

PAI-1 在肿瘤进展中的功能与机制探讨

王宇, 刘超 综述, 周旋 审校

(天津医科大学肿瘤医院颌面耳鼻喉肿瘤科, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)在多种类型肿瘤中异常表达,可作为预测肿瘤进展、复发的重要靶标应用于临床诊疗。研究表明,PAI-1受多种细胞因子调控,不仅参与肿瘤细胞黏附,诱导肿瘤微血管生成,促进肿瘤侵袭、转移,还促进肿瘤细胞增殖,重塑免疫微环境,从而影响抗肿瘤治疗效果。研究证明,PAI-1是一种极具潜力的肿瘤诊断与治疗的分子标志物。PAI-1在肿瘤侵袭转移、血管生成、肿瘤细胞增殖与凋亡以及免疫逃逸中具有重要作用,靶向PAI-1可能用于肿瘤的治疗。

关键词 纤溶酶原激活物抑制剂-1;肿瘤增殖;肿瘤转移;免疫微环境

中图分类号 R73

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)01-0096-05

纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinasetype plasminogen activator, uPA)和组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)的主要抑制剂,在调节细胞外基质重塑中发挥重要作用。PAI-1是一种单链糖蛋白,分子量为45 kD,由379~381个残基组成,含有9个 α 螺旋结构和3个 β 片状结构,主要包括3个相互作用结构域:活性中心环(reactive centreloop, RCL),此结构域可以和纤溶酶原激活物结合;螺旋D(helix D, hD)、螺旋E(helix E, hE)、螺旋F(helix F, hF)结合位点的柔性关节区域,此结构域可以和玻连蛋白(vitronectin)结合;hD和hE中与低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)结合的结构域^[1]。根据RCL的状态,PAI-1以3种形式存在:活性形式,螺旋结构的RCL暴露在分子表面;潜在形式,完整的RCL内化在 β 片状结构内,无法与uPA/tPA相互作用;裂解形式,RCL的P1'Met残基暴露在外,而含有P1残基的RCLN端部分仍保留在 β 片状结构中。RCL结构域是与uPA/tPA结合的主要位点,包含与这些蛋白酶相互作用的P1-P1'肽键。P1-P1'肽键断裂后,PAI-1/PA分子形成不可逆复合物,导致PA失活,RCL结构域部分内化^[2]。PAI-1具有旁分泌和自分泌效应,可由肿瘤细胞或非肿瘤细胞产生,如内皮细胞、巨噬细胞和脂肪细胞等^[3-4]。研究证明,PAI-1在大多数肿瘤中表达异常升高,如乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、结肠癌和非小细

胞肺癌,并且与患者不良预后相关。一项多中心前瞻性临床试验评估了8377例无淋巴结累及的乳腺癌患者病理组织中uPA/PAI-1的表达水平,发现高uPA/PAI-1组患者从辅助化疗中获益更多,并且预后较好,提示PAI-1的表达影响化疗疗效和患者预后^[5]。因此,PAI-1参与肿瘤进展、影响治疗疗效,是一种有待进一步研究的关键分子。本文将从多个角度总结并阐明PAI-1在肿瘤中的研究进展。

1 PAI-1在不同肿瘤中的预后价值

1.1 乳腺癌 研究表明,PAI-1在乳腺癌肿瘤组织中的表达明显高于良性组织,并且肿瘤组织中PAI-1表达升高与无复发生存率降低密切相关,肿瘤组织或血浆中PAI-1表达水平与患者无病生存期和总生存期的相关性已被多项研究证实^[6-7]。此外,乳腺癌中PAI-1表达水平具有早期评估辅助化疗疗效的潜力,肿瘤组织中uPA/PAI-1表达水平可用于设计个性化治疗策略^[5]。PAI-1作为乳腺癌的一种标志物,与传统预后因素,如肿瘤大小、肿瘤分级、淋巴结状态和类固醇受体状态相比,是一种更为有效的独立预后因素^[8]。

1.2 胃癌 大量研究表明,胃癌中PAI-1表达与肿瘤侵袭性、预后不良相关。Kaneko等^[9]通过DNA微阵列、RT-PCR和组织微阵列技术,证实胃癌中PAI-1表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移和血管浸润有显著相关性。Nishioka等^[10]报道PAI-1抑制剂在体内可以抑制胃癌转移。虽然胃癌患者血浆中PAI-1表达水平较高,但在胃癌的诊断或预后预测中尚无法替代肿瘤组织病理学。因此,PAI-1可能成为影响胃癌预后的重要因素。

