

급성폐손상에 응고 및 섬유소 용해과정의 역할

전남대학교 의과대학 마취통증의학교실

곽 상 현

The Role of the Coagulation and Fibrinolytic Pathway in Acute Lung Injury

Sang Hyun Kwak, M.D., Ph.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Acute lung injury (ALI) is a common, life-threatening cause of acute respiratory failure, which is ultimately caused by a variety of local and systemic insults. Alterations in the coagulation and fibrinolysis profiles are present in almost all the patients suffering with ALI. The classic histologic findings in ALI patients include alveolar fibrin formation and microthrombi in the pulmonary vasculature. Decreased circulating levels of protein C and increased concentrations of thrombomodulin are present in patients with septic and nonseptic ALI. The circulating and pulmonary concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) are increased in the setting of ALI, and the degree of elevation in the PAI-1 level directly correlates with mortality. The need for new specific therapies has led a number of investigators to examine the role of altered coagulation and fibrinolysis in the pathogenesis of ALI. This review summarizes the current understanding of coagulation and fibrinolysis in ALI with an emphasis on the pathways that could be potential therapeutic targets, including the tissue factor pathway, the protein C pathway and the modulation of fibrinolysis via plasminogen activator inhibitor-1.

Key Words: acute lung injury, plasminogen activator, protein C, tissue factor.

급성폐손상 및 급성호흡곤란증후군은 중환자 분야에서 매우 흔하고 높은 사망률을 보이는 질환으로 미국에서 연간 약 20만 명 정도의 발생 빈도를 보이는 전 세계적으로 중요한 질환군으로 분류되고 있다.¹⁾ 급성폐손상의 주된 원인은 패혈증이며, 특히 심한 패혈증 환자 중 77% 이상에서 인공호흡기 보조가 필요하고 이들 대부분이 급성폐손상을 동반하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 따라서 패혈증과 급성폐손상은 감염에 대한 전신 반응의 연속선상에 있으며, 실제로 패혈증에 의한 급성폐손상의 특징은 다발성 장기 부전을 동반한 폐 내의 심한 염증을 들 수가 있다.

급성폐손상의 치료는 인공호흡기 보조 등의 고식적인 증상적 치료와 주된 병인인 염증 반응을 조절시키는데 목표를 두는 원인적인 치료 방법들이 시도되고 있으나, 현재까지 저환기 방법을 포함하는 폐 보호 환기법을 제외한 대부분의 치료 방법들은 사망률 개선에 실패하였다.³⁾ 특히 염증

반응의 조절에 목표를 두는 치료방법들이 특별한 효과를 얻지 못했기 때문에 패혈증과 급성폐손상의 발생에 중요한 역할을 담당할 수 있는 여러 가지 다른 경로에 대한 관심이 증가하고 있다. 특히 패혈증과 급성폐손상의 병태생리에 응고와 섬유소 용해과정이 중요한 역할을 담당함이 밝혀지고 있다.

패혈증의 중요한 특징 중 하나는 미세 혈관의 전반적인 혈전에 의한 장기 허혈과 다 장기 손상이고, 급성폐손상의 경우 폐포내 섬유소의 침착으로 인한 폐포-혈관 가스 교환의 장애를 특징으로 하기 때문에 이들의 병인에 응고와 섬유소용해 과정이 중요한 역할을 담당함을 암시하고 있다.⁴⁾

패혈증에서 사망률을 감소시킨 첫 번째 치료는 응고과정의 조절에 목표를 두었으며, drotrecogin alfa (recombinant activated protein C)의 임상적인 성공으로 패혈증의 병태생리에서 응고과정이 매우 중요한 역할을 담당함이 증명되었다.²⁾

결국 응고 및 섬유소 용해과정은 염증과정에 관여하는 경로와 밀접한 연관관계가 있을 것으로 생각되는 것이 최근 개념이다.

본문에서는 급성폐손상 병인에 tissue factor 경로, protein

논문접수일 : 2009년 8월 8일, 승인일 : 2009년 8월 14일
책임저자 : 곽상현, 광주시 동구 계봉로 671번지
전남대학교병원 마취통증의학과
우편번호: 501-757
Tel: 062-220-6893, Fax: 062-232-6294
E-mail: shkwak@jnu.ac.kr

C 경로, 그리고 plasminogen activator inhibitor (PAI)-1을 통한 응고 및 섬유소 용해과정에 대한 최근의 개념과 이들의 조절에 목표를 두는 치료 방침의 성공 가능성에 대해 설명하고자 한다.

