

组织因子途径抑制因子与肝脏疾病

禹 硕, 冯志杰

■背景资料

组织因子途径抑制因子(TFPI), 通过调节组织因子依赖的外源性凝血途径来发挥抗凝作用。本文重点综述TFPI在不同肝脏疾病中的变化及临床意义。

禹硕, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

禹硕, 硕士, 主要从事肝硬化门脉高压的相关研究。

作者贡献分布: 禹硕与冯志杰对此文贡献均等; 本综述由禹硕完成; 冯志杰审校。

通讯作者: 冯志杰, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

zhijiefeng2005@126.com

电话: 0311-66002953

收稿日期: 2013-01-23 修回日期: 2013-02-26

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Tissue factor pathway inhibitor and liver diseases

Shuo Yu, Zhi-Jie Feng

Shuo Yu, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 500000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 500000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@126.com

Received: 2013-01-23 Revised: 2013-02-26

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) is a proteinase inhibitor that is synthesized by microvascular endothelial cells and can primarily exert anticoagulant and anti-inflammatory effects. In chronic liver disease and early liver cirrhosis, tissue factors are excessively expressed due to continuous stress, infections and inflammatory stimulation in liver microvascular endothelial cells, which may lead to the rise of TFPI concentration. In severe liver disease and liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis (PVT), the level of TFPI may decline for massive consumption. Recombinant TFPI (rTFPI) can effectively protect against PVT, reduce the mortality of disseminated or diffuse intravascular coagulation and improve inflammation. Understanding of the role of TFPI in liver diseases may provide potential strategy for the prevention and treatment of liver cirrhosis and its complications.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Tissue factor pathway inhibitor; Chronic liver disease; Liver cirrhosis

Yu S, Feng ZJ. Tissue factor pathway inhibitor and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 996-1001
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.996>

摘要

组织因子途径抑制因子(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制物, 主要由微血管内皮细胞合成, 通过调节组织因子依赖的外源性凝血途径来发挥抗凝作用, 并与抗炎、缺血性心脏病及恶性肿瘤等密切相关。在慢性肝病、肝硬化患者早期, 肝脏微血管内皮细胞受到持续应激、感染和炎症刺激, 组织因子过度表达, TFPI反馈性增高。在严重肝病或肝硬化并发门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)时, TFPI由于大量消耗而降低。重组TFPI可预防PVT形成、降低弥散性血管内凝血的死亡率及改善炎症感染, 为临床上预防和治疗肝硬化及并发症提供了新的思路。

© 2013版权归Baishideng所有。

关键词: 组织因子途径抑制因子; 慢性肝病; 肝硬化

核心提示: 在慢性肝病、肝硬化早期, 组织因子途径抑制因子(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)反馈性增高; 在严重肝病或肝硬化并发门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)时, TFPI降低。重组TFPI可预防肝硬化PVT形成、降低弥散性血管内凝血的死亡率。

禹硕, 冯志杰. 组织因子途径抑制因子与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 996-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/996.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.996>

0 引言

组织因子介导的外源性凝血过程在炎症和肿瘤等许多疾病的病理生理过程中发挥着重要作用,

■同行评议者

秦建民, 主任医师, 上海中医药大学附属普陀医院普外科

组织因子途径抑制因子(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是一种库尼型(Kunitz-type)丝氨酸蛋白酶抑制物,通过调节组织因子依赖的外源性凝血途径来发挥抗凝作用^[1]. TFPI与血栓性疾病、弥散性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC)、炎症、休克和恶性肿瘤等密切相关. 肝脏疾病患者,血液中的凝血因子及其抑制物、纤维蛋白溶解系统的合成和清除都受损,凝血功能异常的程度取决于肝功能受损的程度,肝功能衰竭患者可能导致凝血因子缺失,甚至发生DIC^[2-4]. 本文重点综述TFPI在不同肝脏疾病中的变化及临床意义.

1 TFPI的生物学概述

组织因子途径抑制因子,过去曾称为外源凝血途径抑制物(extrinsic pathway inhibitor, EPI),脂蛋白相关抑制物(lipoprotein associated coagulation inhibitor, LACI),如今统称为组织因子途径抑制因子.