1.3 头颈部鳞状细胞癌(HNSCC) 通过对HNSCC微阵列进行分析发现,在1260个基因中PAI-1

基金项目 国家自然科学基金面上项目(82073010);国家自然科学基金青年项目(82002892);天津市教委科研计划项目(2019KJ188);天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A)

作者简介 王宇(1991-),男,主治医师,博士,研究方向:头颈肿瘤;通信作者:周旋, E-mail: xuanzhou@tmu.edu.cn。

mRNA 表达水平在正常组织和原发肿瘤组织中的差异最为显著,并且可作为 HNSCC 患者无进展生存期和总生存期的独立预后因素^[11]。同样,Miguel 等^[12]观察到 PAI-1 在肿瘤中的蛋白和 mRNA 表达水平均高于正常组织,PAI-1 的高表达与 HNSCC 患者较高转移率和较差临床预后相关。PAI-1 在 HNSCC 肿瘤侵袭和转移过程中可能发挥作用,具有重要的预后价值。

1.4 其他类型肿瘤 与健康对照组相比,恶性黑色素瘤患者血液中 PAI-1 活性明显升高,说明血浆中 PAI-1 活性可能与较差预后以及更高转移风险相关^[13]。在结直肠癌肝转移患者中,血浆 PAI-1 水平显著升高,并与浆膜浸润、Duke 分期和淋巴转移呈正相关^[14]。因此,肿瘤组织或血浆中的 PAI-1 高表达有望成为预防肿瘤局部侵袭以及远处转移的潜在分子标志物,具有一定的转化意义。

2 PAI-1 在肿瘤进展中的作用

2.1 肿瘤侵袭与转移 PAI-1 作为 uPA 的抑制剂,理论上抑制肿瘤侵袭和转移,而大部分研究表明,PAI-1 具有促进肿瘤侵袭和转移的潜在能力^[15]。PAI-1 通过促进细胞脱离某些细胞外基质(ECM)蛋白和防止细胞周围 ECM 过度降解来促进细胞迁移和侵袭^[16]。一方面,PAI-1 通过阻止肿瘤细胞黏附于玻连蛋白,从而刺激肿瘤细胞向纤维连接蛋白(fibronectin)等 ECM 底物迁移。另一方面,PAI-1 通过抑制尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)结合的 uPA,可以防止细胞黏附和迁移所必需的 ECM 蛋白过度降解。在乳腺癌中,PAI-1 可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路,促进细胞外基质重塑,其异常表达可能增加肿瘤局部侵袭与恶性浸润的风险^[17]。

作为一种重要的促凝血因子,PAI-1 可以诱导纤维蛋白在肿瘤周围沉积,形成暂时性 ECM,为细胞迁移提供支架,促进肿瘤转移^[18]。PAI-1 高表达与骨肉瘤远处转移密切相关,并且通过促进基质金属蛋白酶(MMP)-13 的表达和分泌,促进肿瘤侵袭和转移^[19]。PAI-1 不仅作为 EMC 成分,还是上皮间充质转化(EMT)标志物,是多种肿瘤细胞(如 A549、HepG2、RKO 等)中转化生长因子- β (TGF- β)诱导 EMT 关键下游的重要效应因子^[20]。在非小细胞肺癌中,PAI-1 通过信号转导与转录激活因子(STAT)3 信号通路,增强 EMT 介导的肿瘤转移^[21]。在乳腺导管腺癌中,内皮细胞通过 PAI-1 和 CCL5 信号增强 EMT 诱导的肿瘤细胞转移^[22]。

