

uPA、PAI-1 蛋白在大肠癌中的表达及其与预后的关系

许建新^{1,2)}, 王芳¹⁾, 田晓露^{1,3)}

(1) 昆明医科大学基础医学院病理学教研室, 云南昆明 650500; 2) 曲靖医学高等专科学校病理学教研室, 云南曲靖 655000; 3) 红河卫生职业学院, 云南蒙自 661100)

[摘要] **目的** 探讨尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA)、纤溶酶原激活物抑制物 (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1) 蛋白在大肠癌中的表达及其与大肠癌侵袭、转移的关系。 **方法** 采用免疫组化 SP 法对 uPA、PAI-1 蛋白在 29 例正常大肠黏膜、28 例大肠腺瘤、51 例无淋巴结转移大肠癌、50 例有淋巴结转移大肠癌样本中的表达情况进行检测。 **结果** (1) uPA 及 PAI-1 蛋白在大肠癌发生发展过程中表达均逐渐升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且均与大肠癌是否有淋巴结转移有负相关关系 ($P < 0.05$, $rs' = -0.7408$ 及 $P < 0.05$, $rs' = -0.7807$); 与分化程度之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而与浸润深度之间差异无统计学意义; (2) 在大肠癌中, uPA 及 PAI-1 蛋白的表达呈正相关关系 ($P < 0.05$, $rs' = 0.2043$); (3) 应用 Cox 比例风险模型回归分析, 显示 uPA 的表达程度是影响结直肠癌患者术后生存的因素之一, PAI-1 蛋白表达程度和患者年龄是影响结直肠癌患者术后生存的因素。 **结论** uPA 及 PAI-1 蛋白在大肠癌发生发展中起一定的作用, 是影响大肠癌预后的一个因素。

[关键词] uPA 蛋白; PAI-1 蛋白; 大肠癌; 预后; 回归; 免疫组化

[中图分类号] R735.34; R394.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 05 - 0005 - 07

Expressions of uPA and PAI-1 in Colorectal Carcinoma and Their Correlations with Prognosis

XU Jian - xin^{1,2)}, WANG Fang¹⁾, TIAN Xiao - lu^{1,3)}

(1) Dept. of Pathology, School of Basic Medical Science, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Dept. of Pathology, Qujing Medical College, Qujing Yunnan 655000; 3) Honghe Health College, Mengzi Yunnan 661100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions of uPA and PAI-1 in colorectal carcinoma and discuss their correlations with tumor invasion and metastasis. **Methods** The expressions of uPA and PAI-1 in 29 cases of normal colorectal mucosa, 28 cases of colorectal adenoma, 51 cases of colorectal adenocarcinoma with no regional lymph node metastasis, and 50 cases of colorectal adenocarcinoma with regional lymph node metastasis were measured by immunohistochemical SP method. **Results** (1) The expressions of uPA and PAI-1 proteins were gradually increased during the development process of colorectal carcinoma, with significantly differences ($P < 0.05$). There were negative correlations between the expressions of uPA and PAI-1 proteins and regional lymph node metastasis ($P < 0.05$, $rs' = -0.7408$ and $P < 0.05$, $rs' = -0.7807$). There was significantly difference in differentiation of colorectal adenocarcinoma ($P < 0.05$), while no significantly difference in the depth of invasion of the colorectal adenocarcinoma. (2) There was positive correlation relationship between the expressions of uPA and PAI-1 proteins in the colorectal adenocarcinoma ($P < 0.05$, $rs' = 0.2043$). (3) According to the regression analysis results using the Cox proportional hazards model, the expression levels of the uPA protein, PAI-1 protein and the age of patients were the influencing factors for the postoperative survival of patients with colorectal cancer.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81260361); 云南省自然科学基金资助项目 (2010CD079)

[作者简介] 许建新 (1961~), 男, 云南昆明市人, 医学学士, 副教授, 主要从事肿瘤侵袭转移的研究工作。

[通讯作者] 王芳. E-mail:wangfang_01@126.com; 田晓露, E-mail:lanfeng_6717@sina.com

Conclusion Both uPA and PAI-1 proteins play a role during the development of colorectal carcinoma, and are influence factors in the prognosis of colorectal cancer.

