

# uPA纤溶途径与肝纤维化

安德明, 季光, 邢练军, 郑培永

研发前沿  
uPA

安德明, 季光, 邢练军, 郑培永,  
200032

, No. 05CZ10

通讯作者: 季光, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院  
肝病研究室, jiliver@vip.sina.com

电话: 021-64286261 传真: 021-64286261

收稿日期: 2006-05-09 接受日期: 2006-06-14

uPA, PAI

## 摘要

(extracellular matrix, ECM)

(urokinase-

plasminogen activator, uPA)

uPA ECM

uPA-

(matrix metalloproteinases, MMPs)-ECM

ECM, ECM

(hepatic stellate cell,

HSC)

**关键词:** uPA纤溶途径; 肝纤维化; 肝星状细胞

安德明, 季光, 邢练军, 郑培永. uPA纤溶途径与肝纤维化. 世界  
华人消化杂志 2006;14(21):2106-2111

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2106.asp>

## 0 引言

肝纤维化是肝脏对各种因素所致的慢性损伤的一种修复反应, 是大多数慢性肝病所共有的病理过程, 也是各种慢性肝病向肝硬化过度的中间环节, 其特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝内过度沉积<sup>[1-5]</sup>. 纤溶系统是纤溶酶原经特异性激活物作用转化为纤溶酶, 导致体内纤维蛋白不断溶解的反应体系. 主要包括纤溶酶原、纤溶酶、纤溶酶原激活物及其抑制剂<sup>[6]</sup>. 目前研究证实, 纤溶系统, 特别是尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-plasminogen activator, uPA)所介导的纤溶途径与肝纤维化关系密切, 在肝脏ECM调控和肝细胞再生等过程中起着重要作用. 现就uPA纤溶途径中主要成分

uPA, uPA受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)及其I型抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的生物学特性及其与肝纤维化的关系等综述如下.

## 1 uPA纤溶途径主要成分的结构与功能

**1.1 uPA** uPA是属于丝氨酸蛋白水解酶的成员, 他催化纤溶酶原转化为纤溶酶, 启动纤维蛋白和细胞外基质蛋白溶解级联反应. 人uPA基因位于第10号染色体的长臂(10q24-qter)上, mRNA大小为2.4 kb, 基因大小为6.4 kb, 包含11个外显子和10个内含子. uPA本身以单链酶原(scu-PA或pro-uPA)的形式分泌出来. pro-uPA是由411个氨基酸组成的单链糖蛋白, 分子质量为50-55 kDa, 其活性很低. 单链肽链中的Lys158-Ile159之间的肽键受纤溶酶(PI)水解发生断裂使之转换成由2个二硫键连接的具有活性的双链酶即tc-uPA<sup>[7]</sup>. 已知有2种形式的tc-uPA, 即高分子质量的tc-uPA (HMW-uPA)和低分子质量的tc-uPA (LMW-uPA), 活化的uPA由A链和B链组成, 有3个独立的结构域, A链氨基端包含Kringle结构域(kringke domain, KD)和生长因子结构域(growth factor-like domain, GFD), uPA借助GFD与细胞表面的uPAR结合; KD的功能还不清楚, 可能与细胞信号传导有关. uPAR可以与单链uPA和高分子量uPA相结合, 但不与低分子量uPA相结合. B链包含蛋白水解区域(proteolytic domain, PD), 这一区域与蛋白水解活性有关, 是其活性中心<sup>[8]</sup>. 一般来说, uPA主要在生理、病理条件下参与细胞的分化、迁移、组织重建、细胞外基质降解、肿瘤浸润及转移等过程.

