



doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.04.021

http://www.lcbl.net/articles/487

· 综述 ·

尿激酶型纤溶酶原激活物受体及可溶性尿激酶型 纤溶酶原激活物受体与炎症相关的研究进展

刘揆亮, 吴静 综述

(首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科, 北京 100038)

[摘要] 尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)与尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)同为纤溶酶原激活系统的主要成员, 是一种协调多种信号转导途径的多功能分子, 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)是其可溶形式。除凝血-纤溶以外, uPAR参与了肿瘤侵袭及炎症等多种疾病过程, 而suPAR可能是一种良好的炎性标志物。本文就uPAR及suPAR在炎症中的作用进行简要综述。

[关键词] 尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 炎症

Recent advances of urokinase plasminogen activator receptor and soluble urokinase plasminogen activator receptor in inflammation

LIU Kuiliang, WU Jing

(Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

Abstract Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and urokinase plasminogen activator (uPA) are both members of plasminogen activator system. uPAR is a multifunctional molecule in orchestrating multiple signal processes, and suPAR is the soluble form of uPAR. Besides coagulation and fibrinolysis, uPAR is also involved in other pathological processes, such as cancer and inflammation. suPAR is suggested as a potent inflammatory marker. We briefly reviewed recent advances about the role of uPAR and suPAR in inflammation in this article.

Key words urokinase plasminogen activator receptor; soluble urokinase plasminogen activator receptor; inflammation

收稿日期 (Date of reception): 2014-02-17

通信作者 (Corresponding author): 吴静, wujing36@163.com

基金项目 (Foundation item): 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划基金 (2011-RC1)。This work was supported by the Senior Talents Training Program of Beijing Health System (2011-RC1), P. R. China.

尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)是尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)的受体,二者同为纤溶酶原激活系统的主要成员,但除凝血-纤溶及蛋白水解外, uPAR还具有多种重要作用^[1]。正常情况下, uPAR只在少数组织中呈低水平表达,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重构、伤口愈合、应激、损伤、感染时其表达均可增加,通过依赖或不依赖uPA的机制参与各种病的生理过程^[1]。作为ECM成分与细胞表面接触的纽带, uPAR在ECM水解、ECM与细胞相互作用及细胞内信号转导中也发挥了重要作用^[1]。uPAR在多种人类肿瘤的实质及间质中均呈高表达,通过影响细胞迁移、黏附、增殖及存活,降解ECM成分以及促血管生成等作用,参与肿瘤侵袭过程^[2]。uPAR在中性粒细胞、单核-巨噬细胞、T细胞、树突细胞等多种炎症、免疫细胞表面均有表达,在一些感染性与非感染性炎症过程中也发挥一定作用^[3]。目前对于uPAR及其相关信号通路在纤溶系统与肿瘤进展中的作用已有大量研究,而对于uPAR在炎症性疾病中作用的研究则相对欠深入。此外,可溶性uPAR(soluble uPAR, suPAR)为uPAR的可溶形式,由细胞膜表面结合的uPAR经剪切后释放产生,在一些感染性疾病、自身免疫性炎症及肿瘤患者中,循环内suPAR的表达水平均明显升高,可能是一种良好的炎症标志物^[4-5]。对uPAR及suPAR在炎症过程中的作用及其机制的探索,有助于发现新的干预靶点、治疗手段及诊断标志物。本文就uPAR及suPAR在炎症中的作用进行简要综述。

1 uPAR的结构及功能

uPAR由283个氨基酸残基构成,分子质量为55~60 kD(1 kD=1 u),是由糖基磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyl inositol, GPI)蛋白锚定于细胞膜的一种糖蛋白,其基因位于19q13, DNA全长23 kb,含有7个外显子和6个内含子。uPAR是淋巴细胞抗原6(Ly6)超家族的成员, Ly6和uPAR(LU)为其uPAR的特征区域。uPAR包含D1~D3共3个LU区域,区域间由短的连接区连接后结合形成凹槽结构。其位于D1区域中的氨基末端可提供uPA的结合位点,与uPA的氨基末端生长因子区域(growth factor domain, GFD)结合^[1-2]。由于uPAR缺乏跨膜和胞内区域,其必须与细胞表面的各种跨膜蛋白,如整合素(integrin)、G蛋

