

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.025>

组织因子途径抑制物调控细胞凋亡与冠心病

闫汝楠, 李嘉舒 综述 傅羽 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 细胞凋亡是机体的一种适应性反应, 生理性的细胞凋亡对于细胞生长、生存及维持人体内环境稳定至关重要。然而过度凋亡可能促进冠状动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注损伤以及缺血后心脏重塑等。组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)除了可以抗凝、抗栓, 还具有诱导细胞凋亡的作用。因此, 探讨冠心病中TFPI对细胞凋亡的影响, 可为冠心病的治疗提供新的途径。

[关键词] 组织因子途径抑制物; 细胞凋亡; 冠心病

Tissue factor pathway inhibitor regulating apoptosis and coronary artery disease

YAN Runan, LI Jiashu, FU Yu

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Apoptosis is an adaptive response in vivo. It plays a key role in cell growth, survival, and the maintenance of homeostasis in physiological conditions. However, excessive apoptosis may promote the processes of coronary atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion injury, and post-ischemic cardiac remodeling. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) not only participate in the regulation of anticoagulation and antithrombosis, but can also induce cell apoptosis. Therefore, discussing the effect of TFPI on apoptosis in coronary artery disease would provide a new approach to the treatment of coronary artery disease.

Keywords tissue factor pathway inhibitor; apoptosis; coronary artery disease

组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是体内唯一的组织因子(tissue factor, TF)特异性抑制剂。TFPI不仅可以调节体

内TF依赖的凝血, 还被发现具有诱导细胞凋亡的作用。细胞凋亡是冠心病发生的重要机制之一, 因此研究冠心病中TFPI对于细胞凋亡的影响对于

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-26

通信作者 (Corresponding author): 傅羽, Email: 32375576@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81200143, 81200235); 黑龙江省自然科学基金 (QC2012C015); 哈尔滨医科大学附属第一医院院基金 (2015B002)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81200143, 81200235), the Natural Science Found of Heilongjiang projects (QC2012C015), and the Foundation of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (2015B002), China.

冠心病的治疗具有重要意义。

1 TFPI

1.1 TF

TF是一种47 kD的跨膜糖蛋白,是FVII/FVIIa的单体受体。成熟的TF蛋白由3个结构域组成:细胞外结构域[氨基酸(aa)1-219]、跨膜结构域(aa220-244)及细胞质结构域(aa245-263)。TF是凝血级联反应的主要引发剂,此外也参与多种生物学过程,如血管生成、细胞迁移、细胞凋亡和炎症反应等。TF在内皮细胞中的积累促进了慢性病理学疾病的进展,如肿瘤及心血管疾病。研究^[1]表明,TF具有抑制肿瘤细胞凋亡及肿瘤转移的作用。已有证据^[2]表明,在心血管疾病患者中可检测到高水平的循环TF。TF可通过抑制死亡受体信号转导减少心肌细胞死亡。从小鼠中分离出特异性敲除TF基因的心肌细胞,发现与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)处理后的对照组相比,其激活的caspase-3的水平更高^[3]。细胞内TF的超载可诱发细胞凋亡,在疾病条件下可导致内皮功能障碍。在体内或体外,内皮细胞均具有获得外源性TF的能力。Ethaeb等^[4]通过对人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cell, HCAEC)的研究,不仅验证了TF积累导致的p38和p53通路介导的细胞凋亡,还确定了类固醇受体辅激活剂-1(steroid receptor coactivator-1, Src-1)过度激活在介导TF信号转导,导致p38激活从而引起HCAEC细胞凋亡中的关键作用。

1.2 TFPI 的结构与功能

TFPI是血浆kunitz型蛋白酶抑制剂,可与TF特异性结合并抑制其活性。TFPI是启动血液凝固的主要抑制剂,可调节出血和凝血,在人体内主要由内皮细胞和巨核细胞合成。TFPI对于TF-FVIIa和FXa两种凝血蛋白酶具有高亲和力的抑制作用,从而阻止血液凝固级联反应的早期阶段。

