

·综述·

内皮微粒与动脉粥样硬化相关性研究进展

潘勇,张铭思,黎红华

作者单位
中国人民解放军武
汉总医院神经内科
武汉 430070
收稿日期
2018-11-23
通讯作者
黎红华
609678069@qq.
com

摘要 内皮细胞微粒(EMPs)是内皮细胞表面脱落的微小膜囊泡,在内皮细胞受损时明显增多,是反映内皮功能损伤的有效指标。近年来研究发现,EMPs与动脉粥样硬化及相关疾病有密切的关系,被认为是动脉粥样硬化的一个生物标记物。本文就EMPs与动脉粥样硬化的关系及其致病机制进行综述。
关键词 内皮微粒;动脉粥样硬化;致病机制
中图分类号 R741;R543.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.01.006
潘勇,张铭思,黎红华. 内皮微粒与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1): 22-25.

动脉粥样硬化是一种血管炎症,主要由内皮细胞、炎症细胞、血管平滑肌细胞参与。多种有害刺激损伤血管内皮后,引起内皮功能紊乱和炎症细胞的聚集,分泌多种趋化、粘附因子、细胞因子和生长因子,导致泡沫细胞、血管平滑肌细胞增殖及迁移至内膜下,进而形成动脉粥样硬化斑块,造成动脉管腔的狭窄^[1]。

微粒(microparticles,MPs)是细胞膜上脱落的大小0.1~1.0 μm的膜碎片,它含有母体细胞的部分物质,如mRNA、miRNA、受体及一些特异性蛋白^[2]。内皮细胞微粒(endothelial microparticles,EMPs)是内皮细胞激活或凋亡时释放出的微小膜囊泡^[3]。在健康和病理状态下,EMPs水平差异很大。有学者发现健康志愿者中EMPs的生理水平为(10³~10⁴)个/mL,在患病状态下的浓度上升到10⁵个/mL^[4]。近年来研究发现,EMPs与动脉粥样硬化及相关疾病关系密切,被认为是动脉粥样硬化的一个生物标记物^[5]。本文主要阐述EMPs与动脉粥样硬化的关系及其致病机制的研究进展。

1 EMPs的产生与释放

EMPs产生与释放是基于细胞膜表面磷脂层正常分布被破坏。肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、高血糖、细菌脂多糖、凝血酶、C-反应蛋白、活性氧和尿素均可诱导内皮细胞释放EMPs^[6]。上述物质刺激内皮细胞,引起细胞内钙的升高和细胞膜表面磷脂不对称分布的破坏,从而使细胞膜内层的磷脂酰丝氨酸暴露于细胞膜表面,蛋白水解酶被激活,最终导致细胞膜骨架的重建和质膜的不稳定^[7]。

2 EMPs表型与检测方法

EMPs根据其表面标记物的不同分为不同的表型,主要的表面抗原主要有CD31、CD51、CD54、CD62E、CD105、CD106、CD144、CD146等^[6]。不同表型的EMPs来源于不同功能状态的内皮细胞,见表1。研

究显示,相较于凋亡内皮细胞释放的EMPs,来源于激活内皮细胞的EMPs CD54、CD62E、CD106等表面标记物更高,而CD31、CD51、CD105、CD144、CD146等标记物浓度较少^[8]。同时,内皮细胞在不同的病理状态下和不同的刺激下所表达的标记物不同。因此根据EMPs的不同表型可反映机体所处的病理状态。例如,CD62E⁺/CD31⁺EMPs的相对比例可区分EMPs来源于激活的内皮细胞还是来源于凋亡内皮细胞。CD62E⁺/CD31⁺EMPs比例>10%表明大部分来源于来自激活的内皮细胞,而1%或更少表示来源于凋亡内皮细胞。在糖尿病患者中,CD62E⁺/CD31⁺EMPs的水平低于1%,表明他们大多数是从凋亡的内皮细胞释放而不是激活内皮细胞^[9]。

表1 EMPs表面标记物

CD标记物	表面抗原	主要来源
CD31	PECAM-1	凋亡内皮细胞
CD51	Integrin	凋亡内皮细胞
CD54	ICAM-1	激活的内皮细胞
CD62E	E-selectin	激活的内皮细胞
CD105	Endoglin	凋亡内皮细胞
CD106	VCAM-1	激活的内皮细胞
CD144	VE-cadherin	凋亡内皮细胞
CD146	MeICAM	凋亡内皮细胞

