

• 临床研究 •

冠心病患者血浆组织因子、组织因子途径抑制物、白介素 18、白介素 10 水平的变化及其关系

李巧汶, 李志梁, 邱 健, 马 骏, 洪长江, 阮云军, 顾晓龙

【摘要】 目的 观察冠心病患者血浆组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI)、白介素 18(IL-18)、白介素 10(IL-10)的变化,探讨其在冠心病(CHD)中的意义及其相互关系。方法 121 例患者分为对照组(33 例)与 CHD 组(96 例),CHD 组又分为急性心肌梗死(AMI)(33 例),不稳定性心绞痛(UAP)(33 例)和稳定性心绞痛(SAP)(30 例)三个小组。采用酶联免疫吸附法分别测定血浆 TF、TFPI、IL-18、IL-10 的含量。结果 CHD 组患者血浆 TF、TFPI、TF/TFPI 高于对照组,AMI 小组患者血浆 TF、TFPI、TF/TFPI 显著高于 UAP 及 SAP 小组患者,UAP 小组患者高于 SAP 小组患者;CHD 组患者血浆 IL-18、IL-10、IL-18/IL-10 高于对照组,AMI 小组患者血浆 IL-18、IL-18/IL-10 显著高于 UAP 及 SAP 小组患者,UAP 小组患者高于 SAP 小组患者;AMI 和 UAP 小组患者血浆 IL-10 水平低于 SAP 小组患者;CHD 组患者血浆 TF 与 IL-18 呈显著正相关($r=0.753, P=0.03$),TF/TFPI 与 IL-18/IL-10 呈正相关($r=0.496, P=0.01$)。结论 CHD 患者促凝因素和促炎症因子均显著升高,且与病情平行。促凝因子和促炎因子呈正相关,提示凝血因子和炎症因子在 CHD 发病中起重要作用,并可作为病情严重程度评价的参考指标。

【关键词】 冠心病;组织因子;白细胞介素 18;白细胞介素 10

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)03-05

Changes in plasma tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, interleukin-18 and interleukin-10 concentrations in patients with coronary heart disease and their relationships

LI Qiaowen, LI Zhiliang, QIU Jian, et al

Department of Cardiology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

【Abstract】 Objective To explore the changes in plasma tissue factor(TF), tissue factor pathway inhibitor(TFPI), interleukin-18(IL-18), and interleukin-10(IL-10) in patients with coronary heart disease(CHD), and to investigate their roles in the development of CHD and their mutual relationships. Methods A total of 121 patients were divided into control group ($n=25$) and CHD group ($n=96$). CHD group was further divided into acute myocardial infarction (AMI) subgroup ($n=33$), unstable angina pectoris (UAP) subgroup ($n=33$) and stable angina pectoris (SAP) subgroup ($n=30$). Plasma TF, TFPI, IL-18, IL-10 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results The plasma concentrations of TF, TFPI and TF/TFPI ratio were higher in CHD group than in control group; they were higher in AMI subgroup than in UAP and SAP subgroups, and higher in UAP subgroup than in SAP subgroup. The plasma concentrations of IL-18, IL-10, and IL-18/IL-10 ratio in CHD group were higher than those in control group. The plasma concentrations of IL-18 and IL-18/IL-10 ratio were higher in AMI subgroup than in UAP and SAP subgroups, and higher in UAP subgroup than that in SAP subgroup. The plasma concentration of IL-10 in AMI and UAP subgroups was lower than that in SAP subgroup. In CHD group, plasma TF was positively correlated with IL-18 ($r=-0.302, P<0.01$) and TF/TFPI ratio was also positively associated with IL-18/IL-10 ($r=0.3494, P=0.01$). Conclusion Hypercoagulability activity and high inflammatory response exist in CHD patients; further more, they parallel with the severity of the disease. The positive relationship between coagulation factors and inflammatory factors suggests that they play an important role in the development of CHD and be used to evaluate the severity of the disease.

