

内皮细胞微粒对动脉粥样硬化发生发展的作用

毕克霞 综述, 马晓瑯, 陈颜芳 审校
(广东医学院附属医院, 广东省湛江市 524000)

[关键词] 内皮细胞微粒; 动脉粥样硬化; 脑血管疾病
[摘要] 内皮细胞微粒(EMP)是内皮细胞在活化或凋亡时释放的脂质膜小囊泡, 其在内皮细胞损伤、促炎症反应及细胞与细胞之间信号传导等方面发挥重要作用。在一系列疾病中, 如动脉粥样硬化、冠心病、糖尿病、脓毒血症和恶性高血压等都有 EMP 的增高。动脉粥样硬化是很多疾病发生发展的病理基础, 具有很高的主要死亡率和发病率。本文就 EMP 对动脉粥样硬化发生发展的作用作一概述。
[中图分类号] R363 [文献标识码] A

The Role of Endothelial Microparticles in the Development of Atherosclerosis

BI Ke-Xia, MA Xiao-Tang, and CHEN Yan-Fang
(The Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524000, China)

[KEY WORDS] Endothelial Microparticles; Atherosclerosis; Cerebrovascular Diseases
[ABSTRACT] Endothelial microparticles (EMP) are lipid membrane vesicles released by activated or apoptotic endothelial cells. EMP play an important role in endothelial cell injury, procoagulant, proinflammatory and signal transduction and so on. The level of circulating EMP is increased in a series of diseases, such as atherosclerosis, coronary heart disease, diabetes, sepsis and vicious hypertension. Atherosclerosis is the pathological basis for the development of many vascular diseases and accounts for the major cause of mortality and morbidity in acute cardiovascular and cerebrovascular events. This paper provides an overview of the role of EMP in the development of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性疾病, 具有很高的死亡率和发病率。同时, As 也是很多疾病发生发展的病理基础, 临床上主要包括中风、冠心病和周边动脉性疾病等; 此外, As 诱发血栓形成, 是引起急性心肌梗死、动脉闭塞及脑梗死(cerebral infarct)的主要原因。细胞微粒(microparticles, MP)是细胞(包括血小板、内皮细胞、白细胞、红细胞及血管平滑肌细胞等)在活化或凋亡时释放的直径为 0.1~1 μm 的脂质膜囊泡, 又称为微泡(microvesicles, MV)。MP 在被释放的过程中获得了母细胞表面抗原及细胞质成分, 这使其能够标示母细胞的改变, 作为多种疾病的标记物; 不仅如此, MP 可以通过携带 mRNA、microRNA 进行细胞间的信息传递^[1,2], 发挥重要生物学作用, 甚至参与疾病发生, 如: As 等血管性疾病、癌症、传染病和糖尿病等^[3-5]。

内皮细胞在活化或凋亡时所释放的内皮细胞微粒(endothelial microparticle, EMP), 是目前研究的一个热点。越来越多的研究已经证明, EMP 是一种血管损伤和功能障碍的标志物, 在一系列疾病血液中有 EMP 的增高, 如 As、冠心病、糖尿病、缺血性脑卒中和恶性高血压等^[6-9]。目前认为, EMP 可能参与了 As 及其并发症的病理生理过程。现就 EMP 及其对 As 发生发展的作用作一简单概述。

1 细胞膜微粒

1.1 MP 的形成与特征

MP 是细胞在活化或凋亡时释放的脂质膜囊泡。细胞活化释放 MP 是由于胞内钙离子增加, 激活钙依赖磷脂爬行酶(scramblase)和氨基磷脂特异性移位酶(floppase)导致磷脂酰丝氨酸(phosphati-

