

本文引用: 杨 静, 刘 宁, 崔刘福, 等. 系统性红斑狼疮患者血栓性事件与血浆血小板来源的细胞外微囊泡水平的关联性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 350-355. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.04.010.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-04-0350-06

系统性红斑狼疮患者血栓性事件与血浆血小板来源的细胞外微囊泡水平的关联性

杨 静¹, 刘 宁², 崔刘福¹, 舒 荣¹, 徐爱刚³, 杨文浩¹

(1. 开滦总医院风湿免疫科, 2. 开滦总医院肿瘤科, 3. 开滦总医院林西医院, 河北省唐山市 063000)

[摘 要] **[目的]** 探讨血小板来源的细胞外微囊泡(PEV)与系统性红斑狼疮(SLE)血栓性事件的关联性。**[方法]** 采用横断面研究方法, 纳入2019年1月—2022年4月于开滦总医院风湿免疫科就诊的SLE患者144例。收集入选患者的一般情况、实验室数据以及血栓性事件资料, 采用流式细胞术检测血浆PEV。比较合并和未合并血栓性事件的SLE患者之间血浆PEV水平, 并进一步将144例SLE患者分为高水平PEV组($PEV \geq 300.48$ 个/ μL)和低水平PEV组($PEV < 300.48$ 个/ μL), 比较不同PEV水平组间血栓性事件发生情况和凝血指标间的差异, 采用Spearman相关分析血浆PEV与凝血指标的相关性, 多因素Logistic回归分析血浆PEV与血栓性事件的关联性。**[结果]** 合并血栓性事件的SLE患者血浆PEV水平高于无血栓性事件的SLE患者[306.65(150.98, 342.75) 个/ μL 比227.04(178.23, 281.36) 个/ μL , $P < 0.01$]。与低水平PEV组比较, 高水平PEV组血栓性事件发生率更高(38.29%比20.61%, $P < 0.05$)。Spearman相关分析显示, PEV与SLE患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平呈正相关($r = 0.799, 0.6044, P = 0.001, 0.027$)。多因素Logistic回归分析发现, 外周血PEV与SLE患者总血栓性事件、动脉血栓性事件显著相关($OR = 1.78, 2.23, P < 0.001, 0.019$), 但与静脉血栓性事件的相关性未有统计学差异($P > 0.05$)。**[结论]** 合并血栓性事件的SLE患者血浆PEV水平增高, 与高凝状态和血栓性事件相关, 可能是SLE患者动脉血栓性事件的有效标志物。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 血小板来源的细胞外微囊泡; 血栓性事件

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association between thrombosis events and platelet-derived extracellular vesicles in patients with systemic lupus erythematosus

YANG Jing¹, LIU Ning², CUI Liufu¹, SHU Rong¹, XU Aigang³, YANG Wenhao¹

(1. Department of Rheumatology and Immunology, 2. Department of Oncology, 3. Linxi Hospital, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between platelet-derived extracellular vesicles (PEV) and thrombosis events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A cross-sectional study was used to include 144 patients with SLE who were treated in the Department of Rheumatology and Immunology of Kailuan General Hospital from January 2019 to April 2022. The general situation, laboratory data and thrombotic event data of the selected patients were collected, and the plasma PEV was detected by flow cytometry. Plasma PEV levels between SLE patients with and without thrombotic events were compared, 144 SLE patients were further divided into high level PEV group and low level PEV group. The differences of thrombotic events and coagulation indicators were compared between different PEV level groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between plasma PEV and coagulation indicators, multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between plasma PEV and thrombotic events. **Results** PEV levels in the SLE patients with thrombosis events was significantly higher than those without thrombosis events (306.65 (150.98, 342.75)/ μL vs. 227.04 (178.23, 281.36)/ μL , $P < 0.01$). Compared with low

[收稿日期] 2022-07-29

[修回日期] 2022-11-30

[基金项目] 河北省医学重点研究计划项目(20191331)