2.2 肿瘤微血管生成 PAI-1 可以通过促进内皮

细胞迁移、存活和增殖来促进血管生成。这种促血管生成活性源于其蛋白酶抑制和玻璃凝集素结合的功能。作为纤溶酶原激活的抑制剂,PAI-1 保护内皮细胞免受 FasL 依赖的细胞凋亡,并且通过与玻连蛋白结合,干扰内皮细胞与玻连蛋白的结合,促进内皮细胞从玻连蛋白分离,向富含纤维连接蛋白但血管化较少的肿瘤间质迁移;PAI-1 通过抗纤溶活性,增加纤维蛋白沉积,促进内皮组织形成以及血管生成蛋白的释放^[16]。在大多数肿瘤中,PAI-1 在血管生成中发挥重要作用。在膀胱癌动物模型中,PAI-1 小分子抑制剂 Tiplaxtinin 可有效抑制肿瘤血管生成^[23]。在恶性胸膜间皮瘤中,无论有无血管生成刺激,抑制 PAI-1 表达水平均可限制肿瘤的微血管化^[24]。在肝细胞肝癌中,低氧诱导因子(HIF)-2 α 依赖的 PAI-1 通过降低活性纤溶酶的浓度,进而刺激血管生成^[25]。

2.3 肿瘤细胞增殖与凋亡 研究表明,PAI-1 可以通过上调 Cyclin D3/CDK4/6,加速 G1 期到 S 期细胞周期的进展,促进肿瘤细胞增殖^[26]。PAI-1 还可通过其抗纤溶活性、细胞黏附活性和纤溶酶原激活物活性,抑制纤维蛋白溶解,维持凝血酶的活性,凝血酶与肿瘤细胞中蛋白酶激活受体相互作用,间接调节肿瘤细胞生长,促进肿瘤细胞增殖^[27]。

PAI-1 的抗凋亡活性已被广泛报道。PAI-1 通过抑制肿瘤细胞对玻连蛋白的黏附,促进细胞分离并迁移到其他 ECM 蛋白,发挥抗细胞凋亡作用^[16]。作为一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,PAI-1 可以抑制 Caspase-3 活性,从而抑制化疗诱导的细胞凋亡^[28]。PAI-1 通过与 LRP-1 相互作用,激活 c-Jun/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,促进 Bcl-2 抗凋亡蛋白的产生。PAI-1 还可以抑制肿瘤细胞表面纤溶酶对 FasL 的切割,保护肿瘤细胞免受 FasL 介导和化疗诱导的细胞死亡^[29]。

PAI-1 缺失可有效抑制膀胱癌和肾癌动物模型中肿瘤生长,而过表达 PAI-1 可增加宫颈癌动物模型中的肿瘤细胞增殖能力。且抑制 PAI-1 可以抑制膀胱癌肿瘤中血管生成,促进细胞凋亡,从而抑制肿瘤生长^[30]。在卵巢癌中,敲除 PAI-1 以及 PAI-1 小分子抑制剂 TM5275 治疗后,可显著诱导 G2/M 细胞周期阻滞,抑制肿瘤细胞增殖^[31]。

2.4 免疫抑制与免疫逃逸 PAI-1 可参与免疫抑制微环境形成,导致肿瘤快速进展^[32]。近年来研究表明,TGF- β 可通过 SMAD3 磷酸化增强非小细胞肺癌中 PAI-1 的分泌,激活核因子(NF)- κ B/白细胞介素(IL)-6/STAT3 通路,促进肿瘤相关巨噬细胞中

TGF- β 分泌,从而形成免疫抑制微环境。PAI-1 可以作为炎症相关因子,参与肿瘤炎症反应。PAI-1 可增加肺泡上皮细胞中 IL-8 和白三烯 B₄ 的产生,促进炎症细胞的迁移,诱导巨噬细胞的募集和 T 淋巴细胞的存活^[33]。PAI-1 还通过激活巨噬细胞中 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF- κ B 和 IL-6 的转录上调,影响单核/巨噬细胞向 M2 极化,同时 IL-6 激活单核细胞中转录激活因子,导致精氨酸酶、IL-10 和 CD163 的表达增加^[34]。

