

# 纤溶酶原激活物抑制剂-1与肝纤维化

陈辉, 马红

## ■背景资料

肝纤维化是各种原因所致的肝组织损伤的组织学变化, 是一种在损害因子持续作用下渐进的病理过程, 以细胞外基质(ECM)异常增多过度沉积为病理特征, 同时也是进一步向肝硬化、肝癌发展的中间环节。

陈辉, 马红, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 北京市 100050

作者贡献分布: 本文综述由陈辉完成; 马红审校。

通讯作者: 马红, 教授, 主任医师, 100050, 北京市, 首都医科大学  
附属北京友谊医院肝病中心. mahongmd@yahoo.com.cn  
电话: 010-63138727

收稿日期: 2011-02-22 修回日期: 2011-04-06

接受日期: 2011-04-11 在线出版日期: 2011-04-18

## Plasminogen activator inhibitor-1 and liver fibrosis

Hui Chen, Hong Ma

Hui Chen, Hong Ma, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Professor Hong Ma, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China. mahongmd@yahoo.com.cn

Received: 2011-02-22 Revised: 2011-04-06

Accepted: 2011-04-11 Published online: 2011-04-18

## Abstract

The main pathological feature of hepatic fibrosis is extracellular matrix deposition. The fibrinolysis system plays an important role in extracellular matrix deposition in liver fibrosis. This review aims to elucidate the role of plasminogen activator inhibitor-1, an important component of the fibrinolysis system, in the pathogenesis of liver fibrosis.

**Key Words:** Plasminogen activator inhibitor-1; Liver fibrosis; Transforming growth factor  $\beta$

Chen h, Ma h. Plasminogen activator inhibitor-1 and liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(11): 1156-1159

## 摘要

肝纤维化形成过程中, 主要以细胞外基质沉积为主要病理特征。目前研究表明有很多因素参与细胞外基质沉积, 纤溶酶原激活物抑制剂-1在此过程中发挥着重要作用, 本文就纤溶酶原激活物抑制剂-1参与纤维化的机制作一综述。

**关键词:** 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 纤维化; 转化生长因子 $\beta$

## ■同行评议者

倪润洲, 教授, 南通大学附属医院  
消化内科

陈辉, 马红. 纤溶酶原激活物抑制剂-1与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2011; 19(11): 1156-1159

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1156.asp>

## 0 引言

肝纤维化是各种原因所致的肝组织损伤的组织学变化, 是一种在损害因子持续作用下渐进的病理过程, 以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常增多过度沉积为病理特征, 同时也是进一步向肝硬化、肝癌发展的中间环节。在ECM沉积过程中, 纤维蛋白溶解系统占有重要地位, 主要为组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)、尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)及纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)。纤溶酶原在纤溶酶原激活物的作用下转变为纤溶酶, 后者具有胰蛋白酶样作用, 可降解多种ECM成分, 包括纤连蛋白、层粘蛋白等, 而PAI可阻止这个过程从而导致ECM沉积。

## 1 PAI

PAI有3种亚型, 即PAI-1, PAI-2和PAI-3, 其中以PAI-1的作用最强。PAI-1是tPA和uPA专一、快速和有效的生理抑制剂。PAI-1的水平升高和活性的增强能有效抑制ECM降解。

**1.1 PAI-1的理化性质** PAI-1为相对分子质量为52 000 Da的糖蛋白, 由379个或381个氨基酸残基组成, 属于丝氨酸类蛋白酶抑制, 主要由血管内皮细胞、成纤维细胞和血小板等释放。PAI-1基因长约12.2 kb, 位于第7号染色体长臂q21.3-q22, 含有8个内含子和9个外显子<sup>[1]</sup>。PAI-1通过其活性中心Arg345-Met346与tPA、uPA的活性中心结合, 使tPA、uPA灭活<sup>[2]</sup>。PAI-1有3种分子存在形式, 即活性态、潜活态和底物态。其中只有活性态的PAI-1可以抑制tPA或uPA, 潜活态的PAI-1不能与tPA或uPA结合, 底物态是一种非天然PAI-1形式。在体内外, PAI-1极不稳定, 半衰期很短, 但是可以通过与玻璃粘连蛋白促生长

