

# 组织因子及组织因子途径抑制物与 动脉粥样硬化的关系

卜梓斌 综述; 姜志胜 审校

(南华大学 心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 组织因子; 组织因子途径抑制物; 动脉粥样硬化; 粥样血栓

[摘要] 组织因子及组织因子途径抑制物可促发、调节粥样血栓形成过程。组织因子是血栓形成的启动因子, 具有促进血管新生和细胞迁移的功能, 通过凝血功能及非凝血功能在动脉粥样硬化斑块中起作用, 而组织因子途径抑制物是组织因子途径生理性抑制剂。文章探讨组织因子及组织因子途径抑制物在动脉粥样硬化斑块中的作用, 对临床治疗因动脉粥样硬化引起的心血管疾病具有重要的理论和现实意义。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

血栓形成在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生发展过程中起重要的作用<sup>[1]</sup>, 血栓通过释放生长因子和细胞因子参与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖和迁移。大量数据表明, 动脉粥样硬化的发生、发展是一个慢性的炎症过程, 其发病机制非常复杂。在 As 中, 组织因子(tissue factor, TF)及组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)可促发、调节动脉粥样血栓(atherothrombosis)形成过程。动脉粥样血栓是一种系统性动脉疾病, 主要累及大中型动脉, 包括颈动脉、主动脉、冠状动脉和外周动脉, 粥样血栓斑块的主要成分包括: (1)细胞外基质结缔组织(包括胶原、蛋白聚糖和弹性纤维); (2)胆固醇结晶、胆固醇酯和磷脂; (3)细胞包括单核-巨噬细胞, T 淋巴细胞和平滑肌细胞; (4)有血小板、纤维素等血栓性物质沉积。不同斑块组成成分比例不同, 造成斑块的异质性, 斑块主要影响内膜层, 也可影响到中层和外膜层<sup>[2]</sup>。

## 1 组织因子一般特性与分布

组织因子又名凝血因子Ⅲ是血管外细胞表面跨膜糖蛋白受体, TF 定位于染色体 1p21~1p22, 相对分子质量为 47 kDa, 由 263 个氨基酸组成, 其中氨基末端的 219 个氨基酸残基位于细胞膜外, 称为胞外区, 与 TF 的促凝功能关系最密切; 紧随其后的 23 个氨基酸残基为疏水性跨膜区, 其余 21 个氨基酸残基则位于细胞内, 称为胞质区。此外, 在由其前体蛋白转化为成熟 TF 过程中还去掉 32 个残基诱导序列<sup>[3]</sup>。TF 表达于各种正常组织中, 如皮肤外层的表皮细胞、肾小球上皮细胞等。正常情况下, TF 抗原和 mRNA 主要表达在血管外膜成纤维细胞, 在血管中膜亦有散在分布。内皮细胞中 TF 含量甚微, 活性很低, 但能被凝血酶、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tu-

mor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、CD40 配体、5 羟色胺、组胺、氧化型低密度脂蛋白、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)等诱导上调。近来发现促炎性细胞因子可刺激内皮细胞产生 TF 的两种变体, 即选择性剪切人类 TF(alternatively spliced human tissue factor, asHTF)和全长 TF(full-length TF)。asHTF 与血栓形成有关, 全长 TF 可启动外源性凝血系统。有证据表明, 血液内也可检测到微量 TF, 这些 TF 有助于血液在体外形成血块<sup>[4]</sup>。研究发现粒细胞和粒细胞源性微粒是血 TF 的主要来源, 粒细胞是目前所知唯一能合成 TF 的血细胞<sup>[5,6]</sup>, 而且在活体外, TF 可通过表达 CD15 的膜微粒和 P 选择素的相互作用从粒细胞转移到血小板<sup>[7]</sup>, 目前白细胞源性 TF 功能不明。

## 2 组织因子在生理性凝血过程中的作用

组织因子在传统上认为是外源性凝血的启动因子, 但近年研究认为, TF 在内源性凝血过程中也起重要的作用, TF 主要通过其胞外区与活化的凝血因子(因子 a)结合, 以 TF-因子 a 复合物的形式激活凝血因子Ⅲ形成活化的Ⅲ(Ⅲa), 启动凝血过程。