[收稿日期] 2014-01-22
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270195)
[作者简介] 毕克霞, 广东医学院 2011 级研究生, 神经病学专业。通讯作者陈颜芳, 博士后, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脑血管疾病, E-mail 为 yan-fang.chen@wright.edu。

dylserine, PS) 在细胞膜外叶 (outer leaflet) 上暴露而完成的^[10]; 而细胞凋亡释放 MP 是依赖 Rho 相关激酶 1 (ROCK-1) 的激活^[11]。MP 具有母细胞的特征, 可以作为疾病的标记物或进行细胞间信息传递。MP 与其他种类的细胞囊泡如外泌体 (exosomes) 和凋亡小体 (apoptotic bodies) 有所区别。外泌体是一种只有 40 ~ 100 nm 的微泡, 是通过多泡内涵体的胞吐作用形成的^[12,13], 外泌体也携带母细胞表面抗原^[14], 但其通常还含有内吞标记物, 如四旋家族分子 (tetraspanin family molecules) (CD9, CD63, CD81) 和热休克蛋白 (HSP70, HSP90)^[15,16]。而凋亡小体是细胞在凋亡最后阶段分泌的直径更大一些 (约 1000 ~ 3000 nm) 的囊泡, 包含有细胞质、细胞器和细胞核碎片^[17,18]。

1.2 EMP 的特征

生理状况下, 大部分的循环 MP 是血小板源性的膜微粒 (PMP), 小部分是血管内皮源性的 EMP 和其它细胞的来源^[19]。大量研究表明, 血液中 EMP 可以表达与内皮细胞表面相同的抗原, 如 CD31、CD105、CD144、CD146 等, 并且可以通过这些表面抗原被检测到^[19]。同时, 在膜微粒囊泡形成的过程中它们也可以表达一些诱导性的表面抗原, 如 CD54、CD62E、CD106、组织因子 (tissue factor, TF)、膜联蛋白 V (annexin V) 等。研究表明, 内皮细胞在受到肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 刺激而活化时, 释放的 EMP 主要表达 CD54⁺、CD62E⁺、CD106⁺, 这类微粒主要反映了内皮细胞的炎症过程; 而当剥夺生长因子诱导内皮细胞凋亡时, 其释放的 EMP 主要表达 CD31、CD105、Annexin V, 而这类微粒反映了内皮细胞的凋亡^[20]。此外, Banfi 等^[21]通过蛋白组学方法研究膜微粒表面抗原的组成, 发现 EMP 存在很多的抗原类型, 如与新陈代谢有关的酶、细胞间黏附融合有关的蛋白、细胞骨架蛋白等。这些研究表明, 在不同条件、不同刺激因子作用下形成的 EMP, 表面抗原不同, 其表型及蛋白组成不同。

2 EMP 对动脉粥样硬化发生发展的作用

As 主要发病过程为内皮细胞 (endothelial cells, EC) 功能异常、单核细胞和平滑肌细胞迁入内膜、泡沫细胞形成以及新生血管生成和斑块形成^[22]。如前所述, EMP 在 As 等血管内皮损伤疾病中水平增高, 是这类疾病有效的分子标记, 不仅如此, EMP 还与 As 的病理过程密切相关。Leroy 等^[23]发现人 As 斑块中有 MP 的存在, 而未发生 As 的动脉中检

测不到 MP。通过对 MP 的特征来源进行分析, 他们发现斑块内 MP 主要来源为白细胞及红细胞, 这反应了斑块内的炎症反应及新生血管出血, 而 EMP 同样存在于 As 斑块中, 这表明 EMP 在 As 斑块中的水平增高, 提示其在 As 斑块形成的病理过程中发挥了一定作用; Lu 等^[6]的研究表明稳定型心绞痛 (SAP) 患者外周血 EMP 水平高于正常人, 而低于急性心肌梗死等其他亚型急性冠状动脉综合征患者。SAP 的病理基础是冠状动脉粥样硬化, 且 SAP 患者冠状动脉粥样硬化斑块稳定。这提示 EMP 可能参与了冠状动脉粥样硬化的发病, 并与斑块稳定相关。此外, 他们发现患者 EMP 水平与外周血 IFN- γ 水平正相关。IFN- γ 是 Th-1 细胞分泌的炎症因子, 它可以抑制平滑肌细胞增殖、诱导胶原酶产生, 降解斑块纤维帽, 破坏斑块稳定性。这进一步说明了 EMP 与 As 斑块的形成和稳定密切相关; 在正常生理状态下, 血管内皮具有抗血栓形成的能力, 而在 As 斑块中, 血管内皮细胞丧失了抗凝特性, 具有促凝血表型。有研究表明 EMP 能够与血小板相互作用, 促进血小板活化与血栓形成^[24]; 研究者检测了稳定型冠心病 (SCD) 患者 (无症状心肌缺血患者及稳定型心绞痛患者) 外周血 EMP-血小板聚合物 (EMP-P) 水平, 发现 SCD 患者 EMP-P 水平及血小板活化程度较正常人有所升高, EMP-P 及活化的血小板能够通过促凝血促进血栓形成, 因此他们认为 EMP 能够与血小板形成凝聚物, 活化血小板, 促进血栓形成, 并且 EMP-P 水平能够帮助评估慢性 As 造成的损伤。

