

# 内皮微粒与心血管疾病危险因素研究进展

卞淼<sup>1</sup>, 逢利<sup>2</sup> 综述, 吴扬<sup>2</sup> 审校

(1. 吉林省前卫医院内一科, 吉林省长春市 130012; 2. 吉林大学第一医院急诊科, 吉林省长春市 130021)

[关键词] 内皮微粒; 心血管疾病; 内皮功能

[摘要] 内皮微粒是内皮细胞在激活或凋亡状态下释放的微囊泡, 多种疾病状态均有内皮微粒含量的升高。内皮微粒通过促进凝血、参与炎症反应、影响血管内皮功能等多种途径参与心血管疾病的发生及发展过程。对内皮微粒的组成及生物学功能的不断了解, 将为心血管疾病的治疗提供一条更好的途径。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Recent Progress Between Endothelial Microparticles and the Risk Factors of Cardiovascular Disease

BIAN Miao, PANG Li, and WU Yang

(Qianwei Hospital of Jilin Province, Changchun, Jilin 130012, China)

[KEY WORDS] Endothelial Microparticles; Cardiovascular Disease; Endothelial Function

[ABSTRACT] Endothelial microparticles (EMP) are small vesicles released from endothelial cells during their activation or apoptosis, a variety of disease states have elevated EMP content. In the pathogenesis of cardiovascular disease, EMP can initiate coagulation, participate in the inflammatory reaction, cause endothelial dysfunction, these all make great contribution to the pathogenesis of cardiovascular disease. Improved knowledge of EMP composition and their biological effects will probably open new therapeutic approaches in the treatment of cardiovascular disease.

血管内皮细胞是衬覆于血管内壁的单层扁平细胞, 完整的血管内皮屏障在调节血管功能和内环境稳定方面起着重要的作用。内皮的激活或损伤导致多种因子紊乱, 其中包括微粒的释放。微粒是细胞在活化、损伤或凋亡时从细胞表面脱落的小的膜性囊泡, 它是一种亚细胞结构, 其表面携带有许多母细胞的受体和细胞特异性抗原<sup>[1]</sup>。早在上世纪中叶就发现人类血浆和血清中存在一种促进纤维蛋白形成的亚细胞因子。直到 1967 年电子显微镜的发明, 才证明这种亚细胞因子来源于血小板, 将其描述为“血小板尘”(platelet dust)。随后的研究发现人类血液中含有各种各样的微粒, 他们来自于不同的细胞。1990 年, Hamilton 等<sup>[2]</sup>将补体蛋白 C5b-9 和钙离子载体 A23187 作用于脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), 第一次用流式细胞仪检测出一种直径小于 1  $\mu\text{m}$  的微粒, 命名为血管内皮细胞微粒(endothelial microparticles, EMP)。

从此内皮微粒作为内皮细胞受损和功能障碍的标志, 与临床疾病有关的研究逐渐增多, 根据最近临床和实验室研究, 本文主要阐述 EMP 的生物学功能及与心血管疾病危险因素有关的研究进展。

### 1 内皮微粒的形成和释放

引起细胞膜囊泡化和微粒释放的分子机制来源于对血小板的体外研究, 膜微粒的形成是基于带负电荷的磷脂在双层磷脂分子构成的细胞膜表面跨膜运动的结果<sup>[1,3]</sup>。细胞膜外层主要由胆碱磷脂(鞘磷脂和卵磷脂)组成, 而内层主要由氨基磷脂(磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺)组成。细胞膜利用各种酶系统维持这种磷脂分子的不对称分布, 这一过程由 3 种酶控制: 内翻转酶(flipase)、外翻转酶(floppase)和混杂酶(scramblase)。激活或凋亡刺激

[收稿日期] 2011-12-14

[作者简介] 卞淼, 硕士, 医师, 从事冠心病及动脉硬化疾病的诊断及治疗研究, E-mail 为 bian1106@163.com。通讯作者吴扬, 教授, 硕士研究生导师, 从事急诊心血管内科临床研究, E-mail 为 ccwuyang@163.com。

