

以内皮细胞微粒为靶点治疗内皮功能障碍的研究进展

马鸿伟¹ 综述,任卫东² 审校

(1. 河北北方学院,河北省张家口市 075051; 2. 河北北方学院附属第一医院内分泌科,河北省张家口市 075061)

[关键词] 内皮细胞微粒; 内皮功能障碍; 治疗靶点

[摘要] 内皮细胞微粒是内皮细胞在活化或凋亡时释放的一种直径约 0.1~1 μm 的微粒。目前的研究证实内皮细胞微粒是内皮功能障碍的一种关键标志,早期改善内皮细胞功能是防治内皮功能障碍的关键途径,本文就针对以内皮细胞微粒为治疗靶点的国内外研究现状做一概述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research Progress in Treatment of Endothelial Microparticles as the Target for Endothelial Dysfunction

MA Hong-Wei¹, and REN Wei-Dong²

(1. Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075051, China; 2. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075061, China)

[KEY WORDS] Endothelial Microparticles; Endothelial Dysfunction; Treatment Target

[ABSTRACT] Endothelial microparticles (EMP) are particles with a diameter ranged from 0.1 to 1 μm released by the apoptosis or death of activated of endothelial cells. The current studies have proved that EMP is a key marker of endothelial dysfunction. Early improvement of the function integrity of the endothelial cells is a key approach for the prevention and treatment of endothelial dysfunction. This study reviewed the related literatures on EMP as a treatment target.

内皮细胞微粒(endothelial microparticle, EMP)是来源于内皮细胞的一种细胞微粒,包含了前体细胞特有的细胞膜、细胞核和细胞质结构,因而携带着其特有的生物信息。目前的研究证实 EMP 在动脉粥样硬化、糖尿病、自身免疫性疾病、炎症性疾病等与血管内皮功能障碍密切相关的疾病中显著升高,并通过增加氧化应激反应而导致内皮功能障碍,包括促凝性和斑块重构。因此 EMP 已经成为内皮功能障碍的一种关键标志,而早期改善内皮细胞功能完整性是防治内皮功能障碍的关键途径,随着对 EMP 的进一步了解,将为内皮功能障碍的治疗开辟新的途径。

1 EMP 概述

EMP 表面的主要成分是磷脂酰丝氨酸和特异的蛋白成分,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,而 EMP 的内在成分目前还不清楚。

1.1 EMP 产生的机制

内皮细胞在激活及凋亡过程中均能够释放出 EMP,Jimenez 等^[1]通过对肾和大脑微血管内皮细胞活化(TNF-α 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的 EMP 在大小、表型和作用上均有明显差异。内皮细胞在内源性或外源性因素刺激下激活,在钙蛋白酶的作用下细胞内质网内大量钙离子进入细胞质,改变了细胞膜的稳定状态,导致磷脂酰丝氨酸暴露在细胞表面,接着细胞骨架被钙离子依赖性的蛋白水解酶水解,从而使内皮细胞激活产生 EMP。由此可见胞质中钙离子的增加和细胞膜骨架降解是活化内皮细胞释放 EMP 的主要机制^[2]。

细胞凋亡时 EMP 的形成与 Rho 激酶 I 激活和细胞膜骨架结构紊乱有关。Rho 激酶 I 激活调节细

[收稿日期] 2014-04-21

[作者简介] 马鸿伟,硕士研究生,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症,E-mail 为 502818912@qq.com。通讯作者任卫东,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为糖尿病及其并发症,E-mail 为 15530396532@126.com。

胞骨架中肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用使细胞收缩,从而导致细胞膜的结构发生变化,进而促使囊泡形成,随之细胞凋亡产生 EMP^[3]。

1.2 EMP 的作用

目前发现 EMP 具有促进凝血从而导致血栓形成、促进炎症反应的发生及加重内皮功能障碍的作用。

1.2.1 血栓形成 EMP 的表面有大量的磷脂酰丝氨酸,这种阴离子磷脂是最有效的组织因子(tissue factor, TF)启动剂,可以与激活的凝血因子相结合,启动外源性凝血途径,继而导致血栓的形成。

1.2.2 促进炎症反应 既往已有多项研究表明 EMP 具有促进单核细胞与内皮细胞结合,以及激活中性粒细胞,并通过氧化磷脂类介导^[4]对中性粒细胞产生趋化作用。另外,EMP 能够促进某些炎症细胞的成熟,使其释放炎症介质。例如,有研究发现 EMP 促进树突状细胞成熟及分泌炎症细胞因子^[5]; Chirinos 等^[6]的研究显示 EMP 水平与血中炎症因子 IL-6 水平呈正相关,从而也说明了 EMP 与炎症反应之间确有某种联系。EMP 也可能通过调节 Th1/Th2 分化及其功能参与免疫和炎症以及动脉粥样硬化过程^[7]。