**1.2 uPAR** uPAR是细胞膜表面的一个多功能受体, 是一种新的纤溶因子<sup>[9]</sup>. 基因位于19号染色体的长臂(19q13)上, DNA全长23 kb, 包含有7个外显子和6个内含子, 成熟的uPAR由283个氨基酸残基构成<sup>[10]</sup>. uPAR为高度糖基化的单链糖蛋白, 其分子质量为55-60 kDa, 具有3个同源结构域, 分别称为D1, D2, D3, 通过二硫键连接, 每个结构域约含90个氨基酸残

基, uPAR在Ser282和Gly283位点处以糖基化磷脂酰肌醇(GPI)锚定形式结合在细胞膜表面, 但羧基端不具有跨膜序列. 氨基端D1的87个氨基酸是与uPA的氨基末端片段(ATF)的生长因子区域相结合的部位, 其他2个结构域共同维持该结构域活性构象的稳定或直接参与配体结合过程<sup>[11-12]</sup>. 在uPA激活纤溶酶原过程中, uPAR极为关键, 他不仅将uPA定位于细胞表面, 而且参与uPA的活化调节, 使uPA的蛋白裂解活性大大提高<sup>[13]</sup>. uPAR并非简单将uPA定位于细胞表面, 还通过以下2个作用途径控制细胞表面uPA的活性: (1)uPAR通过选择性地内化和降解uPA/PAI-1复合物来控制细胞表面已结合的uPA的活性<sup>[14]</sup>; (2)uPAR还可以将uPA定位于细胞表面的不连续区域, 从而指导正常组织的蛋白裂解活性和细胞对uPA的表达, 以调控正常组织中uPA的分布<sup>[15]</sup>, 并进一步调节由纤溶酶原介导的细胞表面的蛋白水解作用.

**1.3 PAI-1** 纤溶酶原激活剂的抑制剂主要包括PAI-1, PAI-2和PAI-3, 其中PAI-1的作用最为突出, 是纤溶系统的主要抑制物, 是uPA和tPA专一、快速和有效的生理抑制剂, 可以迅速、有效地抑制uPA和组织型纤溶酶原激活剂(tPA)的活性. PAI-1是一种分子质量约为50 kDa单链糖蛋白, 由379个氨基酸组成, 其活性中心为Arg346-Met347. 人PAI-1基因位于7号染色体长臂(7q21.3-22), 基因长度约为12.2 kb, 包含有9个外显子, 8个内含子. 他除了能与uPA或t-PA形成1:1复合物, 从而灭活纤溶酶原外, 还与其他配体如玻基结合素、脂多糖受体相关蛋白等结合来调节纤溶酶原的活性.

总之, 在细胞膜上sc-uPA或tc-uPA与uPAR结合, Pg与膜上成分结合形成相互活化的高效纤溶活化系统, 加上uPA的生理性抑制物PAI-1, PAI-2, PAI-3便构成了病理生理学的纤溶途径(uPA纤溶途径), 他是调节细胞与细胞之间、细胞与ECM之间相互反应的特殊纤溶途径<sup>[16]</sup>.

#### 1.4 uPA

丝氨酸蛋白酶系统(PA/PAI)和基质金属蛋白酶系统(MMP/TIMP)是ECM代谢调控系统的两大主要酶系. 其中uPA又是纤溶系统的关键酶系, 在这一支点上连接纤溶和ECM代谢调控系统. 研究认为, uPA及PAI/纤溶酶系统是调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性和降解ECM的关键因素, 由uPA (PAI), 纤溶酶及MMPs构成的级联激活反应是调节ECM沉积

的主要途径之一. uPA位于这种级联激活反应的顶端, 如前所述他催化纤溶酶原活化转化为纤溶酶, 纤溶酶不仅可以直接降解纤维蛋白原和纤维蛋白, 还可以降解多种ECM成分, 包括纤维连接蛋白、层连蛋白等<sup>[17]</sup>. 此外, 纤溶酶又是MMPs活化所必需的, 现在认为MMPs是最重要的一类降解ECM的蛋白酶类, MMPs直接以酶原的形式分泌到细胞外, 只有被活化后才能降解基质蛋白, 这是控制ECM的重要调节机制<sup>[18-19]</sup>. 对于MMPs的活化, 人们提出了几种机制, 其中比较公认的是蛋白分解级联放大机制(瀑布机制)<sup>[20]</sup>. 首先是纤溶酶原被tPA或uPA激活为纤溶酶, 纤溶酶激活部分间质胶原酶和基质分解素原. 活化的基质分解素可导致间质胶原酶的完全活化和超活化. 活化的MMPs可以切割一种或数种ECM成分, 但其活性可被TIMP抑制. uPA的启动区和MMPs一样也含有AP-1结合位点, 提示uPA的表达与MMPs酶原的表达协同调节, 使活化的瀑布机制进行下去<sup>[21]</sup>. 在这一级联激活机制中, uPA活性的改变会直接影响纤维化的进程<sup>[22]</sup>. PAI-1作为uPA的主要抑制剂也可由ECM分泌细胞产生, 他在控制活化的级联放大机制中起着负性调节作用. 已有多项研究结果显示, uPA基因敲除小鼠可自发性出现肝脏、肺脏及其他脏器ECM沉积, 诱发纤维化形成<sup>[23-24]</sup>, 而PAI-1基因缺失可以延缓纤维化进程<sup>[25-26]</sup>. 纤溶酶原缺失明显加重了四氯化碳所致的肝纤维化进程<sup>[27]</sup>.

