

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.026>

组织因子途径抑制物与心血管疾病的 关系

杨六平, 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] 组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是调节组织因子介导的外源性凝血途径的主要抑制物。大量研究数据表明, 组织因子途径抑制物与心血管疾病的发生发展密切相关。目前已发现其可通过抗凝、抗炎、抑制内皮及平滑肌细胞增殖、抗血管重塑等机制阻止心血管疾病的发生和发展。

[关键词] 组织因子途径抑制物; 组织因子; 心血管疾病; 外源性凝血途径

Relationship between tissue factor pathway inhibitor and cardiovascular diseases

YANG Liuping, LI Jiashu, FU Yu

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

Abstract Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) is the main inhibitor regulating tissue factor-mediated exogenous coagulation pathway. A large number of research data indicate that TFPI is closely related to the occurrence and development of cardiovascular diseases. It has been found to inhibit cardiovascular disease through anticoagulant, anti-inflammatory, inhibition of endothelial and smooth muscle cell proliferation, and anti-vascular remodeling.

Keywords tissue factor pathway inhibitor; tissue factor; cardiovascular diseases; exogenous coagulation pathway

组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是一种抗凝蛋白, 可以特异性结合组织因子(tissue factor, TF)从而抑制其活性。TFPI在败血症、肿瘤、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、血液病、心血管疾病和全身性炎症反应综合征等疾病中发挥重要作用。心血管系统疾病是当今严重威胁人类健康的常见疾病, 在我国发病率和病死率均居第一位。随着对TFPI结构和

功能研究的深化, 发现它可通过多种机制阻止心血管疾病发生发展, 可能成为治疗心血管疾病的新途径。

1 TFPI

1.1 TFPI 的结构

TFPI基因位于染色体2q32.1上, 跨越101 531

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-05

通信作者 (Corresponding author): 傅羽, Email: fuyu198010@yahoo.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基金 (2015B002)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81200143, 81200235), the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (QC2012C015), and Fund of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (2015B002), China.

个碱基对^[1], 有8个内含子及9个外显子^[2], 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 属于Kunitz超家族成员。TFPI分子质量为41 kD, 包含276个氨基酸, 主要由1个N-末端酸性区域, 3个Kunitz型蛋白酶抑制剂结构域(Kunitz1-3)和1个C-末端碱性区域组成^[3]。TFPI经选择性的mRNA剪接转录可产生在细胞表面结合机制和抗凝血活性方面不同的亚型, 其中TFPI α 和TFPI β 是TFPI的2种主要亚型。TFPI α 具有酸性氨基末端, 随后是3个串联的Kunitz结构域和碱性羧基末端; TFPI β 含有1个取代羧基末端Kunitz3结构域的糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚^[4]。人体中有TFPI α , TFPI β 和TFPI δ 3种亚型, 小鼠中有TFPI α , TFPI β 和TFPI γ ^[5], 其中TFPI α 是人体中表达抗凝血活性的主要循环形式。

1.2 TFPI 的存在形式

TFPI主要由内皮细胞合成, 并且存在于体内的内皮细胞和血浆中。目前已证实TFPI广泛存在于微血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核或巨噬细胞、巨核细胞或血小板、肾小球系膜细胞、成纤维细胞、小胶质细胞、心肌细胞和间皮细胞等组织^[6]。组织Northern印迹法分析结果表明TFPI mRNA在胎盘和肺组织表达最高, 在大脑表达最低^[7]。在血浆中, 80%的TFPI与脂蛋白结合, 剩余的20%以游离形式循环^[8]。血浆中游离形式的TFPI通常反映内皮细胞相关TFPI的水平, 并表现出有效的抗凝血活性, 而脂质结合的TFPI仅具有很弱或没有抗凝血活性^[9]。

1.3 TFPI 的抗凝作用机制

TFPI作为体内唯一的TF特异性抑制剂, 其3个Kunitz结构域对于凝血途径的调节起到了重要的作用。第1个Kunitz结构域结合并抑制FVIIa, 第2个Kunitz结构域结合并抑制FXa, 第3个Kunitz结构域参与脂蛋白结合, 具有肝素结合位点, 并且是与其辅因子蛋白S结合所必需的。因此, TFPI通过形成无活性的TF/FVIIa/FXa/TFPI四位体复合物来抑制TF依赖性凝血途径^[10]。