TFPI是一种对热相对稳定的单链糖蛋白,由276个氨基酸构成,在血浆中以全长或者各种羧基末端的形式存在,由于信使RNA(mRNA)的选择性剪切,TFPI被转录成3个亚型:TFPI α 、TFPI ϵ 以及和糖基磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyl inositol, GPI)结合的TFPI β ,TFPI α 是人类中表达的主要亚型^[5-7]. TFPI的半衰期很短(60-120 min),一般人群血浆中TFPI的浓度差别较大为54-143 ng/mL,平均为89 ng/mL. 在正常人群中,TFPI的波动很小,健康男性体育锻炼后TFPI水平轻度增加,老年人和新生儿血浆TFPI的水平比正常成年人高40%-50%,妊娠第3个月的孕妇体内TFPI轻度增加,激素替代治疗的妇女TFPI活性明显降低^[8].

TFPI主要由微血管内皮细胞合成^[9],其他细胞如血管平滑肌细胞、巨噬细胞、活化的单核细胞、心肌细胞、肾小球细胞、肝细胞以及血小板、T淋巴细胞等也表达少量的TFPI. Warshawsky等^[10]研究发现TFPI主要由肝脏和肾脏清除,TFPI在体内有多种存在方式:约75%与血管内皮细胞表面的糖蛋白结合,这一部分TFPI在注射肝素后会释放进入血液循环,使血浆中TFPI浓度增加2-10倍,约20%与血浆中脂蛋白结合(3/4与低密度脂蛋白结合,1/4与高密度脂蛋白结合),血浆中游离形式的TFPI只约占总TFPI的2.5%,另有约2.5%TFPI存在于血小板中^[11].

TFPI的特征性结构是存在3个串联的Kunitz

型抑制功能域,他的氨基末端有多个羧谷氨酸,与Ca²⁺和磷脂结合有关;他的羧基末端具有多个碱性氨基酸,与肝素和脂蛋白的结合有关,并可使得TFPI结合到内皮细胞表面. 当血管壁受到损伤时,暴露出细胞因子(tissue factor, TF),后者与活化的V II因子(FV II a)结合,形成TF-FV II a,在磷脂和Ca²⁺存在的情况下迅速激活X因子(FX),生成活化的X因子(Fxa),最终形成FXa-TFPI-FV II a-TF复合体,从而灭活TF-FV II a,因此可以直接抑制凝血的起始阶段来而发挥抗凝作用^[12-16].

2 TFPI的生理意义

2.1 抑制血栓形成 TFPI是目前所知的唯一能抑制TF-FV II a复合物活性的生理性抗凝物质,在抑制血栓形成中发挥重要作用. 循环中TFPI浓度降低是发生静脉栓塞(venous thromboembolism, VTE)的危险因素. 荷兰莱顿^[17](Leiden Thrombophilia Study, LETS)的一项研究发现,当游离的TFPI水平下降10%时,深静脉血栓形成的危险性增加,比值比(odds ratio, OR)为1.7,可信区间(confidence interval, CI)为1.1-2.6;与健康对照组比较,血浆中总TFPI值降低10%时,儿童发生血栓和脑卒中的风险增加,OR值为3.8,CI为2.2-6.6. 另外,在伴有动脉或静脉血栓形成的年轻成年人群中发现肝素诱导后释放的TFPI水平较低. 122名深静脉血栓形成的患者与126名健康者的对照研究中发现,深静脉血栓形成患者体内总TFPI水平明显降低. 澳大利亚^[18](Austrian Study of Recurrent Venous Thromboembolism, AUREC)的一项前瞻性多中心研究发现,游离的TFPI水平降低,VET的复发率增加,相对危险度(relative risk, RR)为2.7,CI为1.0-7.4. 口服避孕药或者应用激素替代治疗的妇女体内TFPI的水平降低,这些人群中血栓形成的风险性增加,而TFPI的降低可能在其中发挥重要作用^[19]. 移植术或者放入的支架会破坏血管壁,使得内膜下的TF暴露,启动外源性凝血过程,易引发血栓形成,使放入支架失去作用. 体外实验发现,在支架或者植入器械表面吸附上重组TFPI(recombinant tissue factor pathway inhibitor, rTFPI)可以降低受损伤血管壁血栓形成,对涂层的密度进行调整,使其在不同血管及血流条件下发挥最佳效果,从而有效的保护植入的支架和器械^[20].

2.2 抗炎作用 TFPI通过限制凝血酶的产生而发挥抗炎作用. 由于其抗凝和抗炎活性,在临床中

■研发前沿

TFPI在血栓性疾病、DIC、炎症、休克和恶性肿瘤等方面的研究较多,但研究其在肝脏疾病中变化的文章较少. TFPI表达水平的异常与不同肝脏疾病的发生、发展密切相关.

