

凝血因子XII的研究进展

黄天卓

(广东医科大学, 广东 湛江 524023)

【摘要】 凝血因子XII (FXII)是一种血浆蛋白酶,其活化后可以激活促进凝血和炎症反应的接触系统。FXII可以通过和多种物质接触而被激活,例如肥大细胞产生的肝磷脂、错误折叠的蛋白、胶原蛋白、核酸、多聚磷酸盐等。由于FXII基因缺陷并不会造成明显的出血,因此几十年来都被认为在体内凝血反应中可有可无。但近年来,人们发现了FXII在某些凝血和炎症性疾病中起关键作用。本文综述了FXII在血栓和炎症等相关疾病方面研究的进展,为将FXII作为新的治疗血栓栓塞与炎症性疾病的药物作用靶点提供依据。

【关键词】 凝血因子XII;接触系统;抑制剂;激活剂;

【中图分类号】 R55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)17-2463-05

Research progress of coagulation factor XII. HUANG Tian-zhuo, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Coagulation factor XII is a kind of plasma protease that activates the contact system that promotes coagulation and inflammation. Factor XII can be activated by contacting with a variety of substances, such as heparin derived from Mast Cells, misfolded protein, collagen, nucleic acids, polyphosphate and so on. Since Factor XII genetic deficiency does not cause significant bleeding, it has been thought for decades that this factor is dispensable in the body's blood clotting response. But in recent years, it has been found that Factor XII plays a key role in some clotting and inflammatory diseases. This article reviews the progress of Factor XII in related diseases such as thrombosis and inflammation, and provides a basis for taking Factor XII as a new drug target for the treatment of thrombotic embolism and inflammation.

【Key words】 Coagulation factor XII; Contact system; Inhibitor; Activator

凝血因子XII (factor XII, FXII)活化后可以激活促进凝血和炎症反应的接触系统。许多实验动物模型的结果都揭示了FXII在血栓栓塞、炎症和缺血性脑卒中等疾病中的作用,并且FXII基因缺陷不会增加出血倾向。近年来大量研究逐渐揭示了FXII在炎症和血栓中的作用机制,我们可以通过针对FXII来改善与其相关的凝血或炎症疾病在体内的发病情况,这使FXII有望

成为治疗血栓性炎症疾病新的靶点。

1 FXII驱动的接触系统

FXII依赖的接触系统实际上是一个蛋白酶与蛋白酶抑制剂相互作用的网络,里面包含四条通路:①补体系统;②凝血级联系统;③纤溶系统;④激肽系统^[1]。FXII在血浆中以一种浓度为40 μg/mL (375 nmol/L)的酶原形式存在^[1],当FXII与阴离子接触时会使FXII酶原

基金项目:国家自然科学基金(编号:31101639)

通讯作者:黄天卓。E-mail:304922764@qq.com

gene through inv(14) (q11.2q32.31) results in the expression of BCL11B-TRDC fusion transcripts and associated with the absence of wild-type BCL11B reancpts in T-ALL [J]. Leukemia, 2005, 19(2): 201-208.

[39] Su XY, Dalle V, Andre-Schmutz I, et al. HOX11L2/TLX3 is transcriptionally activated through T-cell regulatory elements downstream of BCL11B as a result of the t(5;14) (q35;q32) [J]. Blood, 2006, 108 (13): 4198-4201.

[40] Permatasari HK, Nakahata S, Ichikawa T, et al. BCL11B is frequently downregulated in HTLV-1-infected T-cells through Tax-mediated proteasomal degradation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(3): 1086-1092.

[41] Mahapatra S, Klee EW, Young CY, et al. Global methylation profil-

ing for risk prediction of prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18 (10): 2882-2895.

[42] Liao CK, Fang KM, Chai K, et al. Depletion of B cell CLL/lymphoma 11B gene expression represses glioma cell growth [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(6): 3528-39.

[43] Ganguli Indra G, Wasyluk C, Liang X, et al. CTIP2 expression in human head and neck squamous cell carcinoma is linked to poorly differentiated tumor status [J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5367.