2 TFPI 与心血管疾病

心血管疾病的发病机制复杂, 涉及血管内皮损伤、脂质渗入、炎症反应、平滑肌细胞增殖迁移、血管重塑及血栓形成等多个病理过程。TFPI与多种心血管疾病相关, 通过影响以上多个病理

环节来发挥其抑制心血管疾病发生发展的作用。

2.1 TFPI 与冠心病

冠心病(coronary heart disease, CHD)是最常见的心血管疾病, 每年导致700多万人死亡, 是全球主要的死亡原因^[11]。冠状动脉粥样硬化是CHD的发病基础。当粥样斑块破裂或冠脉内皮损伤, 内皮下的TF释放入血, 启动凝血级联反应, 最终引起凝血酶爆发激活, 将纤维蛋白原转变成纤维蛋白, 结合血小板和红细胞形成血栓, 造成冠脉狭窄甚至闭塞, 从而引起急性心血管事件。由此可见TF介导的外源性凝血反应在冠心病的进展中起关键作用。TFPI作为体内TF的生理性抑制剂, Hong等^[12]在小鼠TFPI基因敲除模型中发现TFPI缺乏加速小鼠动脉粥样硬化斑块的形成, 推测TFPI可能在冠心病的进展中发挥保护性作用。很多研究^[13-14]证明TFPI与TF共定位于内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞并抑制TF促凝活性。Maroney等^[15]在鼠血管损伤模型中观察到TFPI可能是通过抑制TF的促凝血活性从而抑制股静脉和颈动脉血栓生长。Singh等^[16]在动物实验中证实TFPI过表达能够调节TF活性并能减少血管内血栓形成和新生内膜形成。Caplice等^[17]发现在人颈动脉斑块中, TFPI表达水平与TF活性呈负相关, TFPI可以通过减弱TF活性来调节斑块血栓形成。Ott等^[18]的临床实验表明急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者单核细胞TF表达增加、功能活跃, 而表面结合的TFPI对TF活性的抑制限制了增加的单核细胞TF表达在AMI中的促凝血作用。我们早期在兔球囊损伤髂动脉局部转染含TFPI基因的HVJ-AVE脂质体复合物, 发现转染TFPI后血栓形成明显少于对照组, 证明了TFPI能够安全而有效地抑制损伤血管局部血栓形成^[19]。

2.2 TFPI 与 PCI 术后再狭窄

目前经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗冠心病的常用和有效手段, 但PCI术后再狭窄(restenosis, RS)严重影响了其疗效。随着第2代药物洗脱支架的应用及双联抗血小板药物治疗时间的延长, PCI术后RS率已降至10%。RS主要是由于炎症细胞浸润、血小板聚集、生长因子释放、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解、血管壁中层平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖和迁移所导致的^[20]。Nakamura等^[21]在球囊血管成形术后的兔髂动脉局部长期释放人重组组织因

子途径抑制因子(recombinant tissue factor pathway inhibitor, rTFPI), 发现4周后血管内膜/中膜面积比率降低, 此结果证明局部应用rTFPI可降低新生内膜的增生程度, 其机制可能与TFPI的抗炎及抗增殖作用有关。Kopp等^[22]在兔动脉粥样硬化血管行血管成形术并转染TFPI, 发现TFPI对单核细胞TF具有直接抑制作用, 并且TFPI过表达降低了血管新生内膜中单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)的表达, 减少了单核细胞的损伤性募集, 证实了TFPI通过抗炎机制抑制再狭窄。另外研究还发现TFPI过表达能够抑制单核细胞相关基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)及MMP-9的表达, 从而使细胞外基质降解减少。研究^[23]发现: 在小鼠VSMCs TFPI基因敲除模型中, TFPI缺乏通过p38/hsp27的磷酸化, 促进了VSMC的迁移, 加速了动脉粥样硬化发展。Dong等^[24]在体外培养的人VSMC中转染TFPI, 结果显示TFPI导致细胞周期蛋白D的表达显著降低而p21和p53的表达显著增加, 推测TFPI可能通过调节细胞周期抑制人VSMCs的生长从而抑制内膜增生。Zhang等^[25]用球囊损伤兔股动脉并植入支架后转染TFPI, 结果发现TFPI可抑制VSMC增殖并诱导其凋亡, 从而抑制支架内RS的发生。