Tissue Factor (TF)와 TF Pathway Inhibitor (TFPI)

폐내 응고과정의 활성화와 섬유소의 축적은 급성폐손상의 중요한 특징 중 하나이다.⁵⁾ 응고과정은 미세혈관내 TF의 발현으로 시작된다. TF는 사이토카인 수용체의 일종으로 정상 의 경우 혈장, 혈구 혹은 내피세포에서 발현된다.

응고과정을 시작하는 TF - 응고인자 VIIa (FVIIa) - FXa의 복합체는 응고과정의 활성화와 동시에 FVIIa - FX의 세포 표면에 있는 protease activated receptors (PARs)와의 반응은 염증기능을 수행하게 된다. PARs의 분열은 사이토카인의 발현을 포함하는 염증반응에 관여하게 된다.⁶⁻⁹⁾ TF와 급성폐손상과의 연관성에 대한 보고들이 있다. 침팬지의 패혈증 모델에서 TF의 활성화로 폐포내 트롬빈 발생을 초래하였고,¹⁰⁾ 사람에서 급성폐손상의 발생은 TF에 의해 유도된 트롬빈과 섬유소뿐만 아니라 응고과정 단백질의 증가와 관련이 있으며, 이는 기계환기 자체가 TF에 의한 응고 활성화와 섬유소용해의 억제를 더 악화시킬 수 있다.¹¹⁾

TF 과정을 통한 응고의 시작은 TF와 TFPI의 균형에 의해 조절된다. TFPI는 혈관 내피세포에서 분비되고, 혈중을 돌아다니며, 혈소판의 표면에 결합된다. TFPI는 TF - VIIa - X 복합체를 통해 X가 Xa로 활성화되는 것을 막으며, 트롬빈이 섬유소로 침착 되는 것을 막는다. 그러므로 TF와 TFPI의 균형이 폐포내 섬유소의 침착을 막는데 중요한 결정을 한

다(Fig. 1).

혈중 TF 농도는 급성 호흡곤란증후군으로 진단된 환자에서만 증가하였고,¹²⁾ TPFi는 급성 호흡곤란증후군으로 진단된 경우, 위험인자가 있는 경우, 그리고 정상인 경우 모두에서 혈중농도의 차이를 보이지 않지만,¹³⁾ 폐포 세척액에서는 정상환자에 비해 위험인자를 갖는 환자는 7배, 급성 호흡곤란증후군으로 진단된 환자는 20배 증가함을 보였다.¹⁴⁾ 이는 TFPI의 변화는 혈중보다는 폐포 내에서 더욱 저명함을 시사한다.

급성폐손상 환자에서 TF와 TFPI의 변화는 급성폐손상 치료의 새로운 목표가 될 수 있다. 동물모델에서 초기에 TFPI의 사용은 패혈증과 급성폐손상을 개선시켰다.^{15,16)} 그러나 패혈증이나 급성폐손상 환자에서 항트롬빈, TFPI 및 FVIIa의 결합부위의 비활성물질(active site inactivated recombinant factor VIIa, FFR-rFVIIa) 등을 포함하는 항응고제의 시도는 사망률을 줄이지 못하였다.¹⁷⁻¹⁹⁾

Protein C와 Thrombomodulin (TM)

Protein C는 응고와 섬유소용해과정의 중요한 내인성 조절인자이다. 간에서 만들어지는 protein C는 불활성화 zymogen 상태로 순환하는 serine protease이다.²⁰⁾ TM-thrombin 복합체에 의해 세포표면에서 activated protein C (APC)로 활성화된다. 또한 endothelial cell protein C 수용체(EPCR)는 TM-thrombin 복합체에 붙어서 protein C 활성을 더욱 향상시킬 수 있다. APC는 FVa와 FVIIIa를 억제하여 트롬빈 형성을 억제한다(Fig. 1). APC는 항응고 작용외에 추가로 염증성 사이토카인 발현의 억제, 폐내의 염증작용의 예방, 그리고 허

