

# 以尿激酶型纤溶酶原激活物系统为靶点治疗肿瘤的研究进展

廖君\*,孔佩艳\*(第三军医大学新桥医院全军血液病中心/重庆市医学重点学科/重庆市血液内科质量控制中心,重庆 400037)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1880-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.03

**摘要** 目的:为靶向抑制尿激酶型纤溶酶原激活物系统(uPAs)治疗肿瘤的研究提供参考。方法:通过检索国内外研究文献及相关资料,对靶向作用于肿瘤uPAs表达的各类药物的作用靶点、效果及相关机制进行归纳、总结。结果与结论:uPAs高表达与肿瘤发生、发展及预后密切相关,目前靶向抑制uPAs的研究主要包括抑制uPAs成分的表达及降低其活性,已显示出明显的疗效。随着研究的不断深入,抑制uPAs的靶向治疗将成为最有前途的靶向治疗肿瘤的方法之一。

**关键词** 尿激酶型纤溶酶原激活物系统;肿瘤;靶向治疗

尿激酶型纤溶酶原激活物系统(Urokinase plasminogen activator system, uPAs),包括尿激酶型纤溶酶原激活物(Urokinase plasminogen activator, uPA)及其受体(uPA receptor, uPAR,又称CD87),以及它的两种主要抑制剂——纤维蛋白溶酶原激活物抑制物(Plasminogen activator inhibitor, PAI),分别

命名为PAI-1、PAI-2。uPAs具有促基底膜降解和细胞外基质重构的功能,能调节许多病理生理过程,包括创伤后组织修复、组织再生、血管生成、炎症及肿瘤的发展等。研究表明,uPA和uPAR在多种恶性肿瘤中高表达,与恶性肿瘤的进展及不良预后密切相关。值得注意的是,PAI-1作为一种重要的

- [21] Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity[J]. *Leukemia*, 2006, 20(2):322.
- [22] Sayer HG, Kröger M, Beyer J, *et al.* Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(12):1 089.
- [23] McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, *et al.* Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1 878.
- [24] Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, *et al.* Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning[J]. *Blood*, 2004, 104(6):1 616.
- [25] Martino R, Iacobelli S, Brand R, *et al.* Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2006, 108(3):836.
- [26] Russell JA, Savoie ML, Balogh A, *et al.* Allogeneic transplantation for adult acute leukemia in first and second remission with a novel regimen incorporating daily intravenous busulfan, fludarabine, 400 CGY total-body irradiation, and thymoglobulin[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(7):814.
- [27] Lee SE, Lim J, Yahng SA, *et al.* Reduced-intensity conditioning regimen combined with low-dose total body irradiation in the treatment of myelodysplastic syndrome[J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(1):21.
- [28] Ruutu T, Volin L, Beelen DW, *et al.* Reduced-toxicity conditioning with treosulfan and fludarabine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes: final results of an international prospective phase II trial[J]. *Haematologica*, 2011, 96(9):1 344.
- [29] Sjöo F, Hassan Z, Abedi-Valugerdi M, *et al.* Myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice[J]. *Exp Hematol*, 2006, 34(1):115.
- [30] Casper J, Holowiecki J, Trensche R, *et al.* Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(9):1 171.
- [31] Gao L, Wen Q, Chen X, *et al.* Effects of priming with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on conditioning regimen for high-risk acute myeloid leukemia patients undergoing human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter randomized controlled study in southwest China [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1 932.

(收稿日期:2014-12-09 修回日期:2015-03-13)

(编辑:胡晓霖)

\* 硕士研究生。研究方向:难治性白血病的诊疗。电话:023-68774209。E-mail:980611183@qq.com

# 通信作者:主任医师,博士生导师,博士。研究方向:难治性白血病的诊疗。电话:023-68774209。E-mail:peiyankong@aliyun.com

uPA 抑制剂,在多种恶性肿瘤中也表达上调,并与这些肿瘤患者的复发、转移及死亡率呈正相关。uPA、uPAR、PAI-1 均参与肿瘤细胞的增殖、黏附、迁移、侵袭、转移及肿瘤血管生成等。PAI-2 在大多数高侵袭和转移肿瘤组织中呈低表达,而当其高表达时反而提示预后良好。因此,通过测定 uPAs 各成分的表达情况对患者的预后评估具有重要的价值<sup>[1]</sup>;同时,这也为肿瘤的治疗提供了新的靶点。本文拟对近年以 uPAs 为靶点的靶向治疗研究进展作一综述。

