

## 内皮微粒在临床中的研究进展及应用

于博文<sup>1,2</sup> 修成全<sup>1</sup> 王雪<sup>1</sup> 杨静<sup>1</sup> 雷燕<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院医学实验中心 北京市中医药防治重大疾病基础研究重点实验室, 北京 100700; 2. 中国中医科学院博士后科研流动站, 北京 100700)

**【摘要】** 内皮微粒是从激活或损伤的内皮细胞上脱落的微小囊泡, 是一种新的细胞间通讯方式, 在炎症反应、凝血反应和血管生成等方面发挥重要作用, 可作为内皮功能障碍和血管健康的生物标志物, 并且与多种疾病密切相关。但目前对内皮微粒分子机制的理解还不够深入, 在其临床研究及检测方法上存在局限性, 无法人为调控内皮微粒的释放, 这给以内皮微粒为疾病靶标的转化医学研究带来了挑战。现主要从内皮微粒的概念、病理生理功能、临床应用、检测方法以及在临床研究中存在的问题等方面的研究进展进行综述。

**【关键词】** 内皮微粒; 内皮功能障碍; 生物标志物; 血管健康

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.019

## Research Progress and Application of Endothelial Microparticles in Clinic

YU Bowen<sup>1,2</sup>, XIU Chengkui<sup>1</sup>, WANG Xue<sup>1</sup>, YANG Jing<sup>1</sup>, LEI Yan<sup>1</sup>

(1. *Beijing Key Laboratory of Research of Chinese Medicine on Prevention and Treatment for Major Diseases, Medical Experiment Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *Center for Post-doctoral Studies, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

**【Abstract】** Endothelial microparticles (EMP) are small vesicles that released from activated or damaged endothelial cells. EMP are regarded as a new way of intercellular communication and play an important role in inflammatory response, coagulation response and angiogenesis. Besides, EMP are biomarkers of endothelial dysfunction and vascular health, and are closely related to a variety of diseases. However, our understanding of the molecular mechanism of EMP is not deep enough. There are limitations in clinical research, detection methods and the regulation of EMP release. These factors have brought challenges to the research of translational medicine which takes EMP as disease targets. This paper reviews the research progress in the field of EMP from the concept, pathophysiological function, clinical application, detection methods and existing problems in clinical research.

**【Key words】** Endothelial microparticles; Endothelial dysfunction; Biomarker; Vascular health

细胞间通讯包括细胞间直接接触和细胞外分泌, 近年来, 以内皮微粒 (endothelial microparticles, EMP) 为媒介的细胞间通讯日益受到关注。EMP 由内皮细胞产生, 能通过多种方式影响受体细胞的功能。鉴于这种调节细胞功能的潜力, 学者们认为 EMP 可作为内皮功能障碍和血管健康的生物标志物, 也可预测多种疾病并判断预后。但目前对 EMP 分子机制的理解还不够深入, 在其研究及检测方法上存在局限性。现就近年 EMP 的研究进展进行综述, 为临床诊疗提供一些

思考, 以期推进 EMP 作为疾病靶标的转化医学研究。

### 1 EMP 概述

#### 1.1 EMP 的概念和病理生理功能

细胞外囊泡是脂质双分子层包绕形成的球状膜性囊泡, 由细胞分泌产生并释放到细胞外环境中, 在血液、尿液、乳汁、唾液、精液、关节液或脑脊液中均可被检测到。根据其来源、大小和成分, 通常分为外泌体、微粒和凋亡小体。微粒是从激活或损伤的细胞上脱落的微小囊泡, 由细胞膜向外出芽形成, 直径 0.1 ~

1  $\mu\text{m}$ , 含胞浆、膜蛋白、RNA 和 microRNA 等。微粒表面具有母体细胞来源的膜磷脂结构和蛋白质成分, 并携带有母体细胞源的膜表面分子标志物<sup>[1]</sup>。1976 年, Wolf<sup>[2]</sup>首次证实来源于活化血小板的血小板微粒, 并将其命名为“血小板尘埃”。1999 年, Combes 等<sup>[3]</sup>首次发现用肿瘤坏死因子- $\alpha$  刺激脐静脉内皮细胞能促使其释放 EMP。迄今为止, 血小板、淋巴细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌、视网膜、祖细胞和癌细胞等各种类型细胞均被证明可释放微粒, 并根据其细胞来源命名为 EMP 和血小板微粒等<sup>[4]</sup>。

