

冠状动脉 TF/TFPI 与急性冠脉综合征关系的研究

卫任龙 袁斌斌 赵桂琴

(南京医科大学附属南京明基医院心内科 江苏 南京 210029)

摘要 目的:研究急性冠脉综合征患者冠状循环局部血液 TF/TFPI 改变。方法:入选 40 名冠状动脉造影患者,其中不稳定心绞痛(Unstable pectoris, UP)20 例,稳定性心绞痛(Stable pectoris, SP)和正常对照组各 10 例。所有受试者在冠状动脉造影时,同时经导管抽取主动脉根部、冠状静脉窦和股静脉血样,采用 ELISA 法测定血浆 TF、TFPI 水平,计算 TF/TFPI 比值。结果:三组受检者基本情况均相似,UA 组和 SA 组冠心病危险因素无统计学差异。股静脉血中 TF、TFPI 浓度及 TF / TFPI 比值比较:UA 组和 SA 组血 TF 水平显著高于对照组,UA 组血 TF 水平显著高于 SA 组。UA 组血 TFPI 水平低于 SA 组及对照组;SA 组血 TFPI 水平略低于对照组,但未达到统计学意义;UA 组血 TF / TFPI 比值显著高于对照组和 SA 组,SA 组与对照组比较差异无统计学意义。不同部位血 TF、TFPI 水平及 TF / TFPI 比值比较:UA 组冠状静脉窦血中 TF 水平较主动脉根部显著升高,CS-AO 差值显著高于 FV-AO 差值,UA 组冠状静脉窦血 TFPI 水平较主动脉根部有升高趋势,但差异无统计学意义,而 TF/TFPI 比值较主动脉根部升高,差异有统计学意义,CS-AO 差值显著高于 FV-AO 差值。血 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值在股静脉与主动脉根部之间差异无统计学意义($P>0.05$)。SA 组和对照组血 TF、TFPI 水平及 TF / TFPI 比值三部位间差异无统计学意义。结论:冠脉循环 TF / TFPI 比值能较敏感地反映 ACS 的情况。

关键词 冠心病,急性冠脉综合征,组织因子,组织因子途径抑制物

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)09-1747-04

Relationship Between TF/TFPI in Coronary Circulation and Acute Coronary Syndrome

WEI Ren-long, YUAN Bin-bin, ZHAO Gui-qin

(Department of cardiology, benq hospital affiliated to Nanjing medical university, 210019, nanjing, China)

ABSTRACT Objectives: To study the levels of TF/TFPI in coronary circulation of patients with acute coronary syndrome. **Methods:** 40 cases of hospitalized patients who underwent coronary angiography were enrolled in this study. Patients with unstable angina pectoris (UA) was 20 case, with stable angina pectoris 10 cases and normal 10 cases. Angiography was performed according to the regular procedure. All the subjects were taken blood from the femoral vein, the root of aortic artery and the coronary sinus during angiography procedure, respectively. **Results:** The base data were nonsignificantly among the three groups. The occurrence of risk factors of coronary artery disease was similar between the UA and SA patients. TF concentrations of the UA and SA patients were higher than that of the controls, while the UA patients showed a higher concentration than the SA. The UA patients had a lower level of TFPI than the SA and controls. The UAP patients had a greater ratio of TF/TFPI than the controls and SA ($P<0.05$). There was no difference between the SAP and controls in TF/TFPI. TF concentration in the coronary sinus was increased significantly compared with that in the root of aortic artery in the UA group. The difference between CS-AO was greater than that between FV-AO ($P<0.05$). Level of TFPI in the coronary sinus had a trend towards increase compared with that in the root of aortic artery, while TF/TFPI showed significant increase, and the difference between CS-AO was greater than that between FV-AO ($P<0.05$); there were no differences of TF, TFPI levels and ratio of TF/TFPI between the femoral vein and the root of aortic artery. No differences of TF, TFPI levels and ratio of TF/TFPI existed among the three locations in patients with SA and the controls ($P>0.05$). **Conclusion:** TF/TFPI is a sensitive marker to reflect the ACS.