因素导致细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加或内质网内  $\text{Ca}^{2+}$  瞬间释放,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的急剧增加,导致磷脂分子在细胞膜表面分布的差异性遭到破坏,位于细胞膜内层的磷脂酰丝氨酸暴露于细胞表面, $\text{Ca}^{2+}$  依赖性的蛋白水解酶将细胞骨架水解,EMP 随之释放出来<sup>[4]</sup>。有研究认为内皮凋亡过程中 EMP 的产生依赖于 Rho 激酶(Rho kinases I, ROCK I)的激活,细胞骨架结构中的肌动肌球蛋白相互运动产生的收缩力被认为是膜囊泡形成的驱动力<sup>[5]</sup>。

## 2 内皮微粒的表面标志

EMP 膜主要由磷脂酰丝氨酸(PS)和特异的蛋白成分组成,这些蛋白成分有来源于母体细胞的蛋白,也有激活或凋亡过程中新出现的成分,主要是糖蛋白:CD54(ICAM-1,细胞间粘附分子1)、CD62E(E-选择素)、CD62P(P-选择素)、CD31(PECAM,血小板-内皮细胞粘附分子)、CD144(VE-钙粘蛋白)、CD146(S endo 1,一种内皮连接蛋白)、CD105(endoglin,一种增殖相关蛋白)等。Jimenez 等<sup>[6]</sup>通过对肾和大脑微血管内皮细胞活化(TNF- $\alpha$  刺激)或凋亡(去除生长因子)时的反应,证明内皮细胞在活化和凋亡时产生 EMP 的大小、表型和功能均有明显差异。内皮细胞凋亡时产生表达结构性标志(CD31 和 CD105)的 EMP 显著增加,而内皮细胞活化时产生具有可诱导标志(CD54 和 CD62E)的 EMP 增加。因此,分析 EMP 的表型标记可以判断内皮细胞的功能状态。

## 3 内皮微粒的生物学功能

生理状态下,血管内环境的稳定依靠完整单层内皮细胞的抗炎、抗血栓形成及抗动脉粥样硬化的特性得以维持。内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的低度连续更新及重组保持着内皮功能的完整性。内皮的激活是局部的、低度的以及可逆的,因此生理状态下血液中 EMP 的浓度很低,几乎检测不到<sup>[7]</sup>,但当内皮细胞被激活时,EMP 的释放会明显增加。实验证明 EMP 具有促凝、促炎反应、加重内皮功能障碍的作用,目前普遍认为 EMP 的出现会形成恶性循环,即内皮功能受损引起 EMP 释放增加,增加的 EMP 反过来会进一步诱导内皮功能不全,加重病情<sup>[8]</sup>。

### 3.1 促进凝血作用

前面已经提到,在 EMP 形成过程中,膜中带负

电荷的磷脂酰丝氨酸等磷脂重新分布到了双分子的外层。这种带负电的磷脂暴露在膜表面为凝血酶原复合物的聚集提供了一个催化表面<sup>[9]</sup>。但在健康个体血中 EMP 可通过不依赖 TF/FVII 途径产生低浓度凝血酶,后者可激活蛋白质 C,从而产生抗凝作用。Kushak 等<sup>[10]</sup>观察到锚定蛋白 V-Cy3 可以结合到 TNF- $\alpha$  激活的 HUVEC 及其所释放的 EMP 表面,证明了上述观点。Heleire 等<sup>[11]</sup>提出了内皮微粒-血小板聚合物(EMP-P)的概念,认为 EMP 能够结合血小板,参与了急性心肌梗死(AMI)病程中血栓的形成。这种现象的产生是由于 EMP 膜上结合的是超大 vWF 多聚体,表面结合有 vWF 的 EMP 可与血小板结合而导致血小板聚集,且该效应较血液中游离 vWF 诱导的血小板聚集更加牢固。EMP 表面表达的其他黏附分子也可进一步加固血小板与 EMP 的连接,如 ICAM-1、VCAM-1、PECAM-1、E-选择素、F 选择素和玻璃黏连蛋白受体<sup>[12]</sup>。在体外,内皮微粒能够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。