■相关报道

Mosad等发现DIC前期和DIC期患者体内TFPI水平均升高,认为检测TF/TFPI比值、TFPI浓度,有助于对DIC做出早期诊断。

已经应用于严重感染的治疗。对狒狒静脉内输入大肠杆菌,形成败血症休克的模型,而rTFPI通过降低纤维蛋白原的消耗及白介素-6(interleukin-6, IL-6)的增长水平,减弱对细胞损害,使得对狒狒的救治成功^[21]。Van Den Boogaard等^[22]在研究在肺炎球菌肺炎的老鼠模型中发现, rTFPI联合头孢曲松钠组对减弱肺炎链球菌感染所致的血液凝固效果强于单独使用头孢曲松钠组, rTFPI可以抑制中性粒细胞在肺组织中的积聚,在未用抗生素治疗组中rTFPI还可以减低肺组织和血浆中IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)等细胞因子和趋化因子的水平。Maroney等^[21]也发现在肺炎球菌肺炎的老鼠模型中rTFPI具有抗炎、抗凝等作用。

2.3 其他作用 Balasenthil等^[23]研究发现,胰腺癌患者体内TFPI水平明显升高,而手术切除肿瘤后,TFPI恢复到正常水平,认为TFPI水平可以作为胰腺癌的生物标志,并可作为手术后随访的预测指标。在结肠癌、胃癌以及乳腺癌中TFPI的水平均升高,其水平的高低与疾病的发展相关^[24,25]。另外,在缺血性心肌病、心肌梗死、高脂血症和糖尿病中也伴随着TFPI水平升高,TFPI与血胆固醇水平呈正相关,并可以用来衡量糖尿病患者血管病变的严重性^[8]。

3 肝脏疾病和TFPI

肝脏在原发性和继发性止血方面都发挥重要的作用^[26]。肝脏疾病患者,血液凝血因子及其抑制物、纤维蛋白溶解系统的合成和清除都受损,肝脏疾病患者在促凝因子及抗凝因子之间建立起复杂的平衡关系,但这个新的平衡很不稳定,易受到很多因素的影响,如门脉高压、内毒素血症及肾功能衰竭等,引起凝血功能异常,从而容易引发出血或血栓形成^[27-31]。

3.1 慢性肝病 慢性肝病患者,由于微血管内皮细胞损伤和持续应激,体内TFPI明显升高^[2]。IL-1、TNF- α 等可刺激单核细胞、血管内皮细胞等表达TF,使TF与TFPI的比值上调。TFPI主要由肝脏和肾脏清除,肝病患者多伴有肝功能或肾功能异常,对TFPI清除受限,TFPI半衰期延迟,在血浆中浓度升高。Bajaj等^[32]认为肝病患者存在继发性低密度脂蛋白水平降低,使得与之结合的TFPI减少,引起游离的TFPI增多。

3.2 肝硬化 肝硬化的特点是肝细胞受到持续的刺激不断再生,导致微环境中炎症反应和组织纤维化^[33]。有研究发现^[34],肝硬化患者TFPI的含量2倍增加,这与微血管持续应激及血小板聚集有关,TF过度表达,TFPI反馈性增高。但是当肝脏组织受到严重损害时,TFPI由于大量消耗而减少。肝硬化易并发出血、门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)等,使得TFPI浓度受到众多因素的影响。

肝硬化食管静脉曲张破裂出血患者很容易并发细菌感染,出血48 h后约22%的患者存在细菌感染,而出血后7-14 d,细菌感染率会增加35%到66%^[35]。由于门体分流,使得过度繁殖的肠道细菌很容易发生易位进入血液循环,形成内毒素血症^[36]。内毒素激活单核细胞并加速其释放促炎症反应的细胞因子,如IL-1、IL-6、TNF- α 等因子水平增高。有研究应用聚合酶链反应分析TF mRNA,发现TF仅在内毒素>15 pg/L时才表达,这一实验证实内毒素能增强TF的表达,从而激活凝血,引起TFPI反馈性增高^[35]。TF-FV IIa, FXa和凝血酶及各种蛋白酶激活受体上的蛋白酶激活受体结合,发生细胞内信号传导,导致促炎症因子和化学物质增多。TFPI在炎症所致的凝血系统激活中的调节作用还不是很清楚,实验发现给予rTFPI(明显高于生理血浆浓度)可以抑制炎症所致的凝血酶的产生,提示高浓度的TFPI可以调节TF介导的凝血过程^[37]。在人的内毒素血症中, rTFPI抑制凝血活性是剂量依赖性的,一个二期临床实验的研究发现,与对照组比较, rTFPI组可以降低严重脓毒血症患者的死亡率^[12]。