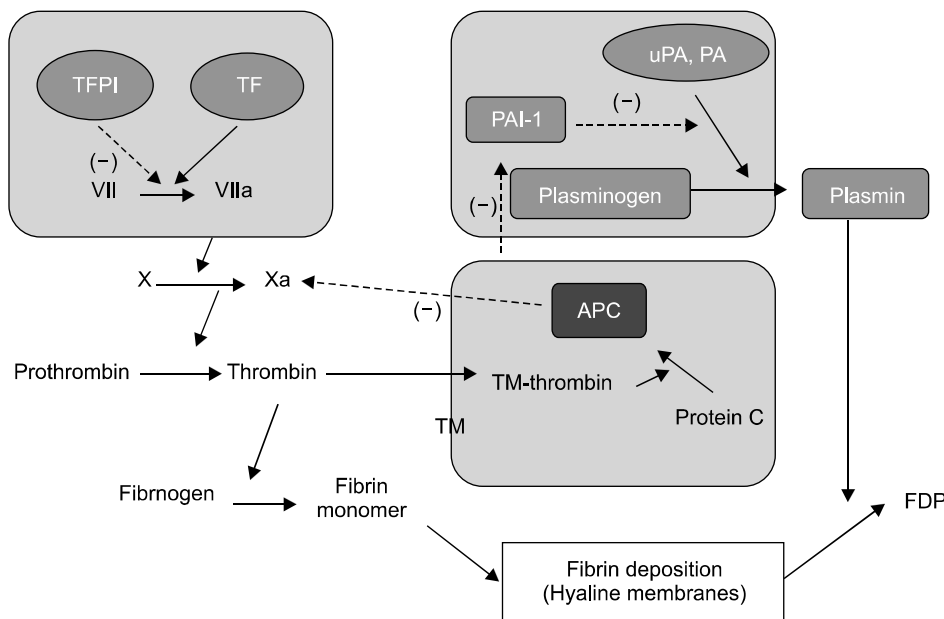


Fig. 1. Coagulation and fibrinolytic pathways including the tissue factor pathway, the protein C pathway and modulation of fibrinolysis via plasminogen activator inhibitor-1 for therapeutic targets in clinical ALI.

혈에 의한 뇌 내피세포의 고사의 억제 등을 포함하는 항염증 및 항고사 작용이 있다.²¹⁻²³ APC는 또한 PAI-1의 억제를 통해 섬유소용해를 증가시킨다.²⁴ 따라서 protein C는 응고, 섬유소용해 그리고 급성폐손상 환자에서 염증을 조절하는 중요한 인자이다. Protein C의 주된 활성화는 내피세포에서 일어나지만 최근 연구에서는 폐의 상피조직에서도 protein C 경로를 조절할 수 있음을 시사하고 있다.

사람의 기도 및 폐포 상피조직에 protein C, ECRP, TM이 존재하며, protein C는 폐포의 상피조직에서도 트롬빈에 의해 활성화됨이 밝혀졌다.²⁵ 따라서 폐포의 상피조직에서도 혈관 내피 세포와 마찬가지로 protein C 경로를 통하여 폐포내 응고와 염증과정의 조절이 일어난다.

Protein C와 APC의 항 응고작용은 선천적 protien C 결핍증 환자에서 정맥 혈전증 및 신생아 전격성 자반증(neonatal purpura fulminans) 발생의 증가로 입증된다.^{26,27} 항 염증작용 역시 항 응고작용과 더불어 중요하다. APC는 생쥐의 폐혈증 모델에서 nuclear factor- κ B의 이동과 tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 발현을 억제시키고, E. coli로 유발된 폐혈증 비버에서 사망률을 개선시켰다.²⁸

임상적으로 protein C 농도가 낮은 폐혈증 환자들에서 쇼크발생과 사망률이 증가하였다.²⁹ 그러나 급성 폐혈증 환자에서 APC는 혈액학 변수를 개선시켰으나, 염증성, 혈전 및 섬유소용해과정에 관여하는 표지자들의 발현에 아무런 영향을 미치지 않았다.^{30,32} 이는 APC의 혈액학 변수의 개선작용은 다른 기전을 통한 것임을 시사한다.