## 3 组织因子的细胞信号转导功能

近来研究表明, TF 细胞信号转导功能有两种机制: (1)依赖于因子 a 的蛋白水解活性的信号转导功能<sup>[8]</sup>。因子 a 与细胞膜上 TF 结合引起的细胞内反应来传递信号, 使表达 TF 的细胞内钙浓度改变、短暂胞内蛋白磷酸化。细胞外 TF-因子 a 信号可激活 p44(42)丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK), 也可导致 p38MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-jun terminal NH<sub>2</sub> kinase, JNK)两条通路上关键部分的磷酸化, 诱导促炎细胞因子、生长因子和转录因子的表达。TF-因子 a 通过 G 蛋白耦联-蛋白酶激活受体 2(G protein coupled, protease-activated receptor 2, PAR2), 促进肿瘤和血管的生长<sup>[9]</sup>。在肿瘤细胞、成纤维细

[收稿日期] 2007-03-30

[修回日期] 2008-02-12

[作者简介] 卜梓斌, 硕士研究生, E-mail 为 buzibin@sohu.com。通讯作者姜志胜, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管闭塞性疾病的病因发病学与防治, E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

胞或角质化细胞上的 TF 与因子  $\alpha$  结合可使 VEGF、早期生长反应基因 1 (early growth response gene 1, Egr-1) 和 24 以及 IL-8 表达增加。有证据表明在角质化细胞上, TF 与因子  $\alpha$  的结合可使一些损伤修复相关的基因表达上调。(2) 依赖于 TF 胞质区的信号转导功能<sup>[10,11]</sup>。近来研究表明 TF 的胞质区可能与核因子  $\kappa$ B 的激活及促炎细胞因子产物的产生有关。也有研究表明 TF 胞质区可能间接调整 TF-因子  $\alpha$  介导的细胞信号转导, Ahamed 等<sup>[12]</sup> 研究显示 TF-因子  $\alpha$  通过激活 PAR2 诱导 TF 胞质区磷酸化,而这种 TF 胞质区磷酸化对 PAR2 介导的血管发生起负性调节作用<sup>[13]</sup>, 具体机制不明。Ott 等<sup>[14]</sup> 发现 TF 的刺激细胞迁移的功能是通过 TF 胞质区激活鸟苷三磷酸酶 1 (GTPase1, Rac1) 和 p38 MAPK, 而不依赖于 F- $\alpha$  蛋白水解活性。

#### 4 组织因子途径抑制物的凝血调控及分布

组织因子(TF)在凝血过程中受 TFPI 的调控。后者是 TF 的生理性抑制剂,在正常状态下主要由内皮细胞合成,80%~85% 结合在内皮表面,10% 与血浆脂蛋白结合,3% 存在于血小板。在人类和兔的正常血管外膜层可以检测到 TFPI 蛋白和 mRNA,但在内膜层尚未检测到。在兔血管中膜平滑肌层可检测到微弱的 TFPI mRNA,但检测不到 TFPI 蛋白,而在人血管中膜平滑肌层均检测不到 TFPI 蛋白及其 mRNA<sup>[15]</sup>。TFPI 可分为 TFPI-1 和 TFPI-2, 前者的主要作用是抑制 TF 途径,具有抗凝血作用,属于 Kunitz 型蛋白酶抑制剂家族蛋白。它是由 3 个串联区组成的调节蛋白,1 区和 2 区分别抑制 TF-因子  $\alpha$  和因子  $\alpha$ , 3 区是肝素结合区。TF-因子  $\alpha$  复合物与 TFPI 结合的因子  $\alpha$  可形成四聚体而阻滞 TF 促凝血过程<sup>[11]</sup>。TFPI-因子  $\alpha$ -TF-因子  $\alpha$  复合物最终在肝脏代谢。傅羽等<sup>[16]</sup> 在研究中发现 TFPI 基因转入体外培养的兔血管平滑肌细胞能显著抑制平滑肌细胞的迁移,这可能也是 TFPI-1 的作用。Zheng 等<sup>[17]</sup> 研究显示硫酸软骨素蛋白多糖家族之一的多功能蛋白聚糖(来自成纤维细胞的一种蛋白聚糖)G3 区能抑制 TFPI-1 的活性。TFPI-2 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、角质化细胞和膀胱上皮能合成 TFPI-2 并分泌进入细胞外基质(extracellular matrix, ECM),可抑制胰岛素、纤维蛋白溶解酶、糜蛋白酶、组织蛋白酶 G、血浆激肽释放酶以及 TF 与  $\alpha$  因子形成的复合物,从而抑制细胞外基质降解,但不能抑制尿激酶纤维蛋白溶解酶原激活剂(urokinase plasminogen activator, uPA)、组织纤维蛋白溶解酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)和活化凝血酶。TFPI-2 在 ECM 重构、抑制肿瘤浸润转移方面作用较大。Antoni 等<sup>[18]</sup> 研究显示外周血蛋白解聚酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 1, ADAMST)可在细胞外环境中通过对 TFPI-2 羧基末端蛋白酶加工,调节 TFPI-2 的分布。