Key words: Coronary heart disease; Acute coronary syndrome; Tissue factor; Tissue factor pathway inhibitor

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)09-1747-04

前言

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是在

冠状动脉粥样斑块不稳定的基础上继发血小板聚集和血栓形成,引起冠状动脉不完全或完全阻塞所致^[1-3]。既往研究已经证明,局部或全身性炎症在 ACS 的发生、发展过程及其导致的并发症中起着极为重要的作用^[4]。组织因子(tissue factor, TF)是一种相对分子质量为 47KDa 的跨膜糖蛋白,在调节凝血功能方面有重要的作用。近年来,人们发现 TF 和组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)在识别和调控细胞信号传导,参与动脉粥样硬化的发生发展、促血管新生和再狭窄等非

作者简介:卫任龙(1964-)男,副主任医师,主要研究方向:冠心病诊断和介入治疗。电话:0771-2650426,
E-mail: Carmen.wei@benqhospital.com
(收稿日期:2010-12-13 接受日期:2011-01-10)

凝血功能中有重要作用。大量研究发现^[4]在 ACS 患者外周静脉血中上述有关凝血系统激活的标志物水平升高。然而 ACS 患者冠状动脉循环内 TF/TFPI 是否失衡至今并不清楚。因此 检测冠状循环内局部 TF/TFPI 水平 对于反映斑块局部的炎症和凝血活性,以及阐明 ACS 的病理生理机制 建立有效的防治措施可能具有重要临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选自 2008 年 1 月~2009 年 7 月间在我院疑诊冠心病患者 40 例 ,所有入选者均行冠状动脉造影。排除标准: ①1 个月内有急性感染或 6 个月内手术史 ;②有严重的肝、肾和胰腺疾病、甲状腺机能亢进症、或慢性胃溃疡出血史 ;③有慢性消耗性疾病、慢性结缔组织病或恶性肿瘤; ④有频发的异位心律失常 ; ⑤检查不合作者。分为以下 3 组 (1) 正常对照组(control) 冠状动脉造影结果未见异常者 ,共 10 例 ,男 5 例 ,女 5 例 ,平均年龄 52.43± 7.78 岁。(2) 稳定性心绞痛组(stable angina, SA) 符合国际心脏病学会和世界卫生组织 " 缺血性心脏病 " 的中稳定性心绞痛诊断标准, 共 10 例, 男 6 例, 女 4 例, 平均年龄 59.14± 8.13 岁。(3) 不稳定型心绞痛组(unstable angina, UA) 符合中华医学会心血管病分会《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》中有关不稳定型心绞痛的诊断标准 ,共 20 例 ,男 12 例 ,女 8 例 ,平均年龄 63.18± 6.43 岁。其中 I 型 15 例 II 型 3 例 III 型 2 例。

1.2 血液生化检测

患者入院后(第一天或者第二天)清晨空腹采肘静脉血 ,由本院临床检验中心采用日本奥林匹斯 AU2700 全自动生化分析仪检测以下血液生化指标 hsCRP、血常规、空腹血糖(Glu, mmol/l)、血清总胆固醇(CH ,mmol/l)、甘油三脂(TG , mmol/l)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C , mmol/l)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C ,mmol/l)。

1.3 TF 和 TFPI 检测

所有患者在冠状动脉造影前 ,分别经导管抽取主动脉根部 (AO)、冠状静脉窦(cs)以及股静脉(FV)的血液 3ml 2000rpm 离心 15 分钟分离血清后 ,立刻贮存在 -80℃ 冰箱中 ,统一采用双抗体夹心 ELISA 试剂盒分别检测 TF 和 TFPI 浓度。

1.4 统计学分析

所得数据采用 SPSS 12.0 软件包进行统计学处理 ,测量参数用均数± 标准差表示;多组样本均数的比较用单因素方差分析 ,两组之间用 q 检验 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

如表 1 所示 ,三组患者年龄、性别、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、血糖、白细胞计数、中性粒细胞百分数及计数等指标均无明显差异。与正常对照组相比较 ,UA 组和 SA 组血液 CH 和 LDL 胆固醇水平虽有升高倾向 ,但差异均无统计学意义。