[Key words] uPA protein; PAI-1 protein; Colorectal carcinoma; Prognosis; Regression; Immunohisto-chemical method

大肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一。大多发生于 40 岁左右, 男性患者约为女性的 2 倍。随着社会的不断发展以及人们饮食结构的改变: 高脂肪、高蛋白饮食消耗增加, 而纤维饮食摄取较低, 大肠癌发病率有逐年上升趋势。全球每年约有 102 万新发病例, 导致约 53 万患者死亡^[1]。2000 年我国约有 14.6 万结直肠癌新发病例及 7.87 万患者死亡, 占癌症死因的第 5 位^[2], 在消化道肿瘤中大肠癌的发病率仅次于胃癌。目前我国大肠癌的发病率由 1982 年的 7/10 万, 上升到 2010 年的 30.7/10 万。大肠癌已经成为中国 3 大癌症之一, 内地大肠癌发病率以 4.71% 逐年递增, 远超 2% 的国际水平。上海、北京、广州、武汉等各大城市相继报告大肠癌的发病率呈上升趋势, 且发病年轻化、低位直肠癌较多。调查显示, 男性大肠癌死亡率居全部恶性肿瘤第 5 位。云南省昆明地区大肠癌的发病率总体呈上升趋势, 严重威胁人们的生命健康^[3]。

uPA 可使纤溶酶原转变为纤溶酶, 而 uPA 激活的纤维蛋白酶能降解大多数的细胞外基质, 主要包括纤维蛋白、层粘连蛋白、细胞外基质和粘附蛋白^[2,4,5]。研究表明, 恶性肿瘤组织中 uPA 升高, 直接参与肿瘤的转化、发生、侵袭及转移, 测定 uPA 在肿瘤组织和体液中的含量有助于诊断、病情观察和预后判断^[6-10]。

PAI-1 为分子量 50 Kda、379 个氨基酸残基组成的多功能糖蛋白, 是 uPA 的主要快速抑制物。它属于丝氨酸蛋白酶抑制物家族, 通过灭活单链多肽转变成双链形式, 抑制纤溶酶原的激活^[3,11]。这些抑制物中起决定性作用的部分是暴露在表面的接近 20 个氨基酸长度的活性中心螺旋。这个螺旋的反应中心肽键与蛋白水解酶的活性位点相互作用, 形成了 1:1 的稳定结合。PAI-1 与 uPAR-uPA 以共价键的形式结合成 uPAR-uPA-PAI-1 复合物, 抑制纤维蛋白酶的水解活性。

一般认为, PAI-1 与肿瘤侵袭性和预后有关, 但国内外学者对 PAI-1 在肿瘤侵袭转移中作用的报道并不一致, 对肿瘤的预后的影响亦有争议^[1-3,5,12-14]。

本课题采用免疫组化方法, 观察正常大肠黏膜、大肠腺瘤、无淋巴结转移大肠癌、有淋巴结转

移大肠癌中 uPA、PAI-1 蛋白的表达, 探讨其与大肠癌转移的关系以及在预后判断中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

选自昆明医科大学第二、第三附属医院及病理学教研室大肠手术切除的临床资料完整的存档蜡块及尸检蜡块, 共 158 例, 其中, 正常大肠黏膜 29 例、大肠腺瘤 28 例、无淋巴结转移大肠癌 51 例、有淋巴结转移大肠癌 50 例。所有标本均经 10% 中性福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 4 μm 连续切片, 常规 HE 染色, 2 位病理学专家观察病理切片, 所有肿瘤标本均经组织学证实; 尸检结肠黏膜组织来源者均无结直肠的病变; 大肠癌标本剔除了粘液腺癌和印戒细胞癌。肿瘤的诊断标准按 2000 年 WHO 肠道肿瘤组织学分型进行。101 例大肠癌患者, 随访 77 例, 失访 24 例。其中, 男性 44 例, 女性 33 例; 年龄 27 ~ 82 岁。所有患者术前均未行放疗和化疗, 术后均进行了常规化疗。抗体均购自福州迈新公司。