因子B结构域结合以增加活性形式的稳定性<sup>[3]</sup>。

**1.2 PAI-1的分布、合成与调控** PAI-1首先在内皮细胞中发现, 其后在肝、脾、肾和心肌等组织中发现, 其中PAI-1在肝脏中含量及活性最高。许多激素、生长因子和细胞因子可以影响体外培养细胞PAI-1的合成, 这些调控大多在转录水平上进行。血管紧张素II通过血管紧张素1型受体上调PAI-1的表达<sup>[4]</sup>, 这种作用可以被醛固酮加强, 所以血管紧张素1型受体和醛固酮受体的拮抗剂可以减少PAI-1的表达<sup>[5]</sup>。在培养的LX-2细胞中, 转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor beta-1, TGF $\beta$ 1)可以诱导PAI-1表达增加, 并在6-24 h内达到高峰<sup>[6]</sup>。其他如凝血酶、糖基化终末产物、脂多糖和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等均可诱导PAI-1表达。

**1.3 PAI-1的功能** (1)保护细胞间的接触面而维持组织结构的完整性; (2)在结缔组织演变、凝血、纤溶、补体激活和炎症反应等过程中, 具有抑制蛋白降解作用, 使其不被过度降解; (3)通过tPA和uPA的特异性抑制作用, 影响细胞多种生理功能; (4)保护基膜不被血浆来源的酶所降解; (5)在细胞周期中, PAI-1转录水平的变化及其在细胞内的积聚, 对细胞形态的维持、细胞与基质间的黏附、细胞增殖、信号转导基因表达均有重要意义<sup>[7]</sup>。

## 2 PAI-1在肝纤维化形成过程的作用

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被认为是调节ECM的主要细胞, 而活化是肝纤维化形成过程中的重要环节。原代培养的HSC中, 利用脉冲追踪实验显示HSC可以合成和分泌PAI-1, 而且在激活的早期阶段, 静止的和完全激活的HSC都表达PAI-1基因<sup>[8]</sup>。另一项研究也显示, 原代培养的HSC中, PAI-1 mRNA表达增加, 并且uPA受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)表达减少<sup>[9]</sup>。uPA可以与HSC表面的受体结合, 从而促进纤溶酶原转变为纤溶酶, 纤溶酶既可以直接降解ECM, 也可以通过激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)降解ECM, 同时uPA在损伤后的肝脏重建过程中发挥重要作用。在急性或慢性肝损伤过程后, 缺乏纤溶酶原或纤溶酶原激活剂会减少坏死细胞碎片和基质成分的清除从而导致肝脏的不完全修复<sup>[10]</sup>, 而PAI-1可以抑制uPA的激活。在胆管结扎的野生型大鼠中, PAI-1 mRNA水平显著升高, 而tPA、uPA的mRNA水平则逐渐升高, 但升高的

水平较低<sup>[11]</sup>。在PAI-1基因敲除的大鼠中, 胆管结扎2 wk后, 其ECM的沉积显著少于野生型大鼠<sup>[12]</sup>。同时研究证实PAI-1<sup>-/-</sup>的大鼠胆管结扎后, 肝脏炎症减轻和中性粒细胞趋化因子减少<sup>[13]</sup>。这些研究证实大鼠胆管结扎后, PAI-1的表达增加的同时肝脏炎症和中性粒细胞浸润增加, 从而促进纤维化进展。而在CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠模型中, 6 wk时uPA增加2.8倍, 而PAI-1并没有改变; 9-12 wk时, uPA显著增加的同时, PAI-1也增加<sup>[14]</sup>。研究还发现血浆uPA、uPAR、PAI-1的变化与肝硬化的发生发展密切相关: 肝硬化晚期, uPA和PAI-1表达增加, 但是uPA总体效应相对不足导致基质降解受到抑制<sup>[15]</sup>。总的来说, 在肝纤维化早期, uPA及其受体表达增加, 随肝纤维化发展, PAI-1表达显著增加, 增加的PAI-1降低uPA的活性从而抑制纤溶蛋白酶产生和增加ECM沉积。研究tPA可以调节MMP-9的表达<sup>[16]</sup>, 而uPA则可以增加MMP-2和MMP-9的活性<sup>[17,18]</sup>。Bergheim等<sup>[12]</sup>报道PAI-1<sup>-/-</sup>大鼠胆管结扎后uPA和tPA活性分别升高50%和300%, 同时MMP-2和MMP-9都增加, 特别是MMP-9显著增加。然而Wang等<sup>[13]</sup>研究却发现PAI-1<sup>-/-</sup>大鼠胆管结扎3 wk后, tPA活性增加, uPA活性并没有变化, 同时显示了MMP-9的水平显著升高, 而MMP-2的水平却没有变化。这些数据说明, 在胆汁淤积的肝脏中, PAI-1可能通过调节tPA和(或)uPA的活性减少MMP-2和MMP-9的表达来减少ECM的降解。Oda等<sup>[19]</sup>在一项输尿管阻塞所致肾纤维化研究中发现PAI-1缺乏的抗纤维化作用是与间质细胞分泌的TGF $\beta$ 相关。Hu等<sup>[20]</sup>在HSC-T6中利用小干扰RNA干扰PAI-1基因, 发现PAI-1 siRNA下调 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、TGF $\beta$ 、基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、I型和III型胶原mRNA的表达, 推断PAI-1 siRNA可以通过下调TIMP-1表达改变MMPs和TIMPs平衡来促进胶原降解。这些研究之间的差异可能因为所选动物、检验方法、诱导损伤等的不同而不同。以上研究表明PAI-1致纤维化的作用可能至少通过两个途径: (1)PAI-1直接抑制纤溶酶原激活物的活性, 进而影响纤溶蛋白酶生成和纤维蛋白降解; (2)PAI-1抑制uPA和(或)tPA活性, 进而抑制uPA和(或)tPA诱导的MMPs的活化, 从而降解ECM。

