

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.032>

纤溶酶原激活物抑制剂-1的研究进展

蔡雪蓉 综述 张学亚, 潘敬新 审校

(福建医科大学附属第二医院血液内科, 福州 362000)

[摘要] 纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)作为体内组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)的主要抑制剂,与动静脉血栓、出血和凝血异常、细胞迁移密切相关,进而引起缺血性脑卒中、冠心病、静脉血栓、肿瘤转移、出血、股骨头坏死、流产等一系列疾病的发生发展。同时,体内血浆PAI-1活性水平又受血脂、血糖等调节,进一步参与肥胖、糖尿病、高脂血症等疾病的进程,又影响着上述相关疾病的预后。

[关键词] 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 组织型纤溶酶原激活物; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 血栓; 出血; 肿瘤

Research progress in plasminogen activator inhibitor 1

CAI Xuerong, ZHANG Xueya, PAN Jingxin

(Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 362000, China)

Abstract Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), as the main inhibitor of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and urokinase-type plasminogen activator (u-PA) in body, is closely related to arteriovenous thrombosis, abnormal coagulation and cell migration, which further leads to the occurrence and development of a series of diseases including ischemic stroke, coronary heart disease, venous thrombosis, tumor metastasis, hemorrhage, femoral head necrosis and abortion. Meanwhile, the level of plasma PAI-1 in the body is regulated by blood lipids and blood glucose, which further involves obesity, diabetes, hyperlipidemia and other diseases, and affects the prognosis of the above-mentioned related diseases. PAI-1 research covers a wide range of areas.

Keywords plasminogen activator inhibitor 1; tissue-type plasminogen activator; urokinase-type plasminogen activator; thrombus; bleeding; tumour

正常情况下,组织损伤后形成的止血栓完成止血使命后将逐步溶解,从而保证血管的通畅。止血栓的溶解主要依赖于纤溶系统,包括纤维蛋白溶解酶原(纤溶酶原)、纤维蛋白溶解酶(纤

溶酶)、纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA)、纤溶抑制物,具体过程为:纤溶酶原在PA作用下形成纤溶酶,纤溶酶溶解纤维蛋白或纤维蛋白原形成纤维蛋白降解产物。在此过程中,若

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-14

通信作者 (Corresponding author): 张学亚, Email: jakey@sina.com

基金项目 (Foundation item): 福建省母婴健康应用技术创新课题 (XJM1805)。This work was supported by the Fujian Province Maternal and Child Health Application Technology Innovation Project, China (XJM1805).

纤溶系统活动低下, 纤维蛋白/纤维蛋白原降解减少, 加重血栓栓塞。PA主要包括组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA), t-PA主要由血管内皮细胞产生, u-PA主要由肾小管和集合管上皮细胞产生。t-PA是血液中主要的内源性纤溶酶原激活物。纤溶抑制剂包括有纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), PAI-2, PAI-3及PAI-4, 而PAI-1是t-PA和u-PA的主要抑制剂, 是体内纤溶酶原激活的主要调节因子。

PAI-1属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族, 在血液中以3种形式存在: 活性、无活性、潜伏形式。活性形式可自发转化为潜伏形式, 半衰期为1 h; 潜伏形式更加稳定, 也可以重新转化为活性形式。内皮细胞或血小板衍生的PAI-1通常与玻连蛋白结合, 可使循环中PAI-1半衰期增加2~4倍。活性形式的PAI-1通过与t-PA, u-PA以1:1的比例结合成共价复合物, 进而抑制t-PA, u-PA的功能; 无活性形式则不与t-PA, u-PA形成共价复合物, 没有抑制t-PA, u-PA的功能。血管内皮细胞、肝细胞、平滑肌细胞、巨核细胞、脂肪细胞等均可产生PAI-1, 但尚不清楚哪些类型细胞主要负责分泌。PAI-1主要储存在血小板 α -颗粒中, 当血小板活化时大量释放入血, 这可能也是血小板增强稳定血块的一种机制。PAI-1在体内表达增加会抑制正常纤溶系统, 进而易导致血栓形成。