1.2 方法

免疫组化 SP 法, 具体按试剂盒说明进行, 每次染色均以 PBS 代替一抗作为阴性对照、以已知阳性的肝癌组织作为阳性对照。

1.3 结果判定

阳性着色主要定位于胞质, 呈淡黄色 ~ 棕黄色细颗粒, 并采用半定量积分法^[15]判定结果。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 统计软件包。免疫组化半定量结果采用秩和检验及 Spearman 等级相关检验。生存分析采用 Survival 中的 Kaplan-Meier 和 Cox Regression 中的 Backward Stepwise (Wald)。

2 结果

2.1 uPA 在大肠癌组织中的表达及其与转移的关系

uPA 在正常大肠黏膜、大肠腺瘤、大肠癌中, 其蛋白表达逐渐升高 (图 1 ~ 4), 差异有统计学意

义 ($P < 0.05$), 见表 1. uPA 蛋白的表达与大肠癌是否有淋巴结转移有负相关关系 ($0.01 < P < 0.05$, $rs' = -0.7408$). uPA 蛋白表达与分化程度之间差异有统计学意义, 而与浸润深度之间差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2.

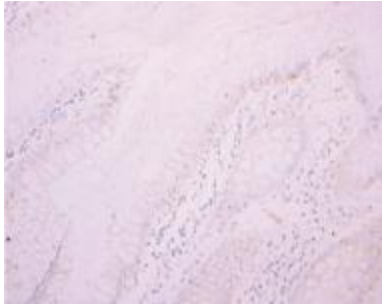


图 1 正常大肠黏膜 PA 蛋白弱阳性表达 (SP 法 $\times 200$)
Fig. 1 Weakly positive expression of PA protein in normal colorectal mucosa (SP $\times 200$)

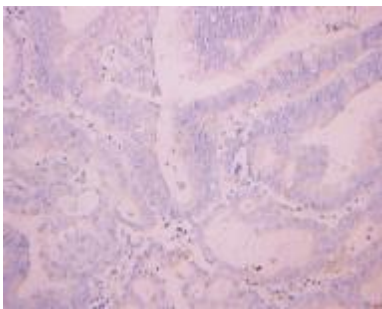


图 2 大肠腺瘤 PA 蛋白弱阳性表达 (P 法 $\times 200$)
Fig. 2 Weakly positive expression of PA protein in colorectal adenoma (P 法 $\times 200$)

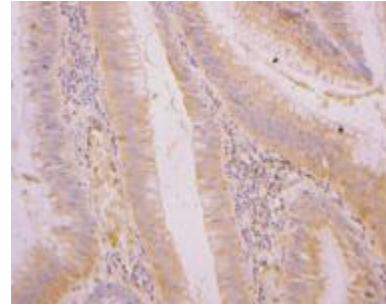


图 3 无淋巴结转移大肠癌 PA 蛋白阳性表达 (SP 法 $\times 200$)
Fig. 3 Positive expression of PA protein in colorectal adenocarcinoma with no regional lymph node metastasis (SP 法 $\times 200$)

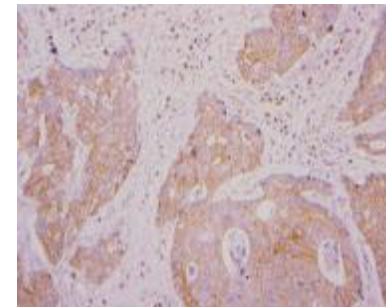


图 4 有淋巴结转移大肠癌 PA 蛋白阳性表达 (SP 法 $\times 200$)
Fig. 4 Positive expression of PA protein in colorectal adenocarcinoma with regional lymph node metastasis (SP 法 $\times 200$)

表 1 正常大肠黏膜、大肠腺瘤、无淋巴结转移大肠癌、有淋巴结转移大肠癌中 uPA 蛋白表达的阳性率 (n)

Tab. 1 The positive expression rate and P value of uPA protein in normal colorectal mucosa, colorectal adenoma, colorectal adenocarcinoma with no regional lymph node metastasis, and colorectal adenocarcinoma with regional lymph node metastasis (n)

组 别	n	PA 蛋白表达				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
正常大肠黏膜	29	23	1	5	0	20.69
大肠腺瘤	28	17	9	1	1	39.29*
无淋巴结转移的大肠癌	51	12	23	12	4	76.47 [△]
有淋巴结转移的大肠癌	50	18	23	7	2	64.00 [△]

与正常大肠黏膜比较, * $P < 0.05$; 与大肠腺瘤比较, $^{\Delta}P < 0.05$.