#### 5 内皮细胞组织因子表达调控

近来研究表明 TNF- $\alpha$ 、组胺和凝血酶诱导内皮产生的 TF

是通过 p38MAPK、p44/42 MAPK 和 JNK 通路来完成的,其中 TNF- $\alpha$  还可通过蛋白激酶 C 来诱导内皮细胞 TF 的表达。VEGF 通过蛋白激酶 C、p38 和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)来诱导内皮细胞 TF 的表达。这些刺激因子可激活激活蛋白 1(activator protein, AP-1)、核因子  $\kappa$ B 和 Egr-1 等转录因子导致 TF mRNA 表达。内皮细胞 TF 表达下调是通过磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路来实现的,PI3K 激活可导致其下游 Akt 活化。Akt 通过激活其下游各种效应器来影响细胞功能。在人血管内皮细胞中,Akt 磷酸化内皮一氧化氮合酶(endothelium nitric oxide synthase, eNOS)中 1177 位丝氨酸导致该酶活化,促进一氧化氮(nitric oxide, NO)产生。NO 是一个强有力的血管舒张剂,能够抑制平滑肌细胞增殖和血小板聚集,也能抑制 TF 在巨噬细胞和平滑肌细胞中的表达。组胺、凝血酶、VEGF 及 TNF- $\alpha$  能抑制 PI3K 和其下游 Akt 而使内皮细胞 TF 表达增加。李黔宁等<sup>[19]</sup> 报道颈动脉狭窄时,切应力能够诱导大鼠颈动脉狭窄处内皮细胞 TF 基因表达,其表达与内皮细胞转录因子 Egr-1 和特异性  $\beta$ 1 糖蛋白(specific  $\beta$ 1 glycoprotein, Sp1)介导有关。TF mRNA 及蛋白在 6 h 时达到高峰。Luyendy 等<sup>[20]</sup> 报道两种新型抗氧化药物 AGF-1067 和 AGF-1095 能抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的内皮细胞及单核细胞 TF 的表达。其机制是这两种药抑制 LPS 激活的氧化敏感性激酶、细胞凋亡信号调节激酶 1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)、p38、ERK1/2 和 JNK1/2。

人 As 斑块上的内皮细胞和平滑肌细胞可表达 H1 受体,组胺可以通过 H1 受体诱导内皮细胞表达 P 选择素和 NOS,它也可以刺激平滑肌细胞增殖,表达基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1 MMP-1),对 As 的发生发展具有重要影响。组胺由肥大细胞、T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞、内皮细胞和聚集的血小板分泌。在 As“罪犯”斑块中,可找到数量较多的肥大细胞、T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞。Jan 等<sup>[21]</sup> 发现,在血管细胞中,组胺可通过由 p38MAPK、ERK 及 JNK 介导 H1 受体诱导内皮细胞表达 TF,但不诱导 TFPI 的表达。促炎因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 在刺激内皮细胞表达 TF 的同时,也促进 TFPI 的表达。急性血管损伤时,血管壁中 TF 也迅速被诱导表达。