### 3.2 促进炎症反应

多项研究表明 EMP 具有激活中性粒细胞,促进单核细胞与内皮细胞结合以及趋化中性粒细胞等作用,这些作用可能是通过氧化磷脂类所介导的<sup>[13]</sup>。Jy 等<sup>[14]</sup>实验证明在多发性硬化患者血中有 EMP 增加,增加的 EMP 可通过其膜表面的黏附分子 ICAM-1 与单核细胞结合,使结合后的单核细胞穿越内皮细胞间隙的能力增强。EMP 与单核细胞结合也可使后者激活释放出炎症介质,引起内皮细胞和单核细胞旁分泌与自分泌激活<sup>[15]</sup>。Chirinos 等<sup>[16]</sup>的研究显示 EMP 水平与血中炎症因子 IL-6 水平成正相关,从而也说明了 EMP 与炎症反应之间确有某种联系。另有研究表明 EMP 通过表面的 62E 结合到中性粒细胞上,能使中性粒细胞激活,说明不同的 EMP 能导致不同的跨细胞作用<sup>[17]</sup>。

### 3.3 加重血管内皮功能障碍

近年来内皮细胞功能不全(endothelial cell dysfunction, ECD)已成为人们研究的热点,ECD 被证明存在于以急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)为代表的各种心血管疾病中,EMP 已成为内皮损伤和内皮功能不全的一种标志物<sup>[18]</sup>。Boulanger 等<sup>[15]</sup>首次报道了从 AMI 病人体内提取的 EMP 削弱了离体血管的内皮依赖性舒张反应。Mezheritsky 等<sup>[19]</sup>通过观察不同浓度 EMP 对血管生成各参数的影响,发现随着 EMP 作用时间的延长以

及浓度的提高,内皮细胞的增殖率减少而凋亡率增加,内皮细胞修复功能下降,加重内皮功能损害。Brodsky 等<sup>[20]</sup>的实验证明 EMP 可减弱乙酰胆碱介导的血管舒张,减少小鼠主动脉一氧化氮(NO)的释放,增加其过氧化物的产生,这些效应与 EMP 的浓度呈正相关。但造成内皮损害具体的成分及作用机制仍不明确, Brodsky 报道  $O_2^-$  产生增加可能是 EMP 诱导内皮功能失调的部分原因,但未找到 EMP 诱导内皮功能失调与  $O_2^-$  产生增加的内在证据<sup>[20]</sup>。区景松等<sup>[21]</sup>的实验证明了 EMP 可明显刺激内皮细胞产生  $O_2^-$ ,清除血管内  $O_2^-$  能恢复部分血管舒张功能,表明 EMP 诱导内皮产生  $O_2^-$  增加是内皮功能失调的部分原因,同时也表明 EMP 导致内皮功能损害还存在其他未明确的机制。吸烟是动脉粥样硬化的高危因素之一,能够引起内皮功能不全及影响 EPC 更新,研究表明吸烟刺激 EMP 持续增长并导致 EPC 功能障碍,之后迅速出现内皮功能不全<sup>[22]</sup>。

