

本文引用: 徐翼飞, 吴弘. 新型血管内皮损伤标志物在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(5): 455-460. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.05.012.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-05-0455-06

· 文献综述 ·

新型血管内皮损伤标志物在心血管疾病中的研究进展

徐翼飞, 吴弘

海军军医大学第一附属医院心血管内科, 上海市 200433

[摘要] 血管内皮损伤标志物是评估血管内皮功能的重要指标, 可为心血管疾病(CVD)的诊断和治疗提供依据。目前, 经典的血管内皮损伤标志物, 如 C 反应蛋白、细胞间黏附分子等, 在 CVD 中的作用机制和临床意义已得到广泛研究, 但其敏感性和特异性有限, 难以全面反映 CVD 的发生发展过程。随着液体活检技术和新的分子生物学检测技术的发展, 新型血管内皮损伤标志物成为研究热点。本文系统综述了血管内皮损伤标志物, 并重点探讨新型标志物在 CVD 中的研究进展与应用价值。

[关键词] 生物标志物; 内皮细胞; 心血管疾病; 内皮细胞特异性分子 1

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Progress on novel vascular endothelial injury markers in cardiovascular diseases

XU Yifei, WU Hong

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Aim** Biomarkers of vascular endothelial injury serve as crucial indicators for assessing vascular endothelial function and provide a basis for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases (CVD). Currently, the mechanisms and clinical significance of classical biomarkers, such as C-reactive protein and intercellular adhesion molecule, in CVD have been extensively studied. However, their limited sensitivity and specificity make it difficult to comprehensively reflect the progression of CVD. With the advancement of liquid biopsy and novel molecular biology detection technologies, emerging biomarkers of vascular endothelial injury have become a research focus. This article systematically reviews biomarkers of vascular endothelial injury, with a particular emphasis on the research progress and clinical applications of novel biomarkers in CVD.

[KEY WORDS] biomarkers; endothelial cell; cardiovascular diseases; endothelial cell specific molecule-1

血管内皮损伤是心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的重要病理特征。当血管内皮受损时, 某些酶、细胞或由血管内皮细胞分泌的活性物质及其降解产物发生规律性变化, 这些变化成为监测、评估乃至预测 CVD 发生与发展的重要指标。例如, 随着高血压、肺动脉高压、动脉粥样硬化等病理过程的加剧, 内皮素 1 的水平会相应升高^[1]。纤维蛋白水平的上升与冠心病的严重程度及死亡率紧密相关; 血清白细胞介素 8 水平的升高, 则是不良心血管事件的预测指标^[2]。目前, 液体活检技术和新的分子生物学检测技术的应用, 使更多血管内皮损伤

标志物得以被识别。这些标志物的发现将深化我们对血管内皮损伤分子机制的理解, 并有助于揭示 CVD 的发病机制, 评估 CVD 的发生发展状况。本文综述了血管内皮损伤标志物的研究, 重点探讨了新型血管内皮损伤标志物在 CVD 中的研究进展及其应用价值。

1 经典的血管内皮损伤标志物

经典的血管内皮损伤标志物, 包括 C 反应蛋白、血管活性物质、细胞因子、细胞黏附分子以及凝

[收稿日期] 2024-02-22

[修回日期] 2024-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82070419)

[作者简介] 徐翼飞, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础研究与诊治, E-mail: 932399571@qq.com。通信作者吴弘, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病基础研究与诊治, E-mail: doctorwh666@126.com。