APC에 혈관내피조직의 보존작용이 있음이 최근 보고된 바 있다. 트롬빈은 폐혈관 내피세포의 전기적 저항을 감소시켜 폐혈관 투과성의 증가를 유발시키는 반면에, APC는 트롬빈에 의한 저항의 감소를 회복시키는 혈관내피 보호작용이 있다.³³ 이러한 APC의 혈관 내피세포 보호작용은 폐혈관 뿐만 아니라 뇌와 신장을 포함한 다른 조직에서도 관찰된다.^{23,34} APC의 혈관 보호작용은 항 응고작용과는 별개의 기전으로 생각되며, 혈관내피세포 고사의 감소와 연관되어 있는 것 같다.

EPCR은 protein C 경로에 중대한 참여 인자로 밝혀졌다.³⁵ EPCR은 protein C의 활성화를 약 20배까지 증가시킨다.³⁵⁻³⁷ APC는 EPCR과 결합할 수 있으며, 결합된 형태의 APC는 항 응고작용을 나타내지 못한다. EPCR과 결합된 APC는 세포고사를 억제하고 내피세포 유전자 발현에 영향을 미친다. EPCR은 염증성 자극에 의해 내피세포 표면에서 분리된다. EPCR은 정상에서는 용해 가능한 형태로 존재했다가 폐혈증 같은 염증이 증가된 상태에서는 용해되어 내피세포 표면에서 떨어져 혈중농도의 증가를 초래한다. 쥐의 인공호흡기 관련 폐 손상 모델에서 APC는 인공호흡기 관련 폐 손상과 EPCR의 분리를 방지한다. EPCR이 과도하게 발현된 쥐에서 APC의 사용과는 무관하게 인공호흡기 관련 폐

손상의 발생이 감소되었다.

지금까지의 급성폐손상과 폐혈증에 대한 APC의 임상연구를 보면 급성폐손상의 가장 흔한 원인인 심한 폐혈증환자에서 사망률의 개선이 있는 것으로 알려져 있으나 APC치료의 적응이 되는 장기와 적절한 적응증에 대해서는 아직도 연구 중에 있다. 경미한 폐혈증 환자보다는 APACHE II 점수가 25점 이상인 환자에서만 APC사용이 추천된다.³⁸ 급성폐손상 동물 모델에서는 APC의 보호작용을 지지해주지만, 폐혈증이 동반되지 않는 급성폐손상 환자에서 APC사용은 사망률 개선에 실패했다.³⁹

Plasminogen Activators (PA)와 Inhibitors (PAI)

응고와 섬유소용해 과정의 균형은 손상된 폐의 섬유소 축적에 중요한 영향이 있다. PA와 PAI-1은 중요한 섬유소용해 효소인 plasmin형성을 중재함으로써 섬유소용해 과정을 조절한다. PA는 urokinase type PA (uPA)와 tissue type PA (tPA)의 두 가지 형태가 있다. uPA는 조직 단계에서, tPA는 혈관내에서 섬유소 용해를 활성화시키는 단백질이다.^{40,41} 또한 PAI-1은 uPA와 tPA의 주요한 내재적 억제자이다.

급성폐손상 환자에서 PAI-1, uPA 그리고 vitronectin의 폐내 및 혈중농도의 증가 소견을 보이고,^{5,42} 또한 섬유소용해와 응고과정에 대한 그들의 원래 작용과는 완전히 다른 기전 즉 호중구와 연관된 염증과정에 영향을 주는 강력한 염증반응을 나타냄이 알려져 있다. 특히 내독소로 처치된 호중구에 PAI-1과 uPA의 추가는 TNF- α 와 Interleukin-1 β 같은 염증성 매개물의 발현의 증가를 초래한다.^{43,44} 또한 PAI-1과 vitronectin은 대식세포의 호중구 탐식과정인 efferocytosis를 억제하고, 폐에서 호중구의 방출을 감소시킨다.⁴⁵