白偶联受体以及小窝蛋白(caveolin)等共受体(co-receptor)结合形成功能性跨膜单元后再激活细胞内的信号转导事件^[1]。uPAR所涉及的下游信号转导通路包括Ras-丝裂原-活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、局灶黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Src及Rho家族小分子鸟苷酸三磷酸酶Rac、Janus激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活子(signal transducers and activators of transcription, STAT)与磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)-Akt等^[1]。uPA是uPAR最重要的配体,二者结合后可调控纤溶酶原激活系统的活性,水解ECM蛋白,具有促进细胞迁移、增殖及生存的作用^[1,6]。不过, uPAR还具有不依赖于uPA的作用: uPAR敲除的小鼠炎性蛋白尿减轻,脑缺血时脑损伤也有减轻,而敲除uPA的小鼠则并无这些表现^[7-8],提示体内存在不依赖于uPA的uPAR信号转导途径。玻连蛋白(vitronectin, VN)也是uPAR的一种重要配体,其结合位点位于D1及D1-D2连接区,也参与了uPAR的部分信号转导作用^[1], Pirrazoli等^[9]最近的研究直接证实VN可与uPAR结合而促进肿瘤进展。另外, X连锁含sushi重复蛋白2(SRPX2)也可与uPAR结合,可能具有促进血管生成等作用^[10]。

2 uPAR在炎症中的作用

炎症过程中,表达于各种炎性细胞表面的uPAR参与天然免疫及获得免疫反应^[3]。在细菌、螺旋体等病原体感染引起的急性炎症反应中, uPAR参与天然免疫反应,主要通过影响炎症细胞的趋化及对病原体的吞噬作用而对机体起到重要的保护作用。uPAR通过与VN等ECM成分及整合素的相互作用成为细胞移行至炎症部位黏附的重要介质^[1],这一过程中, uPA-uPAR起到了重要作用。几乎所有参与炎症反应的细胞(包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核/巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、肥大细胞/嗜碱性粒细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞)都参与了uPA-uPAR依赖的趋化反应^[3]。

2.1 uPAR在天然免疫中的作用

Gyetko等^[11]发现:与野生型小鼠相比, uPA^{-/-}与uPAR^{-/-}的小鼠中性粒细胞的吞噬作用均明显减弱,敲除了uPA与uPAR的中性粒细胞其功能也有

明显受损。Roelof等^[12]也发现, uPAR^{-/-}的小鼠炎症细胞浸润延迟。在uPAR^{-/-}的小鼠体内用尿致病性大肠杆菌诱导急性肾盂肾炎后, 肾内大肠杆菌数量明显多于野生型小鼠, 中性粒细胞对大肠杆菌的吞噬作用明显减弱, IL-1 β , IL-6, 巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的表达水平也明显升高, 提示uPAR可能在中性粒细胞清除大肠杆菌及宿主防御的过程中起到一定作用。同样, Wiersinga等^[13]的研究发现: 在肺炎来源的脓毒症性类鼻疽感染时, uPAR也可通过促进中性粒细胞向原发感染部位趋化而增强对类鼻疽伯克氏菌的吞噬作用, uPAR缺陷的巨噬细胞与粒细胞对类鼻疽伯克氏菌的吞噬作用均明显受损。

2.2 uPAR在获得免疫中的作用

除天然免疫外, uPAR也参与了获得免疫反应。幼稚T细胞表面uPAR表达水平较低, 而活化后明显增加, 提示uPAR可能参与了T细胞的激活, 此外, uPAR也参与了T细胞释放促炎细胞因子的过程^[3]。在巨噬细胞、树突细胞等抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC)表面也有uPAR表达, 阻断uPAR后可抑制这些细胞的共刺激活性^[3]。Gyetko等^[14]发现, 在uPAR敲除的小鼠体内, 抗原刺激后肺内募集的T淋巴细胞数量亦明显减少。

2.3 uPAR在炎症反应中的调控机制及其信号转导通路

uPAR在体内受到多种转录因子的调控。活化蛋白1(activating protein 1, AP1)、特异性蛋白1(specificity protein 1, SP1)、Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)、叉头框蛋白P2(forkheadbox P2, FOXP2)等多种转录因子均可作用于uPAR的促进子而影响其转录和表达^[1,15]。TNF- α , IFN- γ 等多种炎症因子对uPAR也具有调控作用^[16], 作为在炎症中发挥重要作用的一种强大转录因子, NF- κ B也可对uPAR起到直接或间接的调控作用^[17-19]。

Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)是一类重要的模式识别受体, 在机体对微生物的识别和防御中发挥重要作用。uPAR可能参与了TLR相关的信号通路。Coleman等^[20]研究发现, 暴露于伯氏疏螺旋体的人单核细胞样细胞系MM6(Mono Mac 6)

细胞可过度表达uPAR, 同时抑制TLR2与CD14时uPAR的表达也受到抑制, 而单独阻断这两种受体对uPAR的表达没有影响; 对于LPS在MM6中诱导的uPAR上调, 单独阻断CD14即可起到抑制作用。Liu等^[21]也发现uPAR参与了TLR激活后的炎症细胞反应。中性粒细胞TLR2激活后的活化在uPAR参与下方达到最佳反应, uPAR^{-/-}的中性粒细胞中, TLR2激活后TNF- α 与IL-6分泌较少, 而这种作用与TLR4无关。不过, 在Killeen等^[22]的研究中, LPS在结肠直肠癌细胞中可通过刺激TLR-4的表达而上调NF- κ B与uPAR。

虽然uPA/uPAR在炎症过程中起到相当关键的作用, 但uPAR在炎症中的作用也可能并不完全依赖于uPA。在Gyetko等^[11]的研究中, uPAR缺陷的小鼠在金黄色葡萄球菌感染所致肺炎时肺内中性粒细胞的募集受损, 而uPA^{-/-}的小鼠中则没有明显变化。Hovius等^[23]也发现uPAR^{-/-}的小鼠在接种伯氏疏螺旋体后病原体数量明显增多, 而在uPA^{-/-}的小鼠中接种时则没有改变。Rijneveld等^[24]则发现: 在uPAR^{-/-}的小鼠中用肺炎链球菌诱导肺炎时, 肺泡与肺内聚集的粒细胞明显减少, 定植的肺炎链球菌明显增加, 感染扩散及死亡增加; 而uPA^{-/-}的小鼠宿主防御反而增强。

β 2整合素是参与uPAR效应的重要分子。uPAR可通过 β 2整合素通路调节白细胞向内皮的黏附^[25], 还可作为补体蛋白iC3b与补体受体3(CR3, 即 $\alpha_M\beta_2$ 整合素)结合的协同因子而调节CR3介导的调理吞噬作用^[26]。Khan等^[27]发现, 高分子质量激肽原(high-molecular-weight kininogen, HMWK)在单核细胞中可通过uPAR, β 2整合素与gC1qR(C1q球状头受体)启动的途径诱导炎症因子白介素-1 β (IL-1 β)的释放。然而, 当感染 β 2整合素依赖的金黄色葡萄球菌时, uPAR^{-/-}的小鼠肺内中性粒细胞的募集受损^[11]; 而当非 β 2整合素依赖的肺炎链球菌感染uPAR^{-/-}的小鼠时, 小鼠肺内细菌定植也明显增加, 感染扩散及死亡较多^[24]。目前尚不清楚在uPAR调节的黏附、吞噬等作用中是否存在不依赖于 β 2整合素的机制。

2.4 uPAR在慢性炎症性疾病中的作用

临床与动物研究^[28-32]发现uPAR在一些慢性炎症性疾病中可能发挥了一定作用。Busso等^[28]的研究提出, uPAR在骨关节炎患者的滑膜组织中存在较弱表达, 而在类风湿关节炎患者的滑膜组织中表达增强。Xiao等^[29]发现, COPD患者诱导痰中

uPAR明显升高, 且与肺功能呈负相关, 另外uPAR的表达水平也与炎症因子IL-8及TNF- α 的水平相关。Chen等^[30]证实, 载脂蛋白(apo)E^{-/-}的小鼠外周循环内的单核细胞中存在uPAR的过度表达, 并参与了炎性动脉粥样硬化病变的形成; uPAR可增加单核细胞的趋化, 可能成为防止单核细胞招募失控的一项新靶标。East等^[31]在实验性过敏性脑脊髓炎小鼠(多发性硬化模型)中证实uPAR参与了中枢神经系统炎症, uPAR^{-/-}的小鼠炎性细胞浸润延迟, 且病情相对较缓。Balabanov等^[32]发现慢性进展性多发性硬化患者循环内uPAR阳性的单核细胞明显增加, uPAR水平与患者的临床病情及严重程度之间存在相关性, 其水平增加还与病情复发之间存在时间关系: 在病情表现为复发-缓解交替的多发性硬化患者中, 循环单核细胞表面的uPAR表达水平持续升高, 经过2年的格拉默醋酸盐治疗后表达水平明显下降。