1.2.3 加重内皮功能障碍 一氧化氮(nitric oxide, NO)在调节内皮细胞功能中起着重要作用,EMP 加重血管内皮功能障碍的机制是通过阻断内皮细胞 NO 信号传导通路,并且减弱乙酰胆碱介导的血管舒张功能,从而导致血管壁结构改变及舒张功能减低。

1.3 EMP 的检测

检测 EMP 的方法有酶联免疫吸附法和流式细胞术。目前主要通过流式细胞术检测 EMP 含量,而用于检测 EMP 膜蛋白的有细胞间黏附分子(CD54)、E-选择素(CD62E)、P-选择素(CD62P)、血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)、玻连蛋白(CD51)及内皮细胞钙黏蛋白(CD144)等。其中常用的是:①CD31、CD42b。CD42b 是血小板膜表面的主要糖蛋白之一,在内皮细胞上不表达,由于 CD31 和 CD42b 均表达于血小板膜表面,而内皮细胞膜表面只表达 CD31 而不表达 CD42b,这样用流式细胞仪检测 EMP 时,就可以定义 CD31⁺且 CD42b⁻微粒为 EMP,在很多疾病的 EMP 研究中都采用这种方法,即抗体双标记,这样可以提高结果的特异性和敏感性。②CD144。相对抗体双标记而言单独标记 CD144 检测 EMP 更加简便和实用。③Annexin V。Annexin V 是一种钙离子依赖性磷脂结合蛋白,能与

磷脂酰丝氨酸高亲和力结合,从而也可以用来标记 EMP。

2 EMP 与疾病的关系

内皮是人体最大的自分泌和旁分泌器官,位于血液和组织之间,它的重要性在于保持血管内壁的完整性,从而调解血管壁功能,在许多疾病的病理进程中,EMP 的数量显著增多,标志内皮细胞受损,因此监测 EMP 在疾病中数量及表型的变化对疾病的诊断、发病机制的研究及预后的判断都有着十分重要的意义。

2.1 动脉粥样硬化性疾病

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是累及动脉内膜的慢性炎症性疾病,是巨噬细胞、T 淋巴细胞、变性的脂蛋白及血管内皮细胞多因素共同作用的结果,内皮功能障碍是促进 As 发生、发展的重要环节。EMP 可反映动脉内皮炎症反应和损伤的程度,是评估内皮功能障碍的有效指标^[8],其数量的变化不仅是内皮功能障碍的标志,本身还在 As 的发病过程中发挥作用,高水平的 EMP 损害内皮的完整性和减弱血管舒张功能,从而启动 As 进展。As 早期即出现血管内皮功能受损,受损的内皮细胞会释放大量 EMP,使循环中的 EMP 水平显著增高,引发 As 斑块破裂和血栓形成^[9]。而动脉弹性的改变是 As 的早期结构表现,与动脉病变严重程度相关。通过研究稳定型冠心病患者血浆 EMP 水平与反应动脉弹性的指标,即肱踝脉搏波传导速度之间的关系,证实动脉弹性和 EMP 水平相关,从而进一步证实 EMP 可反映 As 程度^[10]。通过分组研究发现 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并颈动脉硬化组 EMP 水平较 T2DM 无颈动脉硬化组明显升高,表明 EMP 的定量检测可以作为预测、评估 T2DM 合并 As 风险的敏感指标,也为 EMP 作为潜在的治疗靶点提供了一定的理论依据^[11]。另一研究也报道了血浆中 EMP 水平在高血压和糖尿病患者中都明显高于正常人水平,是一个独立的危险因素,并且可加剧糖尿病患者 As 进程^[12]。

2.2 糖尿病

糖尿病是目前严重危害人类健康的疾病之一,EMP 与糖尿病及其并发症的发生、发展密切相关。Sabatier 等^[13]首次发现 EMP 在 1 型糖尿病患者中显著升高,然而在 T2DM 患者中无变化。进而又有研究发现 Annexin V 阳性和 CD51 阳性的 EMP 水平在 T2DM 患者中明显高于健康对照组,这些发现表