注:E-selectin:E选择素;ICAM-1:细胞间粘附因子1(intercellular adhesion molecule-1);PECAM-1:血小板内皮粘附因子1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1);VCAM-1:血管细胞粘附因子1(vascular cell adhesion molecule-1);VE-cadherin:血管内皮钙粘蛋白(vascular endothelial-cadherin);Integrin:整合素

目前对EMPs的主要检测方法是流式细胞术。主要步骤为先通过两步离心法获取贫血小板血浆,

一定量的贫血小板血浆(一般为 50 μ L)按一定比例稀释,然后根据研究目的加入相应抗体(如 CD31、CD51、CD54、CD62E、CD105、CD106、CD144、CD146),避光孵育后,加入校准微球和计数微球,上机检测,EMP_s定义为大小在 0.1~1 μ m 的相应抗体阳性的微粒数量。但目前流式细胞仪对 EMP_s 的检测技术还缺乏统一标准,如离心速度、稀释比例、正常参考值范围等均不明确,限制了其临床应用。此外,其他检测 EMP_s 的方法还有 ELISA 法、细胞微粒染色法、电镜和微粒示踪分析等。

3 EMPs 与动脉粥样硬化相关疾病的关系

3.1 EMPs 是反映内皮功能的有效生物标记物

Feng 等^[10]在糖尿病患者和健康志愿者的研究中发现,CD31⁺/42-EMP_s 与肱动脉内皮功能(brachial artery flow-mediated vasodilation, FMD)和臂踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)独立相关。无独有偶,Boyle 等^[11]在缺乏运动人群中的研究,也发现 CD31⁺/42-EMP_s 与 FMD 有关。一项动物实验将内皮细胞分别培养于正常培养基和高糖培养基,从而获得正常 EMP_s 和受损的 EMP_s,分别多次注射于小鼠静脉中,结果发现受损 EMP_s 注射的实验组小鼠,其主动环乙酰胆碱依赖性内皮舒张功能显著下降^[12]。基于以上研究,EMP_s 已成为反映内皮功能的有效生物标记物^[5]。

3.2 EMPs 与动脉粥样硬化危险因素

动脉粥样硬化的主要危险因素有糖尿病、高血压、高血脂、代谢综合征、吸烟等。研究发现,EMP_s 与糖尿病、高血压、代谢综合征有关,其中糖尿病与 EMP_s 的关系尤为密切。Feng 等^[13]研究发现,糖尿病患者的 CD31⁺/42-、CD31⁺、CD51⁺EMP_s 水平明显高于非糖尿病患者,而 Tramontano 等^[9]选取 CD105、CD106 作为标记物,发现糖尿病患者 CD105⁺、CD106⁺EMP_s 减少。EMP_s 不仅与糖尿病有关,还是糖尿病血管病变的预测指标,Berezin 等^[14]发现增加的 CD31⁺EMP_s,减少的 CD62⁺EMP_s 与糖尿病症状性动脉粥样硬化有关。其比例可能可作为糖尿病症状性血管并发症的预测指标。此外,EMP_s 也与高血压、代谢综合征有关。Chen 等^[15]发现 CD31⁺/42-EMP_s 在高血压人群中升高。Helal 等^[16]发现 CD144⁺EMP_s 在代谢综合征患者中升高。

3.3 EMPs 与动脉粥样硬化相关疾病

动脉粥样硬化是全身多种血管性疾病的病理基础。动脉粥样硬化导致的血管狭窄、闭塞及斑块破裂脱落会引起冠心病、脑梗死、外周血管疾病等多种血管性疾病。研究显示,EMP_s 与动脉粥样硬化相关的多种疾病均有密切关系。一项研究发现合并冠心病的糖尿病患者 CD144⁺EMP_s 明显升高^[17]。另一项研究选取接受冠脉造影术患者 43 例,发现 CD31⁺EMP_s 是冠脉狭窄的危险因素之一^[18]。权晓慧等^[19]选取 137 例冠心病患者,按冠状动脉造影结果分为冠脉造影正常组、冠脉单支病变组、冠脉双支病变组、冠脉三支病变组,结果显示 CD31⁺/42-EMP_s 与冠状动脉狭窄严重程度独立相关。在外周血管疾病方面,Crawford 等^[20]发现与健康对照组相比,外周动脉疾病组患者血浆 EMP_s 明显升高,提示 EMP_s 可能可作为外周动脉疾病的量化预测指标。在脑血