血浆中PAI-1的水平在正常人群中差异很大, 受众多因素的调节, 如细胞因子、炎症介质、胰岛素抵抗、肥胖、压力、昼夜节律等。PAI-1基因由9个外显子组成, 而在PAI-1基因启动子序列中存在多个多态性, 其中在转录起始位点上游675bp处有一个鸟苷酸插入或缺失的基因多态性, 即4G/5G多态性, 调控PAI-1的表达水平, 研究^[1]证实4G等位基因与PAI-1基因转录增加有关, 即4G等位基因纯合子个体的血浆PAI-1水平高于4G杂合子和5G纯合子, 4G杂合子个体的血浆PAI-1水平高于5G纯合子。PAI-1水平及其基因多态性与心脑血管不良事件、肿瘤生长和转移、静脉血栓形成、糖尿病和股骨头坏死等疾病的发生发展都有着密切的联系。

1 心血管系统疾病

冠心病是一类动脉血栓性疾病, 一项针对年轻心肌梗死幸存者的研究^[2]首次提供了血浆PAI-1

水平升高、纤溶能力下降与心血管疾病发生存在联系的证据。为研究PAI-1水平对心血管事件的独立预测性, Tofler等^[3]前瞻性调查了3 203例无心血管疾病患者, 研究前监测了PAI-1水平, 后每4年重复监测, 平均随访10年, 结果显示这些患者有发生心血管事件的PAI-1平均水平为29.1 ng/mL, 而没有发生心血管事件的PAI-1平均水平为22.1 ng/mL, 且PAI-1水平与心血管事件发生有较强的线性关系, 这些发现提示纤溶蛋白活性在心血管事件中的重要性。另外, Pavlov等^[4]对急性冠脉综合征患者检测PAI-1活性的研究中还发现PAI-1与预后相关, 显示PAI-1活性高于3.7 U/mL的患者病死率显著高于对照组。众所周知, 心血管疾病与昼夜节律密切相关, 急性心肌梗死特征为晨峰(06—12时), 尤其在醒来的最初几个小时。昼夜节律是由体内的生物钟机制控制, 而生物钟机制又是由体内生物钟相关基因所控制。Jiang等^[5]的研究数据显示急性冠脉综合征患者生物钟基因表达增强, 尤其是在04时、08时、12时, 生物钟基因通过直接与PAI-1启动子结合正向调控其表达, 进而出现PAI-1活性和水平随昼夜节律而剧烈波动, 导致清晨纤溶降低, 引起急性冠脉综合征患者晨峰现象。

PAI-1可能通过两个方面增加心血管疾病风险。第一, PAI-1是t-PA, u-PA的主要抑制剂, 其活性水平升高是内源性纤溶系统的主要抑制因子, 降低纤溶系统阻止纤溶蛋白在血管沉积和血栓形成的能力, 进而易导致心血管事件。第二, 在急性冠脉综合征患者中, 因PAI-1活性水平明显的昼夜节律波动导致清晨纤溶降低, 血栓发生率升高, 进而引起急性冠脉综合征晨峰现象。因此从机制上看, PAI-1活性水平的升高可提高对心血管疾病发生及预后预测的准确性。

2 缺血性脑卒中

血栓形成是缺血性脑卒中病理生理的重要组成部分, PAI-1与缺血性脑卒中的发病和进展相关。Akhter等^[6]对年轻亚裔印度人发生缺血性脑卒中与血浆PAI-1水平及4G/5G多态性关系的研究中发现: 患者组PAI-1基因型4G4G频率最高, 5G5G最低, 同时患者组PAI-1血浆水平明显高于对照组, 并且PAI-1在基因型4G4G患者中活性水平最高, 4G5G中等水平, 而5G5G水平最低。Li等^[7]将175例缺血性脑卒中的2型糖尿病患者与125例没有缺血性脑卒中的T2DM患者进行病例对照研究, 比较两组患者的临床特点, 目的探讨PAI-1基因多态

性与T2DM患者缺血性卒中风险的关系, 通过多变量分析表明PAI-1基因型 4G4G与缺血性卒中发生相关。同时, 孙秀海等^[8]研究也发现缺血性脑卒中的急性期和恢复期患者血液及脑脊液中的PAI-1水平均显著高于健康对照组, 且急性期组显著亦高于恢复组。