成熟的TFPI蛋白由3个串联的kunitz抑制剂域组成,其中第1个和第2个分别抑制TF-VIIa和Xa。第3个结构域对蛋白酶不具有抑制活性,但与S蛋白结合。TFPI是一种选择性剪接的蛋白质,有2种主要亚型TFPI α 和TFPI β 。TFPI α 是一种具有276个残基的糖蛋白,具有酸性氨基酸末端和3个kunitz域和基本羧基末端^[5]。TFPI β 包含取代Kunitz3结构域的羧基末端的糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidyl inositol, GPI)锚。人体内

皮细胞分泌的TFPI α 存在于血浆中,是血小板中唯一的TFPI形式。与TFPI α 相比,TFPI β 主要在内皮细胞表面表达,通过GPI锚固定。TFPI可通过抑制TF-FVIIa和凝血酶原的早期形式来阻止血液凝结^[6]。

2 细胞凋亡

细胞凋亡是一种生理性、程序性及能量依赖性的细胞死亡级联反应。凋亡通常发生在发育和衰老过程中,是维持组织中细胞群体的稳态机制。它也可以作为防御机制,抵抗由疾病或有害物质引起的细胞损伤。

2.1 细胞凋亡的分子机制

细胞凋亡主要通过3种经典的细胞凋亡信号转导途径:外源性(死亡受体)途径、内源性(线粒体)途径和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)途径。环境刺激可以通过激活上述1种或多种途径诱导细胞凋亡。1)外源性(死亡受体)途径是由跨膜死亡受体触发的,这些受体是TNF受体家族的成员,含有“死亡域”。几种典型的配体[如Fas配体(Fas ligand, FasL)/Fas受体(Fas receptor, FasR)、TNF- α /肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)/死亡受体4(death receptor 4, DR4)、TRAIL/死亡受体5(death receptor 5, DR5)]和相应的死亡受体结合可以将死亡信号从细胞表面传输到通过死亡域的细胞内通路。随后,Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated death domain protein, FADD)激活procaspase-8,并形成导致死亡的信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC)。最后,由DISC激活的caspase-8触发caspases-3和caspases-7,从而诱导凋亡级联,进入凋亡的执行阶段^[7]。2)在内源性途径中,凋亡由直接作用于细胞内受体的多种细胞内信号触发,所有这些信号都会诱导线粒体内膜的变化,从而导致线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)打开、线粒体跨膜电位丧失以及促凋亡蛋白[例如细胞色素C(cytochrome C, cyt-C)]从膜间空间释放到胞质溶胶中^[8]。Cyt-C结合并激活Apaf-1和procaspase-9,从而导致caspase-9激活^[9]。其中,外源性(死亡受体)和内源性(线粒体)途径是相互联系的,并汇聚在执行途径上。3)ERS途径是细胞凋亡调节研究中

相对较新的途径。氧化应激、缺血性损伤、钙稳态的紊乱以及正常和/或折叠缺陷蛋白的表达增强等刺激会导致未折叠蛋白的积累, 这种情况称为ERS。细胞凋亡由内质网特异性的未折叠的蛋白质反应(unfolded protein response, UPR)感知, 通过3个内质网整体膜蛋白[肌醇需要蛋白-1(inositol requiring protein 1, IRE1)、蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)、激活转录因子-6(activating transcription factor 6, ATF6)]激活导致级联反应, 从而引起细胞凋亡^[10]。

2.2 细胞凋亡与冠心病

冠状动脉粥样硬化性心脏病的基本病理过程是冠状动脉发生粥样硬化造成管腔狭窄或闭塞, 进而引起心肌缺血缺氧或坏死。细胞凋亡参与冠心病的发生、发展及结局, 探讨细胞凋亡在冠心病中的作用对于冠心病的预防和治疗有重要意义。