表 1 一般资料比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of the general data($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group	SA group	UA group
Old(age)	52.43± 7.33	59.12± 8.33	61.28± 7.84
Male%(case)	50(5)	60(6)	60(12)
Hypertension%(case)	1	80(8)*	60(16)*
Diabetes%(case)	1	60(6)*	55(11)*
Smoking%(case)	40(4)	40(4)	35(7)
TC (mmol/L)	4.72± 0.83	5.37± 0.93	5.51± 0.28
TG(mmol/L)	1.73± 0.91	1.78± 0.72	1.95± 0.78
GLu(mmol/L)	5.27± 0.74	5.82± 0.81	5.98± 0.88
WBC(10 ⁹ /L)	6.72± 1.32	6.43± 1.42	7.12± 1.78
N(%)	57.73± 12.28	60.12± 15.21	68.93± 12.34
number of CA disease per patient		2.25± 0.88	2.39± 0.72
single %	-	20(2)	20(4)
double	-	40(4)	35(7)
triple	-	40(4)	45(9)
plaque property	-		
I %	-	60(6)	15(3)
II %	-	40(4)	85(17)*

与 SA 组比较 ,*P<0.05
Compare with SA group, *P<0.05

2.2 股静脉血 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值的比较

如图 1 所示 ,与正常对照组(228.42± 20.34 pg / ml)相比 , UA 组和 SA 组股静脉血中 TF 水平显著升高(分别为 272.14± 23.83 pg / ml 和 248.21± 21.22 pg / ml ,P 均 <0.05) ,且 uSA 组

TF 水平显著超过 SA 组(P<0.05)(图 1)。
UA 组 TFPI 水平(60.84 ± 9.33 pg/ml)显著低于 SA 组(73.63 pg / ml± 11.38, P<0.05) 和对照组 (77.32± 11.85 pg / ml , P<0.05)。SAP 组 TFPI 水平略低于对照组 ,但两者之间差异无

统计学意义。

UA 组 TF / TFPI 比值 (4.47 ± 1.16) 显著高于 SA 组 ($3.31 \pm 0.91, P < 0.05$) 和对照组 ($2.92 \pm 0.78, P < 0.05$) ,而 SA 组与对照组之间差异无统计学意义。

2.3 不同部位血 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值的比较

对照组和 SA 组三部位血 TF、TFPI 水平及 TF / TFPI 比值差异均无统计学意义。

UA 组主动脉根部 TF 水平 ($276.09 \pm 22.91 \text{ pg/ml}$) 较冠状静脉窦血 ($342.64 \pm 33.91 \text{ pg/ml}$) 显著降低 ($P < 0.05$) ,CS-AO 差值 ($66.47 \pm 9.14 \text{ pg/ml}$) 显著高于 FV-AO 差值 ($3.74 \pm 5.38 \text{ pg/ml}$, $P < 0.05$) 。

UA 组主动脉根部 TFPI 水平 ($61.12 \pm 8.99 \text{ pg/ml}$) 较冠状静脉窦 ($66.02 \pm 9.87 \text{ pg/ml}$) 有下降趋势 ,但两者差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,而 TF/TFPI 比值较冠状静脉窦显著降低 (4.50 ± 1.23 比 $5.19 \pm 1.06, P < 0.05$) ,CS-AO 差值 ($0.69 \pm 0.21 \text{ pg/ml}$) 显著高于 Fv-AO 差值 ($-0.02 \pm 0.14, P < 0.05$) 。

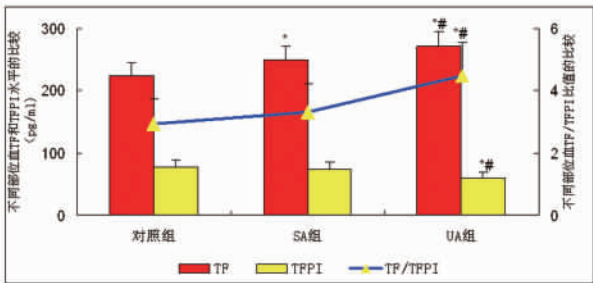


图 1 股静脉血 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值的比较。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 SA 组比较 # $P < 0.05$

Fig. 1 Comparison of the TF,TFPI and TF/TFPI in femoral vein blood. Compare with control,* $P < 0.05$;compare with SA,# $P < 0.05$