目前, 大量研究表明 EMP 能够参与内皮细胞和平滑肌细胞功能调节、炎症免疫反应及血管新生等过程, 因此 EMP 被广泛认为可以影响 As 上述关键步骤从而参与 As 发生发展^[19,25]。

2.1 EMP 对内皮细胞功能的影响

内皮细胞功能的异常与 As 的发生密切相关, EMP 可以影响内皮细胞的多种功能。有研究表明, EMP 可以损伤内皮细胞依赖性的血管舒张作用; 研究者通过大鼠模型发现, 纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 刺激内皮细胞产生的 EMP 能够损伤主动脉内皮依赖性血管舒张作用及一氧化氮 (NO) 的产生, 这种损伤是与微粒导致的超氧阴离子的增加、NO 的生物利用度下降有关的^[26]。

EMP 还可以影响内皮细胞的凋亡。Abid 等^[27]发现, 当人脐静脉内皮细胞与微粒释放抑制剂 Y-27632 共培养时, 加入凋亡诱导剂后, 内皮细胞中 Caspase-3 显著增多; 而无 Y-27632 组释放携带 Caspase-3 的 EMP 增多, 内皮细胞中 Caspase-3 增多

不明显。由此发现,受损的内皮细胞通过释放 EMP 驱逐胞内的凋亡蛋白,企图逃脱细胞程序性死亡。Jansen 等^[28]发现,由内皮细胞在血清饥饿诱导下产生的 EMP,可以通过其表面的 Annexin I 与内皮细胞表面的磷脂酰丝氨酸(PS)受体结合,发挥保护内皮细胞、抗细胞凋亡的作用。除此之外,用一定浓度的活化蛋白 C(APC)刺激内皮细胞产生的 EMP,携带有内皮细胞蛋白 C 受体-活化蛋白 C(EPCR-APC)复合物,这种 EMP 具有抗内皮细胞凋亡和保护内皮通透性的作用^[29]。从以上证据来看,EMP 的产生可以保护内皮细胞活性。但是另一方面,携带促凋亡蛋白的 EMP 不仅能够使释放 EMP 的内皮细胞逃脱凋亡,还能扩散到周围作用于其他细胞,有研究者认为这些 EMP 也许会诱导邻近的内皮细胞凋亡,加重内皮细胞功能障碍^[30]。不仅如此,用血清饥饿诱导内皮细胞产生的 EMP,随着作用时间和浓度的增加,EMP 对内皮细胞增殖率减少和凋亡率增加的影响也加大,使内皮细胞损伤修复功能下降,加重内皮功能损害^[31]。由此我们不难发现,EMP 对于内皮细胞凋亡的影响可以促进也可以抑制,其具体功能可能取决于刺激其产生的因素类型及其所具有的表型和成分。

此外,一些 EMP 还能够增加内皮细胞通透性^[26,32]。Densmore 等^[26]通过往小鼠体内注射 PAI-1 刺激人脐静脉内皮细胞产生的 EMP,发现小鼠肺毛细血管通透性显著升高。在体外实验中,培养的内皮细胞在地塞米松诱导下可以释放 EMP,且当 EMP 达到一定浓度时可破坏内皮细胞之间的连接,导致内皮细胞通透性增高^[32]。内皮细胞通透性增加使单核细胞易于迁移聚集在内皮下,也使得大分子低密度脂蛋白(LDL)容易通过并沉积在内皮下^[33],这些是 As 损伤的最初反应。

