

组织因子途径抑制物在动脉粥样硬化中的作用

李 辉, 马丹丹, 傅 羽
(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 动脉粥样硬化; 组织因子途径抑制物; 外源性凝血途径
[摘 要] 组织因子与动脉粥样硬化的发生发展密切相关, 而组织因子途径抑制物(TFPI)是调节组织因子介导的凝血途径的主要抑制物。大量的实验证据提示, 组织因子途径抑制物在一些方面具有抑制作用, 包括内皮细胞的活性、巨噬细胞的功能以及平滑肌细胞的增殖和迁移等。本文重点阐述了组织因子途径抑制物对动脉粥样硬化发生发展的抑制作用。
[中图分类号] R363 [文献标识码] A

The Role of Tissue Factor Pathway Inhibitor in Atherosclerosis

Li Hui, Ma Dan-Dan, and Fu Yu
(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Tissue Factor Pathway Inhibitor; The Extrinsic Coagulation Pathway
[ABSTRACT] Tissue factor is closely related to the initiation and progression of atherosclerosis, and tissue factor pathway inhibitor(TFPI) is the main inhibitor of tissue factor-mediated coagulation. Ample experimental evidence indicates that TFPI has inhibitory effect on endothelial cell activity, the function of macrophages and smooth muscle cell proliferation and migration. This review focusses on the inhibitory effects of TFPI on the initiation and progression of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种发生在动脉壁上的慢性炎症性改变的病理过程。以 As 为重要病理基础的心脑血管疾病, 目前占据着全球发病率和死亡率的第一位, 已经成为当前威胁人类健康最严重的杀手。As 引起的急性心脑血管事件正是由于 As 斑块的急性破裂、出血并形成血栓所导致的。目前有许多研究已经证实, 在 As 斑块部位有较高水平的组织因子(tissue factor, TF)表达^[1]。TF 是外源性凝血途径的起始因子, 斑块破裂引起了循环血液中 TF 与胶原的接触, 而胶原是强有力的血小板激活剂, 由此导致了斑块破裂部位血栓的形成。组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是一种新发现的血浆中内源性抗凝蛋白, 是目前已知的唯一调节 TF 介导的外源性凝血途径的天然抑制物, 因此目前的假设是 TFPI 可能成

为治疗 As 性疾病的重要途径。本文就 TFPI 对 As 发生发展的抑制作用作一综述。

1 组织因子途径抑制物

1.1 组织因子途径抑制物的结构及抑制凝血途径的结构基础

人 TFPI 基因的总长约为 86 kb, 处于 2 号染色体上, 其中包括 9 个外显子和 8 个内含子。全长的 TFPI 分子量约为 41 kDa, 在它的 276 个氨基酸残基之中含有 18 个半胱氨酸和 3 个 N2 糖基化位点, 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 属于 Kunitz 超家族成员^[2]。一个酸性的氨基端、三个 Kunitz 型结构域和一个基本的羧基端, 这三部分就构成了一个 TFPI 分子^[3]。在人体的血浆中, 通过酶联免疫测定的方法

[收稿日期] 2015-04-10 [修回日期] 2015-06-08
[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81200143, 81200235); 黑龙江省自然科学基金项目(QC2012C015); 哈尔滨市科技局优秀学科带头人项目(2012RFXXS008); 哈尔滨医科大学附属第一医院院基金(2015B002)
[作者简介] 李辉, 硕士研究生, 研究方向为冠心病动脉粥样硬化的机制及治疗, E-mail 为 929986045@qq.com。马丹丹, 硕士研究生, 研究方向为冠心病动脉粥样硬化的机制及治疗, E-mail 为 598955071@qq.com。通讯作者傅羽, 博士后, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病动脉粥样硬化的机制及治疗, E-mail 为 fuyu198010@yahoo.com。

可以测定各种形式的 TFPI 蛋白,包括全长的 TFPI、游离的 TFPI、截断的 TFPI 以及与 FXa 结合的 TFPI,其中截断的 TFPI 是 TFPI 分子结构中缺乏羧基末端区域和第三个 Kunitz 结构域。在人类 TFPI 有三种亚型:TFPI α 、TFPI β 和 TFPI δ ;在小鼠有 TFPI α 、TFPI β 和 TFPI γ ^[4]。在人体中 TFPI α 是主要活性的抗凝循环形式,TFPI 的各个亚型间唯一变化的是第三个 Kunitz 结构域和基本的羧基末端区域^[3]。