PAI-1通过其活性水平升高使体内纤溶活性降低, 导致机体容易形成血栓, 而PAI-1基因型 4G4G, 4G5G通过体内PAI-1表达增加, 进而共同参与缺血性脑卒中疾病发生, 并且PAI-1水平还与病情严重程度相关。因此, 缺血性脑卒中PAI-1水平在缺血性脑卒中的整个过程都发挥着作用, 有助于临床上对缺血性脑卒中患者病情的诊断和评估。

3 静脉血栓

PAI-1作为t-PA和u-PA的主要抑制剂, 通过改变血液纤溶状态参与血栓形成的机制已被广泛认可。PAI-1活性水平及其基因型4G4G与静脉血栓性疾病的发生发展密切相关。Tang等^[9]通过纳入214例全髋关节置换术患者进行前瞻性研究, 证实血浆PAI-1活性水平是全髋关节置换术后深静脉血栓形成的独立危险因素。Prabhudesai等^[10]在PAI-1基因4G/5G多态性和印度静脉血栓患者关系的一项病例对照研究中, 结果显示PAI-1基因型4G4G与深静脉血栓形成风险明显相关。而Vuckovic等^[11]在病例对照研究100例静脉血栓形成患者和100例随机对照的研究中, 发现PAI-1基因的4G/5G多态性对静脉血栓形成风险无关, 其研究结果不同, 原因可能与纳入病例较少、研究设计及普及性差异等有关。PAI-1水平及其基因4G/5G多态性在临床可作为静脉血栓形成危险因素, 对于血栓高危患者存在PAI-1高水平或4G4G, 4G5G基因型应及时进行血栓防治。

4 复发性流产

复发性性流产(recurrent pregnancy loss, RPL)指妊娠20周之前连续2次及2次以上的自然流产。怀孕期间孕妇会经历高凝状态, 当母体凝血和纤溶协调时妊娠期是安全的, 但若孕妇存在遗传性血栓形成倾向, 怀孕期间就可能发生妊娠相关血栓栓塞和其他血管并发症, 如子痫、流产等^[12]。健康妊娠期间, 血浆PAI-1水平在妊娠中期逐渐升高, 在妊娠32~40周达最高值, 分娩后5~8周PAI-1再次下降到妊娠前水平。与健康孕妇相比, RPL患

者的PAI-1血浆水平升高, 在嗜血栓基因中PAI-1基因的4G/5G多态性是最常见的一种。Huang等^[13]统计大样本、涵盖多种族的对PAI-1基因4G/5G多态性与RPL风险关系进行了Meta分析, 其等位基因模型结果表明4G等位基因可能导致RPL易感, 隐性基因模型显示4G4G基因型RPL风险显著升高。然而Adler等^[14]发表的PAI-1基因4G/5G多态性与流产关系的综述中, 结果表明无论是在欧洲还是在世界其他地方, 4G等位基因在人群中的高频率都与流产的风险没有明确的联系。

RPL患者体内PAI-1水平升高使血液处于高凝状态而导致疾病, 临床可通过检测孕妇PAI-1水平评估病情, 以提早干预预防疾病的发生。而PAI-1基因4G/5G多态性对RPL的发生的相关性研究尚存在争议, 仍有待进一步研究。

5 急性白血病

急性白血病(acute leukemia, AL)是一类造血干祖细胞的恶性克隆性疾病, 在疾病过程中往往伴有出血或血栓等的凝血异常从而加重病情、影响预后, 是导致患者死亡的常见原因之一。张利铭等^[15]关于AL患者的PAI-1及其基因启动子区4G/5G多态性情况的调查发现: AL组的PAI-1活性明显低于健康对照组, 并且AL组中有出血患者的PAI-1水平较其他无出血的AL患者显著减低, 但PAI-1基因4G/5G多态性、分布频率在AL组和对照组之间无差异, 因此PAI-1基因4G/5G多态性可能不是AL患者出血的危险因素, 但PAI-1水平减低在AL患者出血中起到一定作用。段朝霞等^[16]在有关t-PA、PAI-1和AL的研究中发现初治组和未缓解组的t-PA, PAI-1活性明显高于对照组, 而对照组与完全缓解组无差异, 表明AL患者存在纤溶系统紊乱, 这可能是其出现出血或血栓的重要原因之一。因此, 临床通过检测PAI-1水平有助于评估AL患者出凝血情况并及时防治, 从而改善AL患者预后。