## 4 内皮微粒与心血管疾病及相关危险因素

### 4.1 冠心病

一项前瞻性病例对照研究表明冠心病患者血液中 EMP 水平明显增高,并且 ACS 患者 EMP 水平进一步升高,复发的心肌梗死患者 EMP 水平甚至更高<sup>[23]</sup>。2003 年 Bemal-Mizarachi 等<sup>[24]</sup>对 84 名冠心病患者和 42 名健康对照者比较,冠心病患者分为急性心肌梗死(AMI)、不稳定型心绞痛(UA)和稳定型心绞痛(SA),通过比较发现冠心病组的 EMP 水平明显高于对照组,其中 AMI 组 CD31<sup>+</sup> EMP 水平高于 UA 组,初发 AMI 患者的 EMPs 水平高于复发 AMI。CD51<sup>+</sup> EMP 在 ACS 和 SA 中无差异,表明 CD31<sup>+</sup> EMP 是 AMI 的标志,而 CD51<sup>+</sup> EMP 反映慢性内皮损伤。Bemal-Mizarachi 等<sup>[25]</sup>又在随后的试验研究中证明了冠脉病变程度与 EMP 水平存在相关性。Werner<sup>[26]</sup>等对 50 例冠心病患者研究发现,血液中 EMP 的数量和冠状动脉损伤有显著相关性,而 EMP 能独立地预测内皮依赖性血管舒张功能的受损情况。Nickenig 等<sup>[27]</sup>研究发现多种心血管的危险因素导致氧化应激,从而降低内皮组织维持血流动力学的稳定性和对凝血纤溶系统的调控能力,从而产生各种病理炎症反应,最终导致冠心病。

### 4.2 原发性高血压

EMP 是反映高血压病患者血管内皮损伤的敏感指标,它适于临床评估心血管病患者的内皮功能

和血管弹性<sup>[28]</sup>。Preston 等<sup>[29]</sup>研究发现严重的高血压患者 EMP 最高,甚至在控制高血压危险因素后,EMP 水平仍与舒张压和收缩压呈正相关,而内皮细胞活化产生的可溶性分子(如 SVCAM-1、SICAM-1、vWF)与血压无相关性,因此认为 EMP 是血压影响内皮细胞最敏感的指标。

### 4.3 糖尿病

作为心血管疾病的高危因素之一,目前大多数学者认为糖尿病血管病变与内皮功能受损密切相关。与其他传统的危险因素相比,糖尿病患者的 EMP 浓度的增加更大程度上增加了冠心病的患病风险(OR 值为 3.5),并且是评价那些没有典型心绞痛冠心病患者的敏感指标(OR 值为 10.6)<sup>[30]</sup>。Sabatier 等<sup>[31]</sup>对 1 型和 2 型糖尿病患者进行研究,发现糖尿病患者的 CD51<sup>+</sup> EMP 水平较正常对照组明显升高;CD51<sup>+</sup> EMP 水平在 1 型糖尿病与 2 型糖尿病患者之间没有明显差异,并发现 EMPs 与空腹血糖、HDL、LDL、甘油三酯、纤维蛋白原以及血管并发症的发生和治疗无相关性,但与 1 型糖尿病患者的蛋白尿以及 2 型糖尿病患者总胆固醇含量呈正相关。2005 年 Koga 等<sup>[32]</sup>研究发现血浆 CD144<sup>+</sup> EMP 水平在糖尿病患者中较无糖尿病患者也明显增高。而且,CD144<sup>+</sup> EMP 水平的增高是糖尿病患者发生冠心病的最为重要的危险因素。通过对血浆 CD144<sup>+</sup> EMP 水平的检测能够鉴别出糖尿病患者中无典型心绞痛症状的冠心病患者,证明 CD144<sup>+</sup> EMP 是内皮受损的临床特异的定量标志,可能成为辨别糖尿病患者是否具有冠心病高危因素的有效指标。

### 4.4 代谢综合征

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是多种代谢成分异常聚集的病理状态,包括腹部肥胖或超重、致动脉粥样硬化血脂异常、高血压、胰岛素抗性和/或葡萄糖耐量异常。这些成分聚集出现在同一个体中,患心血管疾病的风险大为增加。代谢综合征的患者体内具有潜在的促炎症、促动脉硬化和促血栓形成<sup>[33]</sup>。Arterga 等<sup>[30]</sup>对 33 例代谢综合征患者进行了研究,发现血液中 EMP 水平增高,且 CD31<sup>+</sup> EMP 明显增高,而 CD62E<sup>+</sup> EMP 却在正常范围,表明 EMP 增高是由内皮细胞凋亡产生的。Esposito 等<sup>[34]</sup>对 41 名女性肥胖患者和 40 名正常体重者进行研究,发现在肥胖患者中血浆 EMP 水平明显增高,并与血管内皮功能障碍相关。