[作者简介] 杨静, 副主任医师, 主要研究方向为自身免疫性疾病并发生血管疾病的机制, E-mail: ananda-ln@163.com。通信作者杨文浩, 主任医师, 主要研究方向为血小板在自身免疫性疾病中的作用, E-mail: ywhywhywh123@163.com。

level PEV group, the high level PEV group had more patients with thrombosis events (38.29% vs. 20.61%, $P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that PEV was positively correlated with plasma fibrinogen and D-dimer levels in SLE patients ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that PEV in peripheral blood was significantly correlated with total thrombotic events and arterial thrombotic events in SLE patients (OR=1.78, 2.23, $P<0.001$, 0.019), but there was no statistical difference between PEV and venous thrombotic events ($P>0.05$). **Conclusion** The increased plasma PEV level in SLE patients with thrombotic events is related to hypercoagulability and thrombotic events, and may be an effective marker of arterial thrombotic events in SLE patients.

[KEY WORDS] systemic lupus erythematosus; platelet-derived extracellular vesicles; thrombosis events

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种病因不明的系统性自身免疫性疾病,发病率为50/10万。与自身免疫相关的血栓性事件是SLE的临床特征之一,也是影响预后的重要因素^[1]。抗心磷脂抗体是评估SLE患者血栓性事件发生风险的可靠指标,但阳性率仅为10%~20%^[2]。因此,寻找其他可有效评估SLE血栓性事件风险的指标具有重要意义。

血小板来源的细胞外微囊泡(platelet-derived extracellular vesicles, PEV)于血小板活化和凋亡时产生,其表面表达CD42、CD61等血小板活化标志^[3]。新的研究表明,PEV兼具诱导免疫活化与促凝活性,与SLE病情活动相关^[4],也与动脉粥样硬化性心血管疾病相关^[5]。但PEV与SLE患者凝血异常和血栓性事件之间关系的研究较少。本研究的目的在于通过检测SLE患者外周血PEV,分析PEV与SLE凝血指标和血栓性事件的关联性,以探讨PEV在评估SLE血栓性事件发生风险中的价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入2019年1月—2022年4月间于开滦总医院风湿免疫科住院的SLE患者144例,男性18例,女性126例,年龄(33.41±8.39)岁。所有SLE患者均满足2019年欧洲风湿病联盟(European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR)的SLE诊断标准^[6],采用系统性红斑狼疮疾病活动性指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评价狼疮病情活动状况。纳入标准:①符合SLE诊断标准;②同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①临床资料不完整者;②血小板计数减低($<30\times 10^{12}/L$)者;③两周内发生急性感染者和妊娠者;④确诊SLE前发生脑梗死、急性心肌梗死、肺栓塞、下肢静脉血栓者;⑤合并其他基础疾病如先天性心脏病、心瓣膜病、心肌病、心房颤动、

高血压、心力衰竭、糖尿病、肿瘤、慢性非狼疮性肾病、血液病、恶性肿瘤者及拒绝参加本研究者。

本研究遵照赫尔辛基宣言,经开滦总医院伦理委员会批准(开医伦2019-6)。

1.2 主要试剂与仪器

流式细胞分析仪购自美国GE公司;荧光素标记的鼠抗人抗血小板单克隆抗体(CD62p-PE)、异硫氰酸荧光素标记的抗人CD41单克隆抗体购自美国BD公司;抗核抗体谱、抗心磷脂抗体检测试剂盒购自欧蒙公司。

1.3 标本采集

所有研究对象均于入院第二日晨起采集空腹静脉血和晨尿送检血常规、生物化学指标、血浆纤维蛋白原、血浆D-二聚体、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、ANA谱、抗心磷脂抗体等。