## 1 uPAs 概述

uPA 是一种以无活性的尿激酶原(Prourokinase, pro-uPA)形式分泌,经纤溶酶、组织蛋白酶等激活形成的丝氨酸蛋白酶。它由 A 链(轻链)及 B 链(重链)通过两个二硫键桥联的多肽链连接组成。A 链有 1 个氨基末端片段(Amino-terminal fragment, ATF),包含 kringle 区和表皮生长因子样区域,能够介导 uPA 和 uPAR 结合。B 链包含能够将纤溶酶原转成纤溶酶的丝氨酸蛋白酶活性区域,纤溶酶通过直接或间接激活基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs),降解层黏连蛋白、纤维连接蛋白、纤维蛋白聚糖、IV 型胶原等细胞外基质和基底膜成分。

uPAR 是细胞表面一种高度糖基化的糖化磷脂酰肌醇(Glycosylation saccharification phosphatidyl inositol, GPI)-膜锚蛋白,能与内、外源性的 uPA 结合,在相应细胞表面促进纤溶酶的蛋白水解。uPAR 由 3 个同源结构域(D I、D II、D III)通过二硫键连接构成,在维持 uPA 与 uPAR 的高亲和力结合方面起到了非常重要的作用。uPAR 也能与 pro-uPA 结合,激活 pro-uPA 转变为有活性的 uPA,被激活的 uPA 又可以激活纤溶酶原,相互之间形成正反馈,促进蛋白的水解。此外,uPAR 还可以与细胞外及细胞膜上玻璃体黏连蛋白(Vitronectin, VN)、整合素<sup>[2]</sup>、表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)、血小板衍生生长因子受体(Platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等结合,激活细胞内信号通路,促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移等。

PAI-1 和 PAI-2 是 uPAs 的两种主要天然抑制剂。uPA 与 uPAR 的功能受到两种主要特异性抑制剂 PAI-1 与 PAI-2 调节。这两种抑制剂属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,通过与游离的 uPA 或者 uPA-uPAR 结合发挥抑制作用。另外,PAI-1 能够与 uPA-uPAR 形成复合体,在低密度脂蛋白受体相关蛋白(Low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP)的参与下启动内化,内化的复合体在细胞内解离,解离的 uPA 与 PAI 在溶酶体降解,并释放出 uPAR 到细胞表面重新发挥作用。因此,PAI 主要通过两个方面来调控 uPA 的作用:一是抑制 uPA 活性;二是降低细胞表面 uPAR 的水平。值得注意的是,虽然 PAI-1 是 uPA 的抑制剂,但它却是许多恶性疾病的不良预后因子,其在恶性疾病发展中所发挥的作用还需要进一步的研究。

## 2 uPAs 与肿瘤的靶向治疗

大量研究表明,uPAs 最主要的功能是降解基底膜及细胞外基质,但其在肿瘤上皮基质转化、信号转导、肿瘤血管生成与侵袭转移方面也发挥了巨大作用<sup>[3]</sup>。因此,uPAs 已成为肿瘤靶向治疗的研究热点。目前,靶向抑制 uPAs 的研究主要包括

抑制 uPAs 成分的表达及降低 uPAs 成分的活性两个方面。此外,抗肿瘤中药对 uPAs 的作用及机制研究近年也取得了一些新的进展。

### 2.1 抑制 uPAs 成分表达

对肿瘤组织 uPAs 基因表达的抑制可以通过不同层面得以实现,包括:下调 uPA 与 uPAR 基因转录的细胞外信号、阻止刺激 uPAs 表达的细胞外效应蛋白与细胞膜受体结合及其细胞内信号的转导、沉默转录与转录后基因等。