PVT是肝硬化过程中一个常见并发症,肝硬化代偿期发病率为0.6%-16.0%,但是肝硬化失代偿期特别是肝癌患者发病率明显增加,大约为35%^[38]。肝硬化合并PVT的原因并不十分清楚,先天性、获得性、局部或者全身因素可以相互作用使得门静脉血流量减少,内皮系统损伤以及凝血功能紊乱从而引发血栓形成,局部因素可能是通过内皮细胞的损害来触发血栓的形成^[39-41]。腹部手术特别是门体分流和脾切除术后急性PVT的发生率在0.7%-80.0%^[42]。内毒素血症也可能通过激活凝血系统而促进PVT形成^[43]。Oksüzöglü等^[44]分别检测健康组、肝硬化组以及肝硬化合并PVT组人群中TFPI浓度,结果显示,在肝硬化Child-Pugh C级患者和肝硬化合并PVT患者TFPI水平明显降低,认为TFPI浓度在肝硬

化早期可能升高或者不变,但在晚期逐渐下降,并且TFPI浓度降低可能在肝硬化合并PVT形成中发挥重要作用.国内的研究也发现^[45],18例合并PVT组患者血浆中TFPI较无PVT组患者降低,可能机制为PVT组患者由于TF的过度表达,使TFPI大量耗竭,从而并发血栓形成.输入rTFPI可以防止或减缓血栓形成,输入肝素促进血管内皮细胞释放TFPI的抗栓作用也已经得到证实,这为肝硬化合并PVT的防治提供了新的依据.

3.3 终末期肝病 在终末期肝病患者,引起消耗性凝血功能紊乱,甚至可能发展成DIC,而外源性凝血途径在DIC中起关键作用.关于TFPI在DIC中的意义存在着争议.国内研究发现,在DIC前期TF的合成和释放增加,但TFPI浓度与TF升高并不同步,仅在DIC期升高,导致DIC前期TF/TFPI比值增高,TFPI对TF抑制作用不足,有利于DIC的发生和发展^[46].Prins等^[47]研究认为DIC患者中TFPI抗原及其活性、TFPI-FXa复合物的水平还很不确定,感染会使肝脏血流量降低,TFPI有自身的补偿性合成,使得血浆中TFPI水平上升.因此,尽管理论预期应该下降,但DIC中TFPI上升是可能的.Mosad等^[48]对144例DIC前期和32例DIC期患者体内TFPI进行研究,发现DIC前期和DIC期患者体内TFPI水平均升高,认为检测TF/TFPI比值、TFPI浓度,有助于对DIC做出早期的诊断,防止DIC的发生.凝血酶在血液中含有量高于TFPI,并于后者竞争性结合在FXa的活性部位,所以一旦FXa与FVa结合形成凝血酶原复合物,就会减弱TFPI的抑制作用.利用rTFPI来抑制TF-FVIIa的凝血过程,已经应用在DIC的各种动物模型中,在狒狒的动物模型中已经证实,rTFPI可以降低死亡率和血栓形成^[12].

4 结论

在肝脏疾病的不同发展过程中,TFPI浓度可能发生变化.血浆中TFPI水平的变化有助于推测肝病患者病情的严重程度及预后.在慢性肝病、肝硬化患者早期,肝脏微血管内皮细胞受到持续应激、感染和炎性刺激,TF过度表达,TFPI反馈性增高,但是当严重肝病或肝硬化并发PVT时,TFPI由于大量消耗而降低.rTFPI可预防肝硬化PVT形成、降低DIC的死亡率及改善炎症反应,为临床上预防和治疗肝硬化及其并发症提供新的思路.