6 股骨头坏死

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种退变性骨病, 患者因供血障碍和纤溶系统异常导致股骨头进行性塌陷^[17], 研究表明PAI-1基因4G/5G多态性与ONFH易感性有关。Sobhan等^[18]近期一篇纳入6项研究的荟萃分析, 其中包括有456例病例和1 019例对照, 结果显示PAI-1基因型4G4G发生ONFH风险高于基因型

4G5G和5G5G, 而基因型4G5G风险又高于基因型5G5G, 提示PAI-1基因多态性与ONFH风险之间存在显著相关, 基因型4G4G, 4G5G者PAI-1活性水平高, 血管内凝血增加使股骨头供血中断被认为是ONFH的发病机制, 临床可将PAI-1水平及其基因4G/5G多态性作为评估股骨头坏死发生的危险因素之一。

7 肿瘤

u-PA通过与多种靶细胞膜上相应受体结合, 促进靶细胞表面的纤溶酶原溶解, 主要功能是溶解血管外蛋白, 在排卵、着床、肿瘤转移等细胞迁移中有重要作用, 其次才是清除血浆纤维蛋白。基于u-PA在肿瘤侵袭、转移、血管生成等过程中的原致癌作用, PAI-1作为PA系统的特异性抑制成员, 被认为通过抑制u-PA来阻止癌症迁徙和转移而具有抗肿瘤功能, 因此有研究显示了这种转移抑制作用^[19]。然而, 更多学者研究表明高水平的PAI-1有促癌作用。Liu等^[20]体外检测手术切除的胰腺导管腺癌患者的石蜡包埋组织中的PAI-1水平, 探讨其评估预后的临床价值, 结果提示PAI-1在胰腺导管腺癌中表达上调, 可能是其一个预后较差的指标。Jevric等^[21]分析u-PA, PAI-1, PAI-1基因的4G/5G多态性与接受辅助内分泌治疗的node-阴性、hr-阳性/her2-阴性特定乳腺癌患者的经典预后因素之间的关系, 发现u-PA, PAI-1肿瘤组织水平低者生存率高, 及基因型4G5G, 5G5G较基因型4G4G者生存率高, 同样提出uPA和PAI-1肿瘤组织水平以及PAI-1基因的4G/5G多态性对乳腺癌患者预后评估是具有重要意义的。

尽管存在争议, 但PAI-1普遍被认为在肿瘤发展过程中起着促进肿瘤的作用, 尤其在乳腺癌中, PAI-1作为患者预后不良指标的临床价值已被高度认可。

8 脂肪组织

近年来, 脂肪组织也被认为是内分泌器官, 脂肪组织来源的内分泌因子即为脂肪因子。虽然PAI-1在大多数组织中广泛表达和调控, 但脂肪组织产生的PAI-1对于糖尿病、心血管疾病、内分泌紊乱等病理状态非常重要。Barnard等^[22]综述了体脂分布与血浆PAI-1水平之间关系的研究概况, 认为与皮下脂肪组织相比, 内脏脂肪组织是产生PAI-1的主要脂肪库, 但这并不是决定因素, 因为

肥胖女性患者的皮下脂肪库通常显著大于内脏脂肪库, 那么皮下脂肪库就成为血浆PAI-1水平的重要因素, 因此也会增加心血管风险。由于身体脂肪组织组成和脂肪沉积存在种族差异, 在非欧洲人群中PAI-1与身体组成关系可能与欧洲人观察到的不同。因此, Barnard等^[23]又研究了非洲肥胖女性脂肪分布模式与PAI-1水平的关系, 同样发现腹部内脏脂肪组织比腹部皮下组织对PAI-1水平升高影响作用更大。因此, 脂肪产生大量PAI-1使体内PAI-1活性水平升高, 应是导致心脑血管疾病发生风险增加的另一种机制途径。