1.4 PEV检测

参照文献^[7]检测PEV。所有研究对象均于入院第二日使用流式细胞仪检测血浆PEV。晨起采集研究对象的空腹静脉血,即刻引入柠檬酸盐抗凝管,以1 000 r/min离心10 min获取富血小板血浆,再以3 500 r/min离心15 min获取贫血小板血浆。将贫血小板血浆冰上解冻,取50 μ L贫血小板血浆,加入5 μ L FITC抗人CD41和PE抗人CD62p充分混合,孵育30 min,再加入40 μ L荧光计数微球充分混合,加入1 mL生理盐水缓冲液,然后用流式细胞仪对样品进行分析。以FSC/SSC坐标 $<1.0\ \mu$ m微球荧光强度以下作为第一设门区域筛选细胞外微囊泡,再以CD62p和CD41荧光散点图双阳性范围以下第二设门区域标记PEV。根据荧光计数微球计算PEV水平。当门内收集到10 000个微粒时停止计数,依据PEV所占百分比计算血浆PEV数量。

1.5 临床资料收集与血栓性事件的定义

所有SLE患者均于入院第二日由风湿科专科医师进行病历资料采集,并由两名风湿科专科医师

依据患者临床表现及实验室指标评估 SLEDAI, 如不一致则由第 3 名医师再次评估。

血栓性事件包括动脉血栓性事件如脑梗死、急性心肌梗死和外周动脉血栓性事件如肠系膜动脉血栓等以及静脉血栓性事件如肺栓塞、下肢静脉血栓, 如同时存在动脉和静脉血栓性事件则以先发生者归类。血栓性事件均限定为确诊 SLE 以来发生, 血栓性事件均由住院病历资料中获取。脑梗死依据颅脑 CT 和 MR 诊断, 急性心肌梗死依据临床表现、心电图、血清心肌损伤标志物及影像学检查诊断, 肺栓塞依据肺部强化 CT 和临床表现如血浆 D-二聚体、临床症状及心电图等诊断, 肠系膜动脉血栓和下肢静脉血栓依据彩超和临床表现诊断。

1.6 分组

依据是否合并血栓性事件, 将 SLE 患者分为血栓性事件组与无血栓性事件组。目前血浆 PEV 水平无统一参照标准, 结合国外参考文献^[4], 以无血栓性事件 SLE 患者血浆 PEV 水平的第 95% 分位作为截点进行分组, 将高于及等于该水平定义为高水平 PEV 组, 将低于该水平定义为低水平 PEV 组。

1.7 统计学分析

应用 PAWS 19.0 软件进行统计分析。正态分

布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布计量资料以中位数(第 25 分位数, 第 75 分位数)表示。正态分布的两组资料比较采用 t 检验, 偏态分布的两组资料比较采用秩和检验; 计数资料用例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 Spearman 相关性分析, PEV 与血栓性事件之间的关联性采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况及 PEV 水平比较

144 例 SLE 患者中抗心磷脂抗体阳性 21 例、狼疮性肾炎 46 例; 合并血栓性事件 38 例, 其中动脉血栓性事件 24 例(急性心肌梗死 7 例、脑梗死 17 例), 静脉血栓性事件 14 例[肺栓塞 3 例、下肢静脉血栓 11 例(其中合并肠系膜动脉血栓 1 例)], 发生血栓性事件的时间距离纳入研究的时间为 1.47(1.02, 2.14)年。血栓性事件组年龄、性别与无血栓性事件组相比差异无统计学意义($P > 0.05$), 但血浆 PEV 水平高于无血栓性事件组[306.65(150.98, 342.75)个/ μL 比 227.04(178.23, 281.36)个/ μL , $P < 0.01$; 图 1]。