凝血酶诱导内皮细胞表达的 TF 虽然量很少,但对急性冠状动脉综合征的发生有重要影响。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有拮抗 As 作用,对缺血心肌也有保护作用。临床和实验研究表明静脉输注重组高密度脂蛋白(reconstituted high density lipoprotein, rHDL)能使三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 杂合子受试者和高胆固醇血症病人的内皮细胞功能得到改善,HDL 或 rHDL 也可直接阻滞血小板的聚集。而且也有报道认为 HDL 有抗凝血和促进纤维蛋白溶解的效应,由此推测 HDL 或 rHDL 可能通过激活 Akt/eNOS 改善内皮细胞的功能。在体外实验中,凝血酶诱导内皮细胞表达的 TF 可直接被 rHDL 下调<sup>[22]</sup>,而且, rHDL 可以间接通过合成 NO 降低内皮细胞表达 TF<sup>[23]</sup>,但是也有研究表明 rHDL 阻滞凝血酶诱导内皮细胞表达 TF 是通过阻滞 RhoA 和活化 PI3K

实现的,而不是通过活化 Akt-eNOS 途径来实现<sup>[24]</sup>。总之, HDL 与 TF 的关系尚无定论,当前的研究主要集中在通过干扰 RhoA、p38MAPK 和 PI3K/Akt/eNOS 路径来观察 rHDL 是否阻滞凝血酶诱导的 TF 表达。

## 6 组织因子和组织因子途径抑制物与动脉粥样硬化的关系

### 6.1 组织因子在内皮功能紊乱时的作用

组织因子在 As 发生发展的各个过程中都发挥作用。内皮功能紊乱时,在血小板表面和内皮细胞 Weibel-Palade 体中表达的粘连蛋白 P 选择素也能诱导 TF 在血小板和内皮细胞中表达, P 选择素和 TF 的相互作用通过位于血-动脉内界面膜的 CD40-CD154 受体相互作用加速纤维蛋白单体的沉积。Lutgens 等<sup>[25]</sup>在实验中对载脂蛋白 E<sup>-/-</sup>小鼠敲除 CD40 的编码基因,结果使这种很容易发生 As 的小鼠几乎不发生 As,这说明这条途径对 As 斑块的形成有重要的作用。

### 6.2 致动脉粥样硬化的炎症细胞与组织因子和组织因子途径抑制物的关系

单核细胞浸润至血管中膜层,转变成巨噬细胞和泡沫细胞,在细胞因子如 TNF- $\alpha$  及白细胞介素的诱导下产生 TF,巨噬细胞在表达 TF 的同时还表达因子 $\beta$ , TF 含量主要与泡沫细胞、巨噬细胞和淋巴细胞凋亡而释放的含有 TF 的微粒有关。根据 Etteleie 等<sup>[26]</sup>报道,肺炎衣原体感染 ECV304 细胞后,细胞诱导产生 TF,并以微颗粒的形式释放。除此以外,在众多危险因素如吸烟、高脂血症和糖尿病控制不良等因素作用下,循环血液中活化的单核细胞也可产生 TF 微粒,在 As 炎症发展、斑块破裂及血栓形成中起一定的作用。在人类冠状 As 斑块样本中,活化的 TF 可以在巨噬细胞、富含脂质的泡沫细胞、平滑肌细胞、间充质内膜细胞和细胞外基质中表达<sup>[27]</sup>,且在无细胞的脂质核中最丰富<sup>[28,29]</sup>。巨噬细胞和 T 淋巴细胞是动脉粥样斑块的组成部分,这些细胞释放的细胞因子诱导斑块内 TF 表达。TF 在细胞表面发挥功能,其活性高度依赖于磷脂酰丝氨酸 (phosphatidyl serine, PS) 的存在,活化的 TF 可以促进血管新生和平滑肌细胞迁移,与斑块的增殖及稳定性有关。洪梅等<sup>[30]</sup>报道,在载脂蛋白 E<sup>-/-</sup>小鼠 As 病变中,TF 的表达随着 As 病变的进展而增强,同样,血浆 TF 促凝活性也随着病程进展而增高。TFPI-1 能抑制 TF 表达,在 As 患者,TFPI-1 主要表达于 As 斑块区增厚的内皮细胞及坏死区周围的巨噬细胞、平滑肌细胞等部位,活性显著增强,对斑块的稳定性起一定作用。有研究表明,在有心血管病危险因素的患者中血浆 TFPI 水平升高<sup>[31,32]</sup>。