5 参考文献

- Adams M. Tissue factor pathway inhibitor: new insights into an old inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 129-134 [PMID: 22422327 DOI: 10.1055/s-0032-1301410]
- Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 168-173 [PMID: 23233577 DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.168]
- Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A. [Coagulation and cirrhosis: new insight]. *Rev Med Suisse* 2012; 8: 1652, 1654-1656 [PMID: 22988724]
- Saray A, Mesihovic R, Vanis N, Gornjakovic S, Prohic D. Clinical significance of haemostatic tests in chronic liver disease. *Med Arh* 2012; 66: 231-235 [PMID: 22919876 DOI: 10.5455/medarh.2012.66.231-235]
- Stavik B, Tinholt M, Sletten M, Skretting G, Sandset PM, Iversen N. TFPI α and TFPI β are expressed at the surface of breast cancer cells and inhibit TF-FVIIa activity. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 5 [PMID: 23320987 DOI: 10.1186/1756-8722-6-5]
- Broze GJ, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. *Front Biosci* 2012; 17: 262-280 [PMID: 22201743 DOI: 10.2741/3926]
- Girard TJ, Tuley E, Broze GJ. TFPI β is the GPI-anchored TFPI isoform on human endothelial cells and placental microsomes. *Blood* 2012; 119: 1256-1262 [PMID: 22144186 DOI: 10.1182/blood-2011-10-388512]
- Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol* 2006; 208: 327-339 [PMID: 16261634 DOI: 10.1002/path.1871]
- Holroyd EW, White TA, Pan S, Simari RD. Tissue factor pathway inhibitor as a multifunctional mediator of vascular structure. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 392-400 [PMID: 22201881]
- Warshawsky I, Bu G, Mast A, Saffitz JE, Broze GJ, Schwartz AL. The carboxy terminus of tissue factor pathway inhibitor is required for interacting with hepatoma cells in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1995; 95: 1773-1781 [PMID: 7706485 DOI: 10.1172/JCI117855]
- 龙江. 组织因子途径抑制物的生理意义. *中国临床研究* 2010; 23: 1145-1148
- Ott I. Inhibitors of the initiation of coagulation. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 547-552 [PMID: 21392058 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03960.x]
- Zakai NA, Lutsey PL, Folsom AR, Heckbert SR, Cushman M. Total tissue factor pathway inhibitor and venous thrombosis. The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb Haemost* 2010; 104: 207-212 [PMID: 20431849 DOI: 10.1160/TH09-10-0693]
- Vadivel K, Bajaj SP. Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation. *Front Biosci* 2012; 17: 2476-2494 [PMID: 22652793 DOI: 10.2741/4066]
- Petersen LC. Hemostatic properties of a TFPI antibody. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 2: S44-S45 [PMID: 22405586 DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.030]
- Peraramelli S, Suylen DP, Rosing J, Hackeng TM. The Kunitz 1 and Kunitz 3 domains of tissue factor pathway inhibitor are required for efficient inhibition of factor Xa. *Thromb Haemost* 2012; 108: 266-276 [PMID: 22627666 DOI: 10.1160/TH11-12-0902]
- Kasthuri RS, Glover SL, Boles J, Mackman N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor as key regulators of global hemostasis: measurement of their levels in coagulation assays. *Semin Thromb*

■应用要点

血浆中TFPI水平的变化有助于推测不同肝病患者病情的严重程度及预后,为临床上预防和治疗肝硬化及并发症提供了新的思路.

同行评价

本文针对TFPI生物学作用以及在不同肝脏疾病(慢性肝病、肝硬化和终末期肝病)中的作用进行逐一阐述,为进一步深入研究TFPI在肝脏疾病中的作用提供了较好的理论基础。