[44] Baldauf MC, Orth MF, Dallmayer M, et al. Robust diagnosis of Ewing sarcoma by immunohistochemical detection of super-enhancer-driven EWSR1-ETS targets [J]. Br J Haematol, 2018, 180(6): 919-924.

(收稿日期:2018-05-17)

构象发生变化,这种构象变化会诱导自身活化,变成具有活性的FVIIa。FVIIa通过启动一系列下游反应,介导凝血反应和炎症反应之间的相互作用^[2-3]。FVIIa能激活两种丝氨酸蛋白酶——凝血因子XI(FXI)和血浆前激肽释放酶(plasma pre-kallikrein, PPK),前者通过激活内源性凝血途径而促凝,后者刺激激肽释放酶-激肽系统释放缓激肽(bradykinin, BK)来促进炎症反应^[4]。

2 FVII与血栓形成

2.1 FVII与动脉血栓形成 FVII只参与接触性血栓的形成,并且FVII基因缺陷的患者不会出现出血倾向。我们可以通过敲除大鼠FVII基因来观察对血栓形成的影响。FVII基因缺陷能抑制血栓形成,并且在FVII基因缺陷的大鼠体内注射人FVII能恢复形成血栓的能力^[5]。FVII基因缺陷会影响三氯化铁诱导的颈动脉血栓^[6-7]和肠系膜动脉血栓^[5]的形成。在基因缺陷大鼠中不只有血管化学损伤诱导的凝血被抑制,机械损伤^[5]和激光损伤^[6]引起的凝血同样被影响。颈动脉容易发生动脉粥样硬化,在动脉粥样硬化斑块中充满了FVII和一些接触系统中的蛋白,这暗示FVII在颈动脉血栓的形成中起作用^[8]。在动脉粥样硬化小鼠模型中^[9],用玉米胰蛋白酶抑制剂抑制FVIIa,能减少超声诱导斑块破裂导致的血管闭塞性血栓的形成。在同样的模型中,也有人通过使用反义核苷酸来封闭FXI的表达,最后减小了血栓的大小^[10]。FVII或FXI缺陷都能够减少斑块破裂导致的血栓形成,这表明FVIIa可能是通过激活FXI来促进血栓形成的^[10]。通过活体镜检法揭示了血管闭塞性血栓的减少与FVII基因缺陷有关^[5, 10]。最初,临床通过比较野生型大鼠和FVII缺陷大鼠体内血栓的形成,发现在FVII基因缺陷大鼠中血栓没有增加扩散。临床通过对血管血栓切片的观察发现,FVII基因缺陷和FVIIa被抑制的大鼠体内,血栓扩散的能力都有一定的降低^[10]。FVII基因缺陷会使内源性凝血途径的纤维蛋白无法生成,这抑制了血栓增加,保护血管免受闭塞性血栓形成所带来的损害。

在血小板颗粒中储存了一种无机聚合物多聚磷酸盐,它们会在血小板被激活后释放出来^[11],在血浆中多聚磷酸盐激活FVII启动FVII依赖的凝血途径^[12]。血栓炎症大鼠模型和一些人类疾病的模型显示多聚磷酸盐激活FVII可以导致血小板驱动的血栓和炎症反应的发生^[13]。中性多聚磷酸盐可以增大栓塞率影响颈动脉血栓的形成,这说明它在血小板-多聚磷酸盐-FVII通路主导的颈动脉血栓的形成中起主要作用。在大鼠体内,以多聚磷酸盐为靶点的重组外切聚磷酸酶突变体可以防止氯化铁诱导的颈动脉血栓形成,并且不会提高出血风险,在大鼠体内起到了保护作用^[14]。