2.2.1 细胞凋亡与动脉粥样硬化

在慢性动脉粥样硬化病变中, 人体动脉存在着细胞凋亡现象。细胞的凋亡水平与动脉粥样硬化病变的阶段和斑块的破裂密切相关。氧化应激、缺氧、干扰素- α 和胆固醇超载等与动脉粥样硬化有关的因素已被发现可诱导细胞凋亡。细胞凋亡可影响动脉粥样硬化斑块中的所有细胞类型, 如血管细胞(如内皮和平滑肌细胞)以及炎症细胞(如T淋巴细胞和巨噬细胞)。在不同细胞和斑块的不同阶段, 它可发挥有益及有害作用: 若细胞凋亡不伴发炎症反应, 则其导致的T淋巴细胞和巨噬细胞死亡可能发挥有益作用。斑块中这些细胞的死亡可减轻炎症反应, 减少基质金属蛋白酶的合成, 从而造成细胞外基质的破坏, 有利于斑块的稳定。然而, 与血液接触的内皮细胞凋亡可能会引发斑块侵蚀, 平滑肌细胞凋亡可使纤维帽不稳定而引起破裂。动脉粥样硬化病变中死亡的大部分(超过40%)细胞为巨噬细胞, 晚期凋亡细胞可以启动促动脉粥样硬化的炎症反应, 其在动脉粥样硬化性疾病的后期阶段有助于坏死性核的形成、炎性活动和随后导致易损斑块表型^[11]。冠状动脉粥样硬化是冠心病的基本病理过程, 如果可以控制影响斑区内T淋巴细胞和巨噬细胞等凋亡的因素, 并抑制内皮细胞凋亡及炎症反应, 可能会对延缓斑块进展及预防斑块破裂有积极作用。

2.2.2 细胞凋亡与心肌梗死

过度的细胞凋亡可促进心肌缺血损伤。先前的研究^[12]表明: 凋亡是心肌细胞死亡的早期和主要形式。大量实验证明, 外源性途径、内源性途

径和内质网途径均在分子层面参与了心肌缺血对心脏造成的损害。Luo等^[13]发现抑制Bax和促进Bcl-2可以抑制心肌固有凋亡, 并进一步保护心肌细胞。同时, 大量凋亡相关分子如裂解的caspase-3 p17肽(凋亡的末端效应caspase)、Bcl-2、p53(Bax的上游调节剂)、TNF- α 、TNFR1等均在急性心肌梗死的患者中被检测到增加^[14]。Agosto等^[15]发现在患有ST段抬高型心肌梗死的患者中, 裂解的caspase-3 p17肽(凋亡的末端效应子caspase)增加。有证据^[16]表明, ERS途径也可以导致缺血诱导的心肌细胞凋亡。细胞凋亡在急性心肌梗死晚期同样具有重要影响, 它不仅可引起进行性心肌细胞丢失, 还可造成左心室扩张, 进而影响心脏重构。目前, 血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等药物已被证明可抑制凋亡, 且已广泛应用于临床。由于急性心肌梗死期间细胞凋亡机制复杂, 如活化的caspase-3是心肌细胞凋亡的重要媒介, 线粒体膜损伤是激活凋亡级联反应的基础, 因此可从其他方面进一步研究抑制凋亡的药物治疗。

2.2.3 细胞凋亡与缺血再灌注损伤

研究^[17]表明: 再灌注损伤引起的心肌损伤面积约占心肌损伤总面积的50%。引起心肌再灌注损伤的机制十分复杂, 现有研究确定了几个关键因素: 氧化应激、细胞内钙超载、再灌注时pH值的快速恢复以及mPTP。

据报道^[18], 促凋亡信号转导途径的激活引起的细胞凋亡至少占心肌缺血再灌注过程中总细胞破坏的一半。细胞凋亡在心肌细胞缺血后立即发生, 随着再灌注的进行, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)的富集等因素加剧了细胞凋亡的程度。关于缺血再灌注期间细胞凋亡的分子机制的研究已有了一定进展。Li等^[19]的研究发现, NF- κ B加重了再灌注肠细胞的细胞凋亡损伤。因此可推测转录因子NF- κ B可能在缺血再灌注过程中调节细胞凋亡。Youle等^[20]提出, ROS通过凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)激活NF- κ B。NF- κ B的激活可产生TNF- α , 从而激活死亡受体介导的外在凋亡途径, 这与Li等^[19]的部分实验结果相符合。同时, Yamaguchi等^[21]发现, ROS-ASK1-JNK途径在严重应激条件下可调控心脏的细胞凋亡。除此之外, ASK1-JNK途径也被发现可促进细胞凋亡, 并可能通过此机制在调节左心室重塑中起关键作用^[22]。Matsuzawa等^[23]的实验不仅表明ASK1-JNK/p38途径参与细胞凋亡, 并且发现过度刺激或持续激活JNK/p38可能是导致细胞凋亡的原因。但由于缺血再灌注损伤的机制极其复