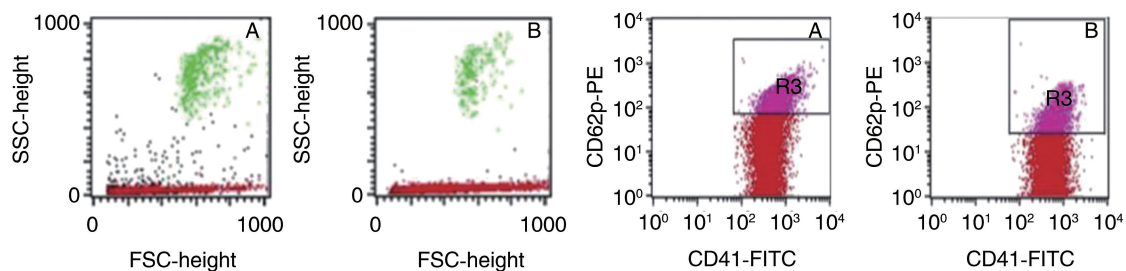


图 1. SLE 患者外周血 PEV 检测的流式细胞图

A 为血栓性事件组, B 为无血栓性事件组, R3 为血小板来源的细胞外微囊泡。

Figure 1. The flow cytometry of peripheral blood PEV detection in SLE patients

2.2 不同 PEV 水平 SLE 患者凝血指标和血栓性事件比较

无血栓性事件 SLE 患者血浆 PEV 水平的第 95% 分位检测值为 300.48 个/ μL , 以此水平为标准将 144 例 SLE 患者进行分组: 高水平 PEV 组 $\text{PEV} \geq 300.48$ 个/ μL , 47 例(32.64%); 低水平 PEV 组 $\text{PEV} < 300.48$ 个/ μL , 97 例(67.36%)。两组间年龄、性别和病程差异无统计学意义($P > 0.05$; 表 1)。与低水平 PEV 组比较, 高水平 PEV 组总血栓性事件、动脉血栓性事件、静脉血栓性事件发生率更高, 狼疮肾炎患者占比更高, 目前糖皮质激素用量更高

($P < 0.05$), 但抗心磷脂抗体阳性比例差异无统计学意义($P = 0.066$)。高水平 PEV 组 SLEDAI、血沉、高敏 C 反应蛋白、血浆 D-二聚体和纤维蛋白原显著高于低水平 PEV 组($P < 0.05$), 而 APTT、TT、PT 和血小板计数差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外, 两组间收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平差异无统计学意义, 目前应用羟氯喹、阿司匹林和他汀类药物者差异无统计学意义($P > 0.05$)。高水平 PEV 组应用抗凝药物 3 例, 其中 2 例应用华法林, 1 例应用利伐沙班; 应用抗血小板药物 4 例, 其中 3 例应用氯吡格雷, 1 例同时应用

氯吡格雷和替格瑞洛(表1)。

表 1. 不同水平 PEV 组 SLE 患者临床特征比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics of SLE patients with different levels of PEV

项目	高水平 PEV 组($n=47$)	低水平 PEV 组($n=97$)	P 值
年龄/岁	32.46±5.27	28.97±4.98	0.173
女性/[例(%)]	42(89.36)	84(86.59)	0.638
病程/年	4.96±0.56	5.31±0.74	0.064
收缩压/mmHg	136.07±17.26	130.17±14.79	0.077
舒张压/mmHg	86.27±11.87	84.72±10.61	0.113
体质指数/(kg/m^2)	24.82±3.17	24.78±3.29	0.515
血栓性事件/[例(%)]	18(38.29)	20(20.61)	0.021
动脉血栓性事件/[例(%)]	13(27.66)	11(11.34)	0.026
静脉血栓性事件/[例(%)]	9(19.15)	5(0.05)	0.018
狼疮性肾炎/[例(%)]	22(46.81)	24(24.74)	0.013
抗心磷脂抗体阳性/[例(%)]	11(23.40)	10(10.31)	0.066
SLEDAI	17.86(11.49,21.64)	11.93(8.07,15.44)	0.021
血小板计数/ 10^9 L^{-1}	248(188,307)	262(223,298)	0.571
D-二聚体/($\mu\text{g}/\text{L}$)	1.45(0.93,1.97)	0.94(0.62,1.39)	0.004
纤维蛋白原/(g/L)	4.41(2.77,6.24)	3.24(2.08,4.31)	0.029
APTT/s	34.66(31.74,36.32)	32.11(29.48,35.29)	0.117
TT/s	29.14(25.91,34.47)	25.45(16.08,39.42)	0.375
PT/s	16.19(12.08,24.23)	13.64(10.72,18.65)	0.104
空腹血糖/(mmol/L)	5.60±1.94	5.51±1.73	0.746
总胆固醇/(mmol/L)	5.01±1.67	4.98±0.96	0.108
甘油三酯/(mmol/L)	1.21(1.07,2.54)	1.14(0.78,1.56)	0.261
血沉/(mm/h)	42.28±5.13	16.88±1.48	0.003
高敏 C 反应蛋白/(mg/L)	4.82(5.87,10.44)	1.62(0.80,2.97)	0.011
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.62±1.12	2.59±0.87	0.186
糖皮质激素/(mg/d)	38.29±4.62	29.16±2.90	<0.001
羟氯喹/[例(%)]	40(85.11)	81(83.51)	0.977
阿司匹林/[例(%)]	8(17.02)	7(7.22)	0.070
他汀类药物/[例(%)]	21(44.68)	28(28.87)	0.091
抗凝药物/[例(%)]	3(6.28)	0(0)	0.058
抗血小板药物/[例(%)]	4(8.51)	3(3.09)	0.147