2.2 FVII与静脉血栓形成 FVII的作用不仅仅局限于动脉,它在静脉血栓的形成中也起到了作用。在

FVII基因缺陷大鼠体内通过狭窄法诱导形成的深静脉血栓比野生型大鼠的少,这说明FVII参与了小鼠深静脉血栓模型中血栓的形成^[15]。静脉血栓容易导致肺栓塞,FVII基因缺陷的大鼠则不容易发生肺栓塞,但通过腔静脉注射胶原蛋白/肾上腺素^[5]或者多聚磷酸盐后又能发生肺栓塞^[13]。此外,很多恶性疾病已经确定是导致静脉血栓形成的主要危险因素,小鼠肺栓塞模型和肿瘤患者提供的数据显示多聚磷酸盐/FVII通路驱动肿瘤相关的静脉血栓的形成^[16]。前列腺癌细胞和癌细胞产生的微泡会将多聚磷酸盐暴露在它们的胞膜表面,从而激活FVII并诱导FVIIa刺激血栓和肺栓塞产生^[16]。多聚磷酸盐/FVII通路是独立于组织因子通路之外来形成血栓的,所以特异性针对这一通路的抗凝方案相对更具安全性。

3 FVII与炎症

FVIIa能够触发激肽释放酶-激肽系统产生释放缓激肽,缓激肽激活激肽B2受体(G-protein-coupled receptor B2, B2R)介导的级联反应,导致钙离子、一氧化氮、类花生酸和组织纤溶酶原激活物增加。B2R固定表达在健康组织中,相反激肽B1受体(G-protein-coupled receptor B1, B1R)则是选择性地表达。缓激肽诱导微血管渗透性增加、一氧化氮介导的血管扩张和低血压、炎症反应中的肿胀、高灌注状态和疼痛发生^[17]。而且,缓激肽还能刺激巨噬细胞释放能够趋化中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞的物质^[18],并且能直接刺激中性粒细胞进行迁移^[19]。

虽然FVII活性缺陷可以给机体提供凝血保护,但FVII活性过强会导致一种非常罕见的遗传性疾病遗传性血管性水肿(hereditary angioedema, HAE)。在III型HAE小鼠模型中,FVII基因的突变能使缓激肽的释放过量并导致水肿发生^[20]。

阿尔兹海默症是因为错误折叠的淀粉样 β 蛋白一直积累导致的神经性炎症^[21]。越来越多的证据认为接触系统与阿尔兹海默症有关。错误折叠的蛋白能够激活FVII,使系统性淀粉样变患者体内FVIIa水平提高,而系统性淀粉样变是一种血管病变的标志,它是由血浆中错误折叠的蛋白积累沉积导致的^[2]。同样,在阿尔兹海默症患者和小鼠模型中FVIIa水平也提高了^[22]。阿尔兹海默症有一个血栓前期阶段,研究发现抗凝治疗对病人^[23]和小鼠^[24]有一定的益处。确实, β 淀粉样蛋白异构体 β -42能促进FVII介导的凝血酶生成^[25],并且能激活激肽系统^[22]。因此, β 淀粉样蛋白诱导产生的FVIIa在阿尔兹海默症中的促凝血反应和炎症反应中都发挥作用。

4 FVII与缺血性脑卒中

造成缺血性脑损伤的机制是非常复杂的,其中血栓形成和炎症反应之间的相互作用起了重要的作用,

在脑卒中病理学中被称作血栓性炎症。FⅫ活化成FⅫa后,激活了接触-激肽途径,FⅫa除了通过激活FⅪ触发内源性凝血级联反应外,FⅫa还能剪切血浆前激肽释放酶,形成血浆激肽释放酶,从而裂解高分子量激肽原,释放促炎激素缓激肽^[26]。血浆激肽释放酶也可以反过来激活FⅫ,形成正反馈。接触-激肽途径不仅通过缓激肽促进血管通透性增加和炎症反应,而且通过激活内源性凝血途径促进血栓形成,在缺血性脑卒中的血栓性炎症病理过程中起着重要的作用。在线栓法建立的脑梗模型中,FⅫ、血浆激肽释放酶原、高分子量激肽原^[27-28]可促进微血管血栓的形成、血脑屏障渗漏和脑水肿的发生。脑卒中的实验证实,从基因或药理作用两方面抑制血浆激肽释放酶,均可保护小鼠免受缺血性脑卒中的影响,并且不增加出血风险^[29]。血浆激肽释放酶缺乏可导致脑内血栓减少,血流增强,维持血脑屏障,减少局部炎症。因此,以接触系统为靶点,抑制血浆激肽释放酶,对防治脑卒中应该是安全可行的。

