

uPA/uPAR系统在肿瘤中作用的研究进展

尚润泽, 戴斌, 王德盛

尚润泽, 戴斌, 王德盛, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科 陕西省西安市 710032

尚润泽, 在读硕士, 主要从事肝癌侵袭与转移机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81030010

陕西省科技研究发展计划基金资助项目 No. 2012FS2-09-1

作者贡献分布: 本文综述由尚润泽与戴斌共同完成; 由王德盛审校。

通讯作者: 王德盛, 教授, 710032, 陕西省西安市长乐西路15号, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科。

wangdesh@163.com

电话: 029-84775259

收稿日期: 2013-12-30 修回日期: 2014-01-29

接受日期: 2014-02-18 在线出版日期: 2014-03-28

Role of uPA/uPAR system in tumors

Run-Ze Shang, Bin Dai, De-Sheng Wang

Run-Ze Shang, Bin Dai, De-Sheng Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81030010; Shaanxi Provincial Science and Technology Research and Development Program Funded Projects, No. 2012FS2-09-1

Correspondence to: De-Sheng Wang, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, 15 Changle West Road, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. wangdesh@163.com

Received: 2013-12-30 Revised: 2014-01-29

Accepted: 2014-02-18 Published online: 2014-03-28

Abstract

Urokinase type plasminogen activator (uPA) is a major activator of plasminogen, and uPA receptor is the specific receptor of uPA. The uPA/uPAR system regulates plasminogen activity, which participates in degradation and remodeling of the extracellular matrix (ECM), and is involved in many pathophysiological processes. In neoplasms, the activation of plasminogen into plasmin caused by the uPA/uPAR system induces the degradation of components in the basement membrane as well as in the ECM, which provides a favorable microenvironment for tumor invasion and metastasis. In addition, the uPA/uPAR system regulates tumor proliferation and angiogenesis. In this review, we will discuss the role of the uPA/uPAR system in tumors and its potential clinical implications.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: urokinase type plasminogen activator/urokinase type plasminogen activator receptor system; Tumors; Urokinase type plasminogen activator; Plasminogen

Shang RZ, Dai B, Wang DS. Role of uPA/uPAR system in tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(9): 1235-1240
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1235.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1235>

摘要

尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, uPA)是纤溶酶原的重要激活物之一, 其特异性受体为纤溶酶原激活物受体(urokinase type plasminogen activator receptor, uPAR)。大量研究表明, uPA/uPAR系统对纤溶酶原活性起调控作用, 参与多种与细胞外基质降解、重塑相关的病理生理过程。肿瘤组织中, 在uPA/uPAR系统的作用下将纤溶酶原激活为纤溶酶, 促进基底膜和细胞外基质内相关成分的降解, 为肿瘤的侵袭、转移提供有利微环境。此外, uPA/uPAR系统对于肿瘤的增殖及肿瘤血管形成也具有调控作用。本文就uPA/uPAR系统在肿瘤中的作用及其临床意义做一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 尿激酶型纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物受体系统; 肿瘤; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 纤溶酶原

核心提示: 尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator)/纤溶酶原激活物受体(urokinase type plasminogen activator receptor)系统的表达受到多种细胞因子及促癌因子的调节, 与多条肿瘤相关信号通路之间密切作用, 其作用贯穿于肿瘤的增殖、侵袭转移及肿瘤血管生成的各个环节, 是研究肿瘤进展机制和肿瘤诊断及治疗的重要靶点。

尚润泽, 戴斌, 王德盛. uPA/uPAR系统在肿瘤中作用的研究进

■背景资料

尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, uPA)是纤溶酶原的重要激活物之一, uPA/纤溶酶原激活物受体(urokinase type plasminogen activator receptor, uPAR)系统对纤溶酶原活性起调控作用, 参与多种与细胞外基质降解、重塑相关的病理生理过程。在肿瘤中, uPA/uPAR系统通过促进基底膜和细胞外基质内相关成分的降解, 为肿瘤的侵袭、转移提供有利微环境, 是肿瘤研究的热点。

■同行评议者

朴龙镇, 副教授, 延边大学附属医院肿瘤科

■ 研发前沿

uPA/uPAR系统的表达受到多种激素、细胞因子及促癌因子的调节,并与多条肿瘤相关信号通路之间密切相互作用,在肿瘤的增殖、侵袭转移及肿瘤血管生成等方面全面发挥作用,但其具体分子机制尚不明确。

