathepsin B inhibits invasion, migration and activates apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2010; 17: 599-613 [PMID: 20448670 DOI: 10.1038/cgt.2010.16]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