C1酯酶抑制剂可通过抑制FⅫa和激肽释放酶阻断接触激肽系统的上下级反应,在线栓法诱导的大鼠和小鼠脑梗模型中,注射C1酯酶抑制剂对脑血栓和脑水肿有保护作用^[28]。此外,是由缓激肽受体B1R和B2R介导的激肽细胞效应,可以促进靶器官中的炎症反应。而在线栓法诱导的脑梗模型中,用基因和药理的方法特异性针对B1R可以使脑梗死面积减小,减少脑水肿和自身免疫病的发生^[30]。

5 FⅫ与过敏反应

人们很早就发现FⅫ的激活与肥大细胞的活化有关联。肥大细胞活化后释放的介质中包括肝素和聚磷酸盐(polyphosphates, polyP),肝素和polyP可激活FⅫ从而激活接触系统,最终导致缓激肽产生。而异常活化的肥大细胞产生的缓激肽会导致肿胀、过敏和炎症症状。反之,FⅫ或B2R的缺失可以起到保护肝素和IgE/过敏原激活的肥大细胞诱导的水肿小鼠的作用,然而再次释放肥大细胞介质进入血液循环,则会导致过敏反应产生^[31]。几十年来,人们都认为过敏反应与aPTT(activated partial thromboplastin time)的短暂延长有关(而组织因子驱动的血凝反应是正常的)。在大部分过敏性疾病的患者体内的肝素水平是升高的,并且FⅫ处于激活状态,FⅫ激活的强度与缓激肽的形成及临床症状的严重程度有关。除FⅫ外,蛋白激酶和高分子量激肽原在发生过敏反应的过敏患者血浆样本中是处于激活状态的,而在正常条件下没有明显的激活^[32]。动物模型的大量数据也表明接触系统在过敏性反应中起着重要的作用。可以以缓激肽为靶点加入抑制剂,减弱肥大细胞导致的不良反应。因此,药物抑制FⅫ,继而抑制缓激肽的形成或信号转导也是一种非常有前景的治疗方式,其可以干扰过敏反

应和其他可能的过敏性疾病。

6 FⅫ的激活剂

带负电荷的非生物介质,如白陶土、玻璃等聚合物具有诱导FⅫ接触活化的能力。临床诊断上就是利用白陶土激活FⅫ来进行aPTT试验。一般认为,在人造磷脂胶束表面固定过渡金属离子如Ni²⁺、Cu²⁺、Co²⁺或者Zn²⁺都可以激活FⅫ从而驱动凝血反应^[33]。在临床使用的医疗设备中的聚合物也具有接触活化作用。如手术中,当患者血液接触到手术器械时,大量的血浆蛋白如纤维蛋白原会吸附在其表面,随后FⅫ也会吸附在表面,并很可能被激活。用于血液透析的膜和体外循环的聚氯乙烯管,都被认为具有促凝血的风险^[34]。为此提供佐证的是,接受心肺转流术的患者体内血液的FⅫa水平和缓激肽水平都有升高。另外,实验室中常用的硫酸葡聚糖也可以作为FⅫ激活剂^[35],硫酸葡聚糖可以特异性地启动激肽系统,但不会通过内源性凝血途径引发纤维蛋白的形成^[2]。