3 suPAR的结构及其在炎症中的作用

suPAR存在于血液、脑脊液、尿液等各种体液中, 是uPAR的可溶形式, 在炎症刺激下, 由uPAR从细胞表面脱落形成。近年研究^[4-5]提示suPAR反映了机体免疫系统的活化水平, 可能是一种良好的炎症标志物, 在各种感染性疾病(如HIV、TB感染)患者中, 循环内suPAR表达水平均有明显升高。Mölkänen等^[33]在59名金黄色葡萄球菌血症患者中检测血清suPAR水平, 发现suPAR升高与存在深部感染灶相关, 且对于死亡具有预测价值。Backes等^[34]在全身感染或炎症患者中对suPAR的诊断价值进行系统评价, 发现循环suPAR水平对于危重脓毒症、全身炎症反应综合症以及菌血症患者的诊断价值有限; 但其预测病情严重程度、器官功能障碍、病死率以及预后的价值要优于传统生物标志物(如C反应蛋白等)。

在一些自身免疫性疾病患者中, 循环suPAR也明显升高。Pliyev等^[35]发现类风湿关节炎患者滑膜液及外周血中的中性粒细胞产生大量的suPAR(主要为suPAR II-III)。Toldi等^[36]发现: 在CRP和血沉数值提示病情处于缓解期的类风湿关节炎患者中, 血浆suPAR仍然较健康者升高, 因此, 对于病情处于缓解期, 仍有关节肿胀或压痛的类风湿关节炎患者来说, suPAR可能具有判断炎症的意义。LÖnnkvist等^[37]发现, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者血液中suPAR水平明显高于正常对照, 并

且在因夫利昔治疗后也未降至正常。

近年来, 低度炎症(low grade inflammation)的概念受到较多关注。低度炎症是指健康人群的亚临床慢性炎症状态。目前应用的反映低度炎症的金标准是超敏CRP(high sensitive CRP, hsCRP), hsCRP轻度升高时, 患心血管疾病、糖尿病和一些类型肿瘤的风险升高^[4-5]。Heraclides等^[38]对1 933名血糖受损(空腹血糖受损或糖耐量异常)的患者随访3年, 发现suPAR水平增加2倍者发生2型糖尿病危险增加48%, 在超重患者中这种作用尤其明显, 提示suPAR是反映全身亚临床炎症状态的一项良好的新生物标志物。Eugen-Olsen等^[39]对2 602名人群进行队列研究发现: suPAR基线水平升高与之后发生恶性肿瘤、心血管疾病及2型糖尿病有关。Lyngbæk等^[40]对2 315名健康人群进行平均为12.7年的随访后也发现suPAR水平较高者发生缺血性心脏病、卒中与心血管疾病的危险明显增加。

4 结 语

作为一种协调信号转导的多功能分子, 一直以来, uPAR都得到了研究者的大量关注。不过, 大多数研究主要关注其在纤溶系统以及肿瘤侵袭等过程中所发挥的作用。近年来, 一些研究揭示了炎症细胞表面的uPAR在机体天然免疫及获得免疫中的作用, 也逐步揭示了单核细胞表面的uPAR在一些慢性炎症性疾病(如多发性硬化、炎性粥样硬化)中所起到的致病作用。对于uPAR在其他各种感染性及非感染性炎症性疾病中是否具有类似效应, 其具体作用以及调节机制均有待进一步研究。