展. 世界华人消化杂志 2014; 22(9): 1235-1240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1235.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1235>

0 引言

自上世纪70年代第1次在肿瘤中提取出尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, uPA)以来, uPA/纤溶酶原激活物受体(urokinase type plasminogen activator receptor, uPAR)系统在肿瘤中的作用越来越受到关注. uPA/uPAR系统由uPA、uPAR以及纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitors, PAIs)共同组成. 回顾既往文献[1-4]发现, uPA/uPAR系统可通过降解细胞外基质和基底膜促进肿瘤细胞的侵袭与转移. 近年来研究发现, uPA/uPAR系统的表达受到多种激素、细胞因子及促癌因子的调节^[5,6], 并与多条肿瘤相关信号通路之间密切相互作用, 在肿瘤的增殖、侵袭转移及肿瘤血管生成等方面全面发挥作用. 同时uPA/uPAR系统用于肿瘤标志物及作为潜在治疗靶向的研究日益受到重视.

1 uPA/uPAR系统概述

1.1 uPA uPA是一种特异性较强的丝氨酸蛋白酶. 最初分泌的uPA, 其结构为单链的pro-uPA, 称为单链尿激酶纤溶酶原激活剂(scuPA)^[7], 该蛋白分子内包含3个结构域: 生长因子结构域、催化结构域和Kringle结构域^[8-10]. 在纤溶酶、组织蛋白酶等酶的作用下, pro-uPA在158Lys-159Ile位点处酶解, 酶解后的两条单链通过二硫键结合成为有活性的双链尿激酶^[11]. 在黏附细胞中, uPA几乎都分布于细胞与细胞间或细胞与细胞外基质间接接触的部位^[12]. 活性uPA可单独激活纤溶酶原或与uPAR相结合, 参与基底膜与细胞外基质降解, 在生理性细胞迁移和肿瘤细胞转移中发挥作用.

1.2 uPAR uPAR是一种单链膜糖蛋白受体, 他通过碳端的糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞表面, 并在磷脂酰肌醇特异性的磷脂酶C作用下释放. 成熟uPAR含3个同源结构域: D1、D2、D3. 其中D1与抗原决定簇相关, D2、D3与定位于细胞膜有关, 最新报道显示D3结构域的uPAR/α5β1作用位点在新血管生成的过程中十分重要^[13]. uPAR与uPA特异性结合, 使纤溶酶原的激活增强, 加速细胞外基质降解, 便于细胞迁移. 报道^[14]显示, 在乳腺癌中uPA-uPAR复合物对于维持和放大纤溶酶活性是必要的. 此外, uPAR也可与被

PAI-1抑制的uPA结合, 共同组成uPAR-uPA-PAI复合物, 该复合物在体内被迅速内吞降解, 释放出的uPAR被循环利用, 出现在细胞表面的不同位点^[6,15], 这一过程在细胞迁移中起重要作用. 当uPAR从细胞表面脱落进入血液循环则成为可溶性uPAR(suPAR), suPAR的循环浓度在急性感染时显著增高^[16], 也有研究发现其血浆浓度变化可能与肿瘤相关^[17].

1.3 PAIs PAIs包括PAI-1、PAI-2. 目前认为, PAI-1与肿瘤的关系更为密切. PAI-1是52 kDa大小的糖蛋白, 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族(serine protease inhibitor, serpin)成员之一. 他可由内皮细胞、肝细胞、血管平滑肌细胞及多种肿瘤细胞合成. 血浆中PAI-1水平具有昼夜节律, 清晨较高, 但其整体水平与机体纤维蛋白溶解活性相一致. 血浆PAI-1水平异常升高可见于代谢综合征、炎症状态及肿瘤^[18]. 肿瘤中PAI-1表现为双重作用, 首先PAI-1作为uPA的特异性抑制剂与玻连蛋白等多种细胞外基质蛋白关系密切, 调节细胞外基质的降解平衡, 具有抑制肿瘤侵袭作用; 另一方面PAI-1又可能通过抑制肿瘤细胞和血管平滑肌凋亡, 从而促进肿瘤生长和肿瘤血管形成^[19,20].