微生物也可接触活化FⅫ,启动包括补体和凝血系统在内的宿主防御系统。感染性疾病如败血症与接触系统的激活有关^[36]。

血管损伤后,血管内皮基底膜上的非胶原蛋白和胶原蛋白对FⅫ的激活有促进作用。层黏连蛋白是细胞外基质中最丰富的非胶原蛋白之一,它加快了FⅫ的活化并且缩短的凝血所需要的时间。I型胶原蛋白在缺乏血小板的情况下具有启动内源性凝血系统的能力,这表明某些类型的胶原蛋白是FⅫ接触激活剂。动脉硬化斑块与胶原蛋白类似,都是以依赖FⅫ来启动凝血酶的生成。

导致血栓形成的FⅫ激活剂可能都是些微粒。微粒是从不同类型的细胞如血小板、单核细胞、内皮细胞和红细胞中释放出来被膜包裹的膜泡。来自血小板和红细胞的微粒可以启动FⅫ驱动的血凝形成途径而不需要依赖组织因子,而这些微粒完全不能在FⅫ缺乏的条件下诱导血栓形成^[37]。微粒诱导内源性凝血途径的机制和体内具体的作用还有待进一步研究调查。

在过敏反应中,肝素和聚磷酸盐可激活FⅫ。临床上使用的肝素是一种异质性的药物,其链长和多糖骨架的修饰不同厂家各不相同^[38]。2008年,患者使用从同一家制造商制造的静脉注射肝素,导致致命的急性超敏反应,试剂当中的污染物被鉴定为一种非自然产生的过硫酸盐硫酸软骨素。在电荷密度方面,硫酸软骨素与磷酸葡聚糖有相似之处,它决定了接触激活剂激活FⅫ的效力。与肝素相比,硫酸软骨素具有更高的负电荷,因此可以更有效地触发接触激活^[39]。

核酸是阴离子聚合物,可以提供表面,使FⅫ与之结合并被接触激活。细胞外RNA被认为是FⅫ的激活剂,在小鼠血栓模型中起到了促进作用^[40]。同样,单链DNA也是FⅫ在体外的有效激活剂。中性粒

细胞外捕集网就是由DNA组成,并提供一个接触激活的表面,在血小板活化的情况下,网状结构触发血栓传播的能力显著增强,这表明血小板衍生出的介质有助于深静脉血栓的传播和血栓形成^[15]。

7 FXII的抑制剂

FXII缺乏患者并没有异常的出血,根据这一事实提出了一个设想,即针对FXII或FXIIa的药物将产生抗血栓作用而不影响止血。抗体15H8阻断FXII的接触激活,并且完全抑制了氯化铁诱导的小鼠血栓形成和移植物诱导的纤维蛋白血栓形成^[41]。抗体15H8减少了插入移植物后机体产生的纤维蛋白和血小板聚集,说明了FXII在灵长动物血栓形成中起到了作用。

反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)用于选择性敲除小鼠FXII基因,可减少动脉和静脉血栓形成,对止血无明显影响^[42]。此外,反义寡核苷酸在兔子颈内静脉植入导管构建的血栓模型中可以减少导管血栓形成。反义核苷酸治疗的主要缺点是,这些药物需要反复注射数周,以充分抑制FXII水平,因此,反义核苷酸介导的FXII基因敲除不适合急性血栓治疗^[43]。

另一种FXIIa抑制剂是Infestin4,它是一种来自于蠕虫中肠的丝氨酸蛋白酶抑制剂,Infestin4被融合到人类白蛋白,以提高其生物利用度,不但用于大鼠血栓模型的抗凝抗栓治疗研究,也曾用于大鼠脑梗模型的治疗。然而,体内高浓度的Infestin4会对FXa产生脱靶效应,这就造成了这种分子应用的局限性。

近几年,一种完全人源化的重组抗体3F7与FXIIa的酶囊特异性结合,并干扰FXIIa活性和人血浆中FXIIa介导的凝血反应。抗FXII抗体也阻断了在小鼠模型中引发的动脉血栓形成。此外,3F7在兔体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)模型中提供了保护作用。3F7在ECMO模型的保护作用与肝素一样,但与肝素不同的是,3F7的治疗并没有影响止血功能,也没有导致出血增加^[7]。3F7所获得的实验研究数据为以FXIIa为治疗靶点提供了一种新的安全抗凝方案,它不会导致过量的出血而使病情变得更复杂。