3 讨论

在人类跨入 21 世纪之初,心血管病仍是一个全球性的严峻挑战。世界范围内 动脉粥样硬化性疾病是目前最重要的死因和疾病负担之一 [5-7]。我国每年死于心血管病的人数达到 250~300 万 ,其中心血管病和脑血管病各占一半。2010 年中国卫生年鉴指出 ,心血管疾病已经牢牢占据中国人群死亡原因的第二位。随之生活水平的提高 ,农村范围内的心血管疾病的危险性越来越高 ,死亡率呈跨越式增长。传统危险因素如性别、吸烟、酗酒、高血压、高脂血症、糖尿病、饮食习惯等可以评价慢性冠心病的危险性 [7] ,但难以预测 AS 斑块的不稳定性和急性心血管事件的发生。既往研究表明 ,ACS 是斑块不稳定性的表现 ,而 SA 是稳定斑块的临床表现。本研究中 ,我们发现 UA 组以 II 型病变为主 ,而 SA 组以 I 型病变为主。我们的结果初步提示 ,斑块的易损性和不稳定性是导致 ACS 发生的重要机制。

组织因子(tissue factor,TF)即凝血因子 (coagulation factor),细胞表面抗原 CD 142(CD 142 antigen),是凝血因子 F /F a 的细胞膜表面受体,具有启动凝血和调控细胞内信号传导的作用。TF 是一个由 263 个氨基酸残基组成的跨膜单链糖蛋白,分子量约为 47 kDa。其中氨基端 219 个氨基酸残基位于细胞膜外,紧随其后的 23 个氨基酸残基则穿过细胞膜,其余 21

血 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值在股静脉与主动脉根部之间差异无统计学意义,提示经过冠状循环 ,TF、TF / TFPI 比值出现了浓度梯度的改变。

2.4 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 与冠状动脉病变支数及斑块类型之间的关系

UA 组冠状动脉病变支数 (2.38 ± 0.70 支)虽略高于 SA 组 (2.25 ± 0.89 支) ,但两者差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 SA 组相比 ,UA 组的 II 型斑块发生率显著增加 (85% 比 40% , $P < 0.05$)。

不同冠状动脉病变支数(单支、双支和三支病变)血浆 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值之间差异无统计学意义 (图 2)。与 I 型斑块组相比 ,冠状动脉 II 型斑块组血 TF 水平、TF/TFPI 比值均显著增高 ($279.11 \pm 23.19 \text{ pg/ml}$ 比 $235.48 \pm 18.49 \text{ pg/ml}$, 4.52 ± 1.07 比 $3.18 \pm 0.84, P$ 均 < 0.05) ,而 TFPI 则明显降低 ($61.79 \pm 9.46 \text{ pg/ml}$ 比 $75.2 \pm 10.85 \text{ pg/ml}$, $P < 0.05$)。

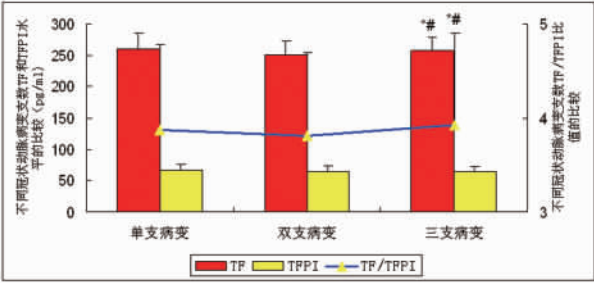


图 2 冠状动脉病变支数与 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值的比较。与对照组比较,* $P < 0.05$;与 SA 组比较 # $P < 0.05$

Fig. 2 Relationship of the number of diseased coronary artery with TF, TFPI and TF/TFPI. Compare with control,* $P < 0.05$;compare with SA,# $P < 0.05$