前期研究^[26]发现HVJ-AVE脂质体介导的TFPI基因转染能显著抑制兔粥样硬化股动脉血管成形术后新生内膜增生、抑制血栓形成、减轻血管重构, 从而安全有效地抑制RS的发生。前期研究还将TFPI转染至体外培养的大鼠和兔VSMCs中, 发现TFPI能够抑制VSMCs迁移^[27], 且诱导VSMCs凋亡^[28]。进一步体外机制研究^[29]发现TFPI通过阻断JAK-2和STAT3的磷酸化, 抑制B细胞淋巴瘤-2基因(Bcl-2)、周期蛋白D1和存活素的表达, 最终诱导VSMC发生凋亡, 从而减轻新生内膜增生, 抑制RS发生。

2.3 TFPI与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性疾病, 其主要特征为内皮功能障碍、血管炎症、斑块形成、平滑肌细胞增殖和迁移, 以及巨噬细胞、白细胞和脂质在动脉壁中的异常积聚。近年来研究发现TFPI延缓As发展的机制主要集中在以下几个方面。1)抗炎机制。巨噬细胞介导的血管炎症在As进展中发挥着重要作用。巨噬细胞通过清道夫受体吞噬氧化的低密度脂蛋白胆固醇形成泡沫细胞, 并合成分泌多种生长因子和促炎介质, 促进

斑块的生长和炎症反应。Espada等^[30]在人颈动脉斑块中发现胆固醇结晶通过激活内质网应激途径诱导M2极化巨噬细胞中的TFPI和细胞因子表达, 在敲除TFPI后促炎因子IL-6和TNF- α 的表达增加而抗炎因子IL-10表达减少, 推测TFPI可以抑制As中的炎症反应, 从而抑制As的发生发展。在兔As模型中过表达TFPI可抑制由FVIIa和FXa诱导的血小板源生长因子(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB), MCP-1和MMP-2的自分泌释放, 导致单核细胞募集减少进而减轻炎症反应, 抑制As的发展^[22]。Pan等^[31]研究发现rTFPI过表达通过Fas/FasL途径激活凋亡蛋白-8(caspase-8)诱导巨噬细胞凋亡, 抑制As发展。2)抗栓机制。血管内血栓形成是As的主要危险因素, 可引起急性心血管事件。动物研究^[32]显示载脂蛋白E缺陷型小鼠动脉粥样硬化负荷增加、斑块不稳定易破裂形成血栓, 而过表达TFPI的同模型小鼠斑块形成减少, 推测TFPI能够抑制As血栓形成。Westrick等^[33]在鼠颈动脉As处行光化学损伤后, 发现TFPI缺乏可促进动脉血栓形成、加速动脉闭塞, 同时也证实了TFPI水平可影响这些小鼠的动脉粥样硬化负荷, 表明TFPI能通过抑制血栓形成从而抑制As的进展。3)抑制内皮细胞增殖和迁移。目前认为内皮功能障碍是As发病的主要因素。正常的内皮细胞能够调节促炎和抗炎物质以及促凝血和抗凝血因子之间的平衡, 慢性内皮激活导致内皮功能障碍, 从而导致As的发生。Ivanciu等^[34]在动物实验中发现TFPI可以抑制体外培养的小鼠血管内皮细胞的迁移和毛细血管形成, 这一过程能被TFPI抗体逆转, 并且TFPI还能促进内皮细胞发生凋亡。4)抑制VSMC增殖和迁移: 损伤的内皮细胞和炎症细胞分泌生长因子和细胞因子, 激活动脉中膜SMC, 经内弹力膜的窗孔迁入内膜, 吞噬脂质形成肌源性泡沫细胞, 加速As的发展。同时受刺激的SMC大量增殖, 其表型从收缩型转变为合成型, 合成型的SMC收缩功能丧失, 而产生细胞外基质(ECM)组分如弹性蛋白和胶原蛋白的能力增加, 促进纤维帽的形成。Xiao等^[35]在TFPI基因敲除的小鼠模型中发现缺乏TFPI的小鼠VSMCs通过改变AMOT和YAP磷酸化水平促进SMC的迁移和增殖, 从而促进As的发展。Zhao等^[36]实验证明TFPI过表达可强烈抑制由氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)来诱导的VSMC的增殖和迁移。我们前期在体外实验^[37]发现TFPI可通过减少MCP-3的表达从而抑制巨噬细胞积聚和VSMC增殖, 该作用可能是通过干扰MCP-3/CCR2途径, 继