2.1.1 负调控 uPA 与 uPAR 的基因转录 研究发现,激素、细胞因子、生长因子(Growth factor, GF)等可通过影响 uPA 与 uPAR 的基因转录,降低其表达。促性腺激素释放激素(Gonadotrophin releasing hormone, GnRH)类似物(包括 GnRH 拮抗药及激动药)能减少雄激素非依赖性前列腺癌细胞株 uPA 的分泌,抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移及增殖<sup>[4]</sup>;糖皮质激素地塞米松通过抑制 uPA 与 uPAR 基因的转录大幅度降低许多肿瘤细胞的侵袭能力,这主要与糖皮质激素抑制转录激活因子 AP-1 及 NF- $\kappa$ B 调节的转录激活有关。国外研究发现,降钙素既能促进也能抑制 uPAs 的分泌,进而调节肿瘤细胞的侵袭及转移,这主要取决于肿瘤的类型。Thomas S 等<sup>[5]</sup>用外源性降钙素处理雄激素抵抗、高侵袭性前列腺癌细胞株(PC-3M),使该细胞的 uPA 分泌增加、侵袭能力增强;Han B 等<sup>[6]</sup>用同样的方法处理高侵袭性乳腺癌细胞株(MDA-MB-231),使其 uPA、uPAR 的 mRNA 及蛋白表达水平明显降低。

2.1.2 抑制刺激 uPAs 表达的效应蛋白 研究证明,GF、EGFR、环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)及一些蛋白激酶,包括蛋白激酶 C(Protein kinase C, PKC)及 PKA<sup>[7]</sup>等,是促进 uPAs 表达的效应蛋白。GF 与 uPAs 介导的肿瘤进展密切相关,例如用格尔德霉素(Geldanamycin)阻滞肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)与其相应配体 Met 结合后,uPA 的表达降低,与其相关的肿瘤细胞侵袭、转移特性受到抑制。EGFR 能促进高表达 uPAR 恶性细胞的增殖,上调 uPAR、uPA、PAI-1 的蛋白及 mRNA 水平,并减少 uPA/uPAR/PAI-1 复合物的降解;用选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼(Gefitinib, 又称 Iressa)处理高侵袭性的前列腺癌细胞株,uPA、uPAR 的 mRNA 及蛋白水平明显下降<sup>[7]</sup>。COX-2 是炎症过程中催化前列腺素(PGs)合成的一个重要的诱导酶,其表达的上调与多种肿瘤细胞的增殖、血管生成和抗凋亡密切相关;用 COX-2 反义寡核苷酸转染人骨肉瘤细胞(OS-732),COX-2、uPA、uPAR 的 mRNA 及蛋白表达水平均显著降低<sup>[8]</sup>。PKC 是蛋白激酶家族中的一个重要成员,大量研究发现部分肿瘤组织中 PKC 表达与肿瘤细胞侵袭、转移密切相关。星形孢菌素(Staurosporine, STS)是由微生物中提炼出来的 PKC 强力抑制剂,能够降低肿瘤细胞中 MMP-9、uPA 表达,抑制肺腺癌细胞(A549)的侵袭和转移,这可能与 STS 抑制 PKC- $\alpha$  的活性有关<sup>[9]</sup>。

2.1.3 沉默 uPAs 的转录及转录后表达 转录因子 NF- $\kappa$ B 能增加 uPA 及 uPAR 的转录,与肿瘤的发展、转移及血管生成密切相关。沉默卵巢癌细胞 NF- $\kappa$ B 的转录基因,能够抑制白细胞介素(IL)-1 刺激的 uPA 分泌;DNA 嵌入剂 WP631 通过抑制转录因子与 uPAR 启动子区域结合,抑制结肠癌细胞 uPAR 基因的表达。大量研究证实,DNA 低甲基化是癌变过程中早期的

分子异常之一,也是早期发现肿瘤的潜在生物学标志。uPA 基因在多种高侵袭性肿瘤中发生低甲基化,通过补充甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)逆转促转移基因的低甲基化状态能降低 uPA 表达<sup>[10]</sup>。