EMP 在生理情况下数量较少, 近几年研究发现, 这些经常被忽视的 EMP 正逐渐成为内皮功能失调的潜在指标, 是反映内皮损伤的新标志物。EMP 可参与细胞间信息传递, 具有促凝活性, 调节凝血与抗凝系统的平衡, 且能介导炎症反应, 在血管损伤及生成等过程中也发挥重要的作用<sup>[5]</sup>。在病理情况下, 血管内皮细胞受到外界刺激后产生的较高水平 EMP, 可参与各种病理过程, 如可通过一氧化氮生物利用度受损, 暴露促凝血剂[磷脂酰丝氨酸(PS)或组织因子(TF)], 或转移 p38 丝裂原活化蛋白激酶, 影响内皮的动脉粥样硬化保护功能<sup>[6-7]</sup>。

## 1.2 EMP 的形成和释放

EMP 的形成和释放机制尚不十分清楚, 主要依赖于体外培养内皮细胞的研究。除最早发现的肿瘤坏死因子- $\alpha$  外, 其他炎性细胞因子<sup>[8]</sup>、细菌脂多糖<sup>[9]</sup>、活性氧<sup>[10]</sup>、纤溶酶原激活物抑制剂<sup>[11]</sup>、凝血酶<sup>[12]</sup>以及肿瘤来源的微粒<sup>[13]</sup>都可导致 EMP 的产生。另外, 物理性刺激如低剪切应力和辐射等也可刺激 EMP 的释放<sup>[14-15]</sup>。

目前研究表明, EMP 释放到细胞外液的具体过程为: 细胞受到上述化学性或物理性刺激后, 膜钙通道开放引起钙内流, 从而激活钙蛋白酶, 触发细胞骨架蛋白(如收缩蛋白和纤维肌动蛋白)的局部降解; 同时, 膜不对称性丧失, 质膜磷脂的不对称分布被改变, 使 PS 被转移到外层而不能用于与收缩蛋白结合<sup>[16]</sup>; 最后, 激活的肌动球蛋白系统将囊泡的边缘聚集在一起, 以出芽的方式释放 EMP<sup>[17]</sup>。在该过程中, flipase、floppase 和 scramblase 这三种酶的抑制或激活对维持质膜不对称性至关重要<sup>[18]</sup>。此外, PS 的暴露是通过 Rho A 重组肌动蛋白细胞骨架来调节, Rho 的激活是炎症条件下微粒脱落或凋亡的关键因素<sup>[19]</sup>。

目前对刺激 EMP 释放的信号转导分子机制研究较少, 例如, 氯吡格雷可通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶途径抑制硫酸吲哚酚诱导的 EMP 生成<sup>[20]</sup>。凝血酶通过依赖于 RhoA/ROCK II 轴的信号通路诱导 EMP

释放<sup>[12]</sup>。在凝血酶激活的内皮细胞中也有 TRAIL/Apo2L 通路的激活, 最终白介素(IL)-1 和 TRAIL 以自分泌或旁分泌的方式, 刺激 EMP 的分泌<sup>[21]</sup>。

## 2 EMP 在临床中的研究进展及应用

### 2.1 EMP 信使作用表现为促炎、促凝及影响血管生成

EMP 信使作用的物质基础是其含有丰富的母体细胞来源的胞膜成分及胞质成分, 如表面受体、白细胞分化抗原分子(CD)、PS、TF、细胞因子、脂质及 mRNA 和 microRNA 等<sup>[5]</sup>。EMP 可作为“传送器”和“信号体”, 通过激活受体和/或直接将微粒内容转移到靶细胞, 传递参与细胞黏附、趋化和血管生成的生物活性分子, 同时将信息从微粒释放细胞传递给靶细胞, 补充了传统的细胞间通讯途径。因此, 虽然 EMP 只代表外周循环中的一小部分细胞微粒, 但仍被认为是向周围环境传递重要生物学信息的载体<sup>[1]</sup>。