管疾病方面,一项研究^[21]选取 348 例连续住院患者,其中急性脑梗死组 73 例,危险因素组 275 例,发现急性脑梗死患者 CD31⁺/42-EMP_s 明显增高,且 CD31⁺EMP_s 与 CD62E⁺EMP_s 的比值可预测动脉狭窄的颅内、外分布,其中颅外动脉狭窄患者比值降低,颅内动脉狭窄患者比值升高。但目前尚缺乏 EMP_s 与颅内动脉狭窄严重程度关系的研究。

3.4 EMPs 与斑块稳定性

动脉粥样硬化斑块的稳定性在心脑血管事件的发生中起重要作用,不稳定的斑块容易出现斑块破裂,或堵塞远端血管,或诱发血栓形成,从而导致心脑血管事件的发生。近年来许多研究发现微粒与斑块稳定性密切相关,其中以血小板微粒(platelet microparticles, PMPs)、白细胞源性微粒(leukocyte derived microparticles, LMPs)的研究居多,也有少量关于 EMP_s 与斑块稳定性的研究。其中 Schiro 等^[22]研究发现,在无症状颈内动脉斑块患者中,不稳定斑块组的 EMP_s 水平、EMP_s/PMPs 比值高于稳定斑块组,且 EMP_s 水平与斑块的分级有微弱的相关性。而在有症状的颈内动脉斑块患者中,这种差异不复存在。造成这种结果的原因可能是一方面 EMP_s 会促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的释放,导致内皮细胞基质(endothelial cell matrix, ECM)降解和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)迁移增多;另一方面 EMP_s 促进形成的新生血管较脆弱,从而导致形成较大的坏死核心和较薄的纤维帽,使斑块趋于不稳定^[28]。

4 EMPs 的致病机制

4.1 EMPs 可促进内皮功能障碍

EMP_s 不仅是反映内皮功能的生物标记物,升高的 EMP_s 还可反过来促进内皮功能障碍,从而形成恶性循环。一项动物实验表明,接受 EMP_s 静脉注射的小鼠主动环内皮舒张功能显著下降^[5]。Brodsky 等^[23]将小鼠的主动环培养于含 EMP_s 的培养液中,发现主动环的乙酰胆碱依赖性舒张功能下降,同时伴 NO 浓度降低、超氧化物产量增加。并且这些改变与 EMP_s 呈浓度依赖性关系。在给予抗氧化剂和 eNOS 抑制剂后,EMP_s 引起的内皮功能下降得到部分缓解。这一研究证实了在离体环境下,EMP_s 会导致内皮功能下降,其致病途径和内皮型一氧化氮合成酶(Endothelial nitric oxide synthetase, eNOS)的减少、氧化应激的增加有关。一项细胞研究发现,EMP_s 通过影响内皮细胞 AKT 信号通路,引起 eNOS 表达下降、小窝蛋白表达上升,导致内皮细胞生成 NO 减少^[24]。Ci、Han 等^[25]也发现 EMP_s 可通过抑制 AKT/eNOS-Hsp90 信号通路引起 NO 生成减少,导致内皮细胞功能障碍。

4.2 EMPs 与炎症

EMP_s 可促进血管炎症反应。一项动物实验研究^[5],将内皮细胞分别培养于正常培养基和高糖培养基,从而获得正常 EMP_s、受损的内皮微粒(injured endothelial microparticles, iEMP_s),分别多次注射于小鼠静脉中,发现 iEMP_s 注射组小鼠主动环动脉粥样硬化更严重,表现为斑块面积增大,病损区域巨

噬细胞浸润,粘附蛋白细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达增加,通过实时PCR发现粘附蛋白增加是通过 P38MAPK 信号通路导致 ICAM-1/VCAM-1 的 mRNA 上调实现的,实验者使用 P38MAPK 抑制剂预处理后发现这一炎症反应被抑制。这证明 EMPs 可通过 P38MAPK-ICAM-1、VCAM-1 通路促进炎症反应发生,从而导致动脉粥样硬化形成。Tesse 等^[26]发现 MPs 可与 Fas 配体结合,从而激活 NF-κB 的表达,引起 iNOS、COX-2 等炎症因子增加,导致小鼠主动脉粥样硬化。Agouni 等^[27]发现来自代谢综合征患者的血浆 MPs 可引起 IL-6、IL-8、IL-1、MCP-1、TGF-β 表达增加。