9 糖尿病

糖尿病患者常有血管病变的慢性并发症, 脂蛋白代谢异常、高血压、内皮功能障碍等常见的危险因素, 也导致糖尿病的动脉粥样硬化倾向。PAI-1有可能作为糖尿病疾病发展的危险因素, 增强糖尿病血管性慢性并发症的发生。一篇纳入52项研究^[24]的PAI-1和2型糖尿病(T2DM)发生相关性的系统回顾和荟萃分析显示, 与对照组相比, T2DM患者的PAI-1水平显著升高, 提示PAI-1和T2DM的之间关系密切, 即PAI-1水平是T2DM发生的危险因素。宋洁云等^[25]探讨PAI-1基因4G/5G多态性与青少年儿童血糖关系的研究中, 校正研究人群、年龄、性别、BMI后发现, 4G等位基因携带者的空腹血糖较高, 证明PAI-1基因4G/5G多态性与儿童血糖水平相关。然而, 关于PAI-1基因4G/5G多态性与T2DM风险相关性, Chen等^[26]在187名T2DM患者及186名健康者的病例对照研究中, 结果显示PAI-1基因的4G/5G多态性与年龄、性别、体重指数、血压、总胆固醇、三酰甘油、糖化血红蛋白等均无关, 提出PAI-1基因的4G/5G多态性与T2DM风险无关。因此, PAI-1与T2DM之间可能存在相关性, 可能为T2DM疾病发生的危险因素, 亦有必要在人群中更深入探讨基线血糖差异对这种相关性的潜在作用。

纵观本文对PAI-1相关研究的综述, 主要篇幅是关于PAI-1与出凝血相关性疾病的研究, 目前PAI-1活性水平及其基因多态性与血栓及出血发生相关已被认可。但是, PAI-1活性水平对血栓或出血事件发生是否起主要作用还是仅为次要作用、PAI-1导致血栓或出血事件是否存在一定的数值范围都仍需进一步深入研究。另外, 本文还有一部分为PAI-1与脂肪及糖尿病相关研究综述, 因为肥胖、高脂血症、糖尿病均是心脑血管疾病发

生的危险因素, 因此, PAI-1与心脑血管疾病发生是直接线性关系, 还是通过影响血糖、血脂等而致病亦需进一步深入探讨。最后, 本文还综述了PAI-1与肿瘤的相关性, 文章列举多数研究结果显示PAI-1与促进肿瘤进展有关, 结合PAI-1与血栓、出血性疾病相关, 若深入研究明确PAI-1与这些疾病相关性关系, 那么未来PAI-1不但有望协助这些疾病的诊断、疗效评估、预后评估等, 甚至可把PAI-1作为治疗靶点开发PAI-1抑制剂, 将会给广大的血栓、出血及肿瘤等患者带来福音, 更为医疗开辟一新境界。

总之, PAI-1相关研究所涉及学科领域非常广泛, 例如慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、肺部感染、子痫前期、放疗血管性疾病、房颤、颅脑外伤、阿尔茨海默病以及药物等等, 表明PAI-1是一个值得研究的项目, 但大部分研究均不够深入, 如PAI-1活性水平对血栓或出血事件发生是否起主要作用、PAI-1导致血栓或出血事件是否存在一定的数值范围、PAI-1如何通过影响血糖、血脂等致心脑血管疾病都需进一步深入研究探讨; 大多数研究亦仅体现在相关性上, 并且研究结果尚不统一。PAI-1的多种病理生理作用, 了解它们在任何一种疾病环境中的相对贡献, 以及开发治疗相关分子都具有挑战性, 因此值得后续学者进行更广泛和深入的研究, 以便将来全面地了解PAI-1, 并最终更好地服务于临床。