明,活化血小板和氧化低密度脂蛋白诱导 EMP 产生,在糖尿病合并肾血管病变患者中 EMP 水平更高,提示 EMP 与肾动脉病变的进展和临床结果有着密切联系^[14]。Koga 等^[15]对 T2DM 患者 EMP 的测定也得出了相似的结论,CD144 阳性的 EMP 水平在糖尿病患者中明显升高,在糖尿病合并有冠状动脉病变的患者中升高更加明显。英国前瞻性糖尿病研究发现新诊断的 T2DM 患者中已有各种慢性并发症和合并症者约占 50%,而糖尿病患者的 As 是病人致残和致死的主要原因,占有糖尿病死亡率的 70%~80%。另有研究显示糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者中 CD144 阳性的 EMP 水平升高,其中,在糖尿病合并冠状动脉非钙化斑块,即易损斑块的患者中显著升高,在糖尿病合并钙化斑块及混合斑块患者中无变化,提示 EMP 可能是糖尿病患者发生斑块不稳定的有效指标,能够帮助预测糖尿病患者的心血管事件^[16]。并且 EMP 在糖尿病心肌病进程的不同阶段也扮演着重要角色^[17]。

2.3 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

有研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停患者 EMP 水平增加,同时发现内皮祖细胞减少和血浆血管内皮生长因子增加^[18]。

2.4 系统性疾病

许多系统性疾病如系统性红斑狼疮、克罗恩病、多发性硬化存在着慢性血管内皮损伤,已有研究观察到 EMP 在此类疾病中的变化。因此,正确评价及早期评估 EMP 水平对于此类疾病的诊断、治疗及判断预后具有重要意义。

2.5 脓毒症

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),临床上证实有细菌存在或有高度可疑感染灶。血管内皮功能的改变反映了 SIRS 的严重程度。已知 SIRS 发生发展过程中的多种因素,如感染因素(内毒素等)、炎症介质(TNF- α 等)都能引起内皮细胞的活化或凋亡,从而产生 EMP。古秀雯等^[19]对 SIRS 患者血中 EMP 水平变化的研究表明,EMP 可以反映病情的严重程度,并且可以作为判断预后的指标。

2.6 阿尔茨海默病

随着对阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)发病机制的进一步研究,越来越多的证据表明 AD 与脑血管病变有着密切的关系,血管受损可能是 AD 发病及导致其进一步恶化的原因。AD 患者血浆中 EMP 水平明显增高,并且 EMP 的升高水平与患者

痴呆程度呈正相关^[20]。

3 以 EMP 为靶点的治疗

EMP 可能作为一种有用的指标来判断血管内皮功能的改变程度,指导治疗方式的选择,那么稳定细胞膜降低 EMP 的释放被认为是内皮功能障碍治疗的一个新靶点。

3.1 针对 EMP 干预的研究方向

3.1.1 他汀类药物 目前他汀类药物除降脂以外的作用越来越受到重视,特别是稳定斑块、抑制血管炎症反应及改善内皮功能的作用越来越被人们所关注,那么他汀类药物是否通过抑制 EMP 的形成来改善内皮细胞功能受损也成为研究的热点。首先,细胞凋亡时 EMP 的形成与 Rho 激酶 I 激活有关,那么从理论上来说抑制 Rho 激酶 I 激活可以抑制 EMP 的形成。氟伐他汀能通过抑制 Rho 蛋白的异戊二烯化进而阻止细胞膜与 Rho 蛋白的结合,从而降低了 Rho 蛋白的活性,使 Rho/ROCK 途径失活,引发细胞骨架肌动蛋白的活性降低,使 EMP 产生减少^[21]。另外,除阿托伐他汀较为突出的调脂作用外,还能够促进内皮细胞 NO 合成,有效改善内皮细胞功能。体外研究通过观察阿托伐他汀钙对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)EMP 释放和细胞凋亡的影响,证实阿托伐他汀钙抑制高糖诱导的 HUVEC EMP 释放及细胞凋亡,能够促进内皮细胞 NO 合成,起到保护 HUVEC 作用^[22]。另外有研究评估降脂治疗对 As 患者的影响,他汀类药物治疗的患者 EMP 有显著的下降^[23]。

3.1.2 钙离子拮抗剂 既然胞质中钙离子的增加和细胞膜骨架降解是活化内皮细胞释放 EMP 的主要机制,那么也就是说 EMP 的形成是依赖钙离子的,所以理论上钙离子拮抗剂对 EMP 的释放可有一定的抑制作用,另一方面稳定细胞膜也能抑制 EMP 的释放。Nomura 等^[24,25]的研究证实,高血压合并糖尿病患者在不改变原来相关治疗的前提下,使用比尼地平、硝苯地平后,EMP 的水平明显降低,且比尼地平对合并低密度脂蛋白升高者效果更为显著,其机制可能是钙离子拮抗剂能改善内皮功能,增加 NO 的生物利用度及调节血小板激活。而 EMP 的作用之一是降低了 NO 生物利用度,从而导致内皮功能受损,也就是进一步验证了钙离子拮抗剂通过抑制 EMP 释放减轻内皮细胞受损。