然而, 目前尚不清楚 EMP 是否通过旁分泌途径或细胞与 EMP 的直接接触, 从而对其靶细胞产生影响。有研究表明, EMP 可通过将蛋白质转移到内皮细胞表面而起作用, EMP 还能通过暴露膜结合分子间接影响靶细胞, 并最终激活靶细胞受体从而诱导特异性反应<sup>[22]</sup>; 也有研究证实其作用机制类似于吞噬作用, 涉及清道夫受体或 PS 受体<sup>[23]</sup>。此外, EMP 和靶细胞之间的膜融合也可能触发细胞活化<sup>[24]</sup>。因此, 概括 EMP 靶向效应细胞的机制可能有两种: 第一种是通过微粒与膜受体或整合素的相互作用, 刺激细胞内信号传导; 第二种是通过膜融合或内吞作用, 将微粒中的成分“清空”到受体细胞的胞质中。

EMP 的信使作用主要表现在促炎、促凝反应以及影响血管生成等方面。研究证实, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  刺激产生的 EMP 可作为旁分泌介质, 通过上调细胞间黏附分子-1、microRNA 的表达和从靶细胞脱落的可溶性细胞间黏附分子-1, 诱导内皮细胞发生炎症反应, 而非刺激条件下产生的 EMP 无此作用<sup>[25-26]</sup>。因此, 这种旁分泌效应受 EMP 产生条件的影响, 提示 EMP 既是炎症反应的原因又是结果。此外, EMP 还可作为血管生成的信号, 通过激活参与细胞外基质降解和生长因子释放的基质金属蛋白酶, 在组织重塑和血管生成中起关键作用<sup>[27]</sup>。

EMP 还可介导促凝, 活化细胞产生的 EMP 在体外可诱导 TF 依赖性凝血酶形成, 在体内则诱导血栓形成, 这表现为正常血浆的凝固时间随 EMP 含量的增加而缩短。由于内皮黏附分子的表达, TF<sup>+</sup> EMP 可与单核细胞等其他细胞结合, 从而增强促炎和促凝反应<sup>[28]</sup>; 这种促凝血反应也可能与 TF 从 TF<sup>+</sup> EMP 上转

移到活化血小板上有关<sup>[29]</sup>。此外,EMP 富含 PS 的表面可催化凝血蛋白及其复合物的组装<sup>[6]</sup>。因此,通过暴露 PS 和 TF,EMP 可能作为生物载体在促凝潜能的传播中发挥作用。

## 2.2 EMP 是新的生物标志物及临床预测指标

EMP 是内皮功能障碍及血管健康的新的生物标志物。评估内皮功能障碍的传统方法有:多普勒血流检测内皮依赖性血管舒张、静脉闭塞造影、正电子发射断层显像冠状动脉灌注冷加压试验、激光多普勒血流测量和超声等<sup>[30]</sup>。这些评估方法的缺陷在于具有侵袭性,并且与实际内皮功能相关性差,因此需新的内皮功能替代指标。而揭示 EMP 在内皮功能障碍中的生物学意义可能预示着血管健康、风险分层和疾病进展的新型无创监测平台的出现。EMP 亚群的计数和表型分类与许多疾病中的内皮功能障碍有关。在出现内皮功能障碍的患者中,循环 EMP 水平与血流介导的扩张幅度呈负相关,与年龄和压力无关<sup>[31]</sup>。对年轻健康受试者,急性内皮损伤如二手烟会迅速损害内皮功能并增加循环 EMP 水平<sup>[32]</sup>。近年来,结合 EMP 和内皮祖细胞水平的多标志策略作为血管健康的综合标志物也引起了人们的关注。EMP 与内皮祖细胞比值的变化可能反映了内皮损伤和修复之间的不平衡,这可能有助于鉴别血管损伤<sup>[33]</sup>。

EMP 还可作为多种疾病的生物标志物及预测指标,在冠状动脉疾病、心肌梗死、血栓、慢性心力衰竭、肺动脉高压、卒中、高血压、糖尿病以及肾衰竭等多种疾病中,EMP 被视为各病理过程正在进展或过度激活的潜在生物标志物<sup>[34]</sup>。目前心血管危险分层使用的非特异性指标,如 Framingham 危险评分、脑钠肽和高敏 C 反应蛋白,在预测冠心病高危稳定患者心血管并发症的发生方面是不够的。Nozaki 等<sup>[35]</sup>报道血浆 EMP 水平可独立预测冠心病高危患者未来心血管事件,用 EMP 评估内皮功能障碍的多种生物标志物策略可识别易患心血管疾病的人群。此外,在无症状个体中,循环 EMP 与动脉粥样硬化血栓形成风险增加相关,因此可能提供潜在的预测价值<sup>[36]</sup>。