3 肿瘤中调控 PAI-1 表达的机制

3.1 生长因子 在肿瘤进展中,PAI-1 受多种生长因子调控,其中表皮生长因子(EGF)和 TGF- β 被广泛关注。在胶质母细胞瘤细胞中,EGF 通过连续激活蛋白激酶(c-SRC、PKC)和鞘氨醇激酶 1(SPHK1)来促进 PAI-1 的表达。在卵巢上皮细胞或乳腺癌细胞中,EGF 对 PAI-1 表达的调控是通过 NF- κ B 或转录激活因子 ETS 样蛋白-1(ELK-1)等转录因子的激活来介导的^[35]。此外,EGF 在皮肤鳞状细胞癌、肝细胞癌和星形细胞瘤细胞等其他癌症中,也有增强 PAI-1 的作用,但其机制有待进一步探讨。毛蕊异黄酮通过 WNT 和 PI3K/Akt 信号通路上调 BATF2 靶向 PAI-1,抑制 TGF- β 诱导的结直肠癌细胞 EMT 和细胞迁移^[36]。TGF- β 在 HepG2 肝癌细胞中诱导 SMAD 与 p53 相互作用,从而介导 PAI-1 转录。同样,在乳腺癌细胞中,TGF- β 诱导 PAI-1 的表达也需要 Smad2/3 与激活蛋白(AP)-1 组分之间的特异性相互作用。在卵巢癌细胞中,TGF- β 和地塞米松可通过激活 p38MAPK、ERK1/2、SMAD2/3 通路和糖皮质激素受体,协同增强 PAI-1 的表达^[37]。

3.2 细胞因子 除了生长因子外,细胞因子也参与肿瘤进展中 PAI-1 的调节。Kras 突变导致 PAI-1 表达升高,激活胰腺星状细胞,分泌 IL-8 促进胰腺癌进展^[31]。在胶质瘤细胞中,CXCL12/CXCR4 信号通路通过 MAPK 介导的信号通路增强 PAI-1 的表达,干扰素(IFN)- γ 也参与星形细胞瘤细胞中 PAI-1 的调控^[38]。此外,TNF- α 通过 NF- κ B 信号转导诱导 SW620 结肠癌细胞、HepG2 和 HuH-7 肝癌细胞中 PAI-1 的表达,IL-1 的存在也显著增加了上述细胞系中 PAI-1 的表达。虽然单独 IL-6 对 PAI-1 表达的影响不大,但 IL-1 和 IL-6 的加入可协同诱导 HepG2 和 HuH-7 肝癌细胞中的 PAI-1 表达^[39]。

3.3 转录调控 研究表明,PAI-1 在肿瘤中受多种 miRNA 调控,影响肿瘤的发生与进展。在胃癌组织中,miR-145 靶向 PAI-1 编码基因 SERPINE1,抑制肿瘤进展与微血管生成^[40]。miR-93/106b 可调节平

滑肌瘤中 PAI-1 的表达,miR-486 可降低黏液样脂肪肉瘤中 PAI-1 的表达。此外,miR-34a 可作为 PAI-1 的调节因子,抑制其转录后翻译^[41]。HIF-1 α 作为经典的转录激活因子,也参与 PAI-1 的表达调控。在非小细胞肺癌中,低氧刺激可通过稳定 HIF-1 α 而转录调控 PAI-1 蛋白表达水平^[42]。

4 针对 PAI-1 的肿瘤靶向治疗前景

在目前已知的 PAI-1 化学合成抑制剂中,Tiplaxtinin(PAI-039)已在多种肿瘤(纤维肉瘤、肺癌、宫颈癌、膀胱癌以及 HNSCC)中被证实可以干扰细胞 PAI-1 的表达或活性,在体外或体内诱导细胞凋亡、抑制血管生成、抑制增殖、细胞黏附以及肿瘤细胞自我更新能力,是一种有潜力的抗肿瘤药物^[13,28,32,43]。SK-216 和 SK-116 是另外两种重要的 PAI-1 抑制剂,SK-116 在肺癌和恶性胸膜间皮瘤小鼠模型中有效降低血清 PAI-1 水平,表现出显著的抗血管生成作用,从而抑制肿瘤转移和进展;同样,SK-216 可通过抑制 PAI-1 的表达而影响骨肉瘤 143B 细胞株的侵袭能力,SK-216 处理后 143B 细胞分泌的 MMP-13 呈剂量依赖性减少,腹腔注射 SK-216 可下调骨肉瘤原发灶中 PAI-1 的表达水平,抑制肿瘤肺转移^[19]。此外,TM5441 和 TM5275 不仅在体外能有效抑制细胞增殖,还能在体内促进细胞凋亡,并降低血管密度,从而抑制肿瘤生长^[44]。在纤维肉瘤中,XR5967 使 PAI-1 失活,抑制细胞迁移、侵袭和血管生成^[45]。此外,一种新型 PAI-1 抑制剂 IMD-4482 可以通过抑制细胞对玻连蛋白的黏附作用,从而抑制卵巢癌细胞的侵袭能力;同时,IMD-4482 还可以通过抑制 ERK 磷酸化来抑制细胞增殖,诱导细胞周期阻滞进而促进肿瘤细胞凋亡;进一步的体内研究发现,IMD-4482 还可以通过抑制 FAK 磷酸化和肿瘤微血管化来抑制肿瘤转移^[46]。