注:抗凝药物包括低分子肝素、华法林、利伐沙班,抗血小板药物包括氯吡格雷、替格瑞洛。

2.3 外周血 PEV 与凝血指标的相关性

Spearman 相关分析显示,SLE 患者外周血 PEV 与血浆纤维蛋白原、D-二聚体呈正相关($P<0.05$),而与血小板计数、APTT、TT 和 PT 不具有相关性($P>0.05$;表2)。

2.4 SLE 患者外周血 PEV 与血栓性事件的回归分析

分别以是否合并血栓性事件、动脉血栓性事件、静脉血栓性事件、心肌梗死、脑梗死、下肢静脉血栓为因变量(0=否,1=是),以血浆 PEV 水平为自变量,以年龄、性别、病程、抗 dsDNA 是否阳性、

表 2. SLE 患者外周血 PEV 水平与凝血指标的相关性分析

Table 2. Correlation analysis between blood PEV and coagulation index in SLE patients

项目	r	P
血小板计数	0.014	0.274
纤维蛋白原	0.799	0.001
D-二聚体	0.604	0.027
APTT	-0.344	0.075
TT	0.009	0.116
PT	0.026	0.336

SLEDAI、是否合并狼疮肾炎、抗心磷脂抗体是否阳性、血浆 D-二聚体、血浆纤维蛋白原、APTT、PT、目前糖皮质激素用量为协变量,行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,校正上述协变量后,SLE 患者外周血 PEV 与总血栓性事件、动脉血栓性事件、急性心

肌梗死和脑梗死的发生风险显著相关(OR 分别为 1.78、2.23、1.83 和 2.40, $P<0.05$),但与静脉血栓性事件、下肢静脉血栓和肺栓塞未有相关性($P>0.05$;表 3)。

表 3. 外周血 PEV 与系统性红斑狼疮患者血栓性事件关联性的多因素 Logistic 回归

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of the association between blood PEV and thrombotic events in patients with SLE

项目	<i>n</i>	β	SE	Wald	OR	95% CI	<i>P</i>
总血栓性事件	38	0.407	0.061	39.72	1.78	1.18 ~ 2.44	<0.001
动脉血栓性事件	24	0.686	0.107	29.87	2.23	1.03 ~ 4.67	0.019
急性心肌梗死	7	0.477	0.135	15.39	1.83	1.19 ~ 6.07	0.021
脑梗死	17	0.619	0.134	18.17	2.40	1.90 ~ 4.21	<0.001
静脉血栓性事件	14	0.779	0.239	22.35	1.39	0.89 ~ 3.13	0.077
下肢静脉血栓	11	0.312	0.146	4.72	1.41	0.77 ~ 8.91	0.134
肺栓塞	3	0.474	0.181	8.01	1.30	0.59 ~ 11.57	0.321