## 2.3 EMP 用于判断预后

部分研究也探讨了血浆 EMP 水平的预后判断潜力。在转移性乳腺癌患者中,化疗后循环 EMP 水平的降低与更好的总体生存率和无病生存率相关,并且可能作为血管生成相关的预后指标,效果优于血管内皮生长因子 A 水平<sup>[37]</sup>。在冠心病高风险受试者中,表达血管内皮钙黏蛋白的 EMP 基线水平可判断预后,并且与 Framingham 危险评分、C 反应蛋白和脑钠肽水平无关<sup>[38]</sup>。在慢性肾功能衰竭中也有类似的发现,其中高

水平 CD31<sup>+</sup>CD41<sup>-</sup> EMP 是心源性死亡的独立预测因子,而其他血浆微粒亚群则无预后判断价值<sup>[39]</sup>。综上,EMP 在内皮功能、多种疾病及预后中均可作为一种评价和预测指标。

## 2.4 EMP 在临床治疗中的价值

EMP 评价可为有症状和无症状患者的临床治疗提供一定的参考,监测导致 EMP 形成的过程可能与控制疾病进展有关,靶向 EMP 的治疗手段可能是一项新的挑战。研究表明,黄连素可通过减少循环 CD31<sup>+</sup>/CD42<sup>-</sup> EMP 介导的血管内皮氧化应激,改善内皮功能<sup>[40]</sup>。抗氧化剂(如维生素 C)可改善糖尿病患者和心肌梗死后血脂异常患者的循环 EMP 水平<sup>[41]</sup>。他汀类药物对 EMP 释放也有影响,但仍存在争议:一方面,临床相关浓度的他汀类药物可通过抑制异戊烯化作用,刺激内皮细胞分离和 EMP 释放;另一方面,他汀类药物可能对内皮细胞具有抗炎作用,抑制 Rho 激酶途径,导致 EMP 释放减少<sup>[42]</sup>。循环缺氧相关疾病(CHR),如急性冠脉综合征、卒中和器官移植,与 EMP 也密切相关。EMP 有助于 CHR 表型的识别和疾病严重程度的分层,改善 CHR 发生的危险分层及 CHR 患者的预后<sup>[21]</sup>。Francois 等<sup>[43]</sup>报道,限制碳水化合物可减少循环 EMP,有效缓解餐后高血糖,并改善 2 型糖尿病患者的内皮功能。此外,微粒作为治疗糖尿病相关心脏、肾脏、周围神经和视网膜损伤的靶点,也显示出巨大的前景。药物控制细胞膜磷脂部分及微粒脱落过程可能有助于控制糖尿病肾病和血管老化<sup>[44]</sup>。

## 3 EMP 的双面作用

目前研究主要集中在病理状态下的 EMP 上,因此 EMP 很容易被误认为是纯粹有害的。然而,健康个体中存在基本水平的 EMP,具有潜在的细胞保护蛋白和受体<sup>[45]</sup>。EMP 对内皮完整性也具有潜在有益作用,如刺激血管修复,控制细胞死亡机制或抗原呈递细胞支持的细胞保护活性以及诱导适应性免疫。在脓毒症中,EMP 最初被认为是传递对内皮功能有害的生物信息,进而引发凝血和死亡。事实上,EMP 通过携带功能性内皮蛋白 C 受体和抗原呈递细胞在脓毒症中具有有益的作用。此外抗原呈递细胞阳性的 EMP 能抑制促凝微粒的释放,并通过减少细胞凋亡对内皮细胞具有保护作用<sup>[46]</sup>。EMP 还可通过 Akt/eNOS 信号和减少氧化应激预防脂质诱导的内皮损伤<sup>[47]</sup>。还有研究表明,EMP 可利用血液代谢物合成还原型辅酶 II,为其抗氧化机制提供燃料。并且衰老 EMP 比年轻 EMP 具有更强的活性氧清除能力<sup>[48]</sup>。