2 uPA/uPAR系统与肿瘤

2.1 uPA/uPAR系统与肿瘤增殖 uPA与uPAR在正常细胞和肿瘤细胞的增殖中都发挥作用. 研究显示, uPA可通过激活肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进肝细胞的增殖^[21], 此外uPA能够诱导一些增殖信号通路的级联反应, 如信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription, Stat3)通路、细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)通路、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路^[22-25]. 在肝癌HEp3肿瘤细胞系中抑制uPAR表达, 可破坏uPAR/integrin偶联, 抑制MAPK通路并迫使肿瘤细胞进入休眠状态、停留在细胞周期的G₀/G₁时相^[26]. 另外, Gogineni等^[25]发现, 体外shRNA转染抑制uPAR的表达可下调脑膜瘤细胞中TGF-β1信号诱导的肿瘤细胞增殖信号通路. 由此不难看出, uPA与uPAR对于肿瘤细胞增殖状态的维持发挥着重要作用. PAI-1在一些肿瘤中同时起促进增殖和抑制凋亡作用^[19,26], 但在不同肿瘤细胞系中的作用及机制并不确定. 一项关于结肠癌的研究发现,

间充质干细胞分泌的高浓度PAI-1可促进HT29肿瘤细胞系增殖, 但对于HCT-116肿瘤细胞系并无显著影响^[27]. Lara等^[28]对43例宫颈癌标本进行一系列研究提出, PAI-1过表达可能通过增加突变型P53和cyclin D1的表达从而抑制肿瘤细胞进入凋亡周期, 进而促进肿瘤生长. 可见, PAI-1在肿瘤增殖与凋亡中的确切作用和机制还需进一步深入研究.

2.2 uPA/uPAR系统与肿瘤侵袭转移 uPA/uPAR系统在肿瘤侵袭转移中的作用不仅限于对细胞外基质和基底膜的降解, 还涉及许多复杂的分子机制, 多条与肿瘤侵袭转移密切相关的信号通路牵涉其中. uPA能够直接催化纤溶酶原的激活, 后者进一步降解多种细胞外基质中的蛋白质, 例如纤连蛋白(fibronectin, FN)、玻连蛋白(vitronectin, VN)等, 同时也能催化激活多种基质金属蛋白酶的酶原, 进一步降解细胞外基质成分^[29,30], 上述步骤为肿瘤细胞向深部组织播散及侵入循环并最终形成远处转移提供了有利条件. 吴畅等^[31]研究发现, uPA在肝癌组织中的表达相较癌旁组织和正常肝组织显著增高, 且其高表达与肝门静脉处癌栓形成和肿瘤侵及肝被膜关系密切; 此外有研究显示uPA的表达与结肠癌侵袭、转移密切相关^[32]. 这些研究进一步印证了uPA在肿瘤侵袭转移中可能发挥重要作用. 近年研究^[33]发现uPA可作为独立配体直接激活Notch受体、调控Notch信号通路活性, 影响脑胶质瘤的侵袭性, 这一发现为理解uPA在调控肿瘤侵袭转移中的机制提供了新的思路. uPAR与uPA特异结合除了进一步激活细胞外基质降解相关进程外, 还可通过激活Src、Raf、FAK、ERK、MAPK等多种在肿瘤演进中起重要作用的信号通路, 实现对肿瘤细胞侵袭转移的调控^[34-36]. 研究表明, ERK信号通路是甲状腺乳头状瘤发生发展的中心信号通路, 而uPAR可通过激活ERK通路促进甲状腺癌的侵袭转移^[36]. 另有研究显示, uPA-uPAR复合物和ERK可通过中间信号通路相互激活并组成正反馈环路, 维持肿瘤细胞的高增殖性与侵袭性^[14]. 此外, 有报道显示uPA/uPAR系统与MAPK、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路的相互作用促进结肠癌、乳腺癌、宫颈癌等多种肿瘤的侵袭转移^[30,37,38]. 在星形胶质瘤细胞中, 通过激活Ras/Raf/MEK信号可以增加uPA的表达, 促进肿瘤转移^[39]. 可见uPA/uPAR系统可能处于多条与肿瘤侵袭转移相关的信号分子或通路的交叉点, 这意味着uPA/uPAR系统可能会成

为一个重要的潜在治疗靶点.