杂, 涉及炎症、自噬、氧化应激等, 已有研究^[24]探讨了自噬与凋亡在缺血再灌注损伤过程中存在相互影响, 但凋亡与缺血再灌注损伤中的其他机制的相互作用还需进一步研究。

3 TFPI 与细胞凋亡

3.1 TFPI 调控细胞凋亡

大量研究^[25-33]表明了TFPI在不同组织和细胞中均可诱导细胞凋亡。Zhang等^[25]发现: 宫颈癌患者中TFPI-2的表达与肿瘤细胞凋亡和血管生成之间存在密切联系。同时, 对膀胱癌细胞^[26]、肝癌细胞^[27]、前列腺癌细胞^[28]、胶质母细胞瘤细胞^[29]、乳腺癌细胞^[30]等其他肿瘤细胞的研究也发现了TFPI具有诱导细胞凋亡的作用。Hamuro等^[31]证实了人类重组TFPI(human recombinant TFPI, h-rTFPI)通过诱导细胞凋亡抑制人脐静脉内皮细胞的生长。Dong等^[32]和Pan等^[33]分别在人体血管平滑肌细胞和巨噬细胞中发现了TFPI促凋亡的证据。因此, TFPI在内皮细胞和血管平滑肌细胞凋亡中的作用可能会影响冠心病的发展, 但目前相关研究较少。

3.2 TFPI 调控细胞凋亡与冠心病

研究^[34]表明, 细胞凋亡在急性缺血性心脏病及慢性心脏病中均被激活。血管内皮细胞、巨噬细胞或血管平滑肌细胞的异常凋亡是动脉粥样硬化的共同特征, 从而造成动脉粥样硬化斑块的形成或不稳定。其中, 血管内皮细胞的过度凋亡加速内皮损伤, 引发了冠状动脉粥样硬化的发展。巨噬细胞的过度凋亡则导致动脉粥样硬化斑块的破裂, 增加其对急性冠脉综合症的易感性。而血管平滑肌细胞的增殖和凋亡不足会引起管腔狭窄, 从而造成冠心病的发生。

TFPI通过诱导细胞凋亡不仅可以抑制内皮细胞和平滑肌细胞增殖, 还可以抑制细胞迁移。Hembrough等^[35]发现TFPI的23个氨基酸片段定位于C端, TFPI 23肽通过诱导凋亡机制抑制内皮细胞增殖, 并且在体外抑制血管生长。关于人脐静脉内皮细胞的实验^[31]也证实了h-rTFPI对于细胞凋亡的诱导作用, 从而抑制内皮细胞的生长。Zhao等^[36]通过实验证明TFPI-2过表达强烈抑制了血管平滑肌的增殖和迁移, 从而抑制血管内膜的增生。这间接证明了TFPI诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖的作用。Xiao等^[37]通过在动脉粥样硬化易感

性背景下建立条件性敲除血管平滑肌细胞TFPI-1的小鼠模型发现: TFPI-1缺乏明显促进了动脉粥样硬化的发展, 并且可观察到血管平滑肌细胞迁移和增殖的显著增加。这不仅印证了先前的研究结果, 也提供了TFPI抑制动脉粥样硬化的直接证据。笔者的实验也发现了TFPI可诱导血管平滑肌细胞凋亡和影响其增殖^[38]。另一方面, TFPI还可通过上调Fas/FasL增强巨噬细胞的凋亡而对动脉粥样硬化起到保护作用^[39]。目前, TFPI对于冠心病中其他类型细胞凋亡的影响尚未见报道, 并且由于TFPI可通过抑制动脉粥样硬化的途径有多种, 在细胞凋亡方面的研究也应尽可能排除其他因素的干扰。