TFPI 属于抗凝血蛋白酶抑制剂类,是 TF 的一种生理抑制剂,主要是外源性凝血途径的抑制剂,TFPI 的三个 Kunitz 结构域对于凝血途径的调节起到了重要的作用。第一个 Kunitz 型 TFPI 结构域连接同时抑制 FVIIa;第二个 Kunitz 型结构域连接同时抑制 FXa;第三个 Kunitz 结构域结合脂蛋白,存在结合肝素的位点,并且能够通过结合 TFPI 的辅因子蛋白 S,导致对 FXa 的抑制作用增强^[5]。Hackeng 等^[6]的研究表明,在蛋白 S 存在的情况下血浆中 TFPI 对 FXa 的抑制作用增强,导致抗凝作用加强。近来的研究发现,血浆 TFPI 的水平在激素替代治疗或口服避孕药的人群中是下降的^[7]。van Vliet 等^[8]通过研究也发现,口服避孕药的人群血浆中 TFPI 和蛋白 S 的水平均降低。在血浆中,发挥主要抗凝作用的是全长的 TFPI。

1.2 组织因子途径抑制物的合成与存在形式

体内的 TFPI 主要由血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和微血管内皮细胞负责合成和分泌,当然还有许多其他类型的细胞也表达 TFPI,包括巨噬细胞、单核细胞、血小板、T 细胞、角质形成细胞、成纤维细胞和胎盘滋养层细胞等^[9]。Du 等^[10]研究发现,人体内正常的血管壁和发生 As 的血管壁所合成的 TFPI 有所不同,在 As 斑块处 TFPI 主要由内皮细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞和 VSMC 负责合成与分泌。同样,又有研究表明在人体的正常动脉中,主要由血管内皮细胞合成分泌少量的 TFPI,并且大多数存在于动脉的中膜处;然而在 As 的血管中,TFPI 的含量增多并且大多数位于粥样斑块的纤维帽位置^[11]。在体内,TFPI 的存在主要有以下几种形式:大多数的 TFPI(大约 80%)通过其羧基末端结合黏多糖抑或直接或间接的以固定在糖基磷脂酰肌醇的方式结合于血管内皮,并且静脉注射普通肝素或低分子肝素可以使这部分的 TFPI 释放到循环血液中,从而使血浆中总的 TFPI 水平升高 2~10 倍^[12];而 20%的非结合形式的 TFPI 循环在血浆中,这部分 TFPI 的半衰期是 1~2 h,由肝脏和肾脏负责代谢。在血浆中循环的 TFPI 中约

有 80%的 TFPI 通过其第三个 Kunitz 结构域结合血浆脂蛋白(包括低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白)形成复合物。而只有一小部分 TFPI 以全长游离的形式存在于血浆中,正是这部分的 TFPI 发挥主要的抗凝作用^[9]。除此之外,还有大约 5%~10%的循环 TFPI 存在于血小板中。

2 外源性凝血途径在动脉粥样硬化斑块中的作用及调控

TF 主要表达于血管外膜,在正常情况下血管内皮细胞表面没有 TF,因此健康的内皮不会导致凝血的发生。在 As 时,血管内皮损伤,来自于血管内皮下的 TF 暴露于循环血液中,引起 TF 和 FVIIa 生成复合物 TF/FVIIa,激活产生 FXa,随后 FXa 产生微量的凝血酶从而激活 FXI 产生 FXIa,接着激活产生 FIXa, FIXa 与其辅因子 FVIIIa 一同作用产生更多量的 FXa,从而转换纤维蛋白原变成纤维蛋白,随后纤维蛋白结合血小板和红细胞形成血栓。为了避免凝血途径启动后引起全身性凝血,有三个调控路径严格的控制整个凝血途径。第一,TFPI 通过第一个结构域结合并抑制 FVIIa,第二个结构域结合并抑制 FXa 形成一种无活性的 TF/FVIIa/FXa/TFPI 四聚体复合物对 TF/FVIIa 产生负反馈作用,停止了外源性凝血途径的过程,发挥了抗凝血的作用;第二,直接酶抑制剂抑制自由凝血酶,限制损伤部位的凝血反应;第三,在凝血酶形成后,内皮中的血栓调节蛋白-凝血酶复合物激活蛋白 C,可使 FVa 和 FVIIIa 失活,抑制了凝血酶的形成,抑制了外源性凝血途径的过程^[9]。

3 组织因子途径抑制物对动脉粥样硬化发生发展的抑制作用

到目前为止,许多研究均发现 TFPI 在延缓 As 进展中的作用。Pan 等^[13]通过 TFPI 基因转染载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的方法,使小鼠体内过表达 TFPI,研究结果表明,过表达 TFPI 减弱了 As 斑块的易损性,原因是:增加了 As 斑块纤维帽的厚度和胶原蛋白的含量;减少了埋入纤维帽的数量和脂质含量。而内皮细胞的活性、巨噬细胞的功能、VSMC 的增殖和迁移、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的作用以及凝血酶的功能均是影响 As 发生发展的重要环节。多项研究证明,TFPI 对以上各个环节具有较强的抑制作用,从而发挥其抗 As 的