2.2 EMP 对炎症免疫反应的影响

在 As 发展过程中,炎症反应是一个重要环节^[34]。大量研究表明 EMP 与炎症反应有密切关系。单核细胞在炎症反应过程中发挥着至关重要的作用,它们可以通过 ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 和 P-selectin 等黏附分子与活化的内皮细胞黏附,在一些细胞因子指引下迁移至内膜,在内膜单核细胞转变成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)后转变为泡沫细胞,这一过程是 As 病变发展的中心^[35]。已有研究发现,体外产生的 EMP 能够刺激黏附分子的表达,使单核细胞黏附增加^[36,37]。Jansen 等^[36]发现高糖诱导产生的 EMP 能够促进巨噬细胞浸润及黏附蛋白的表达,增加单核

细胞黏附,促进炎症细胞聚集,引起炎症反应。Curtis 等^[37]的研究得到了与此相似的结论。此外,近期 Keyel 等^[38]发现,富含脂质的内源性 MP,通过 Toll 样受体(TLR)活化或 α 干扰素(IFN- α)刺激可以促进巨噬细胞向泡沫细胞转化,同时这类 MP 还具有抑制 TNF- α 产生和 T 细胞活化的免疫抑制作用。对于 EMP 是否能够促进单核/巨噬细胞向泡沫细胞转化以及是否具有免疫抑制功能还需进一步的研究。

除了影响单核细胞参与炎症反应,EMP 还能够促进一些炎症因子的表达,参与炎症反应。C 反应蛋白(CRP)是一种炎症反应的标志,也是 As 的危险标志物。CRP 在体内外都可以诱导内皮细胞损伤,并显著的提高 EMP 水平^[39]。而 EMP 增高也可以使体内 C 反应蛋白和炎症因子 IL-6 增高^[40]。

很多炎性和免疫细胞,如树突状细胞、T 淋巴细胞和单核/巨噬细胞等与 As 病变发展和斑块不稳定性的有很密切的关系^[41]。有研究发现,TNF- α 刺激内皮细胞产生的 EMP 可以诱导血浆树突状细胞成熟。成熟的树突状细胞不仅能够分泌炎症细胞因子如 IL-6、IL-8^[42],还可以促进 T 淋巴细胞向 T 辅助细胞 1(Th-1)分化^[42]。Th-1 能分泌 Th-1 因子,如 INF- γ 、IL-2 和 TNF- α ,已经被证明可以加速 As 的发展:在 As 斑块中发现有 Th-1 因子的存在,这些细胞因子可以通过激活巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞引起炎症反应^[43]。Lu 等^[6]还发现,心肌梗死患者外周血中的 EMP 可以上调 Th-1 细胞转录因子 T-beta mRNA 和蛋白表达,促进外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th-1 分化,显著地提高 Th-1 因子 INF- γ 和 TNF- α 的产生。这些结果提示我们,某些病理状态下产生的 EMP 能够促进树突状细胞及 Th-1 的分化及功能,从而参与相关的炎症免疫反应。

2.3 EMP 对平滑肌细胞功能的影响

在 As 早期阶段,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMC)从血管中膜迁移至内膜,并在内膜增殖聚集、吞噬脂质,形成肌源性泡沫细胞,导致斑块发展;斑块中平滑肌细胞凋亡可导致纤维帽破裂,易引起血栓栓塞和血栓形成^[44];而中膜的平滑肌细胞可以发生萎缩,血管弹性下降,在血管内压力作用下会形成动脉瘤,动脉瘤破裂可致大出血。目前,对平滑肌细胞的这种迁移、增殖和转化发生机制还不十分明确,关于 EMP 对平滑肌细胞功能影响的研究报道也比较少。最新研究表明,由剪切力或 KLF2 基因过表达刺激产生的 EMP 能够通过其传递的 miR143/miR145 影响血管平滑肌