2.3 uPA/uPAR系统与肿瘤血管生成 不论在生理或病理情况下, 新生血管形成的起始步骤都需要内皮细胞在局部降解基底膜, 为其迁移和侵袭开辟一条道路. 在这个过程中受uPA/uPAR系统调控的纤溶酶的活性起到重要作用. 首先, pro-uPA可在细胞表面uPAR的生长因子位点与uPAR受体结合, 促进pro-uPA激活为uPA, 后者激活纤溶酶原为活性纤溶酶, 进而激活基质金属蛋白酶参与基底膜降解, 上述步骤形成正反馈环路促进细胞表面基底膜与细胞外基质的降解, 而该环路的激活受到PAI-1的抑制调节^[13]. 此外, uPA-uPAR复合体水平上调可通过促进E-cadherin的降解增加血管通透性, 促进血管内皮细胞的游走迁移, 这对于血管出芽生长也是有利的^[40]. 众所周知, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是启动血管生成的中心调节因子, 大量研究^[13,41-43]显示, uPA/uPAR系统参与了VEGF对血管生成的调节. 因此, 目前对于uPA/uPAR系统在血管生成机制的研究多与VEGF相结合. Jiang等^[44]发现, 食管癌中uPA与VEGF的表达具有一致性, 特别是在高微血管密度(microvessel density, MVD)组中两者蛋白质的表达显著增高, 进一步分析发现VEGF与uPA在食道癌肿瘤血管形成中起协同作用并相互调节: 即高水平的uPA可能通过上调VEGF或直接激活VEGF诱导肿瘤血管生成, 而高水平的VEGF进一步通过上调uPA水平增加细胞外基质的降解. 可见, uPA与VEGF可能组成正反馈通路, 该通路的激活使细胞外基质和血管基底膜快速降解, 为内皮细胞的迁移和增殖及肿瘤血管生成提供了有利的微环境. 研究^[26]表明, 通过抑制PAI-1, 可以抑制移植瘤模型中膀胱癌细胞系和宫颈癌细胞系中的肿瘤血管形成, 这提示PAI-1在肿瘤血管形成中可能发挥促进作用. Fang等^[19]则认为PAI-1促进肿瘤血管形成的可能机制为其抑制了血管平滑肌的凋亡.

总之, uPA/uPAR系统在肿瘤的发展中发挥着全面的作用. 近年发现uPA可能处在与肿瘤发展密切相关的多个分子与通路的中心, 这确立了uPA在肿瘤演进机制研究中的关键地位, 同时也为将uPA/uPAR系统作为肿瘤治疗的中心靶点提供了依据.

3 uPA/uPAR系统在肿瘤中的临床意义

uPA/uPAR系统在肿瘤诊断、判断肿瘤预后等方面

■ 相关报道

近年研究发现uPA/uPAR系统的成分可以直接激活包括Notch信号通路在内的多条与肿瘤侵袭转移密切相关的信号调节通路, 为阐明该系统在肿瘤侵袭转移中的具体机制提供了新的研究思路.