정상 상태에서 uPA는 plasminogen의 plasmin으로 전환을 통해 섬유소용해 특성을 나타내나, 급성폐손상 환자에서는 PAI-1이 uPA에 비해 상대적으로 증가되어 있으므로 uPA의 섬유소용해 작용이 PAI-1에 의해 차단된다. 이 차단작용은 uPA의 serine protease domain이 관여하고, 한편 uPA의 다른 domain 특히 kringle domain은 호중구에 있는 integrin과 작용하고 이는 toll-like receptor 4 경로를 통한 염증성 사이토카인의 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁴⁶ 이는 항 kringle domain 항체를 투여받은 생쥐에서 내독소로 유도된 폐부종의 정도가 현저히 감소됨으로서 kringle domain이 급성폐손상의 발생에 관여함을 증명하였다.⁴⁷ PAI-1은 내독소로 유도된 호중구의 활성화를 증폭시키고, 동시에 efferocytosis를 억제한다. 폐에서 고사된 호중구를 청소하는 efferocytosis과정의 억제는 고사된 호중구의 괴사로 인한 염증의 증가와 만성화를 초래하고 염증성 매개 물질들의 세포외 주변으로 방출을 유발한다. 특히 PAI-1 유전자가 제거된 생쥐에서는 내독소 투여로 인한 급성폐손상이 유발되지 않

아, 급성폐손상의 병태생리에 PAI-1이 중요한 역할을 함을 알 수 있다.⁴⁸⁾ 급성폐손상 환자에서 vitronectin 농도가 증가되고 vitronectin 유전자가 제거된 생쥐에서 역시 내독소로 인한 급성폐손상의 정도가 감소됨이 알려져 있다.^{49,50)}

응고 및 섬유소용해과정에 작용하는 uPA, PAI-1 그리고 vitronectin은 동시에 호중구의 활성화 및 제거과정에 작용함이 증명되었다. 특히 항응고제 치료가 uPA, PAI-1 그리고 vitronectin의 염증강화 작용에 직접적인 영향을 주지 못하므로, uPA, PAI-1 그리고 vitronectin의 호중구와 관련된 염증강화작용은 급성폐손상 및 패혈증에서 응고과정을 변화시키는 기전에 대한 새로운 견해를 제공할 뿐 아니라 동시에 이런 환자에서 항응고제 치료가 효과적이지 못하는 근거를 제시 하고 있다. 더욱 중요한 점은 응고과정의 변화들이 염증과정을 유발시키는 이러한 새로운 개념은 패혈증이나 급성폐손상 환자에서 항응고제가 효과적이지 못하지만 호중구를 활성화시키고, efferocytosis를 억제하는 uPA, PAI-1 그리고 vitronectin의 domain이나 수용체를 목표로 하는 치료의 접근들이 효과적일 수 있다.

결 론

급성폐손상은 전신 및 폐포내 응고와 섬유소 용해과정의 심각한 변화를 초래하며, 특히 응고과정의 활성화와 섬유소 용해과정의 억제로 인해 폐포와 폐 미세혈관에 섬유소의 침착이 초래되고 이는 염증반응에 의해 촉진된다. 또한 급성폐손상 환자에서 응고 및 섬유소 용해과정을 조절하는 TF, TFI, protein C, TM 그리고 PAI-1의 혈중농도의 변화와 이에 따른 사망률의 차이는 급성폐손상 발생에 응고 및 섬유소용해 과정이 중요한 병인으로 작용함을 강력히 시사한다.

그러나 응고 및 섬유소 용해과정에 관련된 물질(TFI, protein C, antithrombin, FFRrFVIIa)에 목표를 두는 치료방법들이 급성폐손상 및 환자들의 사망률 개선에 실패하였다. 비록 drotrecogin alfa (Recombinant activated protein C)가 패혈증 환자에서 사망률의 개선을 시켰지만, 패혈증이 동반되지 않는 급성폐손상 환자의 사망률에는 효과가 없었다.

비록 급성폐손상에서 항응고제들의 이러한 부정적인 결과는 급성폐손상의 병태생리에 응고와 섬유소 용해과정의 변화는 관여하지 않을 수 있음을 시사할 수는 있으나, 응고 및 섬유소 용해과정을 조절하는 uPA, PAI-1 및 vitronectin 등은 이들의 트롬빈과 섬유소형성에 작용하는 역할과는 무관하게 이들 단독으로 염증반응의 촉진 작용이 있으며 이는 급성폐손상의 발생에 중요한 역할을 하는 호중구의 활성화와 efferocytosis의 억제에 의함이 증명되었다.