## 2.2 抑制 uPAs 成分活性

近年来,随着研究的不断深入,抑制 uPAs 活性的研究主要包括靶向抑制 uPA 与 uPAR 的活性,干预 uPA/uPAR 的结合,抑制 uPAR/整合素结合,靶向作用于 uPAs 成分的细胞毒药物。

**2.2.1 抑制 uPA 与 uPAR 的活性** 为了抑制 uPA 与 uPAR 的活性,研究者们先后设计出几种 uPA 与 uPAR 的抗体和抑制剂。靶向作用于细胞表面 pro-uPA 裂解起始点的特异性单克隆抗体(mAb-112)能够有效地减少 pro-uPA 的激活,从而降低肿瘤细胞的转移能力及其他有关的生物学功能<sup>[11]</sup>。uPA 的单克隆抗体 ATN-291,通过与 uPA 氨基端的 kringle 区结合,触发 uPA-PAI-1 及游离的 uPA 内化,从而减弱 uPAs 对肿瘤的促进作用<sup>[12]</sup>。迄今为止报道的抗肿瘤效应最强的单克隆抗体 ATN-658,是一种抗 uPAR 抗体,与 uPA 结合 uPAR 的位点不同,ATN-658 并不抑制 uPA/uPAR 启动的纤溶酶原激活过程<sup>[13]</sup>,而是通过与 uPAR 结合调节许多信号通路及多种基因的表达,从而抑制肿瘤的进展。国外研究发现,ATN-658 及整合素  $\alpha M$  与 uPAR 的结合区域具有结构同源性并且能够拮抗整合素  $\alpha_5\beta_1$  与 uPAR 的结合,减弱肿瘤细胞与细胞外基质间的黏附作用,增强抗肿瘤效应<sup>[14]</sup>。ATN-617 能够阻滞 uPA 与 uPAR 的结合,也能在体内发挥一定的抗肿瘤效应<sup>[14]</sup>。

WX-UK1 是一种抑制 uPA 活性及其他丝氨酸蛋白酶合成的静脉用药。已经在乳腺与头颈部肿瘤患者的 I 期临床试验中展现出了较高的安全性与良好的耐受性。WX-UK1 的前体药物 Mesupron<sup>®</sup>,是一种口服的丝氨酸蛋白酶抑制剂,也在乳腺与头颈部肿瘤患者的 I 期临床试验中取得了满意的效果。除此之外,在关于 Mesupron<sup>®</sup>联合卡培他滨(Capecitabine)治疗乳腺肿瘤,与 Mesupron<sup>®</sup>联合吉西他滨(Gemcitabine)治疗未转移晚期胰腺肿瘤的 II 期临床试验中发现:两种联合化疗方案均表现出了较高的安全性与良好的耐受性<sup>[15]</sup>。

**2.2.2 干预 uPA 与 uPAR 结合** uPA 通过其 ATF 片段与 uPAR 结合,用携带有大鼠 ATF 片段基因的腺病毒毒内注射或者静脉全身给药,能够抑制结肠、乳腺与肺癌等多种肿瘤的生长、侵袭及转移。不具有蛋白酶活性的 ATF 片段所表现出来的抗肿瘤效应不仅表现在抑制 uPA/uPAR 上,也在一定程度上靶向作用于 uPA 非依赖 uPAR 的 kringle 区。

另外,有研究者依据 uPA 与 uPAR 结合的生长因子样区域(GFD)构建了 uPAR 拮抗药,能够抑制免疫缺陷乳腺癌小鼠肿瘤的生长<sup>[16]</sup>;拮抗 uPA 与 uPAR 结合的非天然 9 肽能够抑制肝癌细胞的转移;竞争性抑制 uPA 与 uPAR 结合的 uPA 衍生的环状多肽能够减缓卵巢肿瘤的生长与肿瘤细胞的弥散。当这些拮抗药结合上其他蛋白酶抑制剂时,其抗肿瘤效应增强:由 uPA-ATF 与尿胰蛋白酶抑制剂(Urinary trypsin inhibitor, UTI)构成的杂合分子降低了卵巢癌、绒毛膜癌与肺癌细胞的侵袭性,减少了卵巢癌、绒毛膜癌的淋巴与肺转移的发生;静脉或者局部注射编码 ATF 的嵌合蛋白腺病毒与牛胰蛋白酶抑制剂构成的杂合分子,能够抑制兔支气管肺癌的生长及转移。据