EMP 在促进血管生成方面也可能有双面作用。

EMP 可能是缺血组织血管修复的内源性生存信号,但促进血管生成也可能对癌症扩散、增殖性糖尿病视网膜病变或动脉粥样硬化斑块失稳产生影响<sup>[49]</sup>。以上研究表明,EMP 在各种生理过程中具有复杂而矛盾的作用,可促进或抑制凝血、炎症或血管生成。EMP 具有有益作用的关键是其血浆水平保持适当平衡,过量或不足都会产生不利影响<sup>[45]</sup>。

#### 4 EMP 的检测方法及在临床研究中存在的问题

尽管显微镜、酶联免疫吸附试验及功能测定等方法均可用于微粒检测,但流式细胞术是目前微粒分析的金标准,能分析大量微粒和提供有关微粒特性的信息,并可进行多重标记<sup>[50]</sup>。其具体方法为:首先用已知直径的标准微球进行尺寸校准,圈定 0.1 ~ 1  $\mu\text{m}$  范围的门;其次对 EMP 进行标记,同时定量。标记 EMP 常用的方法有两种,一是当血管内皮细胞被不同病理因素刺激时,会产生不同表型的 EMP,常被作为检测 EMP 的标志物。用 EMP 自身带有的特异性抗原标记抗体、结合及测定。常用的标志物有 CD144<sup>+</sup>、CD106<sup>+</sup>、CD62E<sup>+</sup> 和 CD31<sup>+</sup>/CD42b<sup>-</sup>。二是用 Annexin-V 测定 PS<sup>+</sup>EMP,Annexin-V 是 Ca<sup>2+</sup> 依赖性的磷脂结合蛋白,与 PS 有超强的亲和力。定量 EMP 也有两种方法:一是在分析前的样品中加入已知浓度和体积的微球,间接计算样品微粒浓度;二是预先确定流式细胞仪的流速,则可计算每个分析体积的样品微粒数<sup>[51]</sup>。

然而,目前 EMP 在临床研究中存在一定的局限性。各种分析前变量,如样本采集、离心转速、缓冲液、试剂和冻融等因素均可能对分析结果产生影响<sup>[52]</sup>。此外,用 Annexin-V 分析 EMP 时只能检测到表面带有 PS 的 EMP 亚群,可能导致测量的不全面性。内皮细胞上 Annexin-V 结合位点的显著增加只发生在凋亡中,并且优先富集在由凋亡内皮细胞衍生的 EMP 上,这可能导致因内皮细胞活化而释放的 EMP 无法被检测到<sup>[51]</sup>。EMP 的异质性以及用单一标志物标记总 EMP 的效率低下,导致了当前临床研究中 EMP 水平差异较大。因此,检测方法的优化和标准化对于正确定量 EMP 具有重要意义。目前,对 EMP 体内释放时间窗的研究还不多见,对循环中微粒清除机制的研究也很有限。

#### 5 小结和展望

越来越多的证据表明,EMP 是新的生物信息传递者并且与多种疾病病理过程密切相关。进一步研究 EMP 释放和清除的具体触发因素,探索 EMP 在何时以及如何发挥不同的作用,有助于将其生物学意义延伸至疾病风险分层和预测分析,从而全面地监测血管健康,在临床症状明显之前即可预知疾病。总的来说,

目前对微粒的组成、产生和靶向性的理解非常有益。随着研究的深入,EMP 的作用将一步步被揭示,这可为日后评价疾病提供新的信息,为从新的角度看待疾病提供支点,也会为转化医学领域如诊断和治疗开创新的契机。EMP 成为药物靶点或药物载体的潜力令人期待,它开启了许多研究领域,最终将使患者受益。