血和纤溶系统调节物质等已被广泛研究^[3]。实验室对这些经典标志物的检测操作简单、成本低廉且结果具有高度可重复性。然而,这些经典标志物大多敏感性较低或特异性较差,例如,细胞黏附分子和参与凝血过程的生物分子并非仅由血管内皮细胞产生,因此它们并不能精确反映冠状动脉内皮的功能状态^[4]。此外,单一标志物的检测应用价值有限,而多种经典标志物的联合检测价值更高。例如,联合检测可溶性细胞间黏附分子、E选择素和P选择素的变化率,对于预测急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者在接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后短期内发生的主要不良心血管事件具有更高的预测价值^[5]。因此,经典标志物在CVD的早期诊断、严重程度判断和预后预测方面可能难以满足临床需求,寻找敏感性高、特异性强,且能有效评估血管内皮状态、反映CVD发生和发展的血管内皮损伤标志物,以适应临床需求,已成为当前研究的重点之一。

2 新型血管内皮损伤标志物

随着液体活检技术和新的分子生物学检测技术的发展,内皮糖萼(endothelial glycocalyx, EG)、内皮微颗粒(endothelial microparticle, EMP)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、循环miRNA和内皮细胞特异性分子1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1/Endocan)等新型血管内皮损伤标志物成为新的研究焦点^[2-3,6]。

2.1 内皮糖萼

EG是一种覆盖在血管内皮表面的多糖-蛋白复合物,主要成分包括糖胺聚糖、蛋白聚糖以及血浆蛋白,如硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素和透明质酸。EG在血液与内皮细胞之间起到屏障作用,能够调节血管的通透性、阻止病原体 and 肿瘤细胞的渗出,并抑制血小板与白细胞的黏附,此外,EG还能感应血液流动产生的机械应力,诱导内皮细胞产生一氧化氮和前列环素,从而调节血管的收缩与舒张^[7]。研究显示,当EG受损时,免疫细胞、蛋白酶以及活性氧等物质会直接接触血管内膜,导致内膜损伤和功能障碍,其受损程度与内膜损伤程度之间呈正相关^[8]。

EG降解与高血压以及动脉粥样硬化等病理过程密切相关。Bkaily等^[9]发现循环中钠离子浓度的持续升高会导致血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中EG降解,使细胞膜通透性增加,引发钠超载,进

而导致细胞重塑。这一发现为高盐敏感型高血压的发生机制提供了新的视角。在临床上,主要通过酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)来检测EG降解产物(如多配体聚糖1),或利用侧流暗场成像技术检测舌下微血管流动中红细胞渗透入EG而产生的灌注边界区域,以评估EG的降解情况^[10]。Nemoto等^[11]发现血液中多配体聚糖1水平较低的冠心病患者,其脂质丰富斑块和薄帽纤维斑块的比例较高,这表明EG降解后,其关键成分多配体聚糖1水平的降低与冠心病患者脆弱斑块的高发生率有关。Ikonomidis等^[12]利用侧流暗场成像技术测量直径为5~25 μm的舌下微血管中的灌注边界区域,发现灌注边界区域的增大与不良心血管事件的风险增加有关,且将该风险因素纳入传统危险因素模型中,可以提高对不良心血管事件的预测准确性。这两项研究均表明,评估EG的降解程度对于预测不良心血管事件具有一定的价值,并为临床实践提供了参考。此外,氢化可的松、1-磷酸鞘氨醇和小檗碱等物质已被证实可通过抑制EG降解来保护或恢复EG的结构,这为CVD的治疗提供了新的策略^[13]。由于EG结构的复杂性和不稳定性,目前对其降解的病理生理影响的理解尚不全面。因此,未来应重点研究EG可视化技术,以明确其精确结构,系统阐明EG降解在CVD发生发展中的分子机制,为开发以EG保护和修复为靶向的新型治疗策略提供理论依据。

2.2 内皮微颗粒

EMP是在内皮细胞活化或受损时产生的膜性囊泡,参与介导炎症反应、凝血过程以及血管的舒张与收缩等。当血管内皮受损时,内皮细胞释放EMP导致内皮功能障碍,并进一步加剧炎症反应。随着EMP的不断释放,内皮损伤的程度逐渐加剧,最终导致冠心病、缺血性卒中、高血压和肺动脉高压等多种CVD的发生^[14]。