4.3 EMPs 与 MMPs

有许多研究表明 MPs 能诱导 MMPs 的表达,从而通过其蛋白水解活性降解 ECM 组分,促进动脉粥样硬化的形成^[28]。在动脉粥样硬化发展过程中, MMP-9 和 MMP-2 通过降解 ECM,促进 VSMC 从血管中膜转移到内膜^[29]。Lozito 和 Tuan 研究发现 EMPs 可增强内源性 MMPs 的蛋白水解活性,促进对维持 ECM 至关重要的膜型 MMPs 和可溶性分子表达增加^[30]。Taraboletti 等通过体外培养人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), 获得其脱落的 EMPs, 发现在 EMPs 膜的表面存在动脉粥样硬化进展所必需的 MMP-2 和 MMP-9。上述研究证明在各种刺激下,内皮细胞释放富含 MMPs 的 EMPs,从而促进 ECM 的降解,并促进血管平滑肌细胞迁移形成新生内膜粥样斑块^[28]。

4.4 EMPs 与血管生成

许多研究证实 EMPs 与血管生成密切相关。Deregibus 等^[31]发现来源于内皮祖细胞的 EMPs, 可通过细胞膜表面的 α4-和 β1-整合素, 与内皮细胞相结合。继而传递其携带的 mRNA 激活 PI3K-AKT 通路, 促进毛细血管内皮细胞增殖, 新生血管生成。进一步研究发现, 内皮祖细胞来源的 EMPs 是通过 miR126 的传递促进血管生成的, 当内皮祖细胞受到 TNF-α 等有害刺激时产生的 EMPs 中 miR126 显著减少, 血管生成被抑制^[32]。这表明, 在有害刺激环境下产生的 EMPs 会抑制血管生成。在另一项研究中, Jansen 等^[33]采用大鼠颈总动脉电剥蚀方法制备血管损伤模型, 分别静脉注射正常 EMPs 和高糖环境下产生的 Hg-EMPs, 发现 Hg-EMPs 抑制血管再内皮化。具体机制为 Hg-EMPs 中 miR126 含量减少, 引起 SPRED1-Ras/ERK 信号通路被抑制, 内皮细胞迁移、增殖减少, 血管再生被抑制。他们随后的研究^[34]显示 EMPs 通过在细胞间传递 miR-126-3p, 引起血管平滑肌细胞中低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的降低, 导致血管平滑肌细胞增殖和新生内膜形成减少。近来的一项研究还发现 EMPs 还可通过传递 miR-196b, 引起目标细胞肿瘤坏死因子 β2 含量减少, 最终导致内皮细胞增殖和血管生成减少^[35]。上述研究表明 EMPs 可通过传递各种信号因子, 从而影响血管生成和 VSMC、内皮细胞 (endothelial cell, EC) 增殖。

4.5 EMPs 与凝血

在 EMPs 的形成过程中, 内皮细胞表面磷脂层的正常分布受到破坏, 从而使磷脂酰丝氨酸 (phosphatidyl serine, PS) 分布到细胞膜外侧。这种带负电的磷脂暴露在膜表面, 从而为催化凝血酶原复合物的聚集提供了一个表面, 引起血液高凝状态^[36]。Héloire 等^[37]提出 EMPs-血小板聚合物的概念, 认为 EMPs 能结合血小板, 参与急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 病程中血栓的形成。其促凝机制是由于 EMPs 膜上存在的血管性血友病因子 (von Willebrand Factor, vWF)、粘附因子可以促进血小板牢固结合于 EMPs^[38]。体外研究显示, EMPs 还可通过表面受体和单核细胞结合, 提高单核细胞 TF mRNA 表达, 增强单核细胞的促凝血能力。

5 EMPs 与治疗

EMPs 不仅是动脉粥样硬化疾病的有效生物标记物, 同时可能成为药物治疗的新靶点。许多研究证明一些药物对 EMPs 水平存在影响。Nomura 等^[39]研究发现, 在高血压患者中, 硝苯地平、氯沙坦能减少血浆 EMPs 数量。一项细胞实验研究表明, 氟伐他汀可使内皮细胞产生的 CD105⁺ EMP、CD51⁺ EMP 数量减少^[40]。Morel 等^[41]选取 61 例心梗患者, 随机分为维生素治疗组 and 对照组, 研究发现维生素能降低心梗患者的 EMPs 水平; 随后的一项随机对照双盲试验证明维生素 C 可减少心衰患者 EMPs 的产生^[42]。Esposito 等^[43]发现吡格列酮可降低糖尿病患者血浆 EMPs 水平。Wang 等^[44]发现黄连素可使健康个体血浆中 CD31⁺/CD42- EMPs 的数量下降, 且能恢复血流量介导的血管内皮舒张功能。这些研究证明 EMPs 受药物治疗的影响, EMPs 可能成为动脉粥样硬化疾病药物治疗的新靶点。