报道,uPA 除了凭借 GFD 与 uPAR 结合外,还能通过一段被称作连接肽的 uPA 序列与 uPAR 结合;由加拿大圣地亚哥埃格斯特朗制药公司研发的  $\Delta 6$ ,是一种衍生自该段连接肽的 8 肽,通过干预 uPA 与 uPAR 结合,抑制纤溶酶原的激活发挥抗肿瘤效应。通过 I、II 期临床试验证明, $\Delta 6$  是一种安全性较高、耐受性较好的抗肿瘤药,有望在将来被应用于妇科肿瘤的治疗。然而,在最近针对复发及难治性卵巢、腹膜及输卵管肿瘤的 II 期临床试验中发现,虽然患者对  $\Delta 6$  的耐受性较好,但其抗肿瘤效应却较差<sup>[17]</sup>。

**2.2.3 抑制 uPAR 与整合素的相互作用** uPAR 与整合素的相互作用能促进细胞的黏附及迁移,因此干预两者的相互作用能抑制细胞的这些特性<sup>[18]</sup>。根据整合素与 uPAR 结合位点所设计的多肽 25 片段能减慢乳腺癌的进展;整合素衍生肽链能减少口腔鳞癌细胞的侵袭、转移;3-(吡啶-2-基氨基)-喹啉-8-醇与 2'-亚氨基(8-喹啉醇)小分子化合物能阻滞 uPAR 与整合素结合,从而抑制头颈部肿瘤的生长及转移。此外,根据 uPAR D II 合成的衍生肽链——丝氨酸-精氨酸-酪氨酸(Ser-Arg-Ser-Arg-Tyr, SRSRY)也能抑制依赖整合素的细胞迁移。

**2.2.4 靶向 uPAs 的重组细菌毒素** 如前所述,当 uPA/uPAR 与 PAI-1 结合时,所形成的复合物在 LRP 作用下内化。当 PAI-1 与霍乱毒素 A 链形成的重组体作用于肿瘤细胞时,肿瘤细胞内毒素浓度增加,对细胞的毒性增强,对肿瘤细胞的杀伤力较正常细胞增强至 4 倍以上;假单胞菌外毒素的缩短形式与 ATF 形成的重组体能够特异性杀伤表达 uPAR 的肿瘤细胞;具有炭疽毒素的融合蛋白 PrAg-U2 对多种肿瘤细胞具有强力毒性,但其细胞毒效应的发挥离不开肿瘤细胞表面 uPAR 与肿瘤相关 uPA 的激活<sup>[19]</sup>。

## 2.3 抗肿瘤中药对 uPAs 的作用及机制研究

在关于中药抗 uPAs 的研究中发现,千金藤的部分提取物通过靶向作用于 NF- $\kappa B$  信号通路下调 uPA 的表达,降低细胞的侵袭能力<sup>[20]</sup>。从南非醉茄提取的醉茄素 A (Withaferin A, WA) 不仅靶向作用于肿瘤发展的多个步骤,包括肿瘤细胞的死亡、增殖以及细胞外基质的降解等,还能够减少 uPA 等多种细胞外基质蛋白酶基因的表达<sup>[21]</sup>。灵芝酮三醇(Ganodermanontriol)通过抑制 uPA 的分泌与 uPAR 的表达来降低细胞的侵袭能力<sup>[22]</sup>。芸香科花椒属提取物在肝癌细胞株中通过抑制 uPA、组织纤溶酶原激活剂(tPA)与下游 MMP-2/-9 等参与的细胞外基质降解相关途径,并增加内源性抑制剂 PAI-1 与基质金属蛋白酶组织抑制因子-1/-2(TIMP-1/-2)表达,降低细胞的转移和侵袭能力<sup>[23]</sup>。蝎毒多肽提取物(Peptide extract from scorpion venom, PESV)通过抑制 uPA 与 uPAR 的过度表达,干预细胞外基质的降解,阻抑急性白血病髓外浸润和进展。其抑制效果与 PESV 浓度具有平行相关性<sup>[24]</sup>。大黄的多种血清代谢物能够在很大程度上抑制人体肺腺癌上皮细胞 uPA 的功能活动、蛋白表达水平及 mRNA 水平,并且具有时间依赖性,而对 TIMP-2 及 PAI-1 的表达没有影响<sup>[25]</sup>。大蒜的主要生物活性成分之一二烯丙三硫(Diallyl trisulfide, DATS)能在 mRNA 和蛋白水平上显著上调 PAI-1 的表达,但对 uPA 与 uPAR 的表达无显著影响<sup>[26]</sup>。还有运用 uPA 裂解连接器连接具有细胞毒性的蜂毒肽(Melittin)与解聚素(Disintegrin)构成的重组体(Disinte-