3.3 TFPI 参与细胞凋亡途径

目前, 已有一些研究^[32,38,40-42]发现了部分介导TFPI作用的信号转导途径。George等^[40]通过将携带人TFPI-2cDNA的重组腺相关病毒载体转导至U-251细胞(一种高侵袭性人胶质母细胞瘤细胞系)后发现: TFPI-2还原后激活了内在和外在的半胱天冬酶介导的促凋亡信号通路, 并诱导U-251细胞凋亡。Dong等^[32]研究发现: TFPI基因表达导致procaspase-3、procaspase-8和procaspase-9的量减少, 线粒体cyt-C向细胞质的释放增多, 从而间接表明TFPI可能参与了细胞凋亡的外在途径与内在途径。然而Skretting等^[41]的研究表明: TFPI通过独立于caspase-3的过程影响细胞凋亡活性, 并且增加NF- κ B途径的激活。Kempiah等^[42]的实验表明: TFPI-2可激活caspase-3和caspase-9, 并通过上调促凋亡蛋白Bax及抑制抗凋亡蛋白Bcl-2而调控细胞凋亡。笔者的前期工作^[38]发现: 平滑肌细胞中TFPI可能通过抑制JAK-2/STAT-3途径的磷酸化从而抑制下游靶标如Bcl-2、cyclinD1及survivin的表达来发挥诱导平滑肌细胞凋亡的作用。并且笔者推测, TFPI对于平滑肌细胞的扩散、迁移和凋亡的影响可抑制内膜增生, 从而抑制冠心病的进展。目前, 关于TFPI调控细胞凋亡的详细机制还需进一步研究。

综上所述, 冠心病是心血管疾病中常见的类型, 其基本病理学涉及血管和心肌的功能障碍, 这些过程包括氧化应激、炎症、缺血、缺氧和细胞凋亡的诱导和加重等。由于细胞凋亡参与了冠心病的发生、发展与结局, 而大量研究发现了TFPI对于细胞凋亡具有调控作用, 因此进一步研究TFPI与细胞凋亡的关系为延缓冠状动脉粥样斑块的进展、预防斑块破裂、防止支架内再狭窄的发生提供了新思路。

参考文献

- Muhsin-Sharafaldine MR, McLellan AD. Tumor-derived apoptotic vesicles: With death they do part[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 957.
- Wan K, Li J, Li D, et al. Novel hydroxybutyl chitosan nanoparticles for siRNA delivery targeting tissue factor inhibits proliferation and induces apoptosis in human vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6): 7957-7962.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- Ethaeab AM, Mohammad MA, Madkhali Y, et al. Accumulation of tissue factor in endothelial cells promotes cellular apoptosis through over-activation of Src1 and involves β 1-integrin signalling[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(1/2): 29-41.
- Thomassen S, Mastenbroek TG, Swieringa F, et al. Suppressive role of tissue factor pathway inhibitor- α in platelet-dependent fibrin formation under flow is restricted to low procoagulant strength[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 502-513.
- Subramaniam S, Kanse SM, Kothari H, et al. Post-transcriptional, post-translational and pharmacological regulation of tissue factor pathway inhibitor[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29(8): 668-682.
- Nagata S, Tanaka M. Programmed cell death and the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 333-340.
- Nagakannan P, Tabeshmehr P, Eftekharpour E. Oxidative damage of lysosome in regulated cell death systems: Pathophysiology and pharmacologic interventions[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020 Epub ahead of print.
- Kopeina GS, Prokhorova EA, Lavrik IN, et al. Alterations in the nucleocytoplasmic transport in apoptosis: Caspases lead the way[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(5): e12467.
- Fusée LTS, Marín M, Fähræus R, et al. Alternative mechanisms of p53 action during the unfolded protein response[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): E401.
- Gonzalez L, Trigatti BL. Macrophage apoptosis and necrotic core development in atherosclerosis: A rapidly advancing field with clinical relevance to imaging and therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(3): 303-312.
- Terengova E, Tousek P. The apoptosome: Heart and soul of the cell death machine[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 87.
- Luo KQ, Long HB, Xu BC. Reduced apoptosis after acute myocardial infarction by simvastatin[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 735-740.
- Dong Y, Chen H, Gao J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27-41.
- Agosto M, Azrin M, Singh K, et al. Serum caspase-3 p17 fragment is elevated in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a novel observation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 220-221.
- Belmadani S, Matrougui K. Broken heart: A matter of the endoplasmic reticulum stress bad management?[J]. *World J Cardiol*, 2019, 11(6): 159-170.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11): 1121-1135.
- Zhang X, Hu H, Luo J, et al. A novel Danshensu-Tetramethylpyrazine conjugate DT-010 provides cardioprotection through the PGC-1 α /Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(9): 1490-1498.
- Li Q, Van Antwerp D, Mercurio F, et al. Severe liver degeneration in mice lacking the IkappaB kinase 2 gene[J]. *Science*, 1999, 284(5412): 321-325.
- Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(1): 47-59.
- Yamaguchi O, Higuchi Y, Hirotsani S, et al. Targeted deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates left ventricular remodeling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(26): 15883-15888.
- Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3): 457-464.
- Matsuzawa A, Ichijo H. Redox control of cell fate by MAP kinase: Physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1780(11): 1325-1336.
- Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401.
- Zhang Q, Zhang Y, Wang SZ, et al. Reduced expression of tissue factor pathway inhibitor-2 contributes to apoptosis and angiogenesis in cervical cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1): 1.
- Feng C, Ho Y, Sun C, et al. Epigallocatechin gallate inhibits the growth and promotes the apoptosis of bladder cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3513-3518.
- Li Z, Xu Y, Wang Q, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 induced hepatocellular carcinoma cell differentiation[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2017, 24(1): 95-102.
- Cai B, Chen W, Pan Y, et al. Inhibition of microRNA-500 has anti-cancer effect through its conditional downstream target of TFPI in human prostate cancer[J]. *Prostate*, 2017, 77(10): 1057-1065.
- Xu N, Liu B, Lian C, et al. Long noncoding RNA AC003092.1 promotes temozolomide chemosensitivity through miR-195/TFPI-2 signaling modulation in glioblastoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12): 1139.
- Wang G, Huang W, Li W, et al. TFPI-2 suppresses breast cancer cell proliferation and invasion through regulation of ERK signaling and interaction with actinin-4 and myosin-9[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14402.
- Hamuro T, Kamikubo Y, Nakahara Y, et al. Human recombinant tissue factor pathway inhibitor induces apoptosis in cultured human endothelial cells[J]. *FEBS Lett*, 1998, 421(3): 197-202.
- Dong X, Song LP, Zhu DW, et al. Impact of the tissue factor pathway