【Key words】 coronary heart disease; tissue factor; interleukin-18; interleukin-10

基金项目:广东省自然科学基金项目(2006B36008015)

作者单位:510282 广州市,南方医科大学珠江医院心血管内科[李巧汶(在读博士研究生)、李志梁];510010 广州市,广州军区总医院心血管内科(邱健、马骏、洪长江、阮云军、顾晓龙)

通讯作者:邱健, Tel:020-36653568, E-mail: stevenxzf@sina. com. cn

凝血系统功能紊乱和炎症在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病,coronary heart disease,CHD)的发病机制中发挥重要作用。人们已从不同的方面进行研究,证实不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris,UAP)患者的冠脉内膜中有大量的凝血因子及炎症因子表达,不同类型CHD患者外周静脉血和血小板、巨噬细胞中含量亦明显升高,且与CHD患者预后密切相关^[1~4]。近年来,国外学者认为凝血和炎症系统相互激活,形成炎症-凝血-血栓循环,该循环可能是促进CHD发生发展的重要因素^[5~7]。因此,把凝血系统功能紊乱、血栓形成和炎症等病理生理过程联合起来可能是CHD发病机制研究的新方向,但相关的临床资料缺乏。本研究同时检测血浆中分别在外源凝血途径及炎症反应中发挥重要作用的组织因子代谢(tissue factor,TF)、组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor,TFPI)和白介素18(interleukin-18,IL-18)、白介素10(interleukin-10,IL-10),以探讨CHD患者中凝血因子及炎症因子的相互关系及其在CHD的发生发展中的可能作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2007年3月至2007年7月收住南方医科大学珠江医院心血管内科96例CHD患者(CHD组)和25例非CHD患者(非CHD组)。CHD患者男63例,女33例,平均年龄(65±10)岁;对照组患者男14例,女11例,平均年龄(62±14)岁。CHD组与对照组的CHD危险因素均无显著性差异(表1)。CHD患者均经冠状动脉造影证实至少有1支主要血管狭窄≥50%,而非CHD患者经冠状动脉造影提示主要血管均正常,主要包括心脏自主神经功能症、肋软骨炎、更年期综合征等

患者。CHD患者无禁忌证的情况下均予以阿司匹林(拜阿司匹林)或氯吡格雷、β受体阻断剂和(或)血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸酯类药物等CHD基础药物治疗,在此基础上,UAP和急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者均予以氯吡格雷、低分子肝素治疗,合并糖尿病、高血压、高脂血症的患者均予以相应的药物治疗。根据ACC/AHA的CHD分型标准将96例CHD患者分为AMI小组(33例)、UAP小组(33例)和稳定性心绞痛(stable angina pectoris,SAP)小组(30例)。表2示CHD组各小组患者的病变部位及病变支数。所有对象均询问病史、体检、实验室检查及辅助检查,排除合并心肌炎、严重心功能不全、周围血管疾病、脑卒中、严重肝肾疾病、自身免疫性疾病、血液病、炎症感染、严重的全身其他系统疾病以及使用炎症抑制物的患者。

1.2 标本的采集 SAP患者和对照组于入院第2天清晨空腹抽静脉血,急性冠脉综合征(acute coronary syndromes,ACS)患者在应用肝素、低分子量肝素、静脉溶栓药及抗血小板药之前抽静脉血,留取外周静脉血5ml,所有血标本放置在ENTA-2Na抗凝管。

所有标本经3000 r/min半径1cm,离心15min后,留取上层血浆1ml送检血脂、血糖、肝肾功能等生化项目,余上层血浆置EP管冻存在-70℃超低温冰箱备用。

1.3 血浆TF、TFPI检测 采用酶联免疫吸附法测定。ELISA检测试剂盒购自美国RB公司,酶标仪为Biocell HT2酶联免疫检测仪型,操作严格按试剂盒说明书进行。血浆血脂的测定采用酶比色法,血糖、肝肾功能等生化项目分别采用酶法、免疫比浊法等,经医院检验科由全自动生化分析仪(日立1600-020型)测定。

表1 CHD组与对照组患者CHD危险因素的比较(n(%))

组别	性别(男)	年龄(岁)	吸烟	合并糖尿病	合并高血压	合并血脂异常
对照组	14(56.0)	62±14	4(16.0)	5(20.0)	8(32.0)	3(12.0)
CHD组	63(65.6)	65±10	24(25.0)	29(30.2)	38(39.6)	27(28.1*)

注:CHD:冠心病

表2 CHD组各小组患者的病变部位与病变支数

组别	例数	病变部位(n)				病变支数(n)		
		左主干	前降支	回旋支	右冠状动脉	1支	2支	多支(≥3支)
AMI小组	33	2	21	12	14	19	9	4
UAP小组	33	6	23	14	13	14	10	8
SAP小组	30	9	24	17	18	8	13	11