细胞的基因表达及功能,最终减少 As 病变形成^[45]。此外,EMP 中含有乳脂肪球表皮生长因子Ⅷ(MFG-E8),而 MFG-E8 在人 As 的主动脉的内皮细胞和平滑肌细胞中的转录和活性增高,导致血管平滑肌细胞的增殖和内皮细胞的凋亡^[46,47],至于携带 MFG-E8 的 EMP 对平滑肌细胞是否有相同的作用还有待进一步去研究。

2.4 EMP 对新生血管生成的影响

新生血管生成也是 As 发展的一个关键步骤,这个过程不仅包括斑块内血管生成,还包括机体受损后的修复性血管新生。斑块内的血管生成,因为新生血管很脆弱,易于破裂形成出血;而且新生血管网中红细胞易于外渗至 As 病变区,在脂质核释放更多自由胆固醇,有利于更多巨噬细胞浸润^[48]。因此,斑块新生血管的密度增加了斑块破裂和血栓形成的风险^[49]。随着 As 进一步发展,可导致血管腔狭窄甚至闭塞,引起器官和组织缺血,甚至梗死,而缺血后血管新生机制对于机体的保护和修复则有重要意义。EMP 可以影响新生血管生成的多个关键步骤,包括细胞间接触的中断、细胞外基质的降解、内皮细胞的增殖与迁移、活化血管祖细胞和毛细血管形成等。

2.4.1 EMP 与细胞外基质的降解 在新生血管结构形成的过程中,基底膜细胞外基质成分的水解是促进内皮细胞侵入周围间质的条件。表达于 EMP 表面的基质金属蛋白酶(MMP)可以促进细胞外基质的降解,其在调节蛋白水解活性中是必不可少的^[50]。Taraboletti 等^[50]发现,在血清和血管生成因子、碱性成纤维细胞生长因子 2、血管内皮生长因子作用下,内皮细胞释放的 EMP 携带 MMP-2、MMP-9 和 MT1-MMP 酶原,参与降解细胞外基质。同时,细胞外基质的降解还能使纤维帽变松动^[45],易于斑块破裂触发血栓形成,促进下游的缺血事件发生。

2.4.2 EMP 与内皮细胞 内皮细胞的增殖和迁移是新生血管生成的重要步骤。与对内皮细胞凋亡的影响一样,EMP 对内皮细胞增殖的作用也是两面的。一方面,从 HUVEC 提取的 EMP,在低浓度时促进内皮细胞形成血管样结构,高浓度时抑制血管生成^[50];在 As 患者血浆中提取的过表达 T-钙粘蛋白(T-cadherin)^[51]或表达高水平组织因子(TF)^[52]的 EMP 可以促进内皮细胞增殖和血管生成;Jansen 等^[53]最近的研究发现,由凋亡的内皮细胞释放的 EMP,在体内外都可以促进内皮细胞迁移和增殖,促进内皮细胞修复,并且 EMP 的这种作用与其携带的 microRNA(miR)-126 有关。有趣的是,在高糖刺激

下产生的 EMP,其 miR-126 的含量显著下降,其内皮修复能力也明显减低^[53]。而另一方面,PAI-1 刺激内皮细胞产生的 EMP 可以通过降低内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)活性^[54]或增加氧化应激^[31]抑制内皮细胞增殖和新生血管生成;Burger 等^[55]发现,来自衰老内皮细胞的 EMP 可以抑制内皮细胞增殖,加快内皮细胞的衰老进程。可见,EMP 对内皮细胞的增殖以致血管生成的影响在不同条件和环境中刺激产生的微粒会有截然不同的作用。也许正常情况下产生的 EMP,在内皮细胞的增殖与凋亡、血管生成的促进与抑制中有调节平衡的作用,而异常环境和条件使 EMP 的作用失去了平衡,从而导致疾病的发生。

2.4.3 活化内皮祖细胞和单个核细胞 内皮祖细胞(EPC)可以传递血管生长因子到病变组织,被认为有助于新生血管形成和组织/血管重建^[56,57]。研究发现,EMP 可以通过加强 EPC 的功能,促进血管新生;EMP 可以表达尿激酶型纤溶酶原激活剂,诱导纤溶酶活化,促进生长因子的释放,诱导 EPC 血管生成的潜力^[58]。另外,EMP 还可以活化单个核细胞来参与新生血管形成的过程:在肌肉缺血动物实验模型中,内皮细胞释放 annexin V⁺ EMP 显著增多,这种 EMP 可诱导骨髓单个核细胞向血管内皮细胞分化和促进血管生成^[59,60]。