8 结语

FXII驱动的接触系统可以引起各种各样的凝血反应和炎症反应,FXII在体内的作用机制正逐步被人们了解。目前有许多针对FXII的基因敲除和FXII抑制剂的研究,希望能达到改善治疗动静脉血栓、炎症、缺血性脑卒中、过敏反应等疾病的目的,目前已取得了一定的进展。在相关疾病动物模型中取得的实验结果对FXII相关的人类疾病的治疗研究具有很高的价值。值得注意的是,基因敲除和抑制FXII/FXIIa活性并不会导致出血倾向增加,因此,FXII被认为是一种非常具有前景的安全的抗栓抗炎药物的作用靶点。

参考文献

- [1] Weidmann H, Heikau L, Long AT, et al. The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(11 Pt B): 2118-2127.
- [2] Kenne E, Nickel KF, Long AT, et al. Factor: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2015, 278(6): 571-585.
- [3] Nickel KF, Ronquist G, Langer F, et al. The polyphosphate-factor pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis [J]. *Blood*, 2015, 126(11): 1379-1389.
- [4] Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(1): 28-39.
- [5] Bickmann JK, Baglin T, Meijers J, et al. Novel targets for anticoagulants lacking bleeding risk [J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(5): 419-426.
- [6] Cheng Q, Tucker EI, Pine M S, et al. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation *in vivo* [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3981-3989.
- [7] Larsson M, Rayzman V, Nolte MW, et al. A factor XIIa inhibitory antibody provides thromboprotection in extracorporeal circulation without increasing bleeding risk [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(222): 217r-222r.
- [8] Borissoff JI, Heeneman S, Kilinc E, et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state [J]. *Circulation*, 2010, 122(8): 821-830.
- [9] Kuijpers MJ, van der Meijden PE, Feijge MA, et al. Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8): 1674-1680.
- [10] van Montfoort ML, Kuijpers MJ, Knaup V L, et al. Factor XI regulates pathological thrombus formation on acutely ruptured atherosclerotic plaques [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8): 1668-1673.
- [11] Mutch NJ. Polyphosphate as a haemostatic modulator [J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(1): 18-24.
- [12] Matczak J, Nowak P. The role of polyphosphates in the blood coagulation process and the inflammation progress [J]. *Wiad Lek*, 2016, 69(6): 818-824.
- [13] Bjorkqvist J, Nickel KF, Stavrou E, et al. *In vivo* activation and functions of the protease factor XII [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(5): 868-875.
- [14] Labberton L, Kenne E, Long AT, et al. Neutralizing blood-borne polyphosphate *in vivo* provides safe thromboprotection [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12616.
- [15] von Bruhl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo* [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 819-835.
- [16] Nickel KF, Ronquist G, Langer F, et al. The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis [J]. *Blood*, 2015, 126(11): 1379-1389.
- [17] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51(2): 216-229.
- [18] Maas C, Renne T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation [J]. *Blood*, 2018, 131(17): 1903-1909.
- [19] Kahn R, Mossberg M, Stahl A L, et al. Microvesicle transfer of kinin B1-receptors is a novel inflammatory mechanism in vasculitis [J].