## 2 uPA纤溶途径与肝纤维化

### 2.1 uPA

肝纤维化的调控是多水平调节, 其中最主要的是肝星状细胞(HSC)活化, 进而合成大量ECM, 因此, HSC的激活是肝纤维化发生、发展的中心环节, 他是调控肝脏ECM的最主要的细胞<sup>[28-32]</sup>. HSC调节ECM的重要途径之一就是uPA及PAI-1的差异表达, 在上游调控纤溶酶和MMPs的活性, 以维持ECM合成及降解之间的平衡. 体外测定HSC不同活化阶段纤溶成分的表达发现, 新分离的大鼠HSC可以表达uPA, uPAR及PAI-1, 在HSC活化的早期阶段(7 d)时, uPA mRNA合成和活性达到高峰, HSC完全活化的后期阶段(14-21 d)时, uPA活性逐渐下降, 而PAI-1活性则逐渐增高<sup>[33]</sup>. 上述结果与肝纤维化早期MMPs轻度增高, 但肝纤维化中晚期MMPs活性明显下降, ECM大量沉积的病理变化相一致; 同时也与uPA和PAI-1在上游调控纤溶酶及MMPs的级联激活机

uPA

应用要点  
uPA  
(PAI)uPA  
(PAI)

## uPA

制相符合. 体内研究发现, 不同诱因肝损伤模型中纤溶成分的变化不尽一致. 对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的研究表明, 在肝纤维化形成的早期, uPA, uPAR mRNA的表达分别增加2.8和1.8倍, 而tPA, PAI-1 mRNA的水平不变; 随着肝纤维化的发展, uPA, uPAR, tPA, PAI-1的mRNA表达都增加, 但PAI-1的表达更加明显. PAI-1可来源于KFC, 肝细胞和HSC(尤其在活化的HSC分泌表达明显增高), 在肝纤维化形成后分离培养的HSC或者体外用TGF- $\beta$ 1刺激后, HSC表达PAI-1的能力明显增强, 这说明虽然肝实质细胞和间质细胞都可分泌PAI-1, 但在肝纤维化期间HSC是PAI-1的主要来源<sup>[34]</sup>. 但是也有研究发现, 高脂饮食诱导的家兔脂肪肝模型在脂肪性肝炎阶段, 肝脏中PAI-1基因的表达明显增强<sup>[35]</sup>. 对大鼠酒精性肝病研究发现, 在肝损伤早期尚未出现明显组织病理学改变时, 即可诱导PAI-1基因在转录水平的过度表达<sup>[36]</sup>. 这些研究说明, PAI-1可能参与了这些诱因导致的早期肝损伤. 而近年临床研究也证实慢性乙肝患者PAI-1蛋白表达着色积分随肝纤维化加重而显著升高<sup>[37]</sup>.