2.2 PAI-1 在大肠癌组织中的表达及其与淋巴结转移的关系

PAI-1 在正常大肠黏膜、大肠腺瘤、大肠癌(无淋巴结转移)、大肠癌(有淋巴结转移)的组织中均有不同程度的阳性表达,且有逐渐升高的趋势(图 5~8),见表 3. PAI-1 蛋白的表达与大肠癌是否有淋巴结转移有负相关关系 ($0.01 < P < 0.05$, $rs'=-0.7807$). PAI-1 蛋白表达与分化程度之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而与浸润深度之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4.

2.3 大肠癌组织中 uPA、PAI-1 蛋白表达的相关性分析

在大肠癌组织中 uPA 与 PAI-1 的表达有相关

性,且为正相关关系,见表 5.

2.4 大肠癌组织中 uPA 和 PAI-1 蛋白表达、有无淋巴结转移、患者年龄、性别与患者预后的关系

在生存分析中,随着 uPA 和 PAI-1 蛋白表达的逐渐增强,大肠癌患者生存时间逐渐缩短(图 9、10). 应用 Cox 比例风险模型回归分析,显示 uPA 的表达程度是影响大肠癌患者术后生存的因素之一 ($P < 0.05$), PAI-1 蛋白表达程度和患者年龄是影响结直肠癌患者术后生存的因素 ($P < 0.05$),而患者有无淋巴结转移、性别不能作为判断预后的因素.

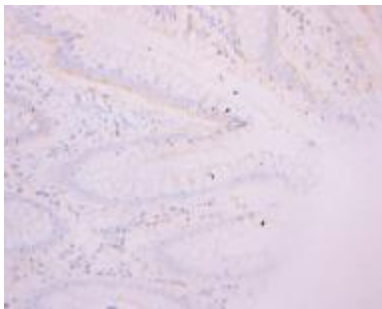


图 5 正常大肠黏膜 PAI 蛋白弱阳性表达 (SP 法 $\times 200$)
Fig. 5 Weakly positive expression of PAI protein in normal colorectal mucosa (SP 法 $\times 200$)

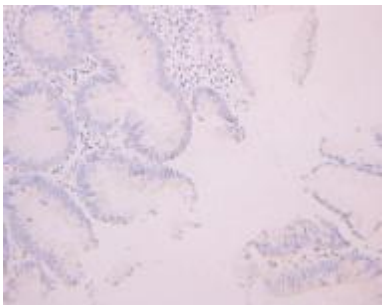


图 6 大肠腺瘤 PAI 蛋白呈弱阳性表达 (SP 法 $\times 200$)
Fig. 6 Weakly positive expression of PAI protein in colorectal adenoma (SP 法 $\times 200$)

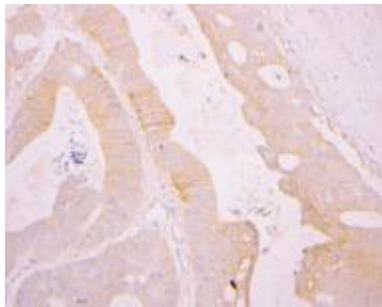


图 7 无淋巴结转移的大肠癌 PAI 蛋白阳性表达 (SP 法 $\times 200$)
Fig. 7 Positive expression of PAI protein in colorectal adenocarcinoma with no regional lymph node metastasis (SP 法 $\times 200$)

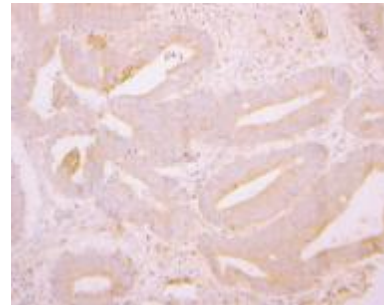


图 8 有淋巴结转移的大肠癌 PAI 蛋白阳性表达 (SP 法 $\times 200$)
Fig. 8 Positive expression of PAI protein in colorectal adenocarcinoma with regional lymph node metastasis (SP 法 $\times 200$)