3 讨 论

系统性红斑狼疮患者血栓性事件发生率高达 25%^[8],因血栓导致的心脑血管事件发生风险较健康人高出近 2 倍^[9],对 SLE 患者的长期生存构成严重威胁。早期评估血栓性事件的风险有助于改善 SLE 患者预后。本研究显示外周血 PEV 水平在合并血栓性事件的 SLE 患者中增高,且与 SLE 患者动脉血栓性事件风险增加独立相关,可能是 SLE 患者动脉血栓性事件风险评估的有效指标。

本研究中,144 例 SLE 患者总血栓性事件患病率为 26.38%,其中以动脉血栓性事件为主,发生血栓性事件者外周血 PEV 显著高于未发生血栓性事件者。依据 PEV 水平分组后,高水平 PEV 组发生血栓性事件、动脉血栓性事件和静脉血栓性事件的比例均高于低水平 PEV 组。虽然目前没有类似的研究,但研究表明自身免疫反应诱导的血小板活化直接参与了 SLE 患者血栓性事件形成^[10]。作为血小板活化的产物,PEV 水平与 SLE 患者病情活动、器官损害正相关^[11];同时 PEV 也被发现具有比血小板更强的促凝活性^[12]。与国外的研究结论一致,本研究中高水平 PEV 组具有更高的病情活动度和更多狼疮肾炎患者,提示 PEV 水平受到 SLE 患者亢进的自身免疫和过激的炎症反应的影响。基础研究表明,在炎症状态下活化的 PEV 主要表现为促凝活性,其效力较血小板更强,而凝血酶活化的 PEV 则可能参与纤溶过程^[13]。这也解释了本研究中 PEV 水

平与血浆 D-二聚体和纤维蛋白原相关,而与血小板、APTT、PT 和 TT 等无关。国外的研究也证明 SLE 患者的高凝状态可能来源于 PEV 等细胞外囊泡^[14]。

本研究结果显示,调整混杂因素后,PEV 水平与 SLE 患者急性心肌梗死和脑梗死在内的动脉血栓性事件的风险增加有关,但与静脉血栓性事件风险的相关性尚未获得统计学意义,后者可能与本研究病例数偏少有关。动脉粥样硬化和抗心磷脂抗体导致的血管内皮损伤分别是 SLE 患者发生动脉和静脉血栓性事件的主要机制^[15]。在脑梗死^[16]、急性心肌梗死^[17]和房颤后血栓性事件^[18]的研究中证明,PEV 是动脉粥样硬化基础上发生血栓的生物标志物,其水平因受到易损斑块释放的炎症因子刺激而升高并导致高凝状态和血栓形成。鉴于 SLE 个体中动脉粥样硬化受到疾病本身、药物等因素影响而加速进展,且体内存在慢性炎症反应,PEV 水平高于正常个体,其与动脉血栓形成的关联可能较普通人更加显著。国外的研究中 PEV 与 SLE 患者颈动脉内膜厚度增加有关也支持这一说法^[19]。此外,PEV 与血栓性事件之间的关联还可能受到抗心磷脂抗体的影响^[20]。PEV 表面常表达磷脂酰丝氨酸及补体等成分^[21],也可结合和激活抗心磷脂抗体进而引发血栓性事件。

血小板来源的微囊泡微粒是血小板在生理条件下以及活化、损伤和凋亡后释放的异质性胞外囊泡,其携带大量 P-选择素、补体、磷脂酰丝氨酸等表面蛋白^[3]。依托这些表面蛋白,PEV 可黏附于血管

内皮、动脉粥样硬化斑块,并参与激活抗心磷脂抗体、调节血管内皮细胞内高迁移率蛋白和核因子 κ B 等相关炎症因子的表达、高凝状态形成进而参与血栓性事件的发生。

综上所述,合并血栓性事件的 SLE 患者外周血 PEV 增高,其水平与狼疮病情活动和高凝状态相关,同时也与 SLE 患者发生动脉血栓性事件风险增加相关,提示 PEV 可能是一个评估 SLE 患者动脉血栓性事件发生风险的有效指标。但本研究仅为横断面分析,同时样本量较小,结论尚需大样本和前瞻性研究加以证实。