## 2.2 uPA

现在初步阐明了uPA纤溶途径在肝纤维化发病机制中可能起重要作用. 在肝纤维化的早期阶段即HSC激活的早期阶段, uPA活性上调, 激活窦周间隙纤溶酶及MMPs, 后两者降解肝脏组织中正常的ECM, 由于缺乏正常的纤维组织的支撑和营养作用, 肝细胞功能受到损害. 在此阶段, uPA还可激活TGF- $\beta$ 1, 后者进一步促进HSC的激活, 加速肝纤维化的发展. 同样, 在肺纤维化的研究中也发现, uPA可激活TGF- $\beta$ 1, 促进肺纤维化, 同时TGF- $\beta$ 1能诱导PAI-1表达, 而PAI-1在肺损伤和胸膜损伤的修复中同样起关键作用<sup>[38]</sup>. 此后, 各种刺激因子使HSC维持持续激活状态, 不断分泌TGF- $\beta$ 1, 反馈性的引起PAI-1表达增加, 虽然uPA和uPAR表达也增加, 但PAI-1的表达更加明显, 过多表达的PAI-1通过结合uPA抑制其纤溶激活作用, 其结果仍然是uPA表达相对不足, 导致纤溶酶和MMPs系统活性下调, ECM沉积明显增加, 肝纤维化程度不断加重. 体外研究发现, 将uPA基因导入体外培养的大鼠HSC可以提高上清液中MMP-2的浓度, 胞质内的I, III型胶原含量明显减少<sup>[39]</sup>. 体内研究也发现, 通过uPA基因治疗实验性肝纤维化发现, uPA可以提高MMP-2的活性, 促进ECM降解, 延缓肝纤维化进程<sup>[40]</sup>. 已有研究表明, 通过抑制TGF- $\beta$

的信号传导, 可以减少HSC I型胶原的蓄积, 同时也能下调PAI-1的表达<sup>[41-42]</sup>. 临床和实验研究都发现肝组织中TGF- $\beta$ 1和PAI-1蛋白表达着色积分随纤维化加重而显著升高, 在肝组织中的分布相似, 均表达于病变肝组织的肝纤维化活跃的地方, 而且两者蛋白表达着色积分呈正相关<sup>[43-45]</sup>. 此外, 也有研究发现, uPA在HSC的增殖、迁移过程中起到非常重要的作用. 因为正常情况下, HSC包埋在窦周间隙内, 只有当ECM降解后才能增殖并迁移<sup>[46]</sup>. 肝损伤发生以后, HSC增殖并迁移到损伤区域, 转化为肌成纤维样表型而活化. HSC分泌uPA至细胞外后, 可以与该细胞或邻近细胞膜上的uPAR结合, 通过自分泌和旁分泌机制催化HSC的增殖、侵袭和迁移, 这一效应依赖于uPA和uPAR之间的相互作用. 体外研究表明, uPA和uPAR结合可以始动信号并将信号传到到细胞内, 这一过程不依赖纤溶酶的产生<sup>[47]</sup>. 进一步研究认为, uPAR可能通过其细胞外区与整合素配体玻璃结合蛋白结合以及与整合素 $\beta$ 1和 $\beta$ 2相互作用参与了信号转导级联放大反应的启动, 促进HSC的增殖和向特异性基质蛋白的迁移<sup>[48]</sup>. PAI-1则通过抑制细胞先导面玻璃结合蛋白与整合素的结合以及与玻璃结合蛋白的结合起到抗迁移作用. 研究还发现, uPA与HSC重要的两种促有丝分裂原血小板衍生生长因子和碱性成纤维生长因子有关<sup>[47]</sup>. 两者不仅能增强uPA, uPAR mRNA和蛋白的表达, 而且能增强uPA和uPAR的结合, 应用反义RNA和特异性抗体阻断uPA和uPAR结合, 可以完全消除生长因子刺激的增殖和化学侵袭性. 提示uPA和uPAR的结合对其他生长因子刺激的增殖和迁移程序是必不可少的. 因此认为, 纤溶系统在肝纤维化中不仅通过uPA-纤溶酶-MMPs-ECM级联机制下调ECM降解, 而其有可能在HSC增殖、迁移过程中起到重要作用.

## 2.3 uPA

近年研究表明, uPA纤溶途径与肝细胞再生关系密切. 研究发现, uPA基因敲除小鼠肝细胞再生明显延迟; 相反, PAI-1基因敲除小鼠则肝细胞再生明显加快<sup>[49]</sup>. uPA除了活化纤溶酶原外, 还能催化肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的活化形成有活性的双链HGF<sup>[50-51]</sup>, 而提高HGF表达可以改善实验性肝纤维化程度<sup>[52-54]</sup>. Salgado *et al*<sup>[40]</sup>用非分泌型uPA重组腺病毒重组质粒经髂静脉注射治疗实验性肝损伤大鼠, 发现uPA除了可以提高肝组织中MMP-2的活性、促进门