3.1.3 抑制炎症 既然研究证实炎症反应与

EMP 的产生有着密切的联系,那么理论上抑制炎症反应也可以达到抑制 EMP 释放的作用。有关证据表明系统性红斑狼疮活动增加血管内皮受损,抑制其炎症反应可以明显改善内皮功能障碍。更好地控制活跃期的炎性疾病可能有助于减轻系统性红斑狼疮患者的心血管疾病风险^[26]。幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, HP) 感染与多种胃肠道外疾病相关,对合并细胞毒素相关基因 A(+)HP 的原发性高血压患者,根除 HP 治疗后 EMP 水平明显降低,说明经过根除 HP 感染可能改善患者的血管内皮功能^[27]。另外,一项针对冠状动脉介入治疗后无复流患者的研究发现替罗非班治疗可明显降低 EMP 水平从而改善无复流,其机制可能与替罗非班抑制内皮炎症反应有关^[28]。

3.1.4 中成药 目前许多中成药对 EMP 释放的影响进而改善内皮功能的作用也成为研究的热点。黄连素是一种重要的生物碱,也是我国应用很久的中药,对多种细菌都有抑制作用,其中对痢疾杆菌作用最强,现有研究发现黄连素可以使健康个体血液循环中 CD31⁺/CD42b⁻ 的数量下降,并且有助于改善血管内皮舒张功能^[29]。通心络是一种含多种有效成分的中成药,通过观察通心络对高血压患者循环血 EMP 和血管内皮功能的影响发现,经过通心络治疗高血压患者 EMP 水平明显降低,内皮功能损害减轻,但有效的具体成分及作用机制尚需进一步研究^[30]。

3.1.5 其他有待进一步研究的治疗途径 ①抑制 EMP 激活的凝血因子结合,阻碍其表达组织因子活性,从而不能启动外源性凝血途径,达到抑制血栓形成。内皮细胞修复的潜在机制是未知的,有研究显示内皮微粒提供功能性 microRNA-126 进入受体细胞促进血管内皮修复。所以针对组织因子微观粒子途径可能是一个很有前途的方法来减轻 As^[31]。②选择特异的单抗抑制 EMP 功能。现在单抗的制备多用于检验特异性抗原及抗肿瘤的治疗,应用单抗抑制 EMP 功能从而减轻内皮功能的损害尚缺乏相应的研究。③通过重组组织因子途径抑制剂抑制组织因子活性,达到抗凝作用。④一项随机对照双盲研究证实充血性心力衰竭患者使用维生素 C 可以抑制 EMP 释放^[32]。

3.2 药物剂量及联合用药对 EMP 的影响

综上所述,血浆中 EMP 变化对评估内皮功能障碍、炎症反应程度以及疗效评价具有一定的临床意义,但关于药物剂量及联合用药的临床有效性及安全性结论仍不一致。研究通过选取扩张型心肌病

患者 70 例,随机分为阿托伐他汀 40 mg/d 组及阿托伐他汀 10 mg/d 组,门诊随访 12 个月,发现阿托伐他汀 40 mg/d 组更显著地降低了该类患者的血浆 EMP 水平^[33]。还有研究发现增加辛伐他汀剂量与辛伐他汀联合新型降脂药依泽替米贝没有加大对 EMP 的影响^[34]。所以在以 EMP 为靶点治疗内皮功能受损的进一步研究中,药物剂量及联合用药是否带来更多的获益仍需进一步深入研究。

4 结 语

EMP 概念的提出不仅在内皮功能障碍的发病机制方面提供了新信息,同时也在治疗方面也提出新的思路,但以其为靶点的药物的分子机制、使用疗程、联合用药等仍需进一步研究,EMP 是否确切能够作为内皮功能障碍量化的指标,如何指导患者采取最佳治疗方法是今后的一个重要的研究方向。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Simak J, Gelderman MP. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers[J]. *Transfusion Med Rev*, 2006, 20 (1): 1-3.
- [3] Distler JH, Huber LC, Hucerber LC, et al. The release of microparticles by apoptotic cells and their effects on macrophages[J]. *Apoptosis*, 2005, 10 (4): 731-741.
- [4] Huber J, Vales A, Mitulovic G, et al. Oxidized membrane vesicles and blebs from apoptotic cells contain biologically active oxidized phospholipids that induce monocyte-endothelial interactions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (1): 101-107.
- [5] Angelot F, Seillès E, Büchle S, et al. Endothelial cell-derived microparticles induce plasmacytoid dendritic cell maturation: potential implications in inflammatory diseases[J]. *Haematologica*, 2009, 94 (11): 1502-512.
- [6] 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): 1258-260.
- [7] 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): 5396-404.
- [8] Nozaki T, Sugiyama S, Koga H, et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease[J]. *Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 601-608.
- [9] Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis[J]. *Circ Res*, 2011, 109 (5): 593-606.