而抑制ERK1/2和PI3K/AKT信号转导途径磷酸化来介导的。因此推测TFPI可能抑制SMC迁移和增殖进而延缓As的发展。

2.4 TFPI 与无复流

无复流(no-reflow, NR)现象是指局部血管因痉挛或闭塞造成相应组织或器官缺血后, 如果血管再通, 血流重新开放, 缺血区并不能得到充分的灌注甚至无灌注。NR的发生机制尚不完全清楚, 可能与内皮缺血性损伤、微血管栓塞、白细胞堵塞、机械压缩、血管炎症、活性氧损伤等有关^[38]。NR是一个动态的过程, 分为瞬态和持续, 这两种现象可能有不同的发病机制: 瞬态NR可能与心肌微血管功能性和可逆损伤相关, 持续NR可能与组织结构和不可逆损伤相关^[39]。缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion, I/R)在NR的病理生理过程中起着重要作用^[40]。Chong等^[41]在兔局部心肌I/R模型中发现缺血区心肌内TF的表达显著增加, 并且发现TF依赖性凝血酶在心肌I/R损伤中通过独立于凝血和血栓形成的促炎机制发挥重要作用。骆景光等^[42]通过兔I/R模型观察到无复流区心肌组织TF转录水平及再灌注过程中TF血浆蛋白水平表达明显上调; 而无复流区心肌组织TFPI转录水平无明显变化, 再灌注过程中血浆蛋白水平反而相对降低。同时他们在缺血区输入外源性rTFPI, 发现TFPI可以减轻NR程度, 证实TF激活的外源凝血途径在NR发病过程中起到重要作用。徐萍等^[43]临床研究发现: AMI患者直接PCI术后NR的发生与血浆TF水平呈正相关, TF可激活外源性凝血途径, 形成微血栓而导致NR, 而TFPI可阻止血栓形成, 防治NR的发生。

2.5 TFPI 与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一组临床综合征, 以肺血管阻力和肺动脉压升高为特征, 是慢性心力衰竭和慢性阻塞性肺病最常见的并发症^[44]。内皮细胞功能障碍、过度血管重塑、炎症和原位血栓形成^[45]引起肺动脉压和肺血管阻力进行性升高, 如果不及时治疗, 可导致右心室衰竭甚至死亡。PH的发病机制尚不完全清楚, 目前认为与遗传、自身免疫及肺血管内皮、平滑肌功能障碍等因素有关。已知缺氧是PH形成最重要的因素, 缺氧可强烈诱导TF表达, 促进肺纤维蛋白沉积和肺血管血栓形成^[46]。Yang等^[47]在临床研究中观察到PH患者血浆中TF表达增加。以上结果表明TF介导的凝血途径可能参与PH的发

展。White等^[46]通过小鼠慢性缺氧模型发现TFPI过表达抑制了慢性缺氧导致的血流动力学反应、右心室肥大、肺血管细胞增殖、肺血管重塑及缺氧诱导的纤维蛋白沉积, 证明了TFPI过表达对缺氧诱导的PH的发展有保护作用, 提示TFPI可能通过抑制TF途径从而发挥延缓PH进展的作用。

3 结语

TFPI是TF介导的外源性凝血途径的天然抑制物, 在心血管疾病进程中作用广泛。目前已发现其通过抗凝、抗炎、抑制内皮及血管平滑肌细胞增殖、抗血管重塑等多种机制参与心血管疾病的发生进展, 这些研究成果提示TFPI可能成为治疗心血管疾病的新方法, 为心血管疾病的临床治疗提供新的思路, 当然是否存在其他作用机制还需进一步研究。