通过应用流式细胞术、原子力显微镜和纳米粒子跟踪分析技术,研究人员可根据EMP大小和表面标志物对其进行精确的定量检测^[4]。Nik等^[15]发现CD31⁺/42⁻ EMP、CD62E⁺ EMP和CD144⁺ EMP水平的升高可作为评估高胆固醇血症患者内皮功能障碍的潜在生物标志物。Thomazini等^[16]在研究超重及肥胖儿童的血管内皮损伤情况时,观察到CD62E⁺ EMP和CD31⁺/AV⁺ EMP水平的升高,并发现这些指标与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平呈正相关,这表明EMP水平的变化可能与血管内皮损伤及心脏代谢风险紧密相关。这两

项研究均表明,EMP 有助于早期识别和监测 CVD 的发展。Zhang 等^[17]通过受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析,发现 CD31⁺/42b⁻ EMP 对 AMI 有较高的诊断价值,其特异性表现良好,但敏感性低于心肌肌钙蛋白。Wang 等^[18]通过系统性回顾和荟萃分析发现冠心病患者的 CD31⁺/42⁻ EMP 和 CD144⁺ EMP 水平随疾病严重程度增加而升高,且稳定型心绞痛患者、不稳定型心绞痛患者以及心肌梗死患者 EMP 水平呈递增性升高。Yuan 等^[19]发现,AMI 患者的 CD31⁺ EMP 水平高于非冠状动脉疾病患者,且与冠状动脉疾病的严重程度呈正相关;在心肌梗死的溶栓治疗风险评估中,高风险组的 EMP 水平高于中风险和低风险组。这些研究结果表明,EMP 可能作为 CVD 的诊断标志物,且有助于疾病的风险分层。然而,由于检测技术相对复杂、不同研究可能采用不同的技术和免疫表型来检测 EMP,以及目前尚缺乏标准值和参考范围,EMP 在临床应用上存在一定的局限性^[20]。为了提高 EMP 作为生物标志物的实用性,优化检测方法、制定检测标准、开展多中心研究和临床试验以确定 EMP 标准化阈值是必要的。

2.3 基质金属蛋白酶

MMP 是一类内肽酶,负责分解细胞外基质中的各种蛋白质。根据其所分解的特定底物,MMP 可分为胶原酶、明胶酶、基质溶解素、基质溶酶和膜型-MMP。在病理状态下,MMP 的水平和活性增加,导致细胞外基质过度降解,这种过度降解会破坏内皮细胞的完整性,并促进炎症反应,从而引起内皮损伤和功能障碍,这些变化间接反映了内皮损伤程度,在动脉粥样硬化、心肌梗死和主动脉瘤等疾病的形成过程中发挥重要作用^[21-22]。

临床上可通过 ELISA、蛋白质免疫印记或酶谱法检测患者 MMP 水平。Buckley 等^[23]研究表明,血液 MMP-2 水平升高与左心室舒张功能障碍、左心房功能障碍、心力衰竭及心房颤动的发生风险增加相关。Li 等^[24]研究发现,不稳定型冠心病患者血液 MMP-2 水平显著高于稳定型冠心病患者和健康人群,提示 MMP-2 在预测疾病严重程度方面具有重要价值。李莹等^[25]对 AMI 患者血液 MMP-2 水平进行检测,发现 AMI 患者血液 MMP-2 水平显著升高,且该水平与评估冠心病严重程度的 Gensini 评分呈正相关。ROC 分析表明,MMP-2 在诊断 AMI 方面具有较高的准确性、敏感性和特异性。在另一项研究中,Chen 等^[26]观察到相似现象,他们发现 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial in-