- inhibitor gene on apoptosis in human vascular smooth muscle cells[J]. *Genet Mol Biol*, 2011, 34(1): 25-30.
33. 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.
34. Zhu H, Sun A. Programmed necrosis in heart disease: Molecular mechanisms and clinical implications[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116: 125-134.
35. Hembrough TA, Ruiz JF, Swerdlow BM, et al. Identification and characterization of a very low density lipoprotein receptor-binding peptide from tissue factor pathway inhibitor that has antitumor and antiangiogenic activity[J]. *Blood*, 2004, 103(9): 3374-3380.
36. Zhao B, Luo X, Shi H, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 is downregulated by ox-LDL and inhibits ox-LDL induced vascular smooth muscle cells proliferation and migration[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(2): 179-185.
37. Xiao J, Jin K, Wang J, et al. Conditional knockout of TFPI-1 in VSMCs of mice accelerates atherosclerosis by enhancing AMOT/YAP pathway[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 605-614.
38. Fu Y, Zhao Y, Liu Y, et al. Adenovirus-mediated tissue factor pathway inhibitor gene transfer induces apoptosis by blocking the phosphorylation of JAK-2/STAT-3 pathway in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(10): 1909-1917.
39. Yuan HQ, Hao YM, Ren Z, et al. Tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491: 97-102.
40. George J, Gondi CS, Dinh DH, et al. Restoration of tissue factor pathway inhibitor-2 in a human glioblastoma cell line triggers caspase-mediated pathway and apoptosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3507-3517.
41. Skretting G, Iversen N, Myklebust CF, et al. Overexpression of tissue factor pathway inhibitor in CHO-K1 cells results in increased activation of NF- κ B and apoptosis mediated by a caspase-3 independent pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(12): 10089-10096.
42. Kempaiah P, Kisiel W. Human tissue factor pathway inhibitor-2 induces caspase-mediated apoptosis in a human fibrosarcoma cell line[J]. *Apoptosis*, 2008, 13(5): 702-715.

本文引用: 闫汝楠, 李嘉舒, 傅羽. 组织因子途径抑制物调控细胞凋亡与冠心病[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 1140-1145. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.025

Cite this article as: YAN Runan, LI Jiashu, FU Yu. Tissue factor pathway inhibitor regulating apoptosis and coronary artery disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1140-1145. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.025