脉周围和小叶中心的纤维组织吸收外, 还能增加HGF及其受体(c-met)的表达, 促进肝细胞再生, 改善肝功能. 并且认为, uPA基因治疗改善肝功能的机制, 除激活HGF外, 可能还与促进ECM降解导致肝组织结构改建和血管新生、肝细胞增生空间扩大有关. 然而, 有学者将uPA基因分别导入体外培养的大鼠HSC, 发现uPA基因导入可以提高上清液中MMP-2的浓度, 降低胶原含量. 体内研究发现, uPA导入可以明显减少ECM含量, 但对肝功能未见明显改善<sup>[55]</sup>. 对PAI-1基因敲除的胆汁淤积性急性肝损伤的研究发现, 在早期炎症阶段, 野生组肝组织中PAI-1基因表达显著增加, 与野生组比较基因敲除组明显减轻了胆管结扎所致的早期肝脏炎症, 这种保护作用与HGF的表达增强有关<sup>[56-57]</sup>. 有学者继续观察发现, 在纤维化阶段, 2组uPA, tPA的活性都增加, 但基因敲除组提高更明显, PAI-1基因敲除可以增加MMP-2和MMP-9(尤其是MMP-9)活性, ECM沉积明显比野生组轻. 而且后期野生组腹水的发生率为70%, 基因敲除组没有腹水发生, PAI-1基因敲除显著提高了c-met的磷酸化水平, 由此进一步证实PAI-1的致肝纤维化作用, 同时也说明uPA可以促进c-met表达而促进肝细胞再生<sup>[56]</sup>.

### 3 uPA纤溶途径与中医药治疗肝纤维化

中医虽无肝纤维化病名, 但根据临床表现认为肝纤维化属于中医学的“黄疸”、“胁痛”、“积聚”等范畴. 中医学认为本病形成主要与湿热久留体内, 饮食失调, 肝气郁结, 瘀血内滞, 脏腑功能失调等相关. 目前, 肝纤维化中医基本病机属血瘀、正虚两方面的理论已基本达成共识<sup>[58]</sup>. 大量实验研究和临床研究证实, 中医药治疗肝纤维化有一定优势, 取得了可喜的成绩. 已有一些研究显示, 中医药可能通过下调PAI-1的表达而促进MMPs的活化起到抗肝纤维化的作用<sup>[59-61]</sup>. 只是目前通过干预uPA纤溶途径治疗肝纤维化的报道不多, 但可以相信, 随着中西医结合研究肝纤维化的进展, 中医药必将为肝纤维化的治疗带来新的希望.

尽管针对纤溶系统在肝纤维化发生、发展中的作用研究取得了很大进展, 但有关纤溶系统各成分在肝纤维化进程中的确切机制尚未完全阐明, 加之肝纤维化的形成涉及诸多环节, 发病机制相当复杂, 许多重要的细胞因子和蛋白酶均参与肝纤维化过程. 随着许多针对肝纤维化发展的关键环节逐渐阐明, 有关纤溶系统特

别是uPA及其抑制剂(PAI)在肝纤维化形成中的作用越来越受到重视, 将uPA及其抑制剂(PAI)作为肝纤维化治疗的靶点已经成为目前该领域的研究热点之一. 可以预见随着对纤溶系统的研究的不断深入, 有可能为将来治疗肝纤维化提供新的策略, 进而为肝纤维化的治疗开辟更广阔的途径.