farction, STEMI)患者血液 MMP-9 水平显著高于对照组,ROC 曲线分析表明,MMP-9 对诊断 STEMI 同样具有较高的准确性、敏感性和特异性,且经多因素 Logistic 回归分析发现 MMP-9 是其独立预测因子。张雯艳等^[27]研究了 MMP-9 在心力衰竭中的影响,发现心力衰竭患者血液 MMP-9 水平显著升高,且该水平随心功能分级增加而升高,ROC 分析进一步表明,MMP-9 在心力衰竭的诊断中展现出较高的准确性、敏感性和特异性。以上研究结果表明,临床检测患者 MMP 水平在 CVD 的诊断、严重程度评估、进展预测及预后判断方面具有重要价值,值得广泛推广。鉴于 MMP 在 CVD 中的作用机制,MMP 抑制剂成为潜在治疗手段。选择性 MMP 抑制剂在改善心脏功能方面已显示出一定的潜力,然而,由于使用浓度不足或存在部分非特异性抑制作用,这些抑制剂在临床试验中的效果尚有限^[28]。由于 MMP 种类繁多且功能复杂,未来的研究需进一步深入探究 MMP 在不同 CVD 中的特定影响及作用机制,以便更有效地利用 MMP 作为生物标志物和治疗靶点。

2.4 循环 miRNA

循环 miRNA 是一种保守的短链非编码 RNA,对心血管系统具有重要的调控作用,例如新生血管形成、心肌细胞生长、心肌细胞收缩、脂质代谢调控以及斑块形成等^[29]。

在病理因素刺激下,内皮细胞受损会改变特定 miRNA 的表达,通过检测循环 miRNA 水平,可间接反映内皮损伤的程度^[30]。循环 miRNA 具有高稳定性、高敏感性和强特异性,因此具备成为理想生物标志物的潜力。大量研究表明,循环 miRNA 表达水平的变化在多种 CVD 中具有重要的应用价值^[31]。以 miR-122-5p 为例,Wang 等^[32]研究发现,AMI 患者血浆 miR-122-5p 水平显著升高,且与肌酸激酶水平呈正相关。ROC 分析表明 miR-122-5p 与 miR-22-5p 联合检测具有很高的 AMI 诊断价值,敏感性达到 98.6%。Ling 等^[33]研究发现,不稳定型心绞痛患者和 AMI 患者血液 miR-122-5p 水平显著高于对照组,且二者的 miR-122-5p 表达水平存在差异,经 ROC 分析表明,miR-122-5p 在诊断 AMI 方面具有较高的准确性。此外,miR-122-5p 水平与 Gensini 评分呈正相关,可用于预测冠状动脉病变的严重程度。Rincón 等^[34]开展了一项对连续住院的 AMI 患者进行长期随访的前瞻性研究,结果显示 miR-122-5p 能够预测因心力衰竭住院或因 CVD 而死亡的复合事件,从而评估 AMI 患者发生不良心血管事件的风险。这些研究通过定量聚合酶链反应或微阵列分

析检测患者 miR-122-5p 水平,揭示了 miR-122-5p 在 CVD 诊断和监测中的应用价值,并表明循环 miRNA 是一种有前景的新型生物标志物。未来研究应针对循环 miRNA 检测标准方案不完善、数据库建设不足以及研究样本量较少等问题,通过优化 miRNA 提取和检测技术、扩大样本量等措施,推动 miRNA 从研究向临床实践的转化。

2.5 内皮细胞特异性分子 1

ESM-1 是一种可溶性硫酸皮肤素蛋白多糖,主要由活化的血管内皮细胞表达和分泌,同时也存在于肺和肾内皮细胞中,能促进白细胞与血管内皮细胞的迁移和黏附、增加血管通透性并参与新生血管形成^[35]。ESM-1 水平的升高反映了血管内皮激活和功能障碍,且与经典内皮损伤标志物细胞间黏附分子的水平独立相关,这表明 ESM-1 水平能够有效反映内皮损伤的程度^[35-36]。