## 5 针对内皮微粒的治疗

EMP 概念的提出不仅在心血管疾病发病机理方面提供了新信息,同时也在治疗方面也提出新的思路。研究证实 EMP 的形成过程是钙离子依赖的,因此钙离子拮抗剂对 EMP 可能有一定的抑制作用,一项随机对照双盲试验证明充血性心力衰竭患者使用维生素 C 可抑制 EMP 的产生<sup>[35]</sup>。他汀类药物除降脂作用外,还具有稳定斑块、抑制炎症反应、恢复内皮功能以及抑制血栓形成的作用。研究表明<sup>[36]</sup>,在使用氟伐他汀后,体内提取的 HUVEC 被 TNF- $\alpha$  激活后产生 CD105<sup>+</sup> EMP、CD51<sup>+</sup> EMP 数量减少。Wang 等<sup>[37]</sup>研究发现小檗碱(黄连素)可以使健康个体循环中 CD31<sup>+</sup>/CD42<sup>-</sup> 微粒的数量下降,并且能够恢复血流量介导的血管内皮舒张功能。

## 6 小结

本文介绍了 EMP 形成和释放、表面标志以及生物学功能,着重讨论了其与心血管疾病危险因素的研究进展。EMP 通过促进凝血、加重炎症及内皮功能障碍等多方面途径参与心血管疾病的发病过程,且心血管疾病的多种高危因素均与 EMP 的升高有关,EMP 的升高不仅促进了动脉斑块的形成,而且增加了无症状患者的发病风险,通过检测 EMP 可以筛选出具有心血管疾病的高危患者,做到早期预防。针对调节 EMP 对心血管疾病的的治疗已经有了初步研究,下一步将着眼于研究对 EMP 的功能调节用于心血管疾病的的治疗,另外,明确 EMP 的释放及清除机制能够为心血管疾病的的治疗和预防提供新的方法。

### [参考文献]

- [1] Hugel B, Martinez C, Kunzelmann C, et al. Membrane microparticles: two sides of the coin [J]. *Physiology*, 2005, 20: 22-27.
- [2] Hamilton KK, Hattori R, Esmon CT, et al. Complement proteins C5b-9 induce vesiculation of the endothelial plasma membrane and expose catalytic surface for assembly of the prothrombinase enzyme complex [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(7): 3 809-814.
- [3] Chen J, Chen S, Chen Y, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cellular membrane microparticles in db/db diabetic mouse: possible implications in cerebral ischemic damage [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(1): E62-E71.
- [4] Connor DE, Exner T, Ma DD, et al. The majority of circulating platelet-derived microparticles fail to bind annexin V, lack phospholipid-dependent procoagulant activity and demonstrate greater expression of glycoprotein Ib [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(5): 1 044-052.
- [5] Morel O, Morel N, Jesel L, et al. Microparticles: a critical component in the nexus between inflammation, immunity, and thrombosis [J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(5): 469-486.
- [6] Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, et al. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis [J]. *Thromb Res*, 2003, 109(4): 175-180.
- [7] Leroyer AS, Isobe H, Leseche G, et al. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 772-777.
- [8] Priou P, Gaquandoux F, Tesse A, et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *Am J Pathol*, 2010, 177(2): 974-983.
- [9] AP Owens, N Mackman. Microparticles in Hemostasis and Thrombosis [J]. *Circ Res*, 2011, 108(10): 1 284-297.
- [10] Kushsk RI, Nestoridi E, Lambert J. Detached endothelial cells and microparticles as sources of tissue factor activity [J]. *Tromb Res*, 2005, 112: 48.
- [11] Heleire 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]. *Thrombosis Research*, 2003, 110(4): 174-180.
- [12] Eyre J, Burton JO, Saleem MA, et al. Monocyte- and Endothelial-Derived Microparticles Induce an Inflammatory Phenotype in Human Podocytes [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2011, 119(3): e58-e66.
- [13] Bulut D, Scheeler M, Niedballa LM, et al. Effects of immunoadsorption on endothelial function, circulating endothelial progenitor cells and circulating microparticles in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(7): 603-610.
- [14] Jy W, Minagar A, Jimenez JJ, et al. Endothelial microparticles (EMP) bind and activate monocytes; elevated EMP-monocyte conjugates in multiple sclerosis [J]. *Front Biosci*, 2004, 9: 3 137-144.
- [15] Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2001, 104(22): 2 649-652.
- [16] Chirinos JA, Zambrano JP, Virani SS, et al. Correlation