- [10] 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.
- [11] 胡利梅, 任卫东, 张斌, 等. 影响2型糖尿病患者动脉硬化的多因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (4): 391-394.
- [12] 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, 2012, 14 (7): 455-460.
- [13] 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: 2 840-845.
- [14] Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Activated platelet and oxidized LDL induce endothelial membrane vesiculation: clinical significance of endothelial cell-derived microparticles in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2004, 10 (3): 205-215.
- [15] 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 (10): 1 622-630.
- [16] Bernard S, Loffroy R, Seerusclat A, et al. Increased levels of endothelial microparticles CD144 (VE-Cadherin) positives in type 2 diabetic patients with coronary noncalcified plaques evaluated by multidetector computed tomography (MDCT) [J]. Atherosclerosis, 2009, 203: 429-435.
- [17] 姚轻舟, 雷和平, 余细勇. 内皮细胞微粒与糖尿病心脏病[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32 (2): 130-134.
- [18] Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles[J]. Arch Med Res, 2013, 44 (6): 409-414.
- [19] 古秀雯, 刘伟, 毛恩强, 等. 脓毒症患者血管内皮功能的细胞标记物检测[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21 (1): 32-35.
- [20] 戴兰, 朱明清, 薛寿儒, 等. 内皮细胞微颗粒在阿尔茨海默病患者血浆中的水平及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32 (15): 1 661-662.
- [21] Tramontano AF, O'Leary J, Black AD, et al. Statin decreases endothelial microparticle release from human coronary artery endothelial cells: implication for the Rho-kinase pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 320 (1): 34-38.
- [22] 田刚, 任燕, 卢群, 等. 阿托伐他汀钙抑制高糖诱导的人脐静脉内皮细胞内皮微粒释放及细胞凋亡[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30 (19): 1 883-886.
- [23] Suades R, Padró T, Alonso R, et al. Lipid-lowering therapy with statins reduces microparticle shedding from endothelium, platelets and inflammatory cells [J]. Thromb Haemost, 2013, 110 (2): 366-377.
- [24] Nomura S, Shnuzu A, Omoto S, et al. Benidipine improves oxidized LDL-dependent monocyte and endothelial dysfunction in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Hum Hypertens, 2005, 19 (5): 551-557.
- [25] Nomura S, Inami N, Kimura Y, et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients [J]. Am J Hypertens, 2004, 17 (11): 1 050-055.
- [26] Parker B, Al-Husain A, Pemberton P, et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73 (6): 1 144-150.
- [27] 李劲草, 黄冰生, 林桂雄, 等. 细胞毒素相关基因 A(+) 幽门螺杆菌根除对原发性高血压患者外周血循环内皮微粒及动脉弹性的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (12): 1 121-124.
- [28] 陆永光, 文宏, 曾书毅, 等. 替罗非班对冠脉无复流患者内皮微粒和可溶性细胞间黏附分子-1 的影响 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26 (9): 1 540-542.
- [29] Cheng F, Wang Y, Li J, et al. Berberine improves endothelial function by reducing endothelial microparticles-mediated oxidative stress in humans [J]. Int J Cardiol, 2013, 167 (3): 936-942.
- [30] 陆永光, 符春晖, 严华, 等. 通心络对高血压患者内皮微粒的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21 (6): 654-657.
- [31] Jansen F, Yang X, Hoelscher M, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of miRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles [J]. Circulation, 2013, 128 (18): 2 026-038.
- [32] Rossing L, Hoffmann J, Hugel B, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure [J]. Circulation, 2001, 104 (19): 2 182-187.
- [33] 卓裕丰, 许顶立, 程颖, 等. 不同剂量阿托伐他汀对扩张型心脏病外周血内皮微粒及内皮祖细胞的影响比较 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (11): 1 759-761.
- [34] Pesaro AE, Serrano CV Jr, Katz M, et al. Increasing doses of simvastatin versus combined ezetimibe/simvastatin: effect on circulating endothelial progenitor cells [J]. Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013, 18 (5): 447-452.

(此文编辑 文玉珊)