ESM-1 参与多种 CVD 的发生和发展过程,因此,临床使用 ELISA 检测患者 ESM-1 水平具有重要的应用价值。Nalbantoglu 等^[37]研究发现,肥胖儿童的 ESM-1 水平显著高于健康儿童,且与颈动脉内膜中层厚度的增加呈正相关,这提示,通过非侵入性检查检测肥胖儿童的颈动脉内膜中层厚度和 ESM-1 水平,并结合早期预防措施,有望降低其成年后 CVD 的发病率和死亡率。杨晓青等^[38]检测了冠心病患者的血液 ESM-1 水平和心功能指标,发现 ESM-1 水平升高,且与 N 末端脑利尿钠肽前体、左心室收缩末期冠状动脉内径及左心室舒张末期冠状动脉内径呈正相关,而与左心室射血分数呈负相关。同样,常蕊等^[39]研究发现,冠心病患者的血液 ESM-1 水平升高,与疾病的严重程度、冠状动脉病变支数及狭窄程度呈正相关,且经 ROC 分析发现 ESM-1 对诊断冠心病斑块形成显示出较高的敏感性和特异性。这两项研究共同揭示了 ESM-1 在冠心病诊断及病情严重程度评估中的应用价值。此外,周秀等^[40]研究发现,在不稳定型心绞痛患者中,行 PCI 术后发生支架内再狭窄的人群血液 ESM-1 水平显著高于未发生再狭窄的人群,经 ROC 分析表明,血液 ESM-1 在预测再狭窄方面具有较高的准确性、敏感性和特异性,且多因素 Logistic 回归分析进一步证实,血液 ESM-1 是发生再狭窄的独立危险因素。Dogdus 等^[41]通过检测接受冠状动脉造影和 PCI 术的 STEMI 患者血液 ESM-1 水平,评估了 ESM-1 与无复流现象之间的关系,发现发生无复流现象的患者血液 ESM-1 水平显著高于对照组,且经多因素 Logistic 回归分析表明,ESM-1 水平升高是接受 PCI 术的

STEMI 患者发生无复流现象的独立预测因子。王玉霞等^[42]在急性冠脉综合征患者中也观察到类似结果,患者 PCI 术前血液 ESM-1 水平显著升高,且与术后发生冠状动脉慢血流/无复流呈正相关,经多因素 Logistic 回归分析表明,术前 ESM-1 高水平是发生冠状动脉慢血流/无复流的危险因素,ROC 分析进一步证实了 ESM-1 的预测价值。赵慧等^[43]采用相同的研究方法评估了 ESM-1 对冠心病患者 PCI 术后发生冠状动脉微血管疾病的预测价值,发现 ESM-1 是独立影响因素,且具有较高的预测敏感性和特异性。这些研究结果表明,ESM-1 有助于临床医生评估 CVD 患者的病情和预后。目前,ESM-1 的应用价值仍需在更广泛人群和更大样本量的研究中进一步验证,以增强其作为生物标志物的效用性。

3 小结

血管内皮损伤标志物在 CVD 的早期诊断、严重程度评估和预后预测方面具有重要价值。然而,经典的血管内皮损伤标志物在 CVD 的诊断、评估和监测方面作用相对有限。随着新型检测技术的不断发展和应用,一系列新型血管内皮损伤标志物相继被发现。本文精选了 5 种新型血管内皮损伤标志物,详细探讨了其在风险评估、疾病诊断、病情监测和预后预测等方面的应用价值,并对其关键点进行了总结(表 1)。

目前,新型标志物的临床应用仍存在诸多限制,亟需进一步深入研究。一是部分标志物与 CVD 的作用机制尚未完全明确,需通过细胞实验和动物模型探究其分子机制,并通过临床试验观察标志物在 CVD 发生和发展中的变化。二是部分标志物的检测方法有待优化,需制定统一的检测标准和操作流程,明确标志物的标准值及医学参考范围,同时开发高灵敏度和高特异性的检测技术,以提高检测结果的准确性。三是部分标志物的研究人群或样本量不足,需开展多中心合作的大型研究,建立大规模数据库以进行深入的二次数据分析。