注:AMI:急性心肌梗死;UAP:不稳定性心绞痛;SAP:稳定性心绞痛

1.4 统计学方法 数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用SPSS13.0统计软件包进行统计处理。 t 检验分析两组数据间均数的差异,方差分析法分析多组数据的均数差异,偏相关分析及Person相关分析法分析两变量间的相关关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型CHD患者血浆TF、TFPI水平及TF/TFPI的变化 CHD组患者血浆TF、TFPI、TF/TFPI比值高于对照组(均 $P<0.05$)。其中,AMI小组血浆TF水平高于UAP小组,UAP小组患者高于SAP小组患者,SAP小组患者高于对照组(均 $P<0.05$);AMI小组血浆TFPI水平高于UAP小组,UAP小组患者高于SAP小组患者,SAP小组患者高于对照组(均 $P<0.05$);AMI小组血浆TF/TFPI高于UAP小组,UAP小组患者高于SAP小组患者(均 $P<0.05$),SAP小组与对照组无显著性差异($P>0.05$;表3)。

表3 不同类型CHD患者血浆TF、TFPI水平及TF/TFPI的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TF(ng/L)	TFPI(μ g/L)	TF/TFPI($\times 10^{-3}$)
CHD组	96	100 $\pm$ 22*	101 $\pm$ 17*	0.99 $\pm$ 0.15*
AMI小组	33	120 $\pm$ 9* [#] Δ	114 $\pm$ 13* [#] Δ	1.07 $\pm$ 0.13* [#] Δ
UAP小组	33	98 $\pm$ 14* [#]	99 $\pm$ 14* [#]	0.99 $\pm$ 0.11* [#]
SAP小组	30	81 $\pm$ 20*	89 $\pm$ 12*	0.91 $\pm$ 0.15
对照组	25	61 $\pm$ 17	67 $\pm$ 13	0.92 $\pm$ 0.17

注:CHD;冠心病;TF:组织因子;TFPI:组织因子途径抑制物;AMI:急性心肌梗死;UAP:不稳定心绞痛,SAP:稳定性心绞痛。与对照组比较,* $P<0.05$;与SAP小组比较,* $P<0.05$;与UAP小组比较, $\Delta P<0.05$

2.2 不同类型CHD患者血浆IL-18、IL-10水平及IL-18/IL-10变化 CHD组患者血浆IL-18、IL-10水平及IL-18/IL-10明显高于对照组(均 $P<0.05$)。其中,AMI小组血浆IL-18水平高于UAP小组,UAP小组患者高于SAP小组患者,SAP小组患者高于对照组(均 $P<0.05$);AMI小组血浆IL-10水平与UAP小组无显著性差异($P>0.05$),两者均低于SAP小组(均 $P<0.05$),但均高于对照组(均 $P<0.05$);AMI小组血浆IL-18/IL-10高于UAP小组,UAP小组患者高于SAP小组患者(均 $P<0.05$),SAP小组与对照组无显著性差异($P>0.05$;表4)。

2.3 TF与IL-18、TF/TFPI与IL-18/IL-10的相关性 在控制CHD患者血浆TFPI、IL-10变化的情况下,CHD组患者血浆TF与IL-18呈显著正相关($r=0.753,P=0.000$),TF/TFPI与IL-18/IL-10呈正相关($r=0.496,P=0.000$;图1)。

万方数据

表4 不同类型CHD患者血浆IL-18、IL-10水平及IL-18/IL-10变化

组别	n	IL-18(ng/L)	IL-10(ng/L)	IL-18/IL-10
CHD组	96	329 $\pm$ 119*	91 $\pm$ 40*	4.4 $\pm$ 2.4*
AMI小组	33	430 $\pm$ 72* [#] Δ	72 $\pm$ 20* [#]	6.3 $\pm$ 1.9* [#] Δ
UAP小组	33	328 $\pm$ 80* [#]	86 $\pm$ 31* [#]	4.3 $\pm$ 1.9* [#]
SAP小组	30	218 $\pm$ 96*	116 $\pm$ 53	2.2 $\pm$ 1.2
对照组	25	155 $\pm$ 89	50 $\pm$ 20	2.9 $\pm$ 1.3

注:CHD,AMI,UAP,SAP;同表1注;IL-18;白介素18;IL-10;白介素10。与对照组比较,* $P<0.05$;与SAP小组比较,* $P<0.05$;与UAP小组比较, $\Delta P<0.05$