越来越多的研究证实,PAI-1 是一个极具潜力的抗肿瘤治疗靶点。虽然 PAI-1 抑制剂在体内外实验中取得了卓越的抗肿瘤疗效,然而,PAI-1 抑制剂的有效性受诸多因素的限制,如对稳定结合玻连蛋白的 PAI-1 缺乏活性、药物半衰期不足 2 h、药代动力学不足、治疗浓度在 μ mol/L 范围内等。PAI-1 小分子抑制剂作用机制和调节机制尚不完全清楚,目前尚无临床试验,还需要进一步临床前评估,包括安全性评估、用药剂量、药物对凝血系统的影响等。

5 总结与展望

PAI-1 对肿瘤侵袭、转移和血管生成的影响已在多种实体肿瘤中得到广泛研究与报道。此外,多种生长因子和细胞因子可调控 PAI-1 的表达水平,

激活关键致癌信号通路,促进肿瘤进展。以 PAI-1 为靶点的治疗在多种肿瘤的基础与转化研究中同样取得了实质性进展。越来越多的证据表明,PAI-1 可作为潜在预测性生物标志物和治疗靶点应用于肿瘤的临床诊疗中。然而,PAI-1 在肿瘤发生、发展中的具体机制仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] WANG B, GU B, ZHANG T, et al. Good or bad: paradox of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in digestive system tumors [J]. *Cancer Lett*, 2023, 559: 216117.
- [2] LI S, WEI X, HE J, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer research [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 83-94.
- [3] FUCHS A, SAMOVSKI D, SMITH G I, et al. Associations among adipose tissue immunology, inflammation, exosomes and insulin sensitivity in people with obesity and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(3): 968-981.
- [4] MCCANN J V, XIAO L, KIM D J, et al. Endothelial miR-30c suppresses tumor growth via inhibition of TGF- β -induced Serpine1 [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1654-1670.
- [5] LOOK M P, VAN PUTTEN W L, DUFFY M J, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(2): 116-128.
- [6] PALMIROTTA R, FERRONI P, SAVONAROLA A, et al. Prognostic value of pre-surgical plasma PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) levels in breast cancer [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(4): 403-408.
- [7] FERRONI P, ROSELLI M, PORTARENA I, et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in breast cancer-relationship with clinical outcome [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(3): 1153-1161.
- [8] LAMPELJ M, ARKO D, CAS-SIKOSEK N, et al. Urokinase plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in breast cancer-correlation with traditional prognostic factors [J]. *Radiol Oncol*, 2015, 49(4): 357-364.
- [9] KANEKO T, KONNO H, BABA M, et al. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(1): 43-49.
- [10] NISHIOKA N, MATSUOKA T, YASHIRO M, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 RNAi suppresses gastric cancer metastasis *in vivo* [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(2): 228-232.
- [11] CHIN D, BOYLE G M, WILLIAMS R M, et al. Novel markers for poor prognosis in head and neck cancer [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(5): 789-797.
- [12] PAVÓN M A, ARROYO-SOLERA I, TÉLLEZ-GABRIEL M, et al. Enhanced cell migration and apoptosis resistance may underlie the association between high SERPINE1 expression and poor outcome in head and neck carcinoma patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29016-29033.
- [13] TZENG H T, YANG J L, TSENG Y J, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 secretion by autophagy contributes to melanoma resistance to chemotherapy through tumor microenvironment modulation [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1253.
- [14] KIM W T, MUN J Y, BAEK S W, et al. Secretory SERPINE1 expression is increased by antiplatelet therapy, inducing MMP1 expression and increasing colon cancer metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9596.
- [15] KUBALA M H, DECLERCK Y A. The plasminogen activator inhibitor-1 paradox in cancer: a mechanistic understanding [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(3): 483-492.
- [16] BIASELLA F, STRUNZ T, KIEL C, et al. Vitronectin and its interaction with PAI-1 suggests a functional link to vascular changes in AMD pathobiology [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1766.
- [17] ZHANG W, YANG S, CHEN D, et al. SOX2-OT induced by PAI-1 promotes triple-negative breast cancer cells metastasis by sponging miR-942-5p and activating PI3K/Akt signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(1): 59.
- [18] WEI X, LI S, HE J, et al. Tumor-secreted PAI-1 promotes breast cancer metastasis via the induction of adipocyte-derived collagen remodeling [J]. *Cell Commun and Signal*, 2019, 17(1): 58.
- [19] TSUGE M, OSAKI M, SASAKI R, et al. SK-216, a novel inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1, suppresses lung metastasis of human osteosarcoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 736.
- [20] CHUNG C L, WANG S W, MARTIN R, et al. Pentachloropseudilin inhibits transforming growth factor- β (TGF- β) activity by accelerating cell-surface type II TGF- β receptor turnover in target cells [J]. *ChemBiochem*, 2018, 19(8): 851-864.
- [21] LIN X, LIN B W, CHEN X L, et al. PAI-1/PIAS3/Stat3/miR-34a forms a positive feedback loop to promote EMT-mediated metastasis through Stat3 signaling in non-small cell lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(4): 1464-1470.
- [22] ZHANG W, XU J, FANG H, et al. Endothelial cells promote triple-negative breast cancer cell metastasis via PAI-1 and CCL5 signaling [J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 276-288.
- [23] FURUYA H, HAYASHI K, SHIMIZU Y, et al. Plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) overexpression supports bladder cancer development in PAI-1 knockout mice in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced bladder cancer mouse model [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 57.
- [24] TAKAYAMA Y, HATTORI N, HAMADA H, et al. Inhibition of PAI-1 limits tumor angiogenesis regardless of angiogenic stimuli in malignant pleural mesothelioma [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3285-3294.
- [25] GEIS T, DÖRING C, POPP R, et al. HIF-2 α -dependent PAI-1 induction contributes to angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331(1): 46-57.
- [26] GIACOIA E G, MIYAKE M, LAWTON A, et al. PAI-1 leads to G1-phase cell-cycle progression through cyclin D3/cdk4/6 upregulation [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(3): 322-334.
- [27] YANG K, ZHANG S, ZHANG D, et al. Identification of SERPINE1, PLA1 and ACTA1 as biomarkers of head and neck squamous cell carcinoma based on integrated bioinformatics analysis [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(9): 1030-1041.
- [28] CHE Y, WANG J, LI Y, et al. Cisplatin-activated PAI-1 secretion in the cancer-associated fibroblasts with paracrine effects promoting esophageal squamous cell carcinoma progression and causing chemoresistance [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 759.
- [29] VALIENTE M, OBENAU A C, JIN X, et al. Serpins promote can-