- Kidney Int, 2017, 91(1): 96-105.
- [20] Bjorkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III [J]. J Clin Invest. 2015, 125(8): 3132-3146.
- [21] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. EMBO Mol Med. 2016, 8(6): 595-608.
- [22] Zamolodchikov D, Chen Z L, Conti BA, et al. Activation of the factor XII -driven contact system in Alzheimer's disease patient and mouse model plasma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(13): 4068-4073.
- [23] Yang L, Bhattacharya A, Li Y, et al. Anticoagulants inhibit proteolytic clearance of plasma amyloid beta [J]. Oncotarget, 2018, 9(5): 5614-5626.
- [24] Timmer NM, van Dijk L, van der Zee C E, et al. Enoxaparin treatment administered at both early and late stages of amyloid beta deposition improves cognition of APP^{swE}/PS1^{dE9} mice with differential effects on brain Aβ levels [J]. Neurobiol Dis, 2010, 40(1): 340-347.
- [25] Zamolodchikov D, Renne T, Strickland S. The Alzheimer's disease peptide beta-amyloid promotes thrombin generation through activation of coagulation factor XII [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(5): 995-1007.
- [26] Renne T, Gailani D. Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications [J]. Expert review of cardiovascular therapy, 2007, 5(4): 733-741.
- [27] Gob E, Reymann S, Langhauser F, et al. Blocking of plasma kallikrein ameliorates stroke by reducing thromboinflammation [J]. Ann Neurol, 2015, 77(5): 784-803.
- [28] Langhauser F, Gob E, Kraft P, et al. Kininogen deficiency protects from ischemic neurodegeneration in mice by reducing thrombosis, blood-brain barrier damage, and inflammation [J]. Blood, 2012, 120(19): 4082-4092.
- [29] Heydenreich N, Nolte MW, Gob E, et al. C1-inhibitor protects from brain ischemia-reperfusion injury by combined antiinflammatory and antithrombotic mechanisms [J]. Stroke, 2012, 43(9): 2457-2467.
- [30] Sang H, Liu L, Wang L, et al. Opposite roles of bradykinin B1 and B2 receptors during cerebral ischaemia-reperfusion injury in experimental diabetic rats [J]. Eur J Neurosci, 2016, 43(1): 53-65.
- [31] Oschatz C, Maas C, Lecher B, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation *in vivo* [J]. Immunity, 2011, 34(2): 258-268.
- [32] Garcia-Guzman P, Medina-Torres L, Calderas F, et al. Characterization of hybrid microparticles/Montmorillonite composite with raspberry-like morphology for Atorvastatin controlled release [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2018, 167: 397-406.
- [33] Mutch NJ, Waters EK, Morrissey JH. Immobilized transition metal ions stimulate contact activation and drive factor XII-mediated coagulation [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(10): 2108-2115.
- [34] Frank RD, Mueller U, Lanzmich R, et al. Factor XII activation markers do not reflect FXII dependence of thrombin generation induced by polyvinylchloride [J]. J Mater Sci Mater Med, 2013, 24(11): 2561-2566.
- [35] Bjorkqvist J, Lecher B, Maas C, et al. Zinc-dependent contact system activation induces vascular leakage and hypotension in rodents [J]. Biol Chem, 2013, 394(9): 1195-1204.
- [36] Nickel KF, Renne T. Crosstalk of the plasma contact system with bacteria [J]. Thromb Res, 2012, 130(Suppl 1): S78-S83.
- [37] Van Der Meijden PE, Van Schilfgaarde M, Van Oerle R, et al. Platelet-and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(7): 1355-1362.
- [38] Tovar AM, Santos GR, Capille NV, et al. Structural and haemostatic features of pharmaceutical heparins from different animal sources: challenges to define thresholds separating distinct drugs [J]. Sci Rep, 2016, 6: 35619.
- [39] Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin [J]. N Engl J Med, 2008, 359(25): 2674-2684.
- [40] Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 6388-6393.
- [41] Matafonov A, Leung PY, Gailani AE, et al. Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model [J]. Blood, 2014, 123(11): 1739-1746.
- [42] Revenko AS, Gao D, Crosby JR, et al. Selective depletion of plasma prekallikrein or coagulation factor XII inhibits thrombosis in mice without increased risk of bleeding [J]. Blood, 2011, 118(19): 5302-5311.
- [43] Garcia-Guzman P, Medina-Torres L, Calderas F, et al. Characterization of hybrid microparticles/Montmorillonite composite with raspberry-like morphology for Atorvastatin controlled release [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2018, 167: 397-406.

(收稿日期:2018-05-02)