grin-Conj-Mel)靶向作用于整合素 $\alpha_5\beta_1$ ,抑制人体肺腺癌上皮细胞(A549)增殖<sup>[27]</sup>,等等。这些中药抗uPAs的研究为肿瘤的靶向治疗提供了新的思路,但许多中药发挥其抗肿瘤效应的机制及起作用的成分还不清楚,还需要在接下来的研究中进行更深层次的探讨。

### 3 前景和展望

由于uPAs成分在肿瘤组织中的选择性高表达以及uPA/uPAR/PAI-1复合物内化的特性,uPAs也被应用于抗肿瘤药物的递送及肿瘤影像诊断显像剂的研究,为肿瘤的靶向治疗提供了新的思路<sup>[28]</sup>。与uPAR特异性结合并具有高度亲和力的肽链AE105及其诸多衍生物已经应用于uPAR成像及靶向治疗的研究<sup>[29]</sup>。ATF也已用于包括磁共振成像(MRI)、近红外光谱成像(NIR),以及药物的递送等多项研究<sup>[30]</sup>。单克隆抗体ATN-658也在该类研究中表现出了重要的应用价值。关于uPAR的靶向成像及放射性核素治疗的研究已经很多,但要将其应用于临床的诊断和治疗还需要研究者们更多的努力。

近年来的研究发现,TMPRSS4是一种细胞表面跨膜丝氨酸蛋白酶,也是uPA基因表达的上游调节子<sup>[31]</sup>,通过JNK基因的激活来上调uPA的表达;癌基因Ras以及Smad4基因缺失时通过激活EGFR/NF- $\kappa$ B信号通路,促进MMP-9及uPA的表达,从而增加肿瘤细胞的侵袭性<sup>[32]</sup>;uPA-PAI-1复合物可以通过增加II型极低密度脂蛋白受体(VLDLR-II)的表达促进细胞的增殖及迁移<sup>[33]</sup>。此外,在对视网膜色素上皮细胞的研究中发现TGF- $\beta$ 通过调节uPA的表达来增加急性视网膜色素上皮-19细胞(ARPE-19)的侵袭力,并且TGF- $\beta_2$ 还能促进uPA与ARPE-19细胞的结合<sup>[34]</sup>;对胰腺导管细胞癌进行研究发现,肿瘤坏死因子(TNF)相关凋亡诱导配体(TRAIL)与其受体TRAIL-R1结合所发挥的促uPA及IL-8表达效应在TNF相关因子2(TRAF2)及凋亡基因(Bcl-xL)过表达时明显增强<sup>[35]</sup>;uPAR能够调节造血干细胞的增殖状态,提高归巢、移植成活率以及促进在骨髓微环境中的黏附<sup>[36]</sup>。对这些新的基因、受体以及信号通路的发现,加深了对uPAs的认识,为uPAs靶向治疗的研究提供了新的方向。

### 4 结语

综上所述,uPAs高表达与肿瘤发生、发展及预后密切相关,其在肿瘤靶向治疗研究方面取得了累累硕果,包括抑制uPAs成分的表达,降低uPAs成分的活性以及一些靶向uPAs的中药研究等。但是,靶向调节uPAs各成分表达的研究大多还处于实验室阶段,要证明各种靶向uPAs成分的抑制剂疗效还需要大量的临床试验进行确认。相信随着研究的不断深入,将会有越来越多的uPAs靶向治疗药物应用于临床,为肿瘤患者的治疗带来新的、有效的手段。

### 参考文献

[1] Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(8): 1 825.