#### 参考文献

- [1] Ramis JM. Extracellular vesicles in cell biology and medicine[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):8667.
- [2] Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma[J]. *Br J Haematol*,1967,13(3):269-288.
- [3] Combes V, Simon AC, Grau GE, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant[J]. *J Clin Invest*,1999,104(1):93-102.
- [4] Fernández M, Calligaris SD. Circulating microparticles in cardiovascular disease: going on stage! [J]. *Biomarkers*,2019,24(5):423-428.
- [5] Deng F, Wang S, Zhang L. Endothelial microparticles act as novel diagnostic and therapeutic biomarkers of diabetes and its complications; a literature review[J]. *Biomed Res Int*,2016,2016:9802026.
- [6] Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis[J]. *Circ Res*,2011,109(5):593-606.
- [7] Zhou H, Shi WX, Zhou BC, et al. Tissue factor-factor VIIa regulates interleukin-8, tissue factor and caspase-7 expression in SW620 cells through protease-activated receptor-2 activation[J]. *Mol Med Rep*,2010,3(2):269-274.
- [8] Yun JW, Barzegar M, Boyer CJ, et al. Brain endothelial cells release apical and basolateral microparticles in response to inflammatory cytokine stimulation: relevance to neuroinflammatory stress? [J]. *Front Immunol*,2019,10:1455.
- [9] Weisshaar S, Gouya G, Nguyen D, et al. The LPS-induced increase in circulating microparticles is not affected by vitamin C in humans[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013,43(7):708-715.
- [10] Safiedeen Z, Rodríguez-Gómez I, Vergori L, et al. Temporal cross talk between endoplasmic reticulum and mitochondria regulates oxidative stress and mediates microparticle-induced endothelial dysfunction[J]. *Antioxid Redox Signal*,2017, 26(1):15-27.
- [11] Yamaguchi R, Sakamoto A, Yamaguchi R, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate promotes release of tissue factor-bearing microparticles from macrophages via the TGF $\beta$ 1/Smad/PAI-1 signaling pathway[J]. *Am J Med Sci*,2019,357(6):492-506.
- [12] Sapet C, Simoncini S, Loriod B, et al. Thrombin-induced endothelial microparticle generation: identification of a novel pathway involving ROCK- II activation by caspase-2[J]. *Blood*,2006,108(6):1868-1876.
- [13] Faulkner LG, Alqarni S, Maraveyas A, et al. Isolated tumour microparticles induce endothelial microparticle release in vitro[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2020,31(1):35-42.
- [14] Neuber C, Pufe J, Pietzsch J. Influence of irradiation on release of endothelial microparticles(EMP) in vitro[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*,2015,61(2):291-299.
- [15] Kim JS, Kim B, Lee H, et al. Shear stress-induced mitochondrial biogenesis decreases the release of microparticles from endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2015,309(3):H425-H433.
- [16] Kobayashi T, Menon AK. Transbilayer lipid asymmetry[J]. *Curr Biol*,2018,28(8):R386-R391.
- [17] Nieri D, Neri T, Petrini S, et al. Cell-derived microparticles and the lung[J]. *Eur Respir Rev*,2016,25(141):266-277.
- [18] Montigny C, Lyons J, Champeil P, et al. On the molecular mechanism of flippase-