■创新盘点

本文对近年来uPA/uPAR系统参与的与肿瘤增殖及侵袭转移相关的分子信号通路进行总结和简介,并对近期uPA/uPAR系统在临床应用探索工作做出归纳和展望。

有一定的意义,但该系统各成分在不同类型肿瘤中的表达意义存在差异^[45-49]。对7例胃癌腹膜转移患者的研究发现:7例CEA阳性的转移癌患者腹膜内转移灶中uPA、uPAR以及PAI-1的水平相较正常腹膜组显著增高,更重要的是,在CEA阴性的4例和CEA阳性的3例转移癌病灶外正常腹膜组织中,uPA、uPAR及PAI-1水平均高于正常,由此可见,相较于CEA,uPA/uPAR成分的测定在一些亚临床胃癌腹膜转移患者的诊断中可能具有更高的价值^[46]。另外,研究发现uPA和PAI-1在甲状腺癌组织中的浓度都显著高于正常甲状腺组织,而发生了甲状腺外侵袭、远处转移者uPA和PAI-1的浓度更高,进一步分析显示:uPA和PAI-1可作为甲状腺癌远处转移的独立预测因子^[47]。而Ren等^[48]对卵巢癌中的肝癌缺失基因1(deleted in liver cancer 1, DLC1)和PAI-1进行分析,发现PAI-1在卵巢癌组织中显著升高而DLC1显著下降,但DLC1水平与国际妇产科协会(Federation International Of Gynecology And Obstetrics, FIGO)肿瘤分级、腹水和淋巴结转移都密切相关,但PAI-1只与FIGO分级相关,在所有患者中DLC1低表达与PAI-1高表达同时存在者预后最差,因此认为PAI-1只有与DLC1结合才能对卵巢癌预后做出准确判断。Fidan等^[17]对胃癌患者和正常人血浆中suPAR进行对比分析发现,胃癌患者血浆suPAR水平显著高于正常人,且其水平越高肿瘤发生侵袭转移的可能性越大。一项关于非小细胞肺癌的研究^[49]也提示了suPAR高水平与不良预后间存在关联。可见血浆suPAR水平有可能作为肿瘤辅助诊断与判断预后的标志物,但仍需更大规模的研究以评判其临床应用的可行性。另一些研究则着眼于PAI-1的基因多态性分析在判断肿瘤预后中的意义。一项针对253例口腔癌患者PAI-1等位基因的研究发现,患者基因型为4G/5G或5G/5G者相较于4G/4G基因型者发展为临床III期或IV期肿瘤以及伴有淋巴结转移的风险低^[50]。而Lee等^[51]发现PAI-1启动子为4G/4G基因型的人群患乳腺癌的风险轻度增加,5G/5G基因型则与乳腺癌淋巴结转移相关,而4G/5G基因型在乳腺癌中的意义尚不明确。总之,尽管uPA/uPAR系统在不同肿瘤组织中的临床意义略有差别,还需要在更多肿瘤类型中进行深入研究加以明确,但不论在分子水平还是基因水平,uPA/uPAR系统在肿瘤诊断、判断肿瘤预后等方面都显示出了一定的潜力。

4 结论

uPA/uPAR系统在细胞外基质和基底膜降解中的调控作用与肿瘤侵袭转移密切相关,这是我们研究其在肿瘤中作用最初切入点。近年的研究发现,uPA/uPAR系统在肿瘤中的作用贯穿于肿瘤演进过程中的各个方面,并可能处于肿瘤相关的多种分子与信号通路的调节中心,这奠定了以该系统作为靶向治疗中心的基础。尽管目前对于uPA/uPAR系统在肿瘤中作用的研究取得了一些成就,但具体机制还需进一步明确和完善。此外,大多针对uPA/uPAR系统的研究结论都来源于体外实验和动物实验的结果,因此还需要进行更多关于该系统的深入研究。

5 参考文献

- 1 de Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. *Med Res Rev* 2004; 24: 13-39 [PMID: 14595671 DOI: 10.1002/med.10054]
- 2 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379 [PMID: 11357145 DOI: 10.1038/35077241]
- 3 Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 39-49 [PMID: 14754404 DOI: 10.2174/1381612043453559]
- 4 Dutta S, Bandyopadhyay C, Bottero V, Veettil MV, Wilson L, Pins MR, Johnson KE, Warshall C, Chandran B. Angiogenin interacts with the plasminogen activation system at the cell surface of breast cancer cells to regulate plasmin formation and cell migration. *Mol Oncol* 2014 Jan 4. [Epub ahead of print] [PMID: 24457100 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.12.017]
- 5 Montuori N, Cosimato V, Rinaldi L, Rea VE, Alfano D, Ragno P. uPAR regulates pericellular proteolysis through a mechanism involving integrins and fMLF-receptors. *Thromb Haemost* 2013; 109: 309-318 [PMID: 23238745 DOI: 10.1160/TH12-08-0546]
- 6 Poettler M, Unseld M, Mihaly-Bison J, Uhrin P, Koban F, Binder BR, Zielinski CC, Prager GW. The urokinase receptor (CD87) represents a central mediator of growth factor-induced endothelial cell migration. *Thromb Haemost* 2012; 108: 357-366 [PMID: 22782499 DOI: 10.1160/TH11-12-0868]
- 7 Järvinen HM, Laakkonen L, Haiko J, Johansson T, Juuti K, Suomalainen M, Buchrieser C, Kalkkinen N, Korhonen TK. Human single-chain urokinase is activated by the ompTins PgtE of *Salmonella enterica* and Pla of *Yersinia pestis* despite mutations of active site residues. *Mol Microbiol* 2013; 89: 507-517 [PMID: 23763588 DOI: 10.1111/mmi.12293]
- 8 Beloglazova IB, Beabealashvili RSh, Gursky YG, Bocharov EV, Mineev KS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Structural investigations of recombinant urokinase growth factor-like domain. *Biochemistry (Mosc)* 2013; 78: 517-530 [PMID: 23848154 DOI: 10.1134/S0006297913050106]
- 9 Takada Y. Potential role of kringle-integrin interac-