[2] Ahn SB, Mohamedali A, Anand S, et al. Characterization of the interaction between heterodimeric  $\alpha\beta_5$  integrin and urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) using functional proteomics[J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(12): 5 956.

[3] Mekkawy AH, Pourgholami MH, Morris DL. Involvement of urokinase-type plasminogen activator system in cancer: an overview[J]. *Med Res Rev*, 2014, 34(5): 918.

[4] Dondi D, Festuccia C, Piccolella M, et al. GnRH agonists and antagonists decrease the metastatic progression of human prostate cancer cell lines by inhibiting the plasminogen activator system[J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(2): 393.

[5] Thomas S, Muralidharan A, Shah GV. Knock-down of calcitonin receptor expression induces apoptosis and growth arrest of prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(6): 1 425.

[6] Han B, Nakamura M, Zhou G, et al. Calcitonin inhibits invasion of breast cancer cells: involvement of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and uPA receptor [J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(4): 807.

[7] Eastman BM, Jo M, Webb DL, et al. 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[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(9): 1 847.

[8] Wu X, Cai M, Ji F, et al. The impact of COX-2 on invasion of osteosarcoma cell and its mechanism of regulation [J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14: 27.

[9] 王燕燕,周政涛,崔向军,等. 蛋白激酶C抑制剂星形孢菌素对肺腺癌A549细胞侵袭力的影响研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(25): 2 336.

[10] Patra A, Deb M, Dahiya R, et al. 5-Aza-2'-deoxycytidine stress response and apoptosis in prostate cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2011, 2(2): 339.

[11] Botkjaer KA, Foqh S, Bekes EC, et al. Targeting the autolysis loop of urokinase-type plasminogen activator with conformation-specific monoclonal antibodies[J]. *Biochem J*, 2011, 438(1): 39.

[12] O' Halloran TV, Ahn R, Hankins P, et al. The many spaces of uPAR: delivery of theranostic agents and nanobins to multiple tumor compartments through a single target [J]. *Theranostics*, 2013, 3(7): 496.

[13] Rabbani SA, Ateeq B, Arakelian A, et al. An anti-urokinase plasminogen activator receptor antibody (ATN-658) blocks prostate cancer invasion, migration, growth, and experimental skeletal metastasis in vitro and in vivo[J]. *Neoplasia*, 2010, 12(10): 778.