参考文献

- Chen H, Nie S, Lu M, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 73(4): 292-300.
- Hamsten A, De FU, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction[J]. *Lancet*, 1987, 330(8549): 3-9.
- Tofler G H, Massaro J, O'Donnell C J, et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study[J]. *Thromb Res*, 2016, 140: 30-35.
- Pavlov M, Nikolic-Heitzler V, Babic Z, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and long-term outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study[J]. *Croat Med J*, 2018, 59(3): 108-117.
- Jiang Q, Liu H, Wang S, et al. Circadian locomotor output cycles kaput accelerates atherosclerotic plaque formation by upregulating plasminogen activator inhibitor-1 expression[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(9): 869-879.
- Akhter M S, Biswas A, Abdullah S M, et al. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(8): 1071-1076.
- Li G, Liu Y, Li X, et al. Association of PAI-1 4G/5G polymorphism with ischemic stroke in chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(9): 554-560.
- 孙秀海, 代学良, 刘洪义. 缺血性卒中患者血清和脑脊液CysC及PAI-1水平变化及其临床意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(1): 31-32.
SUN Xiuhai, DAI Xueliang, LIU Hongyi, et al. Changes of serum and cerebrospinal fluid CysC and PAI-1 levels in patients with ischemic stroke and their clinical significance[J]. *Nerve Injury and Functional Reconstruction*, 2018, 13(1): 31-32.
- Tang J, Zhu W, Mei X, et al. Plasminogen activator inhibitor-1: a risk factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 8.
- Prabhudesai A, Shetty S, Ghosh K, et al. Investigation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism in Indian venous thrombosis patients: A case-control study[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(3): 249-254.
- Vuckovic BA, Djeric MJ, Tomic BV, et al. Influence of decreased fibrinolytic activity and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the risk of venous thrombosis[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(1): 19-24.
- Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, et al. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study[J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(5): 282-288.
- Huang Z, Tang W, Liang Z, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism confers a genetic contribution to the risk of recurrent spontaneous abortion: an updated meta-analysis[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(11): 1551-1560.
- Adler G, Mahmutbegovic E, Valjevac A, et al. Association between - 675 ID, 4G/5G PAI-1 gene polymorphism and pregnancy loss: a systematic review[J]. *Acta Inform Med*, 2018, 26(3): 156-159.
- 张利铭, 曾小菁. 急性白血病患者纤溶酶原激活剂抑制物-1及其基因启动子区4G/5G多态性的调查[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2005, 14(5): 302-304.
ZHANG Liming, CENG Xiaojing. Investigation on 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 and its gene promoter in patients with acute leukemia[J]. *Leukemia-Lymphoma*, 2005, 14(5): 302-304.

16. 段朝霞, 杨林花. TF、TFPI、t-PA、PAI-1在DIC和DIC前期的检测及意义探讨[J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(2): 146-148.
DUAN Chaoxia, YANG Linhua. Detection and significance of TF, TFPI, t-pa and pai-1 in DIC and early DIC[J]. Journal of Capital Medical University, 2008,29(2):146-148.
17. Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, et al. Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2015, 30(3): 215-221.
18. Sobhan M R, Mahdinezhad-Yazdi M, Moghimi M, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism contributes to osteonecrosis of the femoral head susceptibility: evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Bone Jt Surg, 2018, 6(6): 468-477.
19. Botla SK, Savant S, Jandaghi P, et al. Early epigenetic downregulation of microRNA-192 expression promotes pancreatic cancer progression[J]. Cancer Res, 2016, 76(14): 4149-4159.
20. Liu WJ, Zhou L, Liang ZY, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 as a poor prognostic indicator in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(24): 2947-2952.
21. Jevric M, Matic IZ, Krivokuca A, et al. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 71.
22. Barnard SA, Pieters M, De Lange Z, et al. The contribution of different adipose tissue depots to plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels[J]. Blood Rev, 2016, 30(6): 421-429.
23. Barnard SA, Pieters M, Nienaber-Rousseau C, et al. Degree of obesity influences the relationship of PAI-1 with body fat distribution and metabolic variables in African women[J]. Thromb Res, 2016, 146: 95-102.
24. Yarmolinsky J, Bordin BN, Weinmann T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Sci Rep, 2016, 6: 17714.
25. 宋洁云, 张怡宁, 阳益德, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂-1基因4G/5G多态性与儿童青少年血糖及其相关指标的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4): 294-297.
SONG Jieyun, ZHANG Yining, YANG Yide, et al. The relationship between the 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene and blood glucose and related indexes in children and adolescents[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2017,25(4):294-297.
26. Chen L, Li S Y, Liu M, et al. The association between PAI-1 -675 4G/5G polymorphism and type 2 diabetes mellitus[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(7): 66-68.

本文引用: 蔡雪蓉, 张学亚, 潘敬新. 纤溶酶原激活物抑制剂-1的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 458-463. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.032

Cite this article as: CAI Xuerong, ZHANG Xueya, PAN Jingxin. Research progress in plasminogen activator inhibitor 1[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(2): 458-463. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.032