- tion in plasmin and uPA actions (a hypothesis). *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 136302 [PMID: 23125522 DOI: 10.1155/2012/136302]
- 10 Bager R, Kristensen TK, Jensen JK, Szczur A, Christensen A, Andersen LM, Johansen JS, Larsen N, Baatrup E, Huang M, Ploug M, Andreassen PA. Urokinase-type plasminogen activator-like proteases in teleosts lack genuine receptor-binding epidermal growth factor-like domains. *J Biol Chem* 2012; 287: 27526-27536 [PMID: 22733817 DOI: 10.1074/jbc.M112.369207]
 - 11 Choong PF, Nadesapillai AP. Urokinase plasminogen activator system: a multifunctional role in tumor progression and metastasis. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (415 Suppl): S46-S58 [PMID: 14600592 DOI: 10.1097/01.blo0000093845.72468.bd]
 - 12 Sidenius N, Blasi F. The urokinase plasminogen activator system in cancer: recent advances and implication for prognosis and therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 205-222 [PMID: 12784997 DOI: 10.1023/A:1023099415940]
 - 13 Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 535-615 [PMID: 23076133 DOI: 10.4161/cam.22243]
 - 14 Luo J, Sun X, Gao F, Zhao X, Zhong B, Wang H, Sun Z. Effects of ulinastatin and docetaxel on breast cancer invasion and expression of uPA, uPAR and ERK. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 71 [PMID: 21798065 DOI: 10.1186/1756-9966-30-71]
 - 15 McMahon B, Kwaan HC. The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2008; 36: 184-194 [PMID: 19176991 DOI: 10.1159/000175156]
 - 16 Mussap M, Noto A, Cibecchini F, Fanos V. The importance of biomarkers in neonatology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 56-64 [PMID: 23164809 DOI: 10.1016/j.siny.2012.10.006]
 - 17 Fidan E, Mentese A, Ozdemir F, Deger O, Kavgaci H, Caner Karahan S, Aydin F. Diagnostic and prognostic significance of CA IX and suPAR in gastric cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 540 [PMID: 23512428 DOI: 10.1007/s12032-013-0540-9]
 - 18 Vaughan DE, De Taeye BM, Eren M. PAI-1 antagonists: predictable indications and unconventional applications. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 962-970 [PMID: 17896947 DOI: 10.2174/138945007781662364]
 - 19 Fang H, Placencio VR, DeClerck YA. Protumorigenic activity of plasminogen activator inhibitor-1 through an antiapoptotic function. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1470-1484 [PMID: 22984202 DOI: 10.1093/jnci/djs377]
 - 20 Rossignol P, Anglès-Cano E, Lijnen HR. Plasminogen activator inhibitor-1 impairs plasminogen activation-mediated vascular smooth muscle cell apoptosis. *Thromb Haemost* 2006; 96: 665-670 [PMID: 17080225 DOI: 10.1160/TH06-06-0321]
 - 21 Park ES, Park YK, Shin CY, Park SH, Ahn SH, Kim DH, Lim KH, Kwon SY, Kim KP, Yang SI, Seong BL, Kim KH. Hepatitis B virus inhibits liver regeneration via epigenetic regulation of urokinase-type plasminogen activator. *Hepatology* 2013; 58: 762-776 [PMID: 23483589 DOI: 10.1002/hep.26379]