- cer cell survival and vascular co-option in brain metastasis[J]. *Cell*, 2014, 156(5): 1002–1016.
- [30] YE Y, PENG L, VATTAI A, et al. Prostaglandin E2 receptor 3 (EP3) signaling promotes migration of cervical cancer via urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR)[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(9): 2189–2203.
- [31] WANG H C, LIN Y L, HSU C C, et al. Pancreatic stellate cells activated by mutant KRAS-mediated PAI-1 upregulation foster pancreatic cancer progression via IL-8[J]. *Theranostics*, 2019, 9(24): 7168–7183.
- [32] TSENG Y J, LEE C H, CHEN W Y, et al. Inhibition of PAI-1 blocks PD-L1 endocytosis and improves the response of melanoma cells to immune checkpoint blockade[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(11): 2690–2698.
- [33] BAUMEIER C, ESCHER F, ALESHCHEVA G, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 reduces cardiac fibrosis and promotes M2 macrophage polarization in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 1.
- [34] KUBALA M H, PUNJ V, PLACENCIO-HICKOK V R, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes the recruitment and polarization of macrophages in cancer[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(8): 2177–2191.
- [35] ALBERTI C, PINCIROLI P, VALERI B, et al. Ligand-dependent EGFR activation induces the co-expression of IL-6 and PAI-1 via the NFκB pathway in advanced-stage epithelial ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(37): 4139–4149.
- [36] WANG Q, LU W, YIN T, et al. Calycosin suppresses TGF-β-induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration by up-regulating BATF2 to target PAI-1 via the Wnt and PI3K/Akt signaling pathways in colorectal cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 240.
- [37] PAN X Y, WANG Y, SU J, et al. The mechanism and significance of synergistic induction of the expression of plasminogen activator inhibitor-1 by glucocorticoid and transforming growth factor beta in human ovarian cancer cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 407: 37–45.
- [38] OH J W, OLMAN M, BENVENISTE E N. CXCL12-mediated induction of plasminogen activator inhibitor-1 expression in human CXCR4 positive astrogloma cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(4): 573–537.
- [39] BRYAN L, PAUGH B S, KAPITONOV D, et al. Sphingosine-1-phosphate and interleukin-1 independently regulate plasminogen activator inhibitor-1 and urokinase-type plasminogen activator receptor expression in glioblastoma cells: implications for invasiveness[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(9): 1469–1477.
- [40] TENG F, ZHANG J X, CHEN Y, et al. LncRNA NKX2-1-AS1 promotes tumor progression and angiogenesis via upregulation of SERPINE1 expression and activation of the VEGFR-2 signaling pathway in gastric cancer[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(4): 1234–1255.
- [41] AKULA S M, RUVOLO P P, MCCUBREY J A. TP53/miR-34a-associated signaling targets SERPINE1 expression in human pancreatic cancer[J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2777–2797.
- [42] KIMURA D, IMAIZUMI T, TAMO W, et al. Hypoxia enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human lung cancer cells, EBC-1[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2002, 196(4): 259–267.
- [43] ONER M G, ROKAVEC M, KALLER M, et al. Combined inactivation of TP53 and MIR34A promotes colorectal cancer development and progression in mice via increasing levels of IL6R and PAI1[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1868–1882.
- [44] MASHIKO S, KITATANI K, TOYOSHIMA M, et al. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 is a potential therapeutic strategy in ovarian cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(2): 253–260.
- [45] BROOKS T D, WANG S W, BRÜNNER N, et al. XR5967, a novel modulator of plasminogen activator inhibitor-1 activity, suppresses tumor cell invasion and angiogenesis *in vitro*[J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15(1): 37–44.
- [46] NAKATSUKA E, SAWADA K, NAKAMURA K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 89887–89902.