在本文探讨的 5 种标志物中,ESM-1 与 CVD 的发生和发展密切相关,可通过 ELISA 进行检测,具有易检测和高度可重复性的特点。ESM-1 在多种 CVD 中展现出显著的诊断价值和预测价值,其敏感性和特异性均较高,有助于临床评估血管内皮功能和 CVD 状态。因此,ESM-1 有望成为未来广泛应用于临床实践的新型标志物。此外,多种标志物联合检测在临床实践中通常更具实用价值,这也是未来

血管内皮损伤标志物研究的重要方向之一。MMP-9 可诱导多配体聚糖 1 脱落,导致 EG 组分丢失,进而引发 EG 降解,加剧血管内皮损伤^[44]。鉴于 MMP-9

与 EG 降解在血管内皮损伤中的协同作用,二者联合检测可能作为评估血管内皮状态及 CVD 发生发展的指标,具有更高的临床应用价值。

表 1. 新型血管内皮损伤标志物的关键点

Table 1. Key points of novel vascular endothelial injury markers

血管内皮损伤标志物	主要检测方法	在 CVD 的应用	未来研究重点
EG	ELISA、侧流暗场成像技术	疾病诊断、风险评估、预后预测、治疗靶点	优化可视化技术探索更精确的分子结构
EMP	流式细胞术	早期识别、疾病诊断、病情评估、风险分层	优化检测方法、制定标准值及参考范围
MMP	ELISA、酶谱法	疾病诊断、病情评估、预后预测、治疗靶点	研究 MMP 在特定疾病中的影响和作用机制
循环 miRNA	定量聚合酶链反应、微阵列分析	疾病诊断、病情评估、风险评估、预后预测、治疗靶点	优化检测方法、大样本量研究
ESM-1	ELISA	疾病诊断、风险评估、预后预测	广泛人群和大样本量研究

[参考文献]

- [1] BANECKI K M R M, DORA K A. Endothelin-1 in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11295.
- [2] MEDINA-LEYTE D J, ZEPEDA-GARCÍA O, DOMÍNGUEZ-PÉREZ M, et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3850.
- [3] ZHANG J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(2): 73.
- [4] LEITE A R, BORGES-CANHA M, CARDOSO R, et al. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction [J]. *Angiology*, 2020, 71(5): 397-410.
- [5] 史苏娜, 梁日晶, 贾相科, 等. 血清可溶性细胞间黏附分子 1、E-选择素、P-选择素预测急性心肌梗死介入术后患者主要不良心血管事件发生的应用价值[J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22(1): 43-46.
- [6] SHI S N, LIANG R J, JIA X K, et al. Predictive value of serum soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin and P-selectin levels for short-term major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *Cardio-Cerebrovasc Dis Prev Treat*, 2022, 22(1): 43-46.
- [7] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(3): 243-249.
- [8] FOOTE C A, SOARES R N, RAMIREZ-PEREZ F I, et al. Endothelial glycocalyx[J]. *Compr Physiol*, 2022, 12(4): 3781-3811.
- [9] PATTERSON E K, CEPINSKAS G, FRASER D D. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 898592.
- [10] BKAILY G, SIMON Y, JAZZAR A, et al. High Na⁺ salt diet and remodeling of vascular smooth muscle and endothelial cells[J]. *Bio-medicines*, 2021, 9(8): 883.
- [11] CERNY V, ASTAPENKO D, BURKOVSKIY I, et al. Glycocalyx *in vivo* measurement[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 67(3/4): 499-503.
- [12] NEMOTO T, MINAMI Y, YAMAOKA-TOJO M, et al. Endothelial glycocalyx and severity and vulnerability of coronary plaque in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 302: 1-7.
- [13] IKONOMIDIS I, THYMIS J, SIMITSIS P, et al. Impaired endothelial glycocalyx predicts adverse outcome in subjects without overt cardiovascular disease: a 6-year follow-up study[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(4): 890-902.
- [14] MILUSEV A, RIEBEN R, SORVILLO N. The endothelial glycocalyx: a possible therapeutic target in cardiovascular disorders[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 897087.
- [15] LUGO-GAVIDIA L M, BURGER D, MATTHEWS V B, et al. Role of microparticles in cardiovascular disease: implications for endothelial dysfunction, thrombosis, and inflammation[J]. *Hypertension*, 2021, 77(6): 1825-1844.
- [16] NIK IBRAHIM N N I, ABDUL RAHMAN R, AZLAN M, et al. Endothelial microparticles as potential biomarkers in the assessment of endothelial dysfunction in hypercholesterolemia [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(6): 824.
- [17] THOMAZINI F, DE SOUZA L V, PRADO M S, et al. High circulating levels of CD62E⁺ and CD31⁺/Annexin V⁺ endothelium-derived microparticles in children with overweight/obesity: evidence of early vascular damage[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2022, 16(2): 115-121.
- [18] ZHANG Y, CHENG J, CHEN F, et al. Circulating endothelial microparticles and miR-92a in acute myocardial infarction [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20170047.
- [19] WANG B, LI T, HAN X, et al. The level of circulating microparticles in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(5): 702-712.
- [20] YUAN Y, MAITUSONG M, MUYESAI N. Association of endothelial and red blood cell microparticles with acute myocardial infarction in Chinese: a retrospective study[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 1564-1570.
- [21] 于博文, 修成奎, 王雪, 等. 内皮微粒在临床中的研究进展及应用[J]. *心脑血管病学进展*, 2021, 42(1): 76-80.