 - 22 Shetty S, Rao GN, Cines DB, Bdeir K. Urokinase induces activation of STAT3 in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L772-L780 [PMID: 16751220 DOI: 10.1152/ajplung.00476.2005]
 - 23 Stewart AG, Xia YC, Harris T, Royce S, Hamilton JA, Schuliga M. Plasminogen-stimulated airway smooth muscle cell proliferation is mediated by urokinase and annexin A2, involving plasmin-activated cell signalling. *Br J Pharmacol* 2013; 170: 1421-1435 [PMID: 24111848 DOI: 10.1111/bph.12422]
 - 24 Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9: 32-71 [PMID: 19200050 DOI: 10.2174/156800909787314002]
 - 25 Gogineni VR, Gupta R, Nalla AK, Velpula KK, Rao JS. uPAR and cathepsin B shRNA impedes TGF- β 1-driven proliferation and invasion of meningioma cells in a XIAP-dependent pathway. *Cell Death Dis* 2012; 3: e439 [PMID: 23222509 DOI: 10.1038/cddis.2012.170]
 - 26 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]
 - 27 Hogan NM, Joyce MR, Murphy JM, Barry FP, O'Brien T, Kerin MJ, Dwyer RM. Impact of mesenchymal stem cell secreted PAI-1 on colon cancer cell migration and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 435: 574-579 [PMID: 23685140 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.05.013]
 - 28 Lara PC, Lloret M, Valenciano A, Clavo B, Pinar B, Rey A, Henríquez-Hernández LA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in relation to hypoxia and oncoproteins in clinical cervical tumors. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 1139-1145 [PMID: 23111469 DOI: 10.1007/s00066-012-0216-y]
 - 29 Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 2001; 86: 324-333 [PMID: 11487021]
 - 30 Tang L, Han X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomed Pharmacother* 2013; 67: 179-182 [PMID: 23201006 DOI: 10.1016/j.biopha.2012.10.003]
 - 31 吴畅, 刘玉武, 何琼琼, 文继舫, 冯德云. 肝细胞肝癌中 uPA 及 vimentin 蛋白的表达及意义. *中国普通外科杂志* 2013; 22: 469-473
 - 32 Sánchez-Tilló E, de Barrios O, Siles L, Amendola PG, Darling DS, Cuatrecasas M, Castells A, Postigo A. ZEB1 Promotes invasiveness of colorectal carcinoma cells through the opposing regulation of uPA and PAI-1. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1071-1082 [PMID: 23340304 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2675]
 - 33 Raghu H, Gondi CS, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS. Specific knockdown of uPA/uPAR attenuates invasion in glioblastoma cells and xenografts by inhibition of cleavage and trafficking of Notch-1 receptor. *Mol Cancer* 2011; 10: 130 [PMID: 22004682 DOI: 10.1186/1476-4598-10-130]
 - 34 Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor: focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Lett* 2010; 584: 1923-1930 [PMID: 20036661 DOI: 10.1016/j.febslet.2009.12.039]
 - 35 Eastman BM, Jo M, Webb DL, Takimoto S, Gonias SL. A transformation in the mechanism by which the urokinase receptor signals provides a selection advantage for estrogen receptor-expressing breast cancer cells in the absence of estrogen. *Cell Signal*