脂质含量丰富并带有薄纤维帽、广泛巨噬细胞浸润和大量 TF 表达的脆性斑块比含胶原丰富的纤维性斑块更易破裂。破裂的 As 斑块使大量促凝物质暴露于循环血液,在 As 斑块部位形成血栓。富含 TF 巨噬细胞及来源于坏死核含 TF 的微粒在启动血栓形成中具有重要作用。TF 也可以通过凝血酶和纤维蛋白生成增加以及增加血小板活性促进血栓形成,从而导致急性冠状动脉事件和心肌梗死<sup>[33,34]</sup>。因此在心绞痛病人中,斑块平滑肌细胞中 TF 抗原染色可作为预测

病人不稳定型心绞痛的一个独立因素。

## 7 组织因子的信号转导机制在动脉粥样硬化中的作用

体外培养实验中,TF-因子 $\alpha$ 复合物是血管平滑肌细胞的趋化剂,通过 G 蛋白耦联受体-PAR2 介导<sup>[35]</sup>。在平滑肌细胞表面,因子 $\alpha$ 与 TF 结合后,ERK1(2)通路被活化,诱导平滑肌细胞增殖,该增殖过程与凝血机制无关,这对血管重构有一定作用。TF 的血管发生作用可刺激 As 斑块内血管新生,增加斑块的不稳定性<sup>[36]</sup>。但 Rachel 等<sup>[37]</sup>的研究显示 TF 可能有稳定 As 斑块的作用。可能由于趋化的平滑肌细胞可以合成结缔组织网,对粥样斑块的稳定性有一定的作用。

总之,TF 具有的促进血管新生和促进平滑肌细胞迁移的功能,使 TF 在 As 斑块中扮演的角色很复杂,也增加了 TF-PI 在 As 斑块中的复杂性。但 TF 又伴随着 As 的始终。这需要进行进一步的探索,才能确定 As 各个阶段正确的治疗方案。

### [参考文献]

- [1] Taubman MB, Fallon JT, Schechter AD, et al. Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Thromb Haemost*, 1997, **78** (1): 200-204.
- [2] Fuster V, Moreno PR, Favard ZA, et al. Atherothrombosis and high risk plaque: part I: evolving concepts [J]. *J Am Coll Card*, 2005, **46** (6): 937-954.
- [3] Osterud B. Tissue factor: a complex biological role [J]. *Thromb Haemost*, 1997, **78** (1): 755-758.
- [4] Giesen PL, Rauch U, Bohmann B, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (5): 2 311-315.
- [5] Zillmann A, Luther T, Muller I, et al. Platelet-associated tissue factor contributes to the collagen-triggered activation of blood coagulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **281** (2): 603-609.
- [6] Osterud B, Rao LVM, Olsen JO. Induction of tissue factor expression in whole blood: lack of evidence for the presence of tissue factor expression in granulocytes [J]. *Thromb Haemost*, 2000, **83** (3): 861-867.
- [7] Rauch U, Bonderman D, Bohmann B, et al. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor [J]. *Blood*, 2000, **96** (1): 170-175.
- [8] Camerer E, Rottingen JA, Iversen JG, et al. Coagulation factors VII and X induce Ca<sup>2+</sup> oscillations in Madar-Darby canine kidney cells only when proteolytically active [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271** (46): 29 034-042.
- [9] Belting M, Dorrell MI, Sandgren S, et al. Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling [J]. *Nat Med*, 2004, **10** (5): 502-509.
- [10] Ruf W, Mueller BM. Tissue factor signaling [J]. *Thromb Haemost*, 1999, **82** (2): 175-182.
- [11] Camerer E, Huang W, Coughlin SR. Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (10): 5 255-260.
- [12] Ahamed J, Ruf W. Protease-activated receptor 2-dependent phosphorylation of the tissue factor cytoplasmic domain [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (22): 23 038-044.
- [13] Belting M, Dorrell MI, Sandgren S, et al. Regulation of angiogenesis by tissue factor cytoplasmic domain signaling [J]. *Nat Med*, 2004, **10** (5): 502-509.
- [14] Ott I, Weigand B, Michl R, et al. Tissue factor cytoplasmic domain stimulates migration by activation of the GTPase Rac1 and the mitogen-activated protein kinase p38 [J]. *Circulation*, 2005, **111** (3): 349-355.
- [15] Drew AF, Davenport P, Apostolopoulos J, et al. Tissue factor pathway inhibitor expression in atherosclerosis [J]. *Lab Invest*, 1997, **77** (4): 291-295.
- [16] 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.
- [17] Zheng PS, Marciano Reis, Cathy Sparling, et al. Versican G3 domain pro-