参考文献

1. Naji DH, Tan C, Han F, et al. Significant genetic association of a functional TFPI variant with circulating fibrinogen levels and coronary artery disease[J]. *Mol Genet Genomics*, 2018, 293(1): 119-128.
2. Zhao Y, Yu Y, Shi M, et al. Association study to evaluate TFPI gene in CAD in Han Chinese[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 188.
3. Augustsson C, Svensson A, Kjaer B, et al. Factor Xa and VIIa inhibition by tissue factor pathway inhibitor is prevented by a monoclonal antibody to its Kunitz-1 domain[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(5): 893-904.
4. Chowdhary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: A novel approach to the treatment of haemophilia[J]. *Int J Hematol*, 2018, [Epub ahead of print].
5. Maroney SA, Mast AE. New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(Suppl 1): S200-S207.
6. Broze GJ Jr, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: Structure-function[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17: 262-280.
7. Bajaj MS, Kuppaswamy MN, Manepalli AN, et al. Transcriptional expression of tissue factor pathway inhibitor, thrombomodulin and von Willebrand factor in normal human tissues[J]. *Thromb Haemost*, 1999, 82(3): 1047-1052.
8. Augustsson C, Hilden I, Petersen LC. Inhibitory effects of LDL-associated tissue factor pathway inhibitor[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(1): 132-139.
9. 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]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 475-482.
10. Cimmino G, Cirillo P, Ragni M, et al. Reactive oxygen species induce a procoagulant state in endothelial cells by inhibiting tissue factor pathway inhibitor[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(2): 186-192.
 11. Yu J, Liu RL, Luo XP, et al. Tissue factor pathway inhibitor-2 gene polymorphisms associate with coronary atherosclerosis in Chinese population[J]. *Medicine*, 2015, 94(42): e1675.
 12. Hong J, Liu R, Chen L. Conditional knockout of tissue factor pathway inhibitor 2 in vascular endothelial cells accelerates atherosclerotic plaque development in mice[J]. *Thromb Res*, 2016, 137: 148-156.
 13. Ott I, Malcouvier V, Schömig A, et al. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor-1 by thrombolysis in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2002, 105(3): 279-281.
 14. Stavik B, Holm S, Espada S, et al. Increased expression of TFPI in human carotid stenosis[J]. *Thromb Res*, 2017, 115: 31-37.
 15. Maroney SA, Cooley BC, Ferrel JP, et al. Murine hematopoietic cell tissue factor pathway inhibitor limits thrombus growth[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 821-826.
 16. Singh R, Pan S, Mueske CS, et al. Role for tissue factor pathway in murine model of vascular remodeling[J]. *Circulation Research*, 2001, 89(1): 71-76.
 17. Caplice NM, Mueske CS, Kleppe LS, et al. Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity[J]. *Circulation*, 1998, 98(11): 1051-1057.
 18. Ott I, Andrassy M, Geith S, et al. Regulation of monocyte procoagulant activity in acute myocardial infarction: role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor-1[J]. *Blood*, 2001, 97(12): 3721-3726.
 19. 尹新华, 傅羽, 张一娜, 等. 组织因子途径抑制物基因转移对动脉血栓形成的抑制作用[J]. *中国循环杂志*, 2006, 21(4): 301-304.
YIN Xinhua, FU Yu, ZHANG Yina, et al. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor gene transfer on the arterial thrombus formation[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2006, 21(4): 301-304.
 20. Marx SO, Totary-Jain H, Marks AR. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis[J]. *Circulation Cardiovascular Interventions*, 2011, 4(1): 104-111.
 21. Nakamura Y, Nakamura K, Ohta K, et al. Anti-inflammatory effects of long-lasting locally-delivered human recombinant tissue factor pathway inhibitor after balloon angioplasty[J]. *Basic Res Cardiol*, 2002, 97(3): 198-205.
 22. Kopp CW, Hölzenbein 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): 1653-1661.
 23. XIAO Jiajun, JIN Kaiyue, YANG Jichun, et al. TFPI affects the migration of Smooth muscle cells through P38/HSP27 pathway[C]// The 15th National Conference on Medical Genetics of the Chinese Medical Association, Compilation of the paper, 2016.
 24. Dong X, Song L, Zhu D, et al. Tissue factor pathway inhibitor suppresses the growth of human vascular smooth muscle cells through regulating cell cycle[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(7): 4771-4776.
 25. Zhang ZY, Yin XH. Impact of adenovirus-mediated local expression of human tissue factor pathway inhibitor on vascular smooth muscular cell proliferation and apoptosis in the stent-implanted femoral artery of the rabbit[J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(3): 567-571.
 26. Yin X, Yutani C, Ikeda Y, et al. Tissue factor pathway inhibitor gene delivery using HVJ-AVE liposomes markedly reduces restenosis in atherosclerotic arteries[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 56(3): 454-463.
 27. 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.
FU Yu, YIN Xinhua, ZHANG Yina, et al. Effect of tissue factor pathway inhibitor gene on the migration of vascular smooth muscle cell[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2006, 14(2): 111-114.
 28. 傅羽, 张改改, 曹滢, 等. 组织因子途径抑制物基因转移对大鼠血管平滑肌细胞凋亡的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(6): 542-547.
FU Yu, ZHANG Gaigai, CAO Ying, et al. Effect of adenovirus-mediated tissue factor pathway inhibitor gene transfer on apoptosis of rat vascular smooth muscle cells[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2009, 37(6): 542-547.
 29. 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.
 30. Espada S, Stavik B, Holm S, et al. Tissue factor pathway inhibitor attenuates ER stress-induced inflammation in human M2-polarized macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2): 442-448.
 31. 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.
 32. Pan S, White TA, Witt TA, et al. Vascular-directed tissue factor pathway inhibitor overexpression regulates plasma cholesterol and reduces atherosclerotic plaque development[J]. *Circ Res*, 2009, 105(7): 713-720.
 33. Westrick RJ, Bodary PF, Xu Z, et al. Deficiency of tissue factor pathway inhibitor promotes atherosclerosis and thrombosis in mice[J]. *Circulation*, 2001, 103(25): 3044-3046.
 34. Ivanciu L, Gerard RD, Tang H, 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.