个氨基酸残基位于细胞质内。近年来,人们发现 TF 和组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor ,TFPI)在识别和调控细胞信号转导,参与动脉粥样硬化的发生发展、促血管新生和再狭窄等非凝血功能中有重要作用。越来越多的学者开始关注 TF/TFPI 系统的失衡与心血管疾病的关系。大量研究发现多种心血管疾病会导致 TF / TFPI 系统的失衡 [8-9]。在炎症基础上由于机械或血流动力学改变刺激促使冠状动脉内易损性斑块破裂 ,大量 TF 暴露诱发外源性凝血活化途径导致血栓形成 [4,10]。基因芯片分析用研究发现 UAP 和 AMI 患者的凝血系统活性升高 ,在随后 6 个月仍有凝血系统激活 [11]。此外 ,还有研究发现 [12]急性心肌梗死患者血浆 TF 水平较不稳定型心绞痛患者及阴性对照组明显升高 ,并且梗死前有心绞痛发作的患者血浆 TF 水平较无梗死前心绞痛发作患者高 ,提示有梗死前心绞痛的 AMI 患者 TF 水平升高可能与缺血再灌注损伤有关。本研究结果显示血浆 TF、TFPI 水平及 TF/TFPI 比值与血管病变支数之间无显著相关关系 ,而与冠状动脉内 AS 斑块的类型有关。我们的研究还发现 ,在 UAP 组及 SAP 组患者外周血 TF 较对照组明显升高 ,UAP 组 TFPI 较对照组明显降低 ,SAP 组 TFPI 较对照组略有降低 ,但差异无统计学意义 ,UAP 组 TF / TFPI 比值较 SAP 组及对照组升高。我们的结果充分表明 ,血浆 TF/TFPI 水平与冠状动脉斑块是否稳定存在密切相关性。

以往关于 TF/TFPI 与 ACS 关系的研究均局限在全身血管系统,然而动脉粥样硬化部位 TF/TFPI 的情况并不清楚。本研究利用导管技术,采集多处血样,分析冠状动脉循环局部 TF/TFPI 的情况。结果显示,UAP 患者中血液经过冠状循环后检测 cs 中血 TF 水平明显高于 AO 处。同时,我们发现 cs 中 TFPI 升高的幅度明显小于 TF。因此 TF/TFPI 比值加大,且两位血中该比值差异有统计学意义。我们认为,一方面当血液流经冠状动脉内不稳定斑块时,血流冲击力导致斑块破裂,从而暴露大量 TF。另一方面,不稳定斑块局部存在大量炎症反应,从而刺激 TF 的大量表达。基础研究已经证实,TFPI 的升高是机体对内皮损伤及局部炎症的一种代偿反应。大量证据显示^[13-14],正常情况下,TF 位于血管壁外膜细胞,包绕血管的成纤维细胞、肝、脾、肾等器官的纤维囊,及皮肤外层的表皮细胞、肾小球上皮细胞、脑皮质、心肌细胞、肺泡巨噬细胞、胃肠道壁、部分生殖泌尿道和子宫内膜基质细胞中,而在血管中膜或内层膜却很稀少。在正常情况下 TF 不存在于循环中或不与循环血液接触,而 TFPI 却持续地表达,以构成生理性抗凝屏障。在不稳定斑块中,内皮损伤、脱落或炎症浸润时 TF 升高的程度明显大于 TFPI,从而导致 TF / TFPI 比例失衡^[15],促进 ACS 发生和发展。目前,对于 TF 和 TFPI 在心血管疾病中的重要作用正被越来越多的报道所证实^[16-17],其与动脉粥样硬化斑块的关系尤其受到更密切的重视^[18-20]。总之,本研究结果证明 TF/TFPI 比例失衡在 ACS 发展中起到重要的作用。

参考文献(References)

- [1] Wang TY, Ou FS, Roe MT, Harrington RA, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice[J]. *Circulation*, 2009,119:2454-2462
- [2] Becker RC, Gibson CM, Jennings LK, Morrow DA. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome (acs): Applying new science to clinical decisions[J]. *Am J Cardiol*, 2010,106:S2-3
- [3] Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, Peterson ED, Banerjee S, Fonarow GC, Cannon CP, Bhatt DL. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: Results from the get with the guidelines program[J]. *Circulation*, 2009,120:560-567
- [4] Brummel-Ziedins K, Undas A, Orfeo T, Gissel M, Butenas S, Zmudka K, Mann KG. Thrombin generation in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: Dependence on plasma factor composition[J]. *J Thromb Haemost*, 2008,6:104-110
- [5] Mega JL, Hochman JS, Scirica BM, Murphy SA, Sloan S, McCabe CH, Merlini P, Morrow DA. Clinical features and outcomes of women with unstable ischemic heart disease: Observations from metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36 (merlin-timi 36) [J]. *Circulation*, 2010,121:1809-1817
- [6] Moran A, Gu D, Zhao D, Coxson P, Wang YC, Chen CS, Liu J, Cheng J, Bibbins-Domingo K, Shen YM, He J, Goldman L. Future cardiovascular disease in china: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010,3:243-252
- [7] Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: Current status and what the future holds [J]. *irculation*, 2010,121:2235-2248