### 4 参考文献

- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- Prosser CC, Yen RD, Wu J. Molecular therapy for hepatic injury and fibrosis: where are we? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 509-515
- 王宝恩. 肝星状细胞与肝纤维化. *中华肝病杂志* 2000; 8: 197-198
- 沈鼎明. 肝纤维化的发生机制. *中华肝病杂志* 2000; 8: 241-243
- Valkova M. Hepatic fibrogenesis. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103: 76-85
- Nicholl SM, Roztocil E, Davies MG. Plasminogen activator system and vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 101-116
- Pyke C, Kristensen P, Ralfkiaer E, Grondahl-Hansen J, Eriksen J, Blasi F, Dano K. Urokinase-type plasminogen activator is expressed in stromal cells and its receptor in cancer cells at invasive foci in human colon adenocarcinomas. *Am J Pathol* 1991; 138: 1059-1067
- Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31: S213-220
- Behrendt N. The urokinase receptor (uPAR) and the uPAR-associated protein (uPARAP/Endo180): membrane proteins engaged in matrix turnover during tissue remodeling. *Biol Chem* 2004; 385: 103-136
- Barnathan ES, Kuo A, Kariko K, Rosenfeld L, Murray SC, Behrendt N, Ronne E, Weiner D, Henkin J, Cines DB. Characterization of human endothelial cell urokinase-type plasminogen activator receptor protein and messenger RNA. *Blood* 1990; 76: 1795-1806
- Behrendt N, Ronne E, Dano K. Domain interplay in the urokinase receptor. Requirement for the third domain in high affinity ligand binding and demonstration of ligand contact sites in distinct receptor domains. *J Biol Chem* 1996; 271: 22885-22894
- Plesner T, Behrendt N, Ploug M. Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR. *Stem Cells* 1997; 15: 398-408
- Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 932-943
- Ossowski L, Clunie G, Masucci MT, Blasi F. *In vivo* paracrine interaction between urokinase and its receptor: effect on tumor cell invasion. *J Cell Biol* 1991; 115: 1107-1112
- Olson D, Pollanen J, Hoyer-Hansen G, Ronne E, Sakaguchi K, Wun TC, Appella E, Dano K, Blasi F. Internalization of the urokinase-plasminogen activator inhibitor type-1 complex is mediated by the urokinase receptor. *J Biol Chem* 1992; 267: 9129-9133