6 小结

EMPs 与动脉粥样硬化密切相关, 是动脉粥样硬化相关疾病的有效生物标记物。EMPs 可以影响内皮功能、炎症反应、血管生成、金属基质蛋白酶, 从而促进动脉粥样硬化的形成与发展。此外, EMPs 还可能为动脉粥样硬化的药物治疗提供新靶点。因此, 深入研究 EMPs 与动脉粥样硬化的关系, 特别是两者之间潜在病理机制, 可能可以为动脉粥样硬化的防治提供新的思路。

参考文献

[1] Ross R. Atherosclerosis -- An Inflammatory Disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340: 115-126.
[2] Vanwijk MJ, Vanbavel E, Sturk A, et al. Microparticles in cardiovascular diseases.[J]. Cardiovasc Res, 2003, 59: 277-287.
[3] Deng F, Wang S, Zhang L. Endothelial Microparticles Act as Novel Diagnostic and Therapeutic Biomarkers of Diabetes and Its Complications: A Literature Review [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 9802026.
[4] Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles.[J]. Hypertension, 2003, 41: 211-217.
[5] Paudel KR, Panth N, Kim DW. Circulating Endothelial Microparticles: A Key Hallmark of Atherosclerosis Progression [J]. Scientifica (Cairo), 2016, 2016: 8514056.
[6] Yong PJ, Koh CH, Shim WS. Endothelial microparticles: missing link

in endothelial dysfunction?[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, 20: 496-512.

- [7] Schiro A, Wilkinson FL, Weston R, et al. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease.[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234: 295-302.
- [8] Aurelian SM, Cheta DM, Onicescu D. Microvesicles-Potential biomarkers for the interrelations atherosclerosis/type 2 diabetes mellitus [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2014, 55: 1035-1039.
- [9] Tramontano AF, Lyubarova R, Tsiakos J, et al. Circulating Endothelial Microparticles in Diabetes Mellitus [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 250476.
- [10] Feng B, Chen Y, Luo Y, et al. Circulating level of microparticles and their correlation with arterial elasticity and endothelium-dependent dilation in patients with type 2 diabetes mellitus.[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 264-269.
- [11] Boyle LJ, Credeur DP, Jenkins NT, et al. Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 115: 1519-1525.
- [12] Jansen F, Yang X, Franklin BS, et al. High glucose condition increases NADPH oxidase activity in endothelial microparticles that promote vascular inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98: 94-106.
- [13] Feng B, Chen Y, Luo Y, et al. Circulating level of microparticles and their correlation with arterial elasticity and endothelium-dependent dilation in patients with type 2 diabetes mellitus.[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 264-269. 17
- [14] Berezina AE, Kremzer AA, Berezina TA, et al. The pattern of circulating microparticles in patients with diabetes mellitus with asymptomatic atherosclerosis [J]. *Acta Clin Belg*, 2016, 71: 38-45.
- [15] Chen Y, Feng B, Li X, et al. Plasma endothelial microparticles and their correlation with the presence of hypertension and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes.[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14: 455-460.
- [16] Helal O, Defoort C, Robert S, et al. Increased levels of microparticles originating from endothelial cells, platelets and erythrocytes in subjects with metabolic syndrome: relationship with oxidative stress[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21: 665-671.
- [17] Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, et al. Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1622-1630.
- [18] Bernal-Mizrachi L, Jy W, Fierro C, et al. Endothelial microparticles correlate with high-risk angiographic lesions in acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 39: 439-446.
- [19] 权晓慧, 王聪霞, 李毓杰, 等. 内皮微粒CD31+/CD42b-水平、颈动脉内膜中层厚度与冠状动脉病变程度的相关性[J]. *中国老年学*, 2016, 36: 2650-2652.
- [20] Crawford JR, Trial JA, Nambi V, et al. Plasma Levels of Endothelial Microparticles Bearing Monomeric C-reactive Protein are Increased in Peripheral Artery Disease [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2016, 9: 184-193.
- [21] Jung KH, Chu K, Lee ST, et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66: 191-199.
- [22] Schiro A, Wilkinson FL, Weston R, et al. Elevated levels of endothelial-derived microparticles, and serum CXCL9 and SCGF- β are associated with unstable asymptomatic carotid plaques.[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16658.
- [23] Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, et al. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286: H1910.
- [24] Priou P, Gagnadoux F, Tesse A, et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea.[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177: 974-983.
- [25] Han WQ, Chang FJ, Wang QR, et al. Microparticles from Patients with the Acute Coronary Syndrome Impair Vasodilatation by Inhibiting the Akt/eNOS-Hsp90 Signaling Pathway [J]. *Cardiology*, 2015, 132: 252-260.
- [26] Tesse A, Martínez MC, Hugel B, et al. Upregulation of Proinflammatory Proteins Through NF- κ B Pathway by Shed Membrane