응고과정의 변화들이 염증과정을 유발시키는 이러한 새로운 개념은 패혈증이나 급성폐손상 환자에서 항응고제가

효과적이지 못하지만 호중구를 활성화시키고, efferocytosis를 억제하는 uPA, PAI-1 그리고 vitronectin의 domain이나 수용체를 목표로 하는 치료의 접근들이 효과적일 수 있다.

결론적으로, 응고나 섬유소 용해과정을 변화 혹은 활성화시켜 폐내 섬유소의 침착을 조절하거나, urokinase, PAI-1 및 vitronectin 등의 염증 촉진작용의 조절에 목표를 두는 치료는 급성폐손상 및 급성호흡곤란증후군 환자의 사망률을 개선시키는 매우 중요한 치료 목표가 될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al: Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93.
- 2) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
- 3) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
- 4) Bachofen M, Weibel ER: Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3: 35-56.
- 5) Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, Thompson BT, Januzzi JL, Eisner MD; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network: Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 1821-8.
- 6) Camerer E, Huang W, Coughlin SR: Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 5255-60.
- 7) Riewald M, Ruf W: Mechanistic coupling of protease signaling and initiation of coagulation by tissue factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7743-7.
- 8) Ruf W, Dorfleutner A, Riewald M: Specificity of coagulation factor signaling. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1495-503.
- 9) Ruf W, Riewald M: Tissue factor-dependent coagulation protease signaling in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(suppl 3): S231-7.
- 10) Levi M, van Der POLL T, ten CATE H, Kuipers B, Biemond BJ, Jansen HM, et al: Differential effects of anti-cytokine treatment on bronchoalveolar hemostasis in endotoxemic chimpanzees. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 92-8.
- 11) Dahlem P, Bos AP, Haitsma JJ, Schultz MJ, Meijers JC, Lachmann B: Alveolar fibrinolytic capacity suppressed by injurious mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; 31: 724-32.
- 12) Sabharwal AK, Bajaj SP, Ameri S, Tricomi SM, Hyers TM,

- Dahms TE, et al: Tissue factor pathway inhibitor and von Willebrand factor antigen levels in adult respiratory distress syndrome and in a primate model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 758-67.
- 13) Gando S, Kameue T, Matsuda N, Hayakawa M, Morimoto Y, Ishitani T, et al: Imbalances between the levels of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in ARDS patients. *Thromb Res* 2003; 109: 119-24.
 - 14) de Moerloose P, de Benedetti E, Nicod L, Vifian C, Reber G: Procoagulant activity in bronchoalveolar fluids: no relationship with tissue factor pathway inhibitor activity. *Thromb Res* 1992; 65: 507-18.
 - 15) Creasey AA, Chang AC, Feigen L, Wün TC, Taylor FBJ, Hinshaw LB: Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock. *J Clin Invest* 1993; 91: 2850-6.
 - 16) Enkhbaatar P, Okajima K, Murakami K, Uchiba M, Okabe H, Okabe K, et al: Recombinant tissue factor pathway inhibitor reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1752-9.
 - 17) Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al; OPTIMIST Trial Study Group: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 238-47.
 - 18) Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78.
 - 19) Vincent JL, Artigas A, Petersen LC, Meyer C: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial assessing safety and efficacy of active site inactivated recombinant factor VIIa in subjects with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2009; 37: 2100-1.
 - 20) Esmon CT, Stenflo J, Suttie JW: A new vitamin K-dependent protein. A phospholipid-binding zymogen of a serine esterase. *J Biol Chem* 1976; 251: 3052-6.
 - 21) Esmon CT: Role of coagulation inhibitors in inflammation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 51-6.
 - 22) Shimizu S, Gabazza EC, Taguchi O, Yasui H, Taguchi Y, Hayashi T, et al: Activated protein C inhibits the expression of platelet-derived growth factor in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1416-26.
 - 23) Cheng T, Liu D, Griffin JH, Fernández JA, Castellino F, Rosen ED, et al: Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 2003; 9: 338-42.
 - 24) Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, Hekman CM, Griffin JH: Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1986; 68: 1218-23.
 - 25) Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, Yuda H, Fujimoto H, Suzuki K, et al: Activation of protein C pathway in the airways. *Lung* 2002; 180: 47-59.
 - 26) Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH: Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983; 2: 1165-8.
 - 27) Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, et al: Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984; 310: 559-62.
 - 28) Taylor FB Jr, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Viganò D, D'Angelo S, Blick KE: Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79: 918-25.
 - 29) Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR: Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120: 915-22.
 - 30) Kalil AC, Coyle SM, Um JY, LaRosa SP, Turlo MA, Calvano SE, et al: Effects of drotrecogin alfa (activated) in human endotoxemia. *Shock* 2004; 21: 222-9.
 - 31) Derhaschnig U, Reiter R, Knöbl P, Baumgartner M, Keen P, Jilma B: Recombinant human activated protein C (rhAPC; drotrecogin alfa [activated]) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis, and inflammation in acute human endotoxemia. *Blood* 2003; 102: 2093-8.
 - 32) Finigan JH: The coagulation system and pulmonary endothelial function in acute lung injury. *Microvasc Res* 2009; 77: 35-8.
 - 33) Finigan JH, Dudek SM, Singleton PA, Chiang ET, Jacobson JR, Camp SM, et al: Activated protein C mediates novel lung endothelial barrier enhancement: role of sphingosine 1-phosphate receptor transactivation. *J Biol Chem* 2005; 280: 17286-93.
 - 34) Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T, Herzog S, Kashif M, Blautzik J, et al: Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med* 2007; 13: 1349-58.
 - 35) Fukudome K, Esmon CT: Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26486-91.
 - 36) Oganessian V, Oganessian N, Terzyan S, Qu D, Dauter Z, Esmon NL, et al: The crystal structure of the endothelial protein C receptor and a bound phospholipid. *J Biol Chem* 2002; 277: 24851-4.
 - 37) Taylor FB Jr, Peer GT, Lockhart MS, Ferrell G, Esmon CT: Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood* 2001; 97: 1685-8.
 - 38) Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332-41.
 - 39) Liu KD, Levitt J, Zhuo H, Kallet RH, Brady S, Steingrub J, et al: Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 618-23.