名词解释  
PAI-1: uPA  
tPA  
uPA  
tPA  
PAI-1

## 同行评价

- 16 Schwartz BS, Espana F. Two distinct urokinase-serpin interactions regulate the initiation of cell surface-associated plasminogen activation. *J Biol Chem* 1999; 274: 15278-15283
- 17 陈香美. 凝血纤溶系统与细胞外基质调控系统在肾脏疾病中的作用. *中华肾脏病杂志* 2001; 17: 348-349
- 18 Brauer PR. MMPs-role in cardiovascular development and disease. *Front Biosci* 2006; 11: 447-478
- 19 Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1696-1701
- 20 崔红燕, 刘成, 刘成海. 纤溶系统与肝纤维化的研究进展. *中西医结合肝病杂志* 2003; 13: 316-318
- 21 Wang Y. The role and regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor gene expression in cancer invasion and metastasis. *Med Res Rev* 2001; 21: 146-170
- 22 Irigoyen JP, Munoz-Canoves P, Montero L, Koziczak M, Nagamine Y. The plasminogen activator system: biology and regulation. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56: 104-132
- 23 Carmeliet P, Schoonjans L, Kieckens L, Ream B, Degen J, Bronson R, De Vos R, van den Oord JJ, Collen D, Mulligan RC. Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice. *Nature* 1994; 368: 419-424
- 24 Swaisgood CM, French EL, Noga C, Simon RH, Ploplis VA. The development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice deficient for components of the fibrinolytic system. *Am J Pathol* 2000; 157: 177-187
- 25 Nicholas SB, Aguiniga E, Ren Y, Kim J, Wong J, Govindarajan N, Noda M, Wang W, Kawano Y, Collins A, Hsueh WA. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency retards diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67: 1297-1307
- 26 Chuang-Tsai S, Sisson TH, Hattori N, Tsai CG, Subbotina NM, Hanson KE, Simon RH. Reduction in fibrotic tissue formation in mice genetically deficient in plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Pathol* 2003; 163: 445-452
- 27 Ng VL, Sabla GE, Melin-Aldana H, Kelley-Loughnane N, Degen JL, Bezerra JA. Plasminogen deficiency results in poor clearance of non-fibrin matrix and persistent activation of hepatic stellate cells after an acute injury. *J Hepatol* 2001; 35: 781-789
- 28 Uemura M, Swenson ES, Gaca MD, Giordano FJ, Reiss M, Wells RG. Smad2 and Smad3 play different roles in rat hepatic stellate cell function and alpha-smooth muscle actin organization. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4214-4224
- 29 Xu L, Hui AY, Albanis E, Arthur MJ, O'Byrne SM, Blaner WS, Mukherjee P, Friedman SL, Eng FJ. Human hepatic stellate cell lines, LX-1 and LX-2: new tools for analysis of hepatic fibrosis. *Gut* 2005; 54: 142-151
- 30 Gabele E, Reif S, Tsukada S, Bataller R, Yata Y, Morris T, Schrum LW, Brenner DA, Rippe RA. The role of p70S6K in hepatic stellate cell collagen gene expression and cell proliferation. *J Biol Chem* 2005; 280: 13374-13382
- 31 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 373-384
- 32 Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 98-105
- 33 Leyland H, Gentry J, Arthur MJ, Benyon RC. The plasminogen-activating system in hepatic stellate cells. *Hepatology* 1996; 24: 1172-1178
- 34 Zhang LP, Takahara T, Yata Y, Furui K, Jin B, Kawada N, Watanabe A. Increased expression of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor during liver fibrogenesis of rats: role of stellate cells. *J Hepatol* 1999; 31: 703-711
- 35 范建高, 陈良华, 曾民德, 徐正婕, 王国良, 巫协宁. 普伐他丁对兔脂肪肝肝星1型纤溶酶原激活物抑制物mRNA表达的影响. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 70-72
- 36 周俊, 拓西平, 苗振春, 孙波, 韩易. 大鼠酒精性肝病早期1型纤溶酶原激活物抑制物mRNA表达及药物的影响. *中华消化杂志* 2002; 22: 573-574
- 37 李清华, 秦成勇, 劳萍. 纤溶酶原激活物抑制物在纤维化肝组织中的表达及其血浆活性检测. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 209-211
- 38 Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Koteliansky V, Shipley JM, Gotwals P, Noble P, Chen Q, Senior RM, Elias JA. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). *J Exp Med* 2001; 194: 809-821
- 39 林勇, 陈伟忠, 谢渭芬, 曾欣, 张新, 陈岳祥, 张忠兵, 杨秀疆. 导入外源人尿激酶型纤溶酶原激活剂基因对肝星状细胞胶原沉积的影响. *中华消化杂志* 2004; 24: 387-389
- 40 Salgado S, Garcia J, Vera J, Siller F, Bueno M, Miranda A, Segura A, Grijalva G, Segura J, Orozco H, Hernandez-Pando R, Fafutis M, Aguilar LK, Aguilar-Cordova E, Armendariz-Borunda J. Liver cirrhosis is reverted by urokinase-type plasminogen activator gene therapy. *Mol Ther* 2000; 2: 545-551
- 41 Liu X, Wang W, Hu H, Tang N, Zhang C, Liang W, Wang M. Smad3 specific inhibitor, naringenin, decreases the expression of extracellular matrix induced by TGF-beta1 in cultured rat hepatic stellate cells. *Pharm Res* 2006; 23: 82-89
- 42 Liu XJ, Ruan CM, Gong XF, Li XZ, Wang HL, Wang MW, Yin JQ. Antagonism of transforming growth factor-Beta signaling inhibits fibrosis-related genes. *Biotechnol Lett* 2005; 27: 1609-1615
- 43 李清华, 战淑慧, 卞鲁岩, 秦成勇, 劳萍. 转化生长因子-β1和纤溶酶原激活物抑制物-1在肝纤维化中的作用及关系. *中华消化杂志* 2004; 24: 113-114
- 44 武希润, 王玲, 闫新明, 王琦, 师水生, 郭文栋. 肝硬化患者纤溶酶原激活物以及基质金属蛋白酶抑制剂蛋白表达. *中国中西医结合消化杂志* 2005; 13: 369-372
- 45 朱颖炜, 曾欣, 谢渭芬, 张新, 林勇. 纤溶酶原激活物抑制剂-1在大鼠肝纤维化组织中的表达及其与 I、III型胶原的相关性分析. *肝脏* 2006; 11: 18-20
- 46 Sarem M, Znaidak R, Macias M, Rey R. Hepatic stellate cells: it's role in normal and pathological conditions. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 93-101
- 47 Fibbi G, Pucci M, Grappone C, Pellegrini G, Salzano R, Casini A, Milani S, Del Rosso M. Functions of the fibrinolytic system in human Ito cells and its control by basic fibroblast and platelet-derived growth factor. *Hepatology* 1999; 29: 868-878
- 48 Cao D, Mizukami IF, Garni-Wagner BA, Kindzelskii AL, Todd RF 3rd, Boxer LA, Petty HR. Human urokinase-type plasminogen activator primes neutrophils for superoxide anion release. Possible roles of complement receptor type 3 and calcium. *J Immunol* 1995; 154: 1817-1829
- 49 Shimizu M, Hara A, Okuno M, Matsuno H, Okada K,