(2023-07-03 收稿)

(上接第95页)

- [3] HEMALATHA A, RAVIKUMART, CHAMARTHY N P, et al. A pure epidural spinal cavernous hemangioma—with an innocuous face but a perilous behaviour! [J]. *J Clin Diagnostic Res*, 2013, 7(7): 14–34.
- [4] HEUER G J. The so-called hour-glass tumors of the spine[J]. *Arch Surg*, 1929, 18(4): 935–981.
- [5] TANG E K, CHU P T, GOAN Y G, et al. Dumbbell-mimicked mediastinal angiomatosis[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(6): e555–e556.
- [6] GRAZIANI N, BOUILLOT P, FIGARELLA-BRANGER D, et al. Cavernous angiomas and arteriovenous malformations of the spinal epidural space: report of 11 cases[J]. *Neurosurgery*, 1994, 35(5): 856–864.
- [7] ZHAO L, JIANG Y, WANG Y, et al. Spinal epidural cavernous hemangiomas: a clinical series of 9 cases and literature review [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 572313.
- [8] KHALATBARI M R, ABBASSIOUN K, AMIRJMSHIDI A. Solitary spinal epidural cavernous angioma: report of nine surgically treated cases and review of the literature[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22: 542–547.
- [9] HASAN A, GUIOT M C, TORRES C, et al. A case of a spinal epidural capillary hemangioma: case report[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(3): E850–E853.
- [10] COSSANDI C, FANTI A, GEROSA A, et al. Rare case of dumbbell-shaped spinal cavernous hemangioma and literature review[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: 181–184.
- [11] TALACCHI A, SPINNATO S, ALESSANDRINI F, et al. Radiologic and surgical aspects of pure spinal epidural cavernous angiomas: report on 5 cases and review of the literature[J]. *Surg Neurol Int*, 1999, 52(2): 198–203.
- [12] CHEN X, MA Q, WANG S, et al. Surgical treatment of thoracic dumbbell tumors[J]. *EJSO*, 2019, 45(5): 851–856.
- [13] LEE S Y, LEE J H, HUR G Y, et al. Successful removal of a slowly growing mediastinal cavernous haemangioma after vascular embolization[J]. *Respirology*, 2006, 11(4): 493–495.

(2023-04-25 收稿)