另外, 近年来, 炎症与肿瘤之间的关系成为研究者的关注焦点。uPAR在肿瘤中的强大作用, 其在各种肿瘤间质炎性细胞中的高表达以及NF- κ B对uPAR的调节作用, 均提示uPAR可能具有炎症-肿瘤之间的桥梁作用。事实上, 在uPA^{-/-}及uPAR^{-/-}的小鼠体内注射前列腺癌细胞后形成的肿瘤体积较野生型小鼠明显减小, 而这种作用可能与巨噬细胞浸润减少有关^[41]。目前已有一些研究^[42]将uPAR作为肿瘤的治疗靶标; 对uPAR在炎症及肿瘤相关炎症中作用的深入认识将有助于我们深入挖掘相关治疗价值, 优化治疗选择。作为uPAR的可溶形式, suPAR也逐步显示出一种新的炎症标志物的潜力, 而对其临床应用价值的深入探索, 也将有助于新的临床生物标志物的开发。

参考文献

- Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(1): 23-36.
- de Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer[J]. *Med Res Rev*, 2004, 24(1): 13-39.
- Del Rosso M, Margheri F, Serrati S, et al. The urokinase receptor system, a key regulator at the intersection between inflammation, immunity, and coagulation[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(19): 1924-1943.
- Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball[J]. *Dis Markers*, 2009, 27(3): 157-172.
- 常敏婵, 曾勉. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体的研究进展[J]. *新医学*, 2013, 44(7): 442-445.
CHANG Minchan, ZENG Mian. Research progress of soluble urokinase type plasminogen activator receptor[J]. *Journal of New Medicine*, 2013, 44(7): 442-445.
- 冯梅燕, 廖前进, 苏琦. uPAR与肿瘤的研究新进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 31(1): 49-53.
FENG Meiyuan, LIAO Qianjin, SU Qi. Advance in research on uPAR and tumor[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2011, 31(1): 49-53.
- Wei C, Möller CC, Altintas MM, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor[J]. *Nat Med*, 2007, 14(1): 55-63.
- Nagai N, Okada K, Kawao N, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) augments brain damage in a murine model of ischemic stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 432(1): 46-49.
- Pirazzoli V, Ferraris G MS, Sidenius N. Direct evidence of the importance of vitronectin and its interaction with the urokinase receptor in tumor growth[J]. *Blood*, 2013, 121(12): 2316-2323.
- Royer-Zemmour B, Ponsolle-Lenfant M, Gara H, et al. Epileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(23): 3617-3630.
- Gyotko MR, Aizenberg D, Mayo-Bond L. Urokinase-deficient and urokinase receptor-deficient mice have impaired neutrophil antimicrobial activation in vitro[J]. *J Leuk Biol*, 2004, 76(3): 648-656.
- Roelofs J, Rouschop KMA, Teske GJD, et al. The urokinase plasminogen activator receptor is crucially involved in host defense during acute pyelonephritis[J]. *Kidney Intern*, 2006, 70(11): 1942-1947.
- Wiersinga WJ, Kager LM, Hovius JWR, et al. Urokinase receptor is necessary for bacterial defense against pneumonia-derived septic melioidosis by facilitating phagocytosis[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 3079-3086.
- Gyotko MR, Sud S, Sonstein J, et al. Antigen-driven lymphocyte recruitment to the lung is diminished in the absence of urokinase-type plasminogen activator (uPA) receptor, but is independent of uPA[J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5539-5542.
- Roll P, Vernes S C, Bruneau N, et al. Molecular networks implicated in speech-related disorders: FOXP2 regulates the SRPX2/uPAR complex[J]. *Human Mol Genet*, 2010, 19(24): 4848-4860.
- Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology[J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(8): 450-455.
- Killeen SD, Wang JH, Andrews EJ, et al. Bacterial endotoxin enhances colorectal cancer cell adhesion and invasion through TLR-4 and NF- κ B-dependent activation of the urokinase plasminogen activator system[J]. *Bri J Cancer*, 2009, 100(10): 1589-1602.
- Rius J, Guma M, Schachtrup C, et al. NF- κ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 α [J]. *Nature*, 2008, 453(7196): 807-811.
- Moreau M, Mourah S, Dosquet C. β -Catenin and NF- κ B cooperate to regulate the uPA/uPAR system in cancer cells[J]. *Intern J Cancer*, 2011, 128(6): 1280-1292.
- Coleman JL, Benach JL. The urokinase receptor can be induced by *Borrelia burgdorferi* through receptors of the innate immune system[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(10): 5556-5564.
- Liu G, Yang Y, Yang S, et al. The receptor for urokinase regulates TLR2 mediated inflammatory responses in neutrophils[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25843.
- Killeen SD, Wang JH, Andrews EJ, et al. Bacterial endotoxin enhances colorectal cancer cell adhesion and invasion through TLR-4 and NF- κ B-dependent activation of the urokinase plasminogen activator system[J]. *Bri J Cancer*, 2009, 100(10): 1589-1602.
- Hovius JWR, Bijlsma MF, van der Windt GJW, et al. The urokinase receptor (uPAR) facilitates clearance of *Borrelia burgdorferi*[J]. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(5): e1000447.
- Rijneveld AW, Levi M, Florquin S, et al. Urokinase receptor is necessary for adequate host defense against pneumococcal pneumonia[J]. *J Immunol*, 2002, 168(7): 3507-3511.
- May AE, Kanse SM, Lund LR, et al. Urokinase receptor (CD87) regulates leukocyte recruitment via beta 2 integrins in vivo[J]. *J Exp Med*, 1998, 188(6): 1029-1037.
- Pliyev BK, Arefieva TI, Menshikov MY. Urokinase receptor (uPAR) regulates complement receptor 3 (CR3)-mediated neutrophil phagocytosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(2): 277-282.
- Khan MM, Bradford HN, Isordia-Salas I, et al. High-molecular-