TGF $\beta$ 是肝纤维化发生中最重要的细胞因子, 活化的HSC和肝细胞通过自分泌和旁分泌TGF $\beta$ 刺激产生ECM, 促进肝纤维化的发生、发

### ■相关报道

Wang等研究却发现PAI-1<sup>-/-</sup>大鼠胆管结扎3 wk后, tPA活性增加, uPA活性并没有变化, 同时显示了MMP-9的水平显著升高, 而MMP-2的水平却没有变化。

# 同行评价

本文可读性较好,使读者能对PAI-1的研究进展及肝纤维化中的作用有较全面的了解。

展。TGF $\beta$ 和uPA的抑制物PAI-1之间存在联系。研究表明TGF $\beta$ 1可以诱导人星状细胞细胞系(LX-2细胞)分泌PAI-1增加<sup>[6]</sup>。Smad通路是TGF $\beta$ 信号转导中最重要的一个通路。TGF $\beta$ 首先与细胞表面的TGF $\beta$  II型受体(TGF $\beta$  receptor II, T $\beta$ R II)结合,然后与TGF $\beta$  I型受体(TGF $\beta$  receptor I, T $\beta$ R I)结合并使之磷酸化后,继而磷酸化Smad2和(或)Smad3并结合Smad4形成复合体,此复合体从胞质转入胞核从而促进或抑制基因表达<sup>[21]</sup>。在大鼠肌成纤维细胞中, p38MAPK介导Smad3磷酸化、T $\beta$ R I介导Smad2磷酸化,兴奋Smad结合元件从而激活PAI-1启动子<sup>[22]</sup>。值得注意的是,纤溶蛋白酶同时也是TGF $\beta$ 一种重要活化因子<sup>[23]</sup>, TGF $\beta$ 可以促进HSC活化和胶原产生,而PAI-1抑制纤溶酶原向纤溶蛋白酶的转化,因此从理论上讲PAI-1似应具有抗纤维化作用。但是目前大多数研究都显示PAI-1在纤维化过程中具有促进纤维化作用,而其中的具体机制未明。血管紧张素II在肝损伤后也参与调节肝脏的炎症反应、组织重建和纤维化。Yoshiji等<sup>[24]</sup>研究发现在活化的HSC中加入血管紧张素II后可以上调TGF $\beta$ 表达,推断可能是血管紧张素II在肝纤维化中起作用的主要通路。Kamada等<sup>[25]</sup>在原代培养的大鼠HSC中加入血管紧张素II,发现血管紧张素II可以上调TGF $\beta$ 、PAI-1和ECM mRNA的表达,同时这种变化可被血管紧张素II受体抑制剂阻断从而起到抗纤维化作用。

## 3 结论

PAI-1作为纤溶酶原激活物专一、有效的阻滞剂,在肝纤维化的发生发展过程中具有重要作用。针对PAI-1的研究有助于我们进一步揭示肝纤维化的发生机制,下调PAI-1的表达,减少ECM的产生,从而为肝纤维化的治疗提供一条新的途径。

## 4 参考文献

- Klinger KW, Winqvist R, Riccio A, Andreasen PA, Sartorio R, Nielsen LS, Stuart N, Stanislovitis P, Watkins P, Douglas R. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21.3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 8548-8552
- Stefansson S, McMahon GA, Petitclerc E, Lawrence DA. Plasminogen activator inhibitor-1 in tumor growth, angiogenesis and vascular remodeling. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1545-1564
- Deng G, Royle G, Wang S, Crain K, Loskutoff DJ. Structural and functional analysis of the plasminogen activator inhibitor-1 binding motif in the somatomedin B domain of vitronectin. *J Biol Chem*