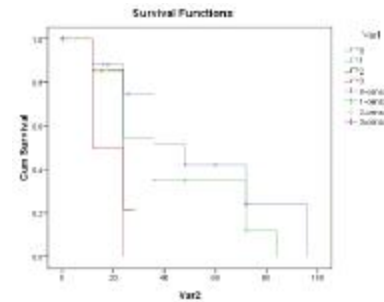


图 9 PA 蛋白不同表达程度的大肠癌患者的生存曲线
Fig. 9 Survival curves of colorectal cancer patients with different expression levels of PA protein

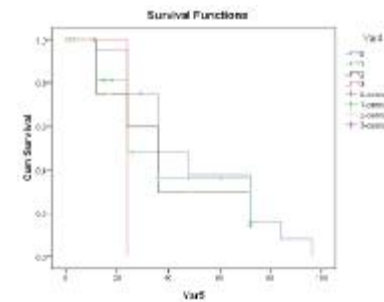


图 10 PAI-1 蛋白不同表达程度的大肠癌患者的生存曲线
Fig. 10 Survival curves of colorectal cancer patients with different expression levels of PAI-1 protein

表 2 PA 蛋白表达与大肠癌分化程度及浸润深度的关系 (n)

Tab. 2 The relationship between the expression of PA protein and the degree of differentiation and the invasion depth of colorectal adenocarcinoma (n)

组 别	n	PA 蛋白表达				P
		-	+	++	+++	
分化程度						< 0.05
高分化	32	5	8	13	6	
中分化	44	10	27	7	0	
低分化	25	12	13	0	0	
浸润深度						> 0.05
黏膜下层及肌层	60	16	29	11	4	
浆膜层	41	13	18	8	2	

表 3 正常大肠黏膜、大肠腺瘤、无淋巴结转移大肠癌、有淋巴结转移大肠癌中 PAI 蛋白表达的阳性率及 P 值 (n)

Tab. 3 The positive expression rate and P value of PAI protein in normal colorectal mucosa, colorectal adenoma, colorectal adenocarcinoma with no regional lymph node metastasis, and colorectal adenocarcinoma with regional lymph node metastasis (n)

组 别	n	PAI 蛋白表达				阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
正常大肠黏膜	29	26	1	2	0	10.34
大肠腺瘤	28	17	8	3	0	39.29* [△]
无淋巴结转移的大肠癌	51	16	29	6	0	68.63* [△]
有淋巴结转移的大肠癌	50	17	25	7	1	66.00* [△]

与正常大肠黏膜比较, *P<0.05; 与大肠腺瘤比较, [△]P<0.05.

表 4 PAI 蛋白表达与大肠癌分化程度及浸润深度的关系 (n)

Tab. 4 The relationship between the expression of PAI protein and the degree of differentiation and the invasion depth of colorectal adenocarcinoma (n)

组 别	n	PAI 蛋白表达				P
		-	+	++	+++	
分化程度						< 0.05
高分化	32	7	17	7	1	
中分化	44	17	24	3	0	
低分化	25	14	8	3	0	
浸润深度						> 0.05
黏膜下层及肌层	60	15	37	9	0	
浆膜层	41	16	19	5	1	

表 5 大肠癌组织中 PA 及 PAI 蛋白表达的相关性分析 (n)

Tab. 5 Correlation analysis between the expression of PA and PAI protein in colorectal adenocarcinoma (n)

		PAI 蛋白表达				P	r
		-	+	++	+++		
PA 蛋白表达	-	11	16	3	0	> 0.05	0.2043
	+	18	23	5	0		
	++	4	13	1	1		
	+++	0	2	4	0		

检验水准 $\alpha=0.05$.