- YU B W, XIU C K, WANG X, et al. Research progress and application of endothelial microparticles in clinic[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2021, 42(1): 76-80.
- [21] SIMÕES G, PEREIRA T, CASEIRO A. Matrix metalloproteinases in vascular pathology[J]. *Microvasc Res*, 2022, 143: 104398.
- [22] BASSIOUNI W, ALI M A M, SCHULZ R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease [J]. *FEBS J*, 2021, 288(24): 7162-7182.
- [23] BUCKLEY L F, AGHA A M, DORBALA P, et al. MMP-2 associates with incident heart failure and atrial fibrillation: the ARIC study[J]. *Circ Heart Fail*, 2023, 16(11): e010849.
- [24] LI Y, LI L, WANG K, et al. Investigation on risk stratification and the prognostic value of hs-TnT combined with MMP-2 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1040171.
- [25] 李莹, 蔡琴, 张卫卫, 等. 血清 MMP-2、ICTP 在急性心肌梗死中的临床价值[J]. *检验医学*, 2020, 35(12): 1272-1276.
- LI Y, CAI Q, ZHANG W W, et al. Clinical role of serum ICTP and MMP-2 in acute myocardial infarction[J]. *Lab Med*, 2020, 35(12): 1272-1276.
- [26] CHEN Z, YAN Y, WU J, et al. Expression level and diagnostic value of exosomal NEAT1/miR-204/MMP-9 in acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(11): 2499-2507.
- [27] 张雯艳, 华玮, 居培红, 等. 心力衰竭患者血清 MMP-9、LPO、cathepsin S 水平检测及其临床意义[J]. *海南医学*, 2023, 34(17): 2532-2535.
- ZHANG W Y, HUA W, JU P H, et al. Detection of serum matrix metalloproteinase-9, lipid peroxide, and cathepsin S levels in patients with heart failure and its clinical significance[J]. *Hainan Med J*, 2023, 34(17): 2532-2535.
- [28] BRÄUNINGER H, KRÜGER S, BACMEISTER L, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease and myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1): 18.
- [29] ÇAKMAK H A, DEMIR M. MicroRNA and cardiovascular diseases [J]. *Balkan Med J*, 2020, 37(2): 60-71.
- [30] FERNÁNDEZ-HERNANDO C, SUÁREZ Y. MicroRNAs in endothelial cell homeostasis and vascular disease[J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(3): 227-236.
- [31] POZNIAK T, SHCHARBIN D, BRYSEWSKA M. Circulating microRNAs in medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3996.
- [32] WANG Y, CHANG W, ZHANG Y, et al. Circulating miR-22-5p and miR-122-5p are promising novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4778-4786.
- [33] LING H, GUO Z, DU S, et al. Serum exosomal miR-122-5p is a new biomarker for both acute coronary syndrome and underlying coronary artery stenosis[J]. *Biomarkers*, 2020, 25(7): 539-547.
- [34] RINCÓN L M, RODRÍGUEZ-SERRANO M, CONDE E, et al. Serum microRNAs are key predictors of long-term heart failure and cardiovascular death after myocardial infarction [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5): 3367-3379.
- [35] CHEN J, JIANG L, YU X H, et al. Endocan: a key player of cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 798699.