- Ueshima S, Matsuo O, Niwa M, Akita K, Yamada Y, Yoshimi N, Uematsu T, Kojima S, Friedman SL, Moriwaki H, Mori H. Mechanism of retarded liver regeneration in plasminogen activator-deficient mice: impaired activation of hepatocyte growth factor after Fas-mediated massive hepatic apoptosis. *Hepatology* 2001; 33: 569-576
- 50 Naldini L, Vigna E, Bardelli A, Follenzi A, Galimi F, Comoglio PM. Biological activation of pro-HGF (hepatocyte growth factor) by urokinase is controlled by a stoichiometric reaction. *J Biol Chem* 1995; 270: 603-611
- 51 Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, Moriguchi A, Sakonjo H, Shokei-Kim, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T. Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 2000; 102: 246-252
- 52 Xia JL, Dai C, Michalopoulos GK, Liu Y. Hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis induced by bile duct ligation. *Am J Pathol* 2006; 168: 1500-1512
- 53 Kim WH, Matsumoto K, Bessho K, Nakamura T. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1017-1028
- 54 Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, Katsura T, Kim I, Takahama Y, Numata M, Kodama M, Hasuike S, Nagata K, Uto H, Inui K, Tsubouchi H. Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats. *Int J Mol Med* 2006; 17: 503-509
- 55 Lin Y, Xie WF, Chen YX, Zhang X, Zeng X, Qiang H, Chen WZ, Yang XJ, Han ZG, Zhang ZB. Treatment of experimental hepatic fibrosis by combinational delivery of urokinase-type plasminogen activator and hepatocyte growth factor genes. *Liver Int* 2005; 25: 796-807
- 56 Bergheim I, Guo L, Davis MA, Duveau I, Arteel GE. Critical role of plasminogen activator inhibitor-1 in cholestatic liver injury and fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 592-600
- 57 Wang H, Vohra BP, Zhang Y, Heuckeroth RO. Transcriptional profiling after bile duct ligation identifies PAI-1 as a contributor to cholestatic injury in mice. *Hepatology* 2005; 42: 1099-1108
- 58 胡义扬. 中医药抗肝纤维化的研究. *实用临床医药杂志* 2005; 9: 18-22
- 59 崔红燕, 姜哲浩, 刘成, 刘成海. 扶正化瘀方对肝纤维化大鼠间质性基质金属蛋白酶活性的影响. *上海中医药大学学报* 2003; 17: 35-38
- 60 陈洪, 陆亚琴, 刘顺英, 陈平圣, 安艳丽, 张治国, 连桂芳. 蚯蚓提取物对肝纤维化大鼠 $\alpha$ -SMA、TGF $\beta$ 1、uPA及PAI-1蛋白表达的影响. *江苏医药* 2005; 31: 443-445
- 61 王江蓉, 张斌. 柔肝冲剂对血瘀型肝纤维化大鼠纤溶酶原激活抑制因子-1影响. *江西中医学院学报* 2006; 18: 52-54

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

### 更正与说明专栏

本刊讯 《世界华人消化杂志》为了对同行评议、编辑、校对、审读、文章价值等质量进行跟踪报道, 特设“更正与说明”固定专栏, 包括“事实纠错”、“文字更正”、“解释说明”三个子栏目, 不仅对前一期或近期出现的文字差错和事实错误进行更正、就引发歧义或晦涩难懂之处做解释说明, 而且针对文章的学术水平等进行讨论. 在此, 我们热烈欢迎读者、作者、编委等积极审读《世界华人消化杂志》, 给更正与说明栏目投稿.