作用。

3.1 组织因子途径抑制物与内皮细胞

正常的血管内皮细胞发挥着抗炎和抗凝等多种功能,能够通过改变其基本功能和表达新功能来对各种理化刺激做出反应。长期的内皮激活导致了内皮功能障碍,当发生内皮功能障碍时表现为血管舒张功能损伤、促凝性增强以及对炎症细胞的黏附性增高,而内皮功能障碍被认为是 As 的关键因素。Hembrough 等^[14]研究发现,成纤维细胞生长因子能够诱导内皮细胞增殖,而 TFPI 是其有效的抑制剂,因此证明 TFPI 能够抑制内皮细胞的增殖。在 As 发生早期阶段,损伤的动脉内皮对低密度脂蛋白微粒等物质的通透性增高,而在内皮细胞表面存在低密度脂蛋白受体能够结合低密度脂蛋白促进 As 的发生发展。TFPI 可以通过结合内皮细胞上的低密度脂蛋白受体来抑制内皮细胞与低密度脂蛋白的结合从而抑制内皮细胞的活性,发挥其抗增殖的作用,应用抗低密度脂蛋白受体抗体可以明显拮抗 TFPI 的抗增殖活性,也证实了这一点。另有研究证实 TFPI 对斑块内新生血管形成也有明显的抑制作用^[15], Xu 等^[16]通过研究证实 TFPI 抑制血管新生的作用是由于对内皮细胞的直接抑制作用。近期 Uyanik 等^[17]通过研究首次发现,痛风患者显著升高的 TFPI 水平与内皮细胞损伤及早期 As 有关,是内皮细胞损伤后防御机制的反应,并且发现 TFPI 升高水平与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关。

3.2 组织因子途径抑制物与巨噬细胞

在 As 发展过程中巨噬细胞作为重要的炎症细胞发挥着促进 As 的作用。巨噬细胞源性的泡沫细胞是 As 斑块中泡沫细胞的最主要来源,它是由巨噬细胞吞噬了氧化型低密度脂蛋白后形成的。同时它又能产生多种细胞因子,包括白细胞介素 1、肿瘤坏死因子和单核细胞趋化蛋白 1 等,结果导致更多炎症细胞的聚集,促进 As 的发展。Pan 等^[18]研究发现,重组 TFPI 过表达能够通过上调 Fas/FasL 途径来促进巨噬细胞凋亡,从而抑制 As 的发生和发展,而 Pou 等^[19]的实验研究也证实了这一点。早期的两项研究,Peerschke 等^[20]和 Hisaka 等^[21]均发现,TFPI 明显抑制炎症反应,可能具有抑制 As 的炎症反应以及稳定 As 斑块的作用。Chen 等^[22]最新的一项研究发现,对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的 VSMC 过表达 TFPI 能够抑制巨噬细胞移动抑制因子的分泌,从而抑制 As 的发生和发展。

3.3 组织因子途径抑制物与血管平滑肌细胞

As 时泡沫细胞和炎症细胞不断产生各种细胞

因子和生长因子来调节 VSMC 的功能,促进 VSMC 大量增殖。在增殖过程中 VSMC 的表型由收缩型转换为合成型,分泌大量的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM),而合成型的 VSMC 及内皮细胞在细胞因子的作用下分泌多种 MMP,起到降解 ECM 蛋白的作用,为 VSMC 的进一步增殖和迁移创造条件。目前已经证明 TF/FVIIa 复合物不仅是外源性凝血途径的启动剂,还能够促进 VSMC 的迁移和增殖,而 TFPI 是 TF 的生理抑制剂,能够抑制 TF/FVIIa 复合物,因此 TFPI 对 VSMC 的迁移和增殖具有抑制作用^[23]。Sato 等^[24]通过体外研究发现使用基因转染技术过表达 TFPI 能够抑制 TF/FVIIa 诱导的主动脉 VSMC 的迁移。我们在前期工作中将含有人 TFPI 基因的重组腺病毒转染至体外培养的兔 VSMC 中,结果发现 TFPI 基因转染能够明显抑制兔 VSMC 的迁移^[25]。众所周知,VSMC 的不断迁移和大量增殖最终导致了动脉内膜进一步增生。Sun 等^[26]研究发现在球囊诱导兔动脉损伤的模型中,通过注射人类全长重组 TFPI 能够明显减少内膜的增生与再狭窄。另有研究也证实了这一点,并发现与对照组相比内膜增生的程度减少了 43%。