- motes blood coagulation through suppressing the activity of tissue factor pathway inhibitor-1 [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281** (12): 8 175-182.
- [18] Antoni X, Torres-Collado, Walter Kiesel, et al. ADAMTS1 interacts with, cleaves, and modifies the extracellular location of the matrix inhibitor tissue factor pathway inhibitor-2 [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281** (26): 17 827-837.
- [19] 李黔宁, 杨益民, 刘勇, 等. 组织因子、Egr-1 及 Sp1 在大鼠狭窄颈动脉内皮细胞的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (6): 466-470.
- [20] Luyendyk JP, Piper JD, Tencati M, et al. A novel class of antioxidants inhibit LPS induction of tissue factor by selective inhibition of the activation of ASK1 and MAP kinases [J]. *Arteriosclerosis, Thromb Vasc Biol*, 2007, **27** (8): 1 857-863.
- [21] Steffel J, Akhmedov A, Greutert H, et al. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2005, **112** (3): 341-349.
- [22] Wadham C, Albanese N, Roberts J, et al. High density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity [J]. *Circulation*, 2004, **109** (17): 2 116-122.
- [23] Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, **109** (21 suppl 1): II-27-II-33.
- [24] Hema Viswambaran, Ming XF, Zhu SS, et al. Reconstituted high density lipoprotein inhibits thrombin-induced endothelial tissue factor expression through inhibition of RhoA and stimulation of phosphatidylinositol kinase but not Akt/endothelial nitric oxide synthase [J]. *Research*, 2004, **94**: 918-925.
- [25] Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 1999, **5** (11): 1 313-316.
- [26] Ettelaie C, Collier ME, James NJ, et al. Induction of tissue factor expression and release as microparticles in ECV304 cell line by Chlamydia pneumoniae infection [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **190** (2): 343-351.
- [27] Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Thrombogenic potential of human coronary atherosclerotic plaques [J]. *Blood*, 2001, **98** (9): 2 726-729.
- [28] Thiruvikraman SV, Guha A, Roboz J, et al. In situ localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of digoxigenin-labeled factors VIIa and X [J]. *Lab Invest*, 1996, **75** (4): 451-461.
- [29] Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, et al. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86** (8): 2 839-843.
- [30] 洪梅, 宋毅峰, 李军, 等. ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化病变中稳定斑块组织因子的表达[J]. 临床心血管病杂志, 2007, **23** (5): 357-360.
- [31] Morange PE, Renucci JF, Charles MA, et al. Plasma levels of free and total TFP I, relationship with cardiovascular risk factors and endothelial cell markers [J]. *Thromb Haemost*, 2001, **85** (6): 999-1003.
- [32] Saigo M, Abe S, Ogawa M, et al. Imbalance of plasminogen activator inhibitor-1 / tissue plasminogen activator and tissue factor/ tissue factor pathway inhibitor in young Japanese men with myocardial infarction [J]. *Thromb Haemost*, 2001, **86** (5): 1 197-203.
- [33] Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo [J]. *Blood*, 2002, **99** (3): 1 053-059.
- [34] Moliterno DJ, Penn MS. Angioplasty, inflammation, and antiplatelet agents [J]. *Am Heart J*, 2003, **145** (4): 563-566.
- [35] Marutsuka K, Hatakeyama K, Sato Y, et al. Asada Y Protease-activated receptor 2 (PAR2) mediates vascular smooth muscle cell migration induced by tissue factor/ factor a complex [J]. *Thromb Res*, 2002, **107** (5): 271-276.
- [36] Cirillo P, Cali G, Golino P, et al. Tissue factor binding of activated factor VII triggers smooth muscle cell proliferation via extracellular signal-regulated kinase activation [J]. *Circulation*, 2004, **109** (23): 2 911-916.
- [37] Tilley RE, Pedersen B, Pawlinski R, et al. Atherosclerosis in mice is not affected by reduction in tissue factor expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26** (3): 555-562.

(此文编辑 陈临溪)