由以上几方面我们可以发现,不同条件下产生的 EMP 通过影响内皮细胞及细胞外基质降解等多种进程,可以促进或抑制新生血管生成。而血管新生,一方面可以使血流再通,修复梗死组织,对机体有益,另一方面却增加了斑块破裂的风险^[49]。因此,EMP 对血管新生的影响对于机体来说是好是坏主要取决于其所处的具体环境。

3 EMP 与脑血管疾病

EMP 在 As 发生发展中有重要的作用,而脑动脉粥样硬化诱发血栓形成是引起动脉闭塞及脑梗死的主要原因。因此,研究 EMP 对 As 发生发展的作用,对脑血管疾病的发病机制和诊断治疗具有重大意义。目前关于 EMP 与脑血管性疾病的系的研究越来越多。临床发现,在急性脑卒中患者中循环 EMP 水平显著升高,且与急性卒中脑梗死体积、病变范围和临床预后呈正相关^[7,61]。此外,在不同部位的脑血管狭窄患者循环血中,有不同表面抗原的 EMP 的升高。如 CD62E⁺ EMP 在颅外血管狭窄

患者中占主要地位,而 CD31⁺和 CD31⁺/anexin V⁺ EMP 是颅内血管狭窄的主要类型^[62]。最近 Chen 等^[63]通过制造闭塞 2 型糖尿病小鼠的大脑中动脉脑梗死模型,发现该模型中 EPC 产生减少、EPC 功能受损及 EMP 水平增高,提示 EMP 与梗死后脑损伤的机制有关。关于 EMP 与脑血管疾病关系的研究还有待于更多的关注,但是通过 EMP 对 As 发生发展作用的研究,这个连接 EMP 与脑血管疾病关系的桥梁,一定会对脑血管疾病发生发展的了解和防治有重大意义。

4 小 结

综上所述,EMP 在 As 中的作用主要表现在促炎症反应、影响内皮细胞功能及血管新生等(图 1),而且 EMP 的这种影响不是单向的,比如它既可以促进内皮细胞凋亡,也可以抗内皮细胞凋亡;既可以促进血管生成,亦可抑制,这些都表明 EMP 具有双刃作用,而其具体功能主要取决于刺激其产生的条件。虽然对 EMP 与 As 关系的研究越来越多,但还有很多未解决的问题有待进一步探索。比如,EMP 在生理和病理情况下的释放机制和功能有何不同?微粒所含内容物,如蛋白、mRNA、microRNA 在 As 发生发展中有何变化和作用?而对 EMP 的研究必将对临床许多疾病,尤其脑血管疾病病理生理过程的了解和预防治疗等方面有重大意义。

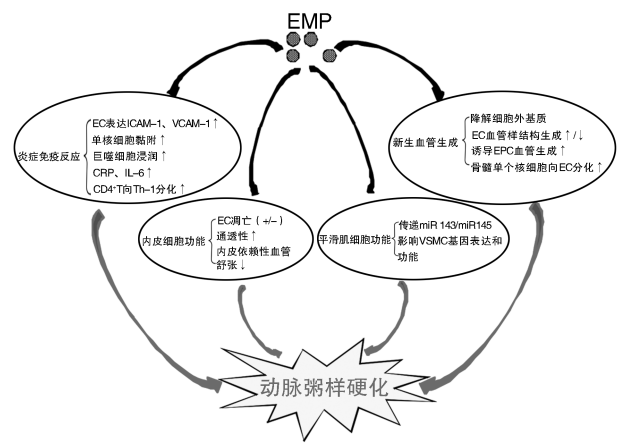


图 1. EMP 对动脉粥样硬化发生发展的作用机制
Figure 1. Mechanism of action of EMP on the occurrence and development of atherosclerosis