- 40) Mondino A, Blasi F: uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol* 2004; 25: 450-5.
- 41) Yepes M, Lawrence DA: New functions for an old enzyme: nonhemostatic roles for tissue-type plasminogen activator in the central nervous system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 1097-104.
- 42) Ware LB, Camerer E, Welty-Wolf K, Schultz MJ, Matthay MA: Bench to bedside: targeting coagulation and fibrinolysis in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L307-11.
- 43) Kwak SH, Wang XQ, He Q, Fang WF, Mitra S, Bdeir K, et al: Plasminogen activator inhibitor-1 potentiates LPS-induced neutrophil activation through a JNK-mediated pathway. *Thromb Haemost* 2006; 95: 829-35.
- 44) Abraham E, Gyetko MR, Kuhn K, Arcaroli J, Strassheim D, Park JS, et al: Urokinase-type plasminogen activator potentiates lipopolysaccharide-induced neutrophil activation. *J Immunol* 2003; 170: 5644-51.
- 45) Park YJ, Liu G, Lorne EF, Zhao X, Wang J, Tsuruta Y, et al: PAI-1 inhibits neutrophil efferocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 11784-9.
- 46) Kwak SH, Mitra S, Bdeir K, Strassheim D, Park JS, Kim JY, et al: The kringle domain of urokinase-type plasminogen activator potentiates LPS-induced neutrophil activation through interaction with α V β 3 integrins. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 937-45.
- 47) Wang XQ, Bdeir K, Yarovoi S, Cines DB, Fang W, Abraham E: Involvement of the urokinase kringle domain in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *J Immunol* 2006; 177: 5550-7.
- 48) Arndt PG, Young SK, Worthen GS: Regulation of lipopolysaccharide-induced lung inflammation by plasminogen activator Inhibitor-1 through a JNK-mediated pathway. *J Immunol* 2005; 175: 4049-59.
- 49) Tsuruta Y, Park YJ, Siegal GP, Liu G, Abraham E: Involvement of vitronectin in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *J Immunol* 2007; 179: 7079-86.
- 50) Singh B, Janardhan KS, Kanthan R: Expression of angiostatin, integrin α v β 3, and vitronectin in human lungs in sepsis. *Exp Lung Res* 2005; 31: 771-82.