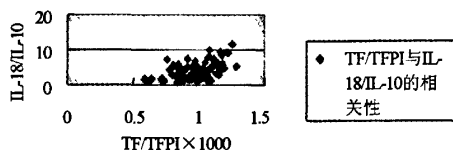


图1 CHD患者血浆TF/TFPI与IL-18/IL-10的相关性 注:CHD,TF,TFPI;同表1注;IL-18,IL-10;同表2注

3 讨论

TF即凝血因子Ⅲ,是外源性凝血途径启动子,能启动外源性凝血系统而引起机体的高凝状态,参与冠状动脉内血栓的形成,在CHD的发病机制尤其在ACS的发生中发挥重要作用。最近有研究^[8]表明,ACS患者血小板、单核细胞等有大量TF表达并可引起高凝状态,这可能与ACS的发生密切相关。Morange等^[3]研究认为血浆的TF浓度可预测ACS患者的心血管病病死率。TFPI是TF内源性抑制因子,可抑制活化因子Ⅹa(FⅩa)及活化因子Ⅷ(Ⅷa)/TF复合物,从而特异地抑制TF介导的血栓形成过程。Golino等^[9]体外试验证实,TFPI参与调节ACS患者的血栓形成过程。另外有研究证实^[3],ACS患者血浆TFPI的水平明显升高,且与心肌受损的严重程度相关。本研究通过检测CHD患者的TF、TFPI的水平以反映机体的凝血状态。结果发现,患者血浆TF、TFPI、TF/TFPI随着病情的加重而升高,说明病情越重的CHD患者,其血浆中存在高浓度TF和(或)合并TFPI的相对不足,导致机体的凝血系统失调使机体处于一定的高凝状态,而更容易形成血栓,这解释了血浆TF可预测ACS患者的心血管病病死率的原因。因此,CHD患者血浆TF、TFPI的浓度对于CHD的危险分层、病情评估和预后有一定的临床价值。

IL-18是近年来被证实的一个重要的多功能炎症细胞因子,它可能加速动脉粥样硬化的进展,促使动脉粥样硬化斑块变得不稳定,斑块容易破裂^[10],而不稳定粥样硬化斑块已证实有大量IL-18

等促炎因子表达^[2],且血浆 IL-18 的浓度与冠状动脉斑块面积的大小密切相关^[11],在 CHD 的预后中也扮演重要的角色^[12]。IL-10 则是主要的抗炎细胞因子,既能抑制单核、巨噬细胞等活性,又能下调趋化因子和炎症因子对平滑肌细胞增殖的刺激作用,还能直接抑制黏附分子的表达,防止心肌缺血、缺血再灌注损伤,保护心肌,在抑制 CHD 的发生发展中可能发挥重要作用。Dubey 等^[13]认为,CHD 患者血浆 IL-10 浓度下降可能是导致斑块不稳定的因素。故 CHD 患者血浆 IL-18、IL-10 不但在一定程度上可反映 CHD 患者炎症状态,而且与 CHD 的发生发展密切相关。本组资料显示,AMI 患者血浆 IL-18 水平及 IL-18/IL-10 随着病情的加重而升高,与以往文献报道相似^[14]。AMI 和 UAP 患者血浆 IL-10 水平明显低于 SAP 患者,但高于对照组,与国内外研究结果相似^[10,15]。提示了 IL-10 在维持动脉粥样硬化的稳定上可能发挥重要作用。本研究还显示,AMI 患者 IL-18/IL-10 比值高于 UAP 及 SAP 患者,UAP 患者高于 SAP 患者。可见,病情重的 CHD 患者存在严重的促炎症因子/抗炎因子失调。Chalikias 等^[16]研究认为,IL-18/IL-10 比值是 ACS 近期不良事件的独立预测因子。笔者认为联合检测机体的炎症因子与抗炎因子才能准确评估机体的炎症反应状态,这对 CHD 的危险分层、病情评估及预后有一定的临床价值。

上述结果显示,病情严重的 CHD 患者处于高凝状态与高炎症反应状态,提示两者可能存在一定的相关关系。国外有学者^[17]证实,ACS 患者血浆 FⅩa 与 IL-6 呈正相关,提示凝血因子与炎症因子可能存在一定的相关性。笔者进一步分析 CHD 患者血浆 TF 与 IL-18、TF/TFPI 与 IL-18/IL-10 的相关性。结果发现,血浆的 TF 与 IL-18 的浓度呈显著正相关,而 TF/TFPI 与 IL-18/IL-10 呈正相关。提示了凝血、炎症反应系统不是相互独立,而是密切相关的。国外学者推测,两者在 TF 等的连接作用下,互相激活、互相促进,并形成了炎症-凝血-血栓循环,该循环可能在 CHD 的发病机制中发挥关键作用^[5];炎症不但引起单核细胞等表达 TF 并使其活性增加,而且导致血管内皮细胞损伤,致使 TF 暴露于血液中,进而激活外源性凝血途径而易于形成血栓并沉积在血管内壁致血管狭窄、闭塞,而且产生大量凝血酶、FⅩa、TF/Ⅷa/Ⅹa 复合物等,这些物质能激活粥样斑块相关细胞,并产生大量炎症介质加重原有的炎症反应,这些炎症介质(如 IL-18、血管内皮生长因子等)既能促进血管平滑肌细胞的增生、迁移,又能诱导 TF 表达,促使斑块内 TF 的