3 讨论

纤溶系统包括 PA、PAI、纤溶酶原 / 纤溶酶。纤溶系统参与血栓形成和降解, 调节着纤维蛋白溶解及细胞外基质代谢的正常进行, 在生理性再造、损伤修复、血管生成、组织重建等方面起着重要作用。纤溶系统的主要成分在肿瘤细胞中大量的表达为肿瘤的预防、诊断、治疗及判断预后提供了依据^[16]。

uPA 一般以前体 pro-uPA 形式存在。它的活化需要与细胞表面的尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (urokinase type plasminogen activator receptor, uPAR) 结合成为 uPA-uPAR 复合物。

有研究显示: 宫颈癌^[4,17]、乳腺癌^[2,9,18]、胃癌^[11]、胰腺癌^[7]、前列腺癌^[19]等患者的 uPA 水平升高, 肿瘤则易复发、转移快、生存时间短、预后差。检测 uPA 对患者早期诊断及预后判断有一定的作用。

本实验结果显示, uPA 蛋白在大肠癌发生发展过程中, 其蛋白表达逐渐升高, 差异有统计学意义, 与大肠癌分化程度之间差异有统计学意义, 且与大肠癌是否有淋巴结转移呈负相关关系; 在生存分析中, 随着 uPA 和 PAI-1 蛋白表达的逐渐增强, 大肠癌患者生存时间逐渐缩短 (图 9、图 10)。应用 Cox 比例风险模型回归分析, 显示 uPA 的表达程度是影响大肠癌患者术后生存的因素之一 ($P < 0.05$), PAI-1 蛋白表达程度和患者年龄是影响结直肠癌患者术后生存的因素 ($P < 0.05$), 而患者有无淋巴结转移、性别不能作为判断预后的因素。

对 PAI-1 mRNA 的原位杂交结合免疫组化分析, 发现结肠癌和乳腺癌的成肌纤维细胞中存在 PAI-1 的表达。肿瘤间质细胞的 80% 为成肌纤维细胞, 而缺乏相应的正常组织。成肌纤维细胞表达各种基质蛋白、蛋白酶类和它们的抑制剂, 包括 uPA 和 PAI-1, 提示这些蛋白在肿瘤基质重建中起作用^[20,21]。Buchholz 等^[22]研究发现, PAI-1、蛋白酶连接素 1 在移植入裸鼠体内的胰腺癌的动物模型中刺激肿瘤基质的生长和局部浸润, 促进了肿瘤的增生。在乳腺癌和结肠癌的内皮细胞中也存在 PAI-1 蛋白和 mRNA 的表达, 说明 PAI-1 与肿瘤血管新生也密切相关^[20,21]。

在本实验中, 笔者对所收集的正常大肠黏膜、大肠腺瘤、大肠癌标本应用 PAI-1 单克隆抗体进行分析研究, 结果显示 PAI-1 蛋白在大肠癌发生

发展过程中表达逐渐升高, 差异有统计学意义, 与大肠癌分化程度之间差异有统计学意义, 且与大肠癌是否有淋巴结转移呈负相关关系; 在生存分析中, 随着 PAI-1 蛋白表达的逐渐增强, 大肠癌患者生存时间逐渐缩短; 应用 Cox 比例风险模型回归分析, 显示 PAI-1 蛋白表达程度和患者年龄是影响结直肠癌患者术后生存的因素, 因此, 笔者认为 PAI-1 在大肠癌的发生发展中也起一定的作用, 并可作为判断预后的指标。且本研究表明, uPA 和 PAI-1 蛋白在大肠癌中的表达呈正相关关系, 提示联合应用 uPA、PAI-1 蛋白标记, 可为大肠癌的早期诊断和预后判断提供一定的病理学依据。

[参考文献]