[14] Xu X, Cai Y, Wei Y, et al. 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 ( $\alpha$ M)[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85 349.
- [15] Heinemann V, Ebert MP, Laubender RP, *et al.* Phase II randomised proof-of-concept study of the urokinase inhibitor upamostat (WX-671) in combination with gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with non-resectable, locally advanced pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 766.
- [16] Sato S, Kopitz C, Schmalix WA, *et al.* High-affinity urokinase-derived cyclic peptides inhibiting urokinase/urokinase receptor-interaction: effects on tumor growth and spread[J]. *FEBS Lett*, 2002, 528(1/3): 212.
- [17] Gold MA, Brady WE, Lankes HA, *et al.* A phase II study of a urokinase-derived peptide (A6) in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3): 635.
- [18] Chaurasia P, Mezei M, Zhou MM, *et al.* Computer aided identification of small molecules disrupting uPAR/ $\alpha$ 5beta1-integrin interaction: a new paradigm for metastasis prevention[J]. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4 617.
- [19] Peters DE, Hoover B, Cloud LG, *et al.* Comparative toxicity and efficacy of engineered anthrax lethal toxin variants with broad anti-tumor activities[J]. *Toxicol App Pharmacol*, 2014, 279(2): 220.
- [20] Yodkeeree S, Wongsirisin P, Pompimon W, *et al.* Anti-invasion effect of crebanine and O-methylbulbocapnine from *Stephania venosa* via down-regulated matrix metalloproteinases and urokinase plasminogen activator[J]. *Chem Pharm Bull*, 2013, 61(11): 1 156.
- [21] Szarc vel Szic K, Op de Beeck K, Ratman D, *et al.* Pharmacological levels of Withaferin A (*Withania somnifera*) trigger clinically relevant anticancer effects specific to triple negative breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87 850.
- [22] Jiang J, Jedinak A, Sliva D. Ganodermanontriol (GDNT) exerts its effect on growth and invasiveness of breast cancer cells through the down-regulation of CDC20 and uPA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(2): 325.
- [23] Dung TD, Feng CC, Kuo WW, *et al.* Suppression of plasminogen activators and the MMP-2/-9 pathway by a *Zanthoxylum avicennae* extract to inhibit the HA22T human hepatocellular carcinoma cell migration and invasion effects in vitro and in vivo via phosphatase 2A activation[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(9): 1 814.
- [24] 郝征, 杨文华. 蝎毒多肽干预急性白血病髓外浸润传变的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(4): 1 106.
- [25] Shia CS, Suresh G, Hou YC, *et al.* Suppression on metastasis by rhubarb through modulation on MMP-2 and uPA in human A549 lung adenocarcinoma: an ex vivo approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 426.
- [26] 张晶, 沈承武, 王春妮, 等. 二烯丙三硫对人前列腺癌 PC-3 细胞生物学行为的影响及与 uPA 系统关系的初探 [J]. *中国药房*, 2012, 23(37): 3 483.
- [27] Zhu W, Sun M, Wang Y, *et al.* Expression and functional characterization of a recombinant targeted toxin with an uPA cleavable linker in *Pichia pastoris*[J]. *Protein Expr Purif*, 2011, 76(2): 184.
- [28] Mazar AP, Ahn RW, O'Halloran TV. Development of novel therapeutics targeting the urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and their translation toward the clinic [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(19): 1 970.
- [29] Persson M, Madsen J, Ostergaard S, *et al.* Quantitative PET of human urokinase-type plasminogen activator receptor with  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-AE105: implications for visualizing cancer invasion[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(1): 138.
- [30] Abdalla MO, Karna P, Sajja HK, *et al.* Enhanced noscapine delivery using uPAR-targeted optical-MR imaging trackable nanoparticles for prostate cancer therapy[J]. *J Control Release*, 2011, 149(3): 314.
- [31] Min HJ, Lee Y, Zhao XF, *et al.* Tmprss4 upregulates uPA gene expression through JNK signaling activation to induce cancer cell invasion[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 398.
- [32] Bera A, Zhao S, Cao L, *et al.* Oncogenic K-Ras and loss of Smad 4 mediate invasion by activating an EGFR/NF- $\kappa$ B Axis that induces expression of MMP9 and uPA in human pancreas progenitor cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82 282.
- [33] Di Y, Liu Z, Tian J, *et al.* TFPI or uPA-PAI-1 complex affect cell function through expression variation of type II very low density lipoprotein receptor[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(15): 3 469.
- [34] Sugioka K, Kodama A, Okada K, *et al.* TGF- $\beta_2$  promotes RPE cell invasion into a collagen gel by mediating urokinase-type plasminogen activator (uPA) expression[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 115: 13.
- [35] Zhou DH, Yang LN, Roder C, *et al.* TRAIL-induced expression of uPA and IL-8 strongly enhanced by overexpression of TRAF2 and Bcl-xL in pancreatic ductal adenocarcinoma cells[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(1): 94.
- [36] Tjwa M, Sidenius N, Moura R, *et al.* Membrane-anchored uPAR regulates the proliferation, marrow pool size, engraftment, and mobilization of mouse hematopoietic stem/progenitor cells[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 1 008.

(收稿日期: 2014-12-06 修回日期: 2015-03-24)  
(编辑: 胡晓霖)