Microparticles Results in Vascular Hyporeactivity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 5: 2522-2527.

- [27] Agouni A, Lagrue-Lak-Hal AH, Ducluzeau PH, et al. Endothelial dysfunction caused by circulating microparticles from patients with metabolic syndrome [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173: 1210-1219.
- [28] Taraboletti G, D'Ascenzo S, Borsotti P, et al. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160: 673-680.
- [29] Lee HH, Paudel KR, Kim DW. Terminalia chebula Fructus Inhibits Migration and Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells and Production of Inflammatory Mediators in RAW 264.7[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 502182.
- [30] Lozito TP, Tuan RS. Endothelial cell microparticles act as centers of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) activation and vascular matrix remodeling [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 534-549.
- [31] Deregibus MC, Cantaluppi V, Calogero R, et al. Endothelial progenitor cell - derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA [J]. *Blood*, 2007, 110: 2440-2448.
- [32] Wang J, Chen S, Ma X, et al. Effects of endothelial progenitor cell-derived microvesicles on hypoxia/reoxygenation-induced endothelial dysfunction and apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 572729.
- [33] Jansen F, Yang X, Nickenig G, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of microRNA126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles [J]. *Circulation*, 2013, 128: 2026-2038.
- [34] Jansen F, Stumpf T, Proebsting S, et al. Intercellular transfer of miR-126-3p by endothelial microparticles reduces vascular smooth muscle cell proliferation and limits neointima formation by inhibiting LRP6 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 104: 43-52.
- [35] Liang HZ, Li SF, Zhang F, et al. Effect of Endothelial Microparticles Induced by Hypoxia on Migration and Angiogenesis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Delivering MicroRNA-19b [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131: 2726-2733.
- [36] Owens AP, Mackman N. Microparticles in Hemostasis and Thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemostasis*, 2010, 36: 805-806.
- [37] Héloire F, Weill B, Weber S, et al. Aggregates of endothelial microparticles and platelets circulate in peripheral blood. Variations during stable coronary disease and acute myocardial infarction [J]. *Thromb Res*, 2003, 110: 173-180.
- [38] Eyre J, Burton J O, Saleem M A, et al. Monocyte- and endothelial-derived microparticles induce an inflammatory phenotype in human podocytes.[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2011, 119: 58-66.
- [39] Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Losartan and simvastatin inhibit platelet activation in hypertensive patients [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2004, 18: 177-185.
- [40] Tramontano AF, O'Leary J, Black AD, et al. El-Sherif N. Statin decreases endothelial microparticle release from human coronary artery endothelial cells: implication for the Rho-kinase pathway.[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320: 34-38.
- [41] Morel O, Jesel L, Hugel B, et al. Protective effects of vitamin C on endothelium damage and platelet activation during myocardial infarction in patients with sustained generation of circulating microparticles [J]. *J Thromb Haemostasis*, 2003, 1: 171-177.
- [42] Rossing L, Hoffmann J, Hugel B, et al. Vitamic C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 104: 2182-2187.
- [43] Esposito K, Maorino MI, Di PC, et al. Effects of pioglitazone versus metformin on circulating endothelial microparticles and progenitor cells in patients with newly diagnosed type 2 diabetes--a randomized controlled trial.[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 439-445.
- [44] Wang JM, Zhen Y, Xu MG, et al. Berberine-induced decline in circulating CD31+/CD42-microparticles is associated with improvement of endothelial function in humans [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 614: 77-83.

(本文编辑:王晶)