[参考文献]

[1] Boon RA, Vickers KC. Intercellular transport of microRNAs[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(2):

186-192.
[2] Diehl P, Fricke A, Sander L, et al. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation [J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(4): 633-644.
[3] Nozaki T, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Prognostic value of endothelial microparticles in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(11): 1 223-228.
[4] Stepien E, Kablak-Ziembicka A, Czyz J, et al. Microparticles, not only markers but also a therapeutic target in the early stage of diabetic retinopathy and vascular aging[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(7): 677-688.
[5] Wu ZH, Ji CL, Li H, et al. Membrane microparticles and diseases[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(18): 2 420-427.
[6] Lu Y, Li L, Yan H, et al. Endothelial microparticles exert differential effects on functions of Th1 in patients with acute coronary syndrome [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(6): 5 396-404.
[7] Simak J, Gelderman MP, Yu H, et al. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(6): 1 296-302.
[8] Boulanger CM. Microparticles, vascular function and hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19(2): 177-180.
[9] 张子新, 李超君, 余陆娇. 稳定型冠心病患者血浆内皮微粒与动脉弹性的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(7): 631-634.
[10] Daleke DL. Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry[J]. J Lipid Res, 2003, 44(2): 233-242.
[11] VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, et al. Microparticles in cardiovascular diseases[J]. Cardiovasc Res, 2003, 59(2): 277-287.
[12] Chaput N, Thery C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations [J]. Semin Immunopathol, 2011, 33(5): 419-440.
[13] van der Pol E, Boing AN, Harrison P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(3): 676-705.
[14] Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(R1): R125-134.
[15] Ohno S, Ishikawa A, Kuroda M. Roles of exosomes and microvesicles in disease pathogenesis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(3): 398-401.
[16] Shifrin DA, Demory Beckler M, Coffey RJ, et al. Extracellular vesicles: communication, coercion, and condi-

- tioning[J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(9): 1 253-259.
- [17] Crescitelli R, Lasser C, Szabo TG, et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2.
- [18] Borges FT, Reis LA, Schor N. Extracellular vesicles: structure, function, and potential clinical uses in renal diseases[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2013, 46(10): 824-830.
- [19] Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, et al. Endothelial microparticles in diseases[J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 335(1): 143-151.
- [20] 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.
- [21] Banfi C, Brioschi M, Wait R, et al. Proteome of endothelial cell-derived procoagulant microparticles[J]. *Proteomics*, 2005, 5(17): 4 443-455.
- [22] Shantsila E, Kamphuisen PW, Lip GY. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2 358-368.
- [23] Leroyer AS, Tedgui A, Boulanger CM. Role of microparticles in atherothrombosis[J]. *J Intern Med*, 2008, 263(5): 528-537.
- [24] Heloïre 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(4): 173-180.
- [25] Azevedo LC, Pedro MA, Laurindo FR. Circulating microparticles as therapeutic targets in cardiovascular diseases[J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2007, 2(1): 41-51.
- [26] Densmore JC, Signorino PR, Ou J, et al. Endothelium-derived microparticles induce endothelial dysfunction and acute lung injury[J]. *Shock*, 2006, 26(5): 464-471.
- [27] Abid Hussein MN, Boing AN, Sturk A, et al. Inhibition of microparticle release triggers endothelial cell apoptosis and detachment[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(5): 1 096-107.
- [28] Jansen F, Yang X, Hoyer FF, et al. Endothelial microparticle uptake in target cells is annexin I/phosphatidylserine receptor dependent and prevents apoptosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1 925-935.
- [29] Perez-Casal M, Downey C, Cutillas-Moreno B, et al. Microparticle-associated endothelial protein C receptor and the induction of cytoprotective and anti-inflammatory effects[J]. *Haematologica*, 2009, 94(3): 387-394.
- [30] 吴志宏, 郑敏哲, 李辉, 等. 细胞膜微粒对内皮细胞凋亡影响的研究[J]. *中国骨与关节外科*, 2011, (2): 141-145.
- [31] 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.
- [32] 郑敏哲, 吴志宏, 纪春良, 等. 内皮细胞膜微粒对血管内皮细胞通透性的影响[J]. *中华医学杂志*, 2011, (5): 337-339.
- [33] Tarbell JM. Shear stress and the endothelial transport barrier[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2): 320-330.
- [34] 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13(3): 249-253.
- [35] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(1): 36-46.
- [36] 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(1): 94-106.
- [37] Curtis AM, Wilkinson PF, Gui M, et al. p38 mitogen-activated protein kinase targets the production of proinflammatory endothelial microparticles[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(4): 701-709.
- [38] Keyel PA, Tkacheva OA, Larregina AT, et al. Coordinate stimulation of macrophages by microparticles and TLR ligands induces foam cell formation[J]. *J Immunol*, 2012, 189(9): 4 621-629.
- [39] Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. C-reactive protein induces release of both endothelial microparticles and circulating endothelial cells in vitro and in vivo: further evidence of endothelial dysfunction[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(12): 1 757-761.
- [40] Cui Y, Zheng L, Jiang M, et al. Circulating microparticles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(11): 6 437-442.
- [41] Keaney JF. Immune modulation of atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2011, 124(22): e559-560.
- [42] Angelot F, Seilles E, Büchle S, et al. Endothelial cell-derived microparticles induce plasmacytoid dendritic cell maturation: potential implications in inflammatory diseases[J]. *Haematologica*, 2009, 94(11): 1 502-512.
- [43] Schulte S, Sukhova GK, Libby P. Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(6): 1 500-508.