35. 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.
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. Fu Y, Ma D, Liu Y, et al. Tissue factor pathway inhibitor gene transfer prevents vascular smooth muscle cell proliferation by interfering with the MCP-3/CCR2 pathway[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(11): 1246-1257.
38. Oikonomou E, Mourouzis K, Vogiatzi G, et al. Coronary microcirculation and the no-reflow phenomenon[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25): 2934-2942.
39. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization[J]. *Heart*, 2003, 89(7): 731-737.
40. Galasso G, Schiekofer S, Gioia GD, et al. No-reflow phenomenon: Pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. A review of the current literature and future perspectives[J]. *Angiology*, 2014, 65(3): 180-189.
41. Chong AJ, Pohlman TH, Hampton CR, et al. Tissue factor and thrombin mediate myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2): S649-655.
42. 骆景光, 陈韵岱, 田峰, 等. 组织因子和组织因子途径抑制物1对无复流作用的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(12): 1113-1118.
- LUO Jingguang, CHEN Yundai, TIAN Feng, et al. Effects of tissue factor pathway inhibitor-1 on no-reflow in a rabbit model[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2009, 37(12): 1113-1118.
43. 徐萍, 齐晓云, 李春华, 等. 急性心肌梗死患者直接介入治疗后无再流与血浆组织因子及其途径抑制物的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(11): 1013-1015.
- XU Ping, QI Xiaoyun, LI Chunhua, et al. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in acute myocardial infarction patients with no-reflow during percutaneous coronary intervention[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2008, 36(11): 1013-1015.
44. Li Y, Ren W, Wang X, et al. MicroRNA-150 relieves vascular remodeling and fibrosis in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1740-1749.
45. Woo KV, Ornitz DM, Singh GK. Diagnosis and pathophysiological mechanisms of group 3 hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(3): 16.
46. White TA, Witt TA, Pan S, et al. Tissue factor pathway inhibitor overexpression inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 43(1): 35-45.
47. Yang M, Deng C, Wu D, et al. The role of mononuclear cell tissue factor and inflammatory cytokines in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(1): 38-45.

本文引用: 杨六平, 李嘉舒, 傅羽. 组织因子途径抑制物与心血管疾病的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2271-2276. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.026

Cite this article as: YANG Liuping, LI Jiashu, FU Yu. Relationship between tissue factor pathway inhibitor and cardiovascular diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2271-2276. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.026