- [1] TAKASHI, YOSHITAKE H, TAICHI K, et al. Clinics of hepatocellular carcinoma: Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator activity in hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15(4):139 - 145.
- [2] TOMOKO U, YUTAKA E, KOUJI O, et al. Cellular localization of urokinase-type plasminogen activator, its inhibitors, and their mRNAs in breast cancer tissues [J]. *Journal of Pathology*, 1997, 183(4):388 - 397.
- [3] 陈明清, 张洪斌, 杨军, 等. 1992 ~ 2007 年昆明地区大肠癌临床发病特点及发病趋势分析 [J]. *昆明医学院学报*, 2009, 30(2):68 - 71.
- [4] YI-TORNG T, PO-HUI W, HSIU-TING T, et al. Genetic Polymorphism of Urokinase-Type Plasminogen activator is Interacting with plasminogen activator inhibitor-1 to raise risk of cervical neoplasia [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2012, 106(2):204 - 208.
- [5] MICHAEL J D, TERESA M M, ENDA W M, et al. Urokinase plasminogen activator: A prognostic marker in multiple types of cancer [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 1999, 71(2):130 - 135.
- [6] REN F, SHI H R, ZHANG G, et al. Expression of deleted in liver cancer 1 and plasminogen activator inhibitor 1 protein in ovarian carcinoma and their clinical significance [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1): 60 - 67.
- [7] LUPU-MEIRI M, GERAS-RAAKA E, LUPU R, et al. Knock-down of plasminogen-activator inhibitor-1 enhances expression of E-cadherin and promotes epithelial differentiation of human pancreatic adenocarcinoma cells [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(11):3 621 - 3 628.
- [8] LEE J H, KIM Y, CHOI J W, et al. Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G polymorphism in breast cancer: a meta-analysis [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(1):39 - 45.

- [9] ANDRES S A, EDWARDS A B, WITTLIFF J L. Expression of urokinase-type plasminogen activator(uPA), its receptor (uPAR), and inhibitor(PAI-1) in human breast carcinomas and their clinical relevance[J]. *J Clin Lab Anal*, 2012, 26(2):93 - 103.
- [10] VILLADSEN S B, BRAMSEN J B, OSTENFELD M S, et al. The miR-143/-145 cluster regulates plasminogen activator inhibitor-1 in bladder cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(2):366 - 374.
- [11] 秦蓉, 盛霞, 吴继锋, 等. 胃癌组织中uPA系统及VEGF表达与侵袭转移的关系 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(6):706 - 710.
- [12] MARKUS B, TIBOR S, MARKUS W, et al. Prognostic impact of plasminogen activator inhibitor type 1 expression in bladder cancer[J]. *Cancer*, 2010, 116(19):4 502 - 4 512.
- [13] PLESNER T, BEHRENDT N, PLOUG M. Structure, Function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR [J]. *Stem cells*, 1997, 15(6):398 - 408.
- [14] HERCEG H G, HERCEG D, KRALIK M, et al. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor type-1 as prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma patients[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(4):533 - 540.
- [15] 曹立宇, 张洪福, 龚西瑜. 肠肿瘤中P53和Bcl-2蛋白的表达[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2000, 16(3): 214 - 216.
- [16] 杨辰敏, 侍庆, 王学锋. 纤溶分子标志物在恶性肿瘤中的变化研究 [J]. *国外医学: 妇产科学分册*, 2003, 30(3): 173 - 175.
- [17] LARA P C, Lloret M, VALENCIANO A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)expression in relation to hypoxia and oncoproteins in clinical cervical tumors [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(12):1 139 - 1 145.
- [18] ALICE H, LUTZ R, NILS B, et al. Comparative evaluation of urokinase-type plasminogen activator receptor expression in primary breast carcinomas and on metastatic tumor cells [J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(6):903 - 909.
- [19] 于芹超, 董胜国, 闫靖中. u-PA与u-PAR在前列腺癌中的表达[J]. *青岛大学医学院学报*, 2001, 37(1): 33 - 34.
- [20] ILLEMANN M, HANSEN U, NIELSEN H J, et al. Leading edge myofibroblasts in human colon cancer express plasminogen activator inhibitor [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(2):256 - 265.
- [21] OFFERSEN B V, NIELSEN B S, HANSEN H G, et al. The myofibroblast is the predominant plasminogen activator inhibitor expressing cell type in human breast carcinomas [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(5): 1 887 - 1 899.
- [22] BUCHHOLZ M, BIEBL A, NEESSE A, et al. SERPINE2 (protease nexin I) promotes extracellular matrix production and local invasion of pancreatic tumors in vivo [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(16): 4 945-4 951.

(2014-03-25 收稿)