3.4 组织因子途径抑制物与基质金属蛋白酶

As 斑块纤维帽完整性的破坏主要是由于 ECM 中的纤维网状胶原、弹性蛋白及蛋白多糖中的蛋白质被 MMP 降解,从而降低 As 斑块的稳定性,最终引起斑块破裂、出血,形成血栓^[27]。组织型基质金属蛋白酶抑制物 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP) 是 MMP 的一种内源性天然抑制物。目前发现许多蛋白质含有与 TIMP 的氨基末端相似的氨基酸序列,并可能作为 MMP 的抑制剂。其中 TFPI 分子结构中某个区域与 TIMP 具有序列相似性,因此能够直接抑制 MMP 的活性。而且,相比于 TIMP 唯一的抑制胶原酶的作用,TFPI 抑制蛋白酶的作用范围更普遍,发挥作用更强大^[28]。Koop 等^[29]及 Zhao 等^[30]先后研究发现 TFPI 能够抑制 MMP 的活性从而使 ECM 的降解减少,抑制 VSMC 的迁移。MMP 存在于 As 斑块内,在血管重构上发挥重要作用。

3.5 组织因子途径抑制物与凝血酶

外源性凝血途径激活后产生的下游产物凝血酶和 FXa 都潜在的调节 As 的过程。凝血酶能够通过刺激内皮细胞产生 MMP 并分泌细胞黏附分子以此激活 VSMC 的迁移和增殖,促进 As 的发生和发展。除了诱导外源性凝血途径的发生,TF/FVIIa 复合物还能够促进 As 的形成、VSMC 的迁移和增殖以

及血管内膜增生^[31]。TFPI 对于外源性凝血途径起到主要的抑制作用,通过 FXa 依赖的方式阻断 TF/F VIIa 复合物并抑制 FXa 的产生由此抑制凝血酶的形成。TFPI 通过抑制 TF/F VIIa 复合物、凝血酶和 FXa 来抑制 As 的形成,这表明 TFPI 的抗凝作用足以解释其在抗 As 形成上的作用。有研究发现 TFPI 能够通过抑制凝血酶的活性从而抑制动脉损伤部位血小板的活性,这证实了 TFPI 具有抗增殖作用^[32]。

4 结 语

TFPI 是一类具有 Kunitz 型结构域的抗凝血蛋白酶抑制剂,是目前已知的唯一调节 TF 介导的外源性凝血途径的天然物。TFPI 主要由血管内皮细胞和 VSMC 合成,能够通过抑制内皮细胞的活性、促进 As 斑块处巨噬细胞的凋亡、阻断 MMP 的活性、抑制 VSMC 的增殖和迁移以及抑制 TF/F VIIa 复合物、凝血酶和 FXa 的作用来起到抗 As 的作用。As 的发生发展在体内是一个复杂的过程,TFPI 是否还有其他的作用机制作用于 As 目前还有待进一步开发和研究,目前的研究成果提示我们 TFPI 抗 As 的作用可能成为治疗 As 性疾病的新方法,为 As 疾病的临床治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Morange PE, Blankenberg S, Alessi MC, et al. Prognostic value of plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor for cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 5: 475-482.
- [2] Broze Jr GJ, Lange GW, Duffin KL, et al. Heterogeneity of plasma tissue factor pathway inhibitor[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1994, 5: 551-559.
- [3] Broze GJ Jr, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function[J]. *Front Biosci*, 2012, 17: 262-280.
- [4] Maroney SA, Ellery PE, Mast AE. Alternatively spliced isoforms of tissue factor pathway inhibitor[J]. *Thromb Res*, 2010, 125: S52-S56.
- [5] Ndonwi M, Tuley EA, Broze Jr GJ. The Kunitz-3 domain of TFPI-alpha is required for protein S-dependent enhancement of factor Xa inhibition[J]. *Blood*, 2010, 116: 1 344-351.
- [6] Hackeng TM, Sere KM, Tans G, et al. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 3 106-111.
- [7] Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen-induced

- venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*, 2010, 126: 5-11.
- [8] van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 6: 346-351.
- [9] Winckers K, ten Cate H, Hackeng TM. The role of tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis and arterial thrombosis[J]. *Blood Rev*, 2013, 27: 119-132.
- [10] Du X, Chand HS, Kisiel W. Human tissue factor pathway inhibitor-2 does not bind or inhibit activated matrix metalloproteinase-1[J]. *Biochem Biophys Acta*, 2003, 1621 (3): 242-245.
- [11] Crawley JT, Goulding DA, Ferreira V, et al. Expression and localization of tissue factor pathway inhibitor-2 in normal and atherosclerotic human vessels[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(2): 218-224.
- [12] Novotny WF, Palmier M, Wun TC, et al. Purification and properties of heparin-releasable lipoprotein-associated coagulation inhibitor[J]. *Blood*, 1991, 78: 394-400.
- [13] Pan J, Ma D, Sun F, et al. Over-expression of TFPI-2 promotes atherosclerotic plaque stability by inhibiting MMPs in apoE^{-/-} mice[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 1 691-697.
- [14] Hembrough TA, Ruiz JF, Papathanassiou AE, et al. Tissue factor pathway inhibitor inhibits endothelial cell proliferation via association with the very low density lipoprotein receptor[J]. *Biol Chem*, 2001, 276: 12 241-248.
- [15] Ivanciu L, Gerard R, Tang HW, et al. Adenovirus-mediated expression of tissue factor pathway inhibitor-2 inhibits endothelial cell migration and angiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(2): 310-316.
- [16] Xu ZH, Maiti D, Kisiel W, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 is upregulated by vascular endothelial growth factor and suppresses growth factor-induced proliferation of endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(12): 2 819-825.
- [17] Uyanik MS, Pamuk GE, Pamuk ON, et al. Tissue factor pathway inhibitor and thrombin-activatable carboxypeptidase B for prediction of early atherosclerosis in gouty arthritis[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2): 526-530.
- [18] Pan JJ, Shi HM, Luo XP, et al. Recombinant TFPI-2 enhances macrophage apoptosis through upregulation of Fas/FasL[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 654(2): 135-141.
- [19] Pou J, Rebollo A, Piera L, et al. Tissue factor pathway inhibitor2 is induced by thrombin in human macrophages[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(6): 1 254-260.

- [20] Peerschke EI, Petrovan RJ, Ghebrehiwet B, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) recognizes the complement and kininogen binding protein gC1qR/p33 (gC1qR): implications for vascular inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(4): 811-819.
- [21] Hisaka T, Lardeux B, Lamireau T, et al. Expression of tissue factor pathway inhibitor-2 in murine and human liver regulation during inflammation [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 91(3): 569-575.
- [22] Chen D, Xia M, Hayford C, et al. Expression of human tissue factor pathway inhibitor on vascular smooth muscle cells inhibits secretion of macrophage migration inhibitory factor and attenuates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Circulation*, 2015, 131(15): 1 350-360.
- [23] Hplroyd EW, Simari RD. Interdependent biological systems, multi-functional molecules: the evolving role of tissue factor pathway inhibitor beyond anticoagulation [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(Suppl 1): S57-S59.
- [24] Sato Y, Kataoka H, Asada Y, et al. Overexpression of tissue factor pathway inhibitor in aortic smooth muscle cells inhibits cell migration induced by tissue factor/factor VIIa complex [J]. *Thromb Res*, 1999, 94: 401-406.
- [25] 傅羽, 尹新华, 张一娜, 等. 组织因子途径抑制物基因转移对血管平滑肌细胞迁移的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(2): 111-114.
- [26] Sun LB, Utoh J, Moriyama S, et al. Topically applied tissue factor pathway inhibitor reduced intimal thickness of small arterial autografts in rabbits [J]. *Vasc Surg*, 2001, 34: 151-155.
- [27] Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(1): 6-11.
- [28] Bajaj MS, Ogueli GI, Kumar Y, et al. Engineering kunitz domain 1(KD1) of human tissue factor pathway inhibitor-2 to selectively inhibit fibrinolysis: properties of KD1-L17R variant [J]. *Biol Chem*, 2011, 286(6): 4 329-340.
- [29] Koop CW, Holzenbein T, Steiner S, et al. Inhibition of restenosis by tissue factor pathway inhibitor: in vivo and in vitro evidence for suppressed monocyte chemoattraction and reduced gelatinolytic activity [J]. *Blood*, 2004, 103(5): 1 653-661.
- [30] Zhao BL, Luo XP, Shi HM, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 is downregulated by ox-LDL and inhibit ox-LDL induced vascular smooth muscle cells proliferation and migration [J]. *Thromb Res*, 2011, 128(2): 179-185.
- [31] Borisssoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1 746-760.
- [32] St Pierre J, Yang LY, Tamirisa K, et al. Tissue factor pathway inhibitor attenuates procoagulant activity and up-regulation of tissue factor at the site of balloon-induced arterial injury in pigs [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 2 263-268.
- (此文编辑 许雪梅)