- between apoptotic endothelial microparticles and serum interleukin-6 and C-reactive protein in healthy men[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(10): 1 258-260.
- [17] Julio A, Chirinos MD, Gustavo A, et al. Endothelial microparticle binding to leukocytes as a determinant of leukocyte activation and nitric oxide expression in acute venous thromboembolism[J]. *Chest*, 2006, 8(5): 1 122-126.
- [18] 王妍, 陶军, 杨震, 等. 肿瘤坏死因子促进内皮细胞微颗粒释放的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 1 137-140.
- [19] Mezentsev A, Merks RM, O'Riordan E, et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro; role of oxidative stress[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(3): H1 106-114.
- [20] 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(5): H1 910-915.
- [21] 区景松, 欧志君, 黄达德, 等. 内皮衍生微粒诱导内皮细胞氧自由基产生损伤内皮功能[J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(5): 844-847.
- [22] Heiss C, Amabile N, Lee AC, et al. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function; sustained vascular injury and blunted nitric oxide production[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1 760-771.
- [23] Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2000, 101: 841-843.
- [24] Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes[J]. *Am Heart J*, 2003, 145(6): 962-970.
- [25] 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, 97(3): 439-446.
- [26] Werner N, Wassmann S, Ahlers P, et al. Circulating CD31<sup>+</sup>/annexin V<sup>+</sup> apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. *Arterioscler, Thromb Vase Biol*, 2006, 26(1): 112-116.
- [27] Nickenig G, Harrison DG. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis[J]. *Circulation*, 2002, 105: 393-396.
- [28] Wang JM, Su C, Wang Y, et al. Elevated circulating endothelial microparticles and brachial-ankle pulse wave velocity in well-controlled hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2009, 23: 307-315.
- [29] Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles[J]. *Hypertension*, 2003, 41(2): 211-217.
- [30] Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO, et al. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 70-74.
- [31] Sabatier F, Darmon P, Hugel B, et al. Type 1 And Type 2 Diabetic Patients Display Different Patterns of Cellular Microparticles[J]. *Diabetes*, 2002, 51(9): 2 840-845.
- [32] 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]. *Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10): 1 622-630.
- [33] Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies[J]. *BMC Med*, 2011, 5(9): 48.
- [34] Esposito K, Ciotola M, Schisano B, et al. Endothelial Microparticles Correlate with Endothelial Dysfunction in Obese Women[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3 676-679.
- [35] Rossing L, Hoffmann J, Hugel B, et al. Vitaminic C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 104(19): 2 182-187.
- [36] Tramontano AF, O'Leary, Black AD, et al. Statin decreases endothelial microparticles release from human coronary artery endothelial cells: implication for the Rho-kinase pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320: 34-38.
- [37] Wang JM, Zhen Y, Xu MG, et al. Berberine-induced decline in circulating CD31<sup>+</sup>/CD42<sup>-</sup> microparticles is associated with improvement of endothelial function in humans[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 614: 77-83.

(此文编辑 李小玲)