■应用要点

本文研究 uPA / uPAR 系统在肿瘤发生发展中的重要调控作用为更好地理解肿瘤进展的分子生物学机制提供了新的思路, 为肿瘤的诊断及治疗提供了新的策略。

■同行评价

本文通过阐述 uPA/uPAR 系统在肿瘤的增殖、肿瘤侵袭、转移及肿瘤血管生成等方面的重要作用,提示 uPA/uPAR 系统贯穿于肿瘤演进过程的各个方面,同时说明该系统与各种肿瘤相关分子与信号传导通路之间的关系。内容新颖、比较完整的阐述了近几年的研究成果,具有一定的科学意义。

- 2012; 24: 1847-1855 [PMID: 22617030 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.05.011]
- 36 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]
- 37 Liu SQ, Huang JA, Qin MB, Su YJ, Lai MY, Jiang HX, Tang GD. Sphingosine kinase 1 enhances colon cancer cell proliferation and invasion by up-regulating the production of MMP-2/9 and uPA via MAPK pathways. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1569-1578 [PMID: 22684547 DOI: 10.1007/s00384-012-1510-y]
- 38 Chou RH, Hsieh SC, Yu YL, Huang MH, Huang YC, Hsieh YH. Fisetin inhibits migration and invasion of human cervical cancer cells by down-regulating urokinase plasminogen activator expression through suppressing the p38 MAPK-dependent NF- κ B signaling pathway. *PLoS One* 2013; 8: e71983 [PMID: 23940799 DOI: 10.1371/journal.pone.0071983]
- 39 Zhao Y, Xiao A, Dipierro CG, Abdel-Fattah R, Amos S, Redpath GT, Carpenter JE, Pieper RO, Hussaini IM. H-Ras increases urokinase expression and cell invasion in genetically modified human astrocytes through Ras/Raf/MEK signaling pathway. *Glia* 2008; 56: 917-924 [PMID: 18383343 DOI: 10.1002/glia.20667]
- 40 Navaratna D, Menicucci G, Maestas J, Srinivasan R, McGuire P, Das A. A peptide inhibitor of the urokinase/urokinase receptor system inhibits alteration of the blood-retinal barrier in diabetes. *FASEB J* 2008; 22: 3310-3317 [PMID: 18559877 DOI: 10.1096/fj.08-110155]
- 41 Alexander RA, Prager GW, Mihaly-Bison J, Uhrin P, Sunzenauer S, Binder BR, Schütz GJ, Freissmuth M, Breuss JM. VEGF-induced endothelial cell migration requires urokinase receptor (uPAR)-dependent integrin redistribution. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 125-135 [PMID: 22287577 DOI: 10.1093/cvr/cvs017]
- 42 Uhrin P, Breuss JM. uPAR: a modulator of VEGF-induced angiogenesis. *Cell Adh Migr* 2013; 7: 23-26 [PMID: 23076213 DOI: 10.4161/cam.22124]
- 43 Montuori N, Ragno P. Role of uPA/uPAR in the modulation of angiogenesis. *Chem Immunol Allergy* 2014; 99: 105-122 [PMID: 24217605 DOI: 10.1159/000353310]
- 44 Jiang JT, Zhang LF, Zhou B, Zhang SQ, Li SM, Zhang W, Zhang J, Qiao Z, Kong RR, Ma YF, Chen S. Relationships of uPA and VEGF expression in esophageal cancer and microvascular density with tumorous invasion and metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 3379-3383 [PMID: 22994764 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.7.3379]
- 45 Yang L, Sajja HK, Cao Z, Qian W, Bender L, Marcus AL, Lipowska M, Wood WC, Wang YA. uPAR-targeted optical imaging contrasts as theranostic agents for tumor margin detection. *Theranostics* 2013; 4: 106-118 [PMID: 24396518 DOI: 10.7150/thno.7409]
- 46 Ding Y, Zhang H, Zhong M, Zhou Z, Zhuang Z, Yin H, Wang X, Zhu Z. Clinical significance of the uPA system in gastric cancer with peritoneal metastasis. *Eur J Med Res* 2013; 18: 28 [PMID: 23985164 DOI: 10.1186/2047-783X-18-28]
- 47 Horvatic Herceg G, Herceg D, Kralik M, Kulic A, Bence-Zigman Z, Tomic-Brzac H, Bracic I, Kusacic-Kuna S, Prgommet D. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor type-1 as prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 149: 533-540 [PMID: 23835563 DOI: 10.1177/0194599813496374]
- 48 Ren F, Shi H, Zhang G, Zhang R. Expression of deleted in liver cancer 1 and plasminogen activator inhibitor 1 protein in ovarian carcinoma and their clinical significance. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 60 [PMID: 23988121 DOI: 10.1186/1756-9966-32-60]
- 49 Almasi CE, Høyer-Hansen G, Christensen IJ, Pappot H. Prognostic significance of urokinase plasminogen activator receptor and its cleaved forms in blood from patients with non-small cell lung cancer. *APMIS* 2009; 117: 755-761 [PMID: 19775344 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02533.x]
- 50 Weng CJ, Lin CW, Chung TT, Tsai CM, Chen MK, Yang SF. Impact of uPA system gene polymorphisms on the susceptibility of environmental factors to carcinogenesis and the development of clinicopathology of oral cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 805-812 [PMID: 21125336 DOI: 10.1245/s10434-010-1432-2]
- 51 Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G polymorphism in breast cancer: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2013; 44: 39-45 [PMID: 23291383 DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.12.002]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