- [8] Marcucci R, Prisco D, Brunelli T, Pepe G, Gori AM, Fedi S, Capanni M, Simonetti I, Federici G, Pastore A, Abbate R, Gensini GF. Tissue factor and homocysteine levels in ischemic heart disease are associated with angiographically documented clinical recurrences after coronary angioplasty[J]. *Thromb Haemost*, 2000,83:826-832
- [9] Morange PE, Simon C, Alessi MC, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Evans A, Ducimetiere P, Juhan-Vague I. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: The prospective epidemiological study of myocardial infarction (prime) study[J]. *Circulation*, 2004,109:1343-1348
- [10] Becker RC, Mahaffey KW, Yang H, Marian AJ, Furman MI, Michael Lincoff A, Hazen SL, Petersen JL, Reist CJ, Kleiman NS. Heparin-associated anti-xa activity and platelet-derived prothrombotic and proinflammatory biomarkers in moderate to high-risk patients with acute coronary syndrome [J]. *J Thromb Thrombolysis*. 2010,2:324-330
- [11] Trapolin G, Savonitto S, Merlini PA, Caimi MT, Klugmann S. Delayed profound thrombocytopenia after abciximab administration for coronary stenting in acute coronary syndrome. Case reports and review of the literature[J]. *Ital Heart J*, 2005,6:647-651
- [12] Misumi K, Ogawa H, Yasue H, Soejima H, Suefuji H, Nishiyama K, Takazoe K, Kugiyama K, Tsuji I, Kumeda K. Circadian variation in plasma levels of free-form tissue factor pathway inhibitor antigen in patients with coronary spastic angina[J]. *Jpn Circ J*, 1998,62:419-424
- [13] Morange PE, Renucci JF, Charles MA, Aillaud MF, Giraud F, Grimaux M, Juhan-Vague I. Plasma levels of free and total tfpi, relationship with cardiovascular risk factors and endothelial cell markers[J]. *Thromb Haemost*, 2001,85:999-1003
- [14] Cella G, Vertolli U, Naso A, Vianello A, Rampin E, Sbarai A, Boeri G, Strauss WE. Tissue factor pathway inhibitor (tfpi) activity in uremic patients during hemodialysis[J]. *Thromb Res*, 1996,81:671-677
- [15] Sakata T, Mannami T, Baba S, Kokubo Y, Kario K, Okamoto A, Kumeda K, Ohkura N, Katayama Y, Miyata T, Tomoike H, Kato H. Potential of free-form tfpi and pai-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a japanese general population (the suite study): Association with the intimal-medial thickness of carotid arteries [J]. *Atherosclerosis*, 2004,176:355-360
- [16] Breitenstein A, Camici GG, Tanner FC. Tissue factor: beyond coagulation in the cardiovascular system[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009,118(3):159-172
- [17] Mitchell CT, Kaminen A, Palmas W, Cushman M. Tissue factor pathway inhibitor, vascular risk factors and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2009,207(1):277-283
- [18] Huang J, Fu G, Yao Q, Cheng G. Relation of thrombomodulin, TFPI and plasma antioxidants in healthy individuals and patients with coronary heart disease[J]. *Acta Cardiol*, 2008,63(3):341-346
- [19] Brummel-Ziedins K, Undas A, Orfeo T, Gissel M, Butenas S, Zmudka K, Mann KG. Thrombin generation in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: dependence on plasma factor composition[J]. *J Thromb Haemost*, 2008,6(1):104-110
- [20] Lima LM, Sousa MO, Dusse LM, Lasmar MC, das Graças Carvalho M, Lwaleed BA. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with the severity of atheromatosis[J]. *Thromb Res*, 2007,121(2):283-287