促凝活性增加,进一步激活凝血系统^[6,18],这样就形成炎症-凝血-血栓循环。在该循环中,炎症反应不断加重,血栓不断形成,两者共同促进 CHD 的发生发展。

【参考文献】

- [1] Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fyfe BS, *et al.* Identification of active tissue factor in human coronary atheroma[J]. *Circulation*, 1996, 94(6): 1226-1232.
- [2] Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, *et al.* Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) [J]. *Circulation*, 2003, 108(20): 2453-2459.
- [3] 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.
- [4] Thompson SR, Novick D, Stock CJ, *et al.* Free interleukin (IL)-18 levels, and the impact of IL-18 and IL-18BP genetic variation, in CHD patients and healthy men[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2743-2749.
- [5] Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(1): 55-61.
- [6] Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis[J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 59-80.
- [7] Chu AJ. Role of tissue factor in thrombosis. Coagulation-inflammation-thrombosis circuit[J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 256-271.
- [8] Brambilla M, Camera M, Colnago D, *et al.* Tissue factor in patients with acute coronary syndromes: expression in platelets, leukocytes, and platelet-leukocyte aggregates[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 947-953.
- [9] Golino P, Ravera A, Ragni M, *et al.* Involvement of tissue factor pathway inhibitor in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, 108(23): 2864-2869.
- [10] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, *et al.* Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability[J]. *Circulation*, 2001, 104(14): 1598-1603.
- [11] Hulthe J, McPheat W, Samnegard A, *et al.* Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related

(下转第 260 页)

- [2] Mackawa Y, Asadawa Y, Anzai T, *et al.* Relation of stent overexpansion to the angiographic no-reflow phenomenon in intravascular ultrasound-guided stent implantation for acute myocardial infarction[J]. Heart Vessel, 2005, 20(7): 13-18.
- [3] Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, *et al.* Long term outcome of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for low risk acute myocardial infarction in patients older than 80 years; a single center, open, randomized trial[J]. Am Heart J, 2002, 143(3): 497-505.
- [4] Keeley EC, Boura IA, Grines CS. Primary angioplasty *versus* intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction; a quantitative review of 23 randomized trials[J]. Lancet, 2003, 361(9351): 13-20.
- [5] Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, *et al.* ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 216-235.
- [6] Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2003, 24(1): 28-66.
- [7] Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, *et al.* Effects of glycoprotein II b/III a inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(2): 276-283.
- [8] Stone GW, Webb J, Cox DA, *et al.* Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction; a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293(9): 1063-1072.
- [9] Morishima I, Sone T, Okumura K, *et al.* Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(4): 1202-1209.
- [10] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会.慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(1): 7-23.

(收稿日期:2009-05-25;修回日期:2009-11-11)

(上接第 255 页)

- to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6[J]. Atherosclerosis, 2006, 188(2): 450-454.
- [12] Thompson SR, McCaskie PA, Beilby JP, *et al.* IL-18 haplotypes are associated with serum IL-18 concentrations in a population-based study and a cohort of individuals with premature coronary heart disease[J]. Clin Chem, 2007, 53(12): 2078-2085.
- [13] Dubey L, Hesong Z. Anti-inflammatory action of diltiazem in patients with unstable angina[J]. Postgrad Med J, 2006, 82(971): 594-597.
- [14] Narins CR, Lin DA, Burton PB, *et al.* Interleukin-18 and interleukin-18 binding protein levels before and after percutaneous coronary intervention in patients with and without recent myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(10): 1285-1287.
- [15] Hong M, Wei W, Hu Y, *et al.* Plasma levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and inflammatory cytokine IL-6 in patients with unstable angina[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2005, 25(6): 639-641.
- [16] Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, *et al.* Interleukin-18; interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2005, 182(1): 135-143.
- [17] Butenas S, Undas A, Gissel MT, *et al.* Factor XIa and tissue factor activity in patients with coronary artery disease[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(1): 142-149.
- [18] Levi M, Van der Poll T, Ten Cate H. Tissue factor in infection and severe inflammation [J]. Semin Thromb Hemost, 2006, 32(1): 33-39.

(收稿日期:2009-01-21;修回日期:2009-11-23)