- and scramblase-mediated phospholipid transport [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(8 Pt B):767-783.
- [19] Yu XH, Xu JJ, Liu WW, et al. Bubbles induce endothelial microparticle formation via a calcium-dependent pathway involving flippase inactivation and Rho kinase activation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3):965-974.
- [20] Ryu JH, Kim SJ. Clopidogrel effectively suppresses endothelial microparticle generation induced by indoxyl sulfate via inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Blood Purif*, 2011, 32(3):186-194.
- [21] Deng F, Wang S, Zhang LQ. Endothelial microparticles act as novel diagnostic and therapeutic biomarkers of circulatory hypoxia-related diseases; a literature review[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9):1698-1710.
- [22] Majka M, Kijowski J, Lesko E, et al. Evidence that platelet-derived microvesicles may transfer platelet-specific immunoreactive antigens to the surface of endothelial cells and CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells—Implication for the pathogenesis of immune thrombocytopenias [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2007, 45(1):27-32.
- [23] Wang Y, Liu J, Chen X, et al. Dysfunctional endothelial-derived microparticles promote inflammatory macrophage formation via NF- $\kappa$ B and IL-1 $\beta$  signal pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1):476-486.
- [24] Barbati C, Vomero M, Colasanti T, et al. Microparticles and autophagy: a new frontier in the understanding of atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Res*, 2018, 66(6):655-662.
- [25] Jansen F, Yang X, Baumann K, et al. Endothelial microparticles reduce ICAM-1 expression in a microRNA-222-dependent mechanism [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(9):2202-2214.
- [26] Curti 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.
- [27] 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):2432-2439.
- [28] Sabatier F, Roux V, Anfoso F, et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity[J]. *Blood*, 2002, 99(11):3962-3970.
- [29] Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, et al. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation[J]. *Blood*, 2005, 106(5):1604-1611.
- [30] Todiras M, Alenina N, Bader M. Evaluation of endothelial dysfunction in vivo [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1527:355-367.
- [31] Werner N, Wassmann S, Ahlers P, et al. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(1):112-116.
- [32] 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(18):1760-1771.
- [33] Condorelli RA, Calogero AE, la Vignera S. The importance of the functional network between endothelial microparticles and late endothelial progenitor cells for understanding the physiological aspects of this new vascular repair system [J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2018, 222(1):e12931.
- [34] Vítková V, Zivny J, Janota J. Endothelial cell-derived microvesicles: potential mediators and biomarkers of pathologic processes [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(2):161-175.
- [35] 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):1223-1228.
- [36] Chiva-Blanch G, Crespo J, Suades R, et al. CD142<sup>+</sup>/CD61<sup>+</sup>, CD146<sup>+</sup> and CD45<sup>+</sup> microparticles predict cardiovascular events in high risk patients following a Mediterranean diet supplemented with nuts [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(1):103-114.
- [37] Garre EG, Gil GL, García SM, et al. Circulating small-sized endothelial microparticles as predictors of clinical outcome after chemotherapy for breast cancer: an exploratory analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(1):83-92.
- [38] Boulanger CM, Loyer X, Rautou PE, et al. Extracellular vesicles in coronary artery disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(5):259-272.
- [39] Amabile N, Guérin AP, Tedgui A, et al. Predictive value of circulating endothelial microparticles for cardiovascular mortality in end-stage renal failure: a pilot study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5):1873-1880.
- [40] 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.
- [41] Pernomian L, Moreira JD, Gomes MS. In the view of endothelial microparticles: novel perspectives for diagnostic and pharmacological management of cardiovascular risk during diabetes distress [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:9685205.
- [42] Yu Y, Jing LH, Zhang XY, et al. Simvastatin attenuates acute lung injury via regulating CDC42-PAK4 and endothelial microparticles [J]. *Shock*, 2017, 47(3):378-384.
- [43] Francois ME, Myette-Cote E, Bammert TD, et al. Carbohydrate restriction with postmeal walking effectively mitigates postprandial hyperglycemia and improves endothelial function in type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(1):H105-H113.
- [44] Stepień E, Kabiak-Ziembicka A, Czyż 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.
- [45] Berckmans RJ, Lacroix R, Hau CM, et al. Extracellular vesicles and coagulation in blood from healthy humans revisited [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1):1688936.
- [46] Burnouf T, Chou ML, Goubran H, et al. An overview of the role of microparticles/microvesicles in blood components: are they clinically beneficial or harmful? [J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 53(2):137-145.
- [47] Mahmoud AM, Wilkinson FL, McCarthy EM, et al. Endothelial microparticles prevent lipid-induced endothelial damage via Akt/eNOS signaling and reduced oxidative stress [J]. *FASEB J*, 2017, 31(10):4636-4648.
- [48] Bodega G, Alique M, Bohórquez L, et al. Young and especially senescent endothelial microvesicles produce NADPH: the fuel for their antioxidant machinery [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:3183794.
- [49] Todorova D, Simoncini S, Lacroix R, et al. Extracellular vesicles in angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2017, 120(10):1658-1673.
- [50] Mooberry MJ, Key NS. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis [J]. *Cytometry A*, 2016, 89(2):111-122.
- [51] Ayers L, Kohler M, Harrison P, et al. Measurement of circulating cell-derived microparticles by flow cytometry: sources of variability within the assay [J]. *Thromb Res*, 2011, 127(4):370-377.
- [52] Vila-Liante V, Sánchez-López V, Martínez-Sales V, et al. Impact of sample processing on the measurement of circulating microparticles: storage and centrifugation parameters [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(11):1759-1767.

收稿日期:2020-05-25