- 1996; 271: 12716-12723
- Nakamura S, Nakamura I, Ma L, Vaughan DE, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int* 2000; 58: 251-259
- Sawathiparnich P, Murphey LJ, Kumar S, Vaughan DE, Brown NJ. Effect of combined AT1 receptor and aldosterone receptor antagonism on plasminogen activator inhibitor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3867-3873
- Zhao C, Chen W, Yang L, Chen L, Stimpson SA, Diehl AM. PPARgamma agonists prevent TGF-beta1/Smad3-signaling in human hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 385-391
- Kutz SM, Nickey SA, White LA, Higgins PJ. Induced PAI-1 mRNA expression and targeted protein accumulation are early G1 events in serum-stimulated rat kidney cells. *J Cell Physiol* 1997; 170: 8-18
- Currier AR, Sabla G, Locaputo S, Melin-Aldana H, Degen JL, Bezerra JA. Plasminogen directs the pleiotropic effects of uPA in liver injury and repair. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G508-G515
- Leyland H, Gentry J, Arthur MJ, Benyon RC. The plasminogen-activating system in hepatic stellate cells. *Hepatology* 1996; 24: 1172-1178
- Bezerra JA, Bugge TH, Melin-Aldana H, Sabla G, Kombrinck KW, Witte DP, Degen JL. Plasminogen deficiency leads to impaired remodeling after a toxic injury to the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 15143-15148
- 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
- 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
- Wang H, Zhang Y, Heuckeroth RO. PAI-1 deficiency reduces liver fibrosis after bile duct ligation in mice through activation of tPA. *FEBS Lett* 2007; 581: 3098-3104
- 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
- 武希润, 王琦, 师水生, 王玲, 郭文栋. 肝硬化患者血浆纤溶酶原活化系统变化及其意义. *山西医科大学学报* 2005; 36: 651-655
- Kim S, Choi JH, Lim HI, Lee SK, Kim WW, Kim JS, Kim JH, Choe JH, Yang JH, Nam SJ, Lee JE. Silibinin prevents TPA-induced MMP-9 expression and VEGF secretion by inactivation of the Raf/MEK/ERK pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2009; 16: 573-580
- Miranda-Díaz A, Rincón AR, Salgado S, Vera-Cruz J, Gálvez J, Islas MC, Berumen J, Aguilar-Cordova E, Armendáriz-Borunda J. Improved effects of viral gene delivery of human uPA plus biliodigestive anastomosis induce recovery from experimental biliary cirrhosis. *Mol Ther* 2004; 9: 30-37
- Zhao Y, Lyons CE Jr, Xiao A, Templeton DJ, Sang QA, Brew K, Hussaini IM. Urokinase directly activates matrix metalloproteinases-9: a potential role

- in glioblastoma invasion. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 1215-1220
- 19 Oda T, Jung YO, Kim HS, Cai X, López-Guisa JM, Ikeda Y, Eddy AA. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 60: 587-596
- 20 Hu PF, Zhu YW, Zhong W, Chen YX, Lin Y, Zhang X, Yin C, Yue HY, Xie WF. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 expression by siRNA in rat hepatic stellate cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1917-1925
- 21 Nakao A, Imamura T, Souchelnytskyi S, Kawabata M, Ishisaki A, Oeda E, Tamaki K, Hanai J, Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta receptor-mediated signalling through Smad2, Smad3 and Smad4. *EMBO J* 1997; 16: 5353-5362
- 22 Furukawa F, Matsuzaki K, Mori S, Tahashi Y, Yoshida K, Sugano Y, Yamagata H, Matsushita M, Seki T, Inagaki Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Inoue K. p38 MAPK mediates fibrogenic signal through Smad3 phosphorylation in rat myofibroblasts. *Hepatology* 2003; 38: 879-889
- 23 Gleizes PE, Munger JS, Nunes I, Harpel JG, Mazzieri R, Noguera I, Rifkin DB. TGF-beta latency: biological significance and mechanisms of activation. *Stem Cells* 1997; 15: 190-197
- 24 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001; 34 (4 Pt 1): 745-750
- 25 Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Fukui K, Doi Y, Ito N, Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Matsuzawa Y. Angiotensin II stimulates the nuclear translocation of Smad2 and induces PAI-1 mRNA in rat hepatic stellate cells. *Hepatol Res* 2003; 25: 296-305

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。