[参考文献]

- [1] BAKSHI J, SEGURA B T, WINCUP C, et al. Unmet needs in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 55 (3): 352-367.
- [2] 王君君, 章帆, 姜丰, 等. 动脉粥样硬化指数与血清抗心磷脂抗体及抗 β_2 糖蛋白 1 抗体水平的相关性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(7): 611-614.
WANG J J, ZHANG F, JIANG F, et al. Study on the correlation between atherogenic index and serum anti-cardiolipin antibody and anti- β_2 glycoprotein 1 antibody levels[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(7): 611-614.
- [3] SPAKOVA T, JANOCKOVA J, ROSOCHA J. Characterization and therapeutic use of extracellular vesicles derived from platelets[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9701.
- [4] XU K Y, LIU Q, WU K H, et al. Extracellular vesicles as potential biomarkers and therapeutic approaches in autoimmune diseases[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 432.
- [5] DE FREITAS R C C, HIRATA R D C, HIRATA M H, et al. Circulating extracellular vesicles as biomarkers and drug delivery vehicles in cardiovascular diseases[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 388.
- [6] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9): 1151-1159.
- [7] NOLAN J P, JONES J C. Detection of platelet vesicles by flow cytometry[J]. *Platelets*, 2017, 28(3): 256-262.
- [8] PEGO-REIGOSA J M, LOIS-IGLESIAS A, RÚA-FIGUEROA Í, et al. Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(7): 1243-1250.
- [9] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 277-286.
XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 277-286.
- [10] ANDRIANOVA I A, PONOMAREVA A A, MORDAKH-ANOVA E R, et al. In systemic lupus erythematosus anti-dsDNA antibodies can promote thrombosis through direct platelet activation[J]. *J Autoimmun*, 2020, 107: 102355.
- [11] MAZZARIOL M, CAMUSSI G, BRIZZI M F. Extracellular vesicles tune the immune system in renal disease: a focus on systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, thrombotic microangiopathy and ANCA-vasculitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4194.
- [12] PUHM F, BOILARD E, MACHLUS K R. Platelet extracellular vesicles: beyond the blood[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 87-96.
- [13] RIDGER V C, BOULANGER C M, ANGELILLO-SCHERRER A, et al. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases. Position Paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(7): 1296-1316.
- [14] MONZÓN MANZANO E, FERNÁNDEZ-BELLO I, JUSTO SANZ R, et al. Insights into the procoagulant profile of patients with systemic lupus erythematosus without antiphospholipid antibodies[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3297.
- [15] RAMIREZ G A, EFTHYMIU M, ISENBERG D A, et al. Under crossfire: thromboembolic risk in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(6): 940-952.
- [16] EYILETEN C, JAKUBIK D, SHAHZADI A, et al. Diagnostic performance of circulating miRNAs and extracellular vesicles in acute ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4530.
- [17] ŽEKAS V, KURG R, KURG K, et al. Oxidative properties of blood-derived extracellular vesicles in 15 patients after myocardial infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e935291.
- [18] BEREZIN A E, BEREZIN A A. Extracellular vesicles and thrombogenicity in atrial fibrillation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1774.
- [19] FORTIN P R, CLOUTIER N, BISSONNETTE V, et al. Distinct subtypes of microparticle-containing immune complexes are associated with disease activity, damage, and carotid intima-media thickness in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(11): 2019-2025.
- [20] GARTSHTYEN Y, MOR A, SHIMBO D, et al. Platelet bound complement split product (PC4d) is a marker of platelet activation and arterial vascular events in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*, 2021, 228: 108755.
- [21] WANG J, YU C X, ZHUANG J Y, et al. The role of phosphatidylserine on the membrane in immunity and blood coagulation[J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 4.

(此文编辑 文玉珊)