- [36] HIROOKA Y. How can endocan be used as a specific biomarker of endothelial dysfunction in hypertension? [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(3): 794-795.
- [37] NALBANTOĞLU A, KIZILCA Ö, GÜZEL S, et al. Increased carotid intima-media thickness and endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) levels in obese children[J]. *Angiology*, 2021, 72(7): 633-639.
- [38] 杨晓青, 王立美, 王紫韞, 等. 血清 Periostin、ESM-1 水平与冠心病患者心功能相关性分析[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2023, 23(5): 5628-5634.
- YANG X Q, WANG L M, WANG Z Y, et al. Serum periostin and ESM-1 levels are correlated with cardiac function in patients with coronary heart disease [J]. *Mol Cardiol China*, 2023, 23(5): 5628-5634.
- [39] 常蕊, 孙凤荣, 常亮, 等. 血清 Endocan、ICAM-1、sdLDL-C 对冠心病斑块形成及病情程度的评估价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(9): 1502-1506.
- CHANG R, SUN F R, CHANG L, et al. Evaluation value of serum Endocan, ICAM-1, sdLDL-C on the formation of soft plaque and the severity of coronary heart disease[J]. *J Mol Diagn Ther*, 2022, 14(9): 1502-1506.
- [40] 周秀, 朱洪斌, 廖晓现. 血清内皮细胞特异性分子 1、低氧诱导因子 1 α 水平与不稳定型心绞痛 PCI 术后支架内再狭窄的相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 347-351.
- ZHOU X, ZHU H B, LIAO X X. Correlation analysis of serum endothelial cell specific molecule-1, hypoxia-inducible factor-1 α levels and in-stent restenosis after PCI in patients with unstable angina pectoris[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 347-351.
- [41] DOGDUS M, YENERCAG M, OZYASAR M, et al. Serum endocan levels predict angiographic no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention[J]. *Angiology*, 2021, 72(3): 221-227.
- [42] 王玉霞, 刘英华, 卢海英, 等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 术前血清 ICAM-1、ESM-1 水平与术后冠状动脉慢血流/无复流的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(2): 124-129.
- WANG Y X, LIU Y H, LU H Y, et al. Correlation between serum ICAM-1 and ESM-1 levels before PCI and postoperative coronary slow blood flow/no-reflow in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(2): 124-129.
- [43] 赵慧, 程功, 王依阳, 等. 血清肿瘤坏死因子配体超家族成员 18 及人内皮细胞特异性分子 1 对冠心病患者 PCI 后发生冠状动脉微血管疾病的预测价值[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(3): 12-16.
- ZHAO H, CHENG G, WANG Y Y, et al. Predictive value of serum tumor necrosis factor ligand superfamily member 18 and endothelial cell specific molecule 1 for coronary microvascular disease after PCI in patients with coronary heart disease[J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis*, 2024, 32(3): 12-16.
- [44] ALI M M, MAHMOUD A M, LE MASTER E, et al. Role of matrix metalloproteinases and histone deacetylase in oxidative stress-induced degradation of the endothelial glycocalyx [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H647-H663.