- [44] Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(16): 2 072-075.
- [45] Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 249-256.
- [46] Li BY, Li XL, Cai Q, et al. Induction of lactadherin mediates the apoptosis of endothelial cells in response to advanced glycation end products and protective effects of grape seed procyanidin B2 and resveratrol [J]. *Apoptosis*, 2011, 16(7): 732-745.
- [47] Wang M, Fu Z, Zhang J, et al. Milk fat globule-EGF-factor 8 (MFG-E8): a novel protein orchestrator of inflammatory vascular smooth muscle cell proliferation and invasion [J]. *Circ Res*, 2009, 105(12): 5 188.
- [48] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2 054-061.
- [49] Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS, et al. CD40 ligand + microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(16): 1 302-311.
- [50] 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 (2): 673-680.
- [51] Philippova M, Suter Y, Toggweiler S, et al. T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(6): 760-771.
- [52] Collier ME, Ettelaie C. Induction of endothelial cell proliferation by recombinant and microparticle-tissue factor involves beta1-integrin and extracellular signal regulated kinase activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1 810-817.
- [53] Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles [J]. *Circulation*, 2013, 128(18): 2 026-038.
- [54] Ou ZJ, Chang FJ, Luo D, et al. Endothelium-derived microparticles inhibit angiogenesis in the heart and enhance the inhibitory effects of hypercholesterolemia on angiogenesis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300 (4): E661-668.
- [55] Burger D, Kwart DG, Montezano AC, et al. Microparticles induce cell cycle arrest through redox-sensitive processes in endothelial cells: implications in vascular senescence [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1 (3): e001 842.
- [56] 张毕奎, 牛盼盼, 李焕德, 等. 内皮祖细胞——抗动脉粥样硬化药物的新靶点 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, (3): 307-312.
- [57] Rehman J, Li J, Orschell CM, et al. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors [J]. *Circulation*, 2003, 107(8): 1 164-169.
- [58] Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, et al. Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: a mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro [J]. *Blood*, 2007, 110(7): 2 432-439.
- [59] Leroyer AS, Ebrahimian TG, Cochain C, et al. Microparticles from ischemic muscle promotes postnatal vasculogenesis [J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2 808-817.
- [60] Hoyer FF, Nickenig G, Werner N. Microparticles--messengers of biological information [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(9): 2 250-256.
- [61] Simak J, Holada K, Risitano AM, et al. Elevated circulating endothelial membrane microparticles in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(6): 804-813.
- [62] Jung KH, Chu K, Lee ST, et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(2): 191-199.
- [63] 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): E62-71.

(此文编辑 许雪梅)