- weight kininogen fragments stimulate the secretion of cytokines and chemokines through uPAR, Mac-1, and gC1qR in monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(10): 2260-2266.
28. Busso N, Péclat V, So A, et al. Plasminogen activation in synovial tissues: differences between normal, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis joints[J]. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56(9): 550-557.
29. Xiao W, Hsu YP, Ishizaka A, et al. Sputum cathelicidin, urokinase plasminogen activation system components, and cytokines discriminate cystic fibrosis, COPD, and asthma inflammation[J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2316-2326.
30. Chen W, Jin WQ, Chen LF, et al. Urokinase receptor surface expression regulates monocyte migration and is associated with accelerated atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 161(2): 103-110.
31. East E, Baker D, Pryce G, et al. A role for the plasminogen activator system in inflammation and neurodegeneration in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis[J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2): 545-554.
32. Balabanov R, Lisak D, Beaumont T, et al. Expression of urokinase plasminogen activator receptor on monocytes from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate (copolymer 1)[J]. *Clin Diag Lab Immunol*, 2001, 8(6): 1196-1203.
33. Mõlkänen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, et al. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(11): 1417-1424.
34. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(9): 1418-1428.
35. Pliyev BK, Menshikov MY. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis[J]. *Inflammation*, 2010, 33(1): 1-9.
36. Toldi G, Bekő G, Kádár G, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the assessment of inflammatory activity of rheumatoid arthritis patients in remission[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 1(2): 327-332.
37. Lönnkvist MH, Theodorsson E, Holst M, et al. Blood chemistry markers for evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease during infliximab therapy[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(4): 420-427.
38. Heraclides A, Jensen TM, Rasmussen SS, et al. The pro-inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is associated with incident type 2 diabetes among overweight but not obese individuals with impaired glucose regulation: effect modification by smoking and body weight status[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(7): 1542-1546.
39. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population[J]. *J Intern Med*, 2010, 268(3): 296-308.
40. Lyngbæk S, Marott JL, Sehested T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2904-2911.
41. Zhang J, Sud S, Mizutani K, et al. Activation of urokinase plasminogen activator and its receptor axis is essential for macrophage infiltration in a prostate cancer mouse model[J]. *Neoplasia*, 2011, 13(1): 23-30.
42. LeBeau AM, Duriseti S, Murphy ST, et al. Targeting uPAR with antagonistic recombinant human antibodies in aggressive breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(7): 2070-2081.

本文引用: 刘揆亮, 吴静. 尿激酶型纤溶酶原激活物受体及可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体与炎症相关的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(4): 425-430. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.04.021

Cite this article as: LIU Kuiliang, WU Jing. Recent advances of urokinase plasminogen activator receptor and soluble urokinase plasminogen activator receptor in inflammation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(4): 425-430. doi: 10.3978/