- Hemost 2010; 36: 764-771 [PMID: 20978997 DOI: 10.1055/s-0030-1265293]
- 18 Hoke M, Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schneider B, Kollars M, Weltermann A, Eichinger S. Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005; 94: 787-790 [PMID: 16270631]
- 19 Bladbjerg EM, Madsen JS, Kristensen SR, Abrahamson B, Brixen K, Mosekilde L, Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in healthy postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1208-1214 [PMID: 12871321 DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00281.x]
- 20 Zaman FS, Mast AE, Hall CL. Evaluating surface bound rTFPI through an in vitro model of vessel wall injury. *Thromb Res* 2011; 127: 149-153 [PMID: 21195461 DOI: 10.1016/j.thromres.2010.11.009]
- 21 Maroney SA, Mast AE. Tissue factor pathway inhibitor and bacterial infection. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 119-121 [PMID: 21210950 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04111.x]
- 22 Van Den Boogaard FE, Brands X, Schultz MJ, Levi M, Roelofs JJ, Van 't Veer C, Van Der Poll T. Recombinant human tissue factor pathway inhibitor exerts anticoagulant, anti-inflammatory and antimicrobial effects in murine pneumococcal pneumonia. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 122-132 [PMID: 21029363 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04089.x]
- 23 Balasenthil S, Chen N, Lott ST, Chen J, Carter J, Grizzle WE, Frazier ML, Sen S, Killary AM. A migration signature and plasma biomarker panel for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 137-149 [PMID: 21071578 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0025]
- 24 Stavik B, Skretting G, Olstad OK, Sletten M, Dehli Vigeland M, Sandset PM, Iversen N. TFPI alpha and beta regulate mRNAs and microRNAs involved in cancer biology and in the immune system in breast cancer cells. *PLoS One* 2012; 7: e47184 [PMID: 23071754 DOI: 10.1371/journal.pone.0047184]
- 25 Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Kisiel W. Expression of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in human breast and colon cancer tissue. *Thromb Haemost* 2010; 103: 198-204 [PMID: 20062932 DOI: 10.1160/TH09-06-0416]
- 26 Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 717-720 [PMID: 16634734 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01887.x]
- 27 Chen J, Duan ZP, Bai L, Zhao J, Ding M, Tong XY, Cong YL. [Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2012; 20: 206-210 [PMID: 22475141 DOI: 10.3760/cma.j.issn]
- 28 Kavanagh C, Shaw S, Webster CR. Coagulation in hepatobiliary disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2011; 21: 589-604 [PMID: 22316251 DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00691.x]
- 29 Wicklund BM. Bleeding and clotting disorders in pediatric liver disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 170-177 [PMID: 22160030 DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.170]
- 30 Prelipcean CC, Fierbinteanu-Braticevici C, Drug VL, Lăcătușu C, Mihai B, Mihai C. [Liver cirrhosis-procoagulant stasis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115: 678-685 [PMID: 22046771]
- 31 Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156 [PMID: 21751907 DOI: 10.1056/NEJM-ra1011170]
- 32 Bajaj MS, Kuppaswamy MN, Saito H, Spitzer SG, Bajaj SP. Cultured normal human hepatocytes do not synthesize lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 8869-8873 [PMID: 2247459 DOI: 10.1073/pnas.87.22.8869]
- 33 Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 281-290 [PMID: 21497745 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.009]
- 34 Van Thiel DH, Farr DE, Mindikoglu AL, Todo A, George MM. Recombinant human factor VIIa-induced alterations in tissue factor and thrombomodulin in patients with advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 882-889 [PMID: 15946135 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03761.x]
- 35 Basili S, Raparelli V, Violi F. The coagulopathy of chronic liver disease: is there a causal relationship with bleeding? Yes. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 62-64 [PMID: 20206871 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.01.005]
- 36 Lata J, Jurankova J, Kopacova M, Vitek P. Probiotics in hepatology. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2890-2896 [PMID: 21734800 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2890]
- 37 Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie* 2010; 30: 10-12, 14-16 [PMID: 20162247]
- 38 Dănilă M, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Sendroiu M. The value of contrast enhanced ultrasound in the evaluation of the nature of portal vein thrombosis. *Med Ultrason* 2011; 13: 102-107 [PMID: 21655535]
- 39 Amitrano L, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009; 1: e2009014 [PMID: 21415954 DOI: 10.4084/MJHID.2009.014]
- 40 Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5014-5020 [PMID: 23049208 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5014]
- 41 García-Gutiérrez M, Luque-Márquez R, Rodríguez-Suárez S. [Portal vein thrombosis associated with biliary tract infection]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 644-648 [PMID: 22609347 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.03.011]
- 42 Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, Marchese S, Intagliata E. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 71-75 [PMID: 21190480 DOI: 10.1089/lap.2010.0325]
- 43 Violi F. How to concile bleeding and thrombotic tendency in liver cirrhosis? *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2065-2066 [PMID: 16961617 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02079.x]
- 44 Oksüzoglu G, Simsek H, Haznedaroğlu IC, Kirazli S. Tissue factor pathway inhibitor concentrations in cirrhotic patients with and without portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 303-306 [PMID: 9040211]
- 45 梁坚, 武灵达, 杨勤. 肝硬化患者血中组织因子途径抑制物及脂蛋白变化的研究. *临床肝胆病杂志* 2001; 17: 239-240

- 46 段朝霞, 杨林花. TF、TFPI、t-PA、PAI-1在DIC和DIC前期的检测及意义探讨. 首都医科大学学报 2008; 29: 146-148
- 47 Prins M, Schellens CJ, van Leeuwen MW, Rothuizen J, Teske E. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. *Vet J* 2010; 185: 163-168 [PMID: 19487141 DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.05.009]
- 48 Mosad E, Elsayh KI, Eltayeb AA. Tissue factor pathway inhibitor and P-selectin as markers of sepsis-induced non-overt disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 80-87 [PMID: 19689998 DOI: 10.1177/1076029609344981]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成.