

## 内皮微颗粒与冠心病

夏金盈, 华奇峰 综述, 李莹 审校

(同济大学附属东方医院心内科, 上海市 200120)

**[关键词]** 内皮微颗粒; 内皮功能障碍; 冠心病; 动脉粥样硬化; 斑块不稳定

**[摘要]** 内皮微颗粒是内皮细胞激活或损伤时产生的膜性小囊泡, 具有促进黏附、扩大炎症反应和诱导新生血管增生等作用。近年来的许多研究表明, 内皮微颗粒与氧化应激、内皮功能紊乱、易损斑块破裂等密切相关, 与冠心病的发生和发展过程密切相关。内皮微颗粒的发现为研究冠心病的发病机制开辟了新的研究平台, 有望成为研究冠心病新的热点。

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Endothelial Microparticles and Coronary Heart Disease

XIA Jin-Ying, HUA Qi-Feng, and LI Ying

(Department of Cardiology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

**[KEY WORDS]** Endothelial Microparticles; Endothelial Dysfunction; Coronary Heart Disease; Atherosclerosis; Plaque Instability

**[ABSTRACT]** Endothelial microparticles are submicron membrane vesicles shed from plasma membranes in response to endothelial cell activation or injury and play a major biological role in adhesion, inflammation and angiogenesis. Recent studies indicate that endothelial microparticles are involved in the development of coronary heart disease for their close association with oxidative stress, endothelial dysfunction and vulnerable plaque rupture. Thus, elucidating their role and their mechanisms of formation will bring new insights into the understanding of coronary heart disease.

内皮细胞功能障碍是发生动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的始动因素, 是内皮细胞长期暴露于多种心血管危险因素后导致的结果。内皮细胞激活或损伤时会产生一系列的炎症反应, 释放各种炎症介质或细胞因子如白细胞介素6(interleukin, IL-6)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)等。最近的研究发现内皮细胞受损时还能释放一种亚细胞组分称作微颗粒。微颗粒是一种小囊泡, 它的直径小于1  $\mu\text{m}$ , 是细胞激活或损伤时, 由各种不同类型细胞的细胞膜脱落而成。这种细胞碎片是由Wolf首先对血小板的研究发现的, 当时被描述为“血小板粉尘”, 其后的体外研究发现

当激活的血小板黏附到血管壁上时, 能够释放这种微颗粒, 这个发现对于理解其他细胞来源的微颗粒打开了一条新的通路。根据微颗粒的细胞来源, 可以将微颗粒分为血小板来源的微颗粒、白细胞来源的微颗粒、红细胞来源的微颗粒、平滑肌细胞来源的微颗粒和内皮细胞来源的微颗粒。其中有关内皮微颗粒(endothelial microparticle, EMP)的研究显示其在高血压、糖尿病和急性冠状动脉综合征(acute coronary disease, ACS)等血管相关疾病中显著升高, 被认为是血管功能异常和心血管疾病的标志, 有望成为研究心血管疾病的新靶点。本文就EMP在冠心病中的研究进展做一综述。

**[收稿日期]** 2010-09-03

**[基金项目]** 上海市科委攻关项目(10411968000)

**[作者简介]** 夏金盈, 硕士研究生, 研究方向为糖代谢异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 xiajinying8901@126.com。华奇峰, 硕士研究生, 研究方向为心血管影像与动脉粥样硬化, E-mail 为 qfhua@163.com。通讯作者李莹, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为临床电生理、动脉粥样硬化, E-mail 为 yingnli@gmail.com。

### 1 内皮微颗粒的形成和释放

内皮微颗粒(EMP)实际上是内皮细胞膜的一部分, 在多种因素的刺激下, 细胞膜上钙依赖的 scramblase)、脂质翻转酶(floppase)和转位酶(translocase)的跨膜平衡(transmembrane balance)破坏, 造成细胞膜原有的不对称性消失, 细胞骨架纤维

丝断裂,EMP 形成并脱落进入循环中。到目前为止,对于 EMP 的释放机制了解甚少,体外研究显示肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、凝血酶、C 反应蛋白、细菌脂多糖、尿毒症毒素、氧化应激和低密度脂蛋白等均能诱导体外培养的内皮细胞释放 EMP<sup>[1,6]</sup>。少数研究也对 EMP 形成可能的诱导途径进行了探讨。Curtis 等<sup>[1]</sup>的研究显示,TNF- $\alpha$  可能通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径诱导 EMP 的生成。Simoncini 等<sup>[2]</sup>的研究提示凝血酶通过肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导的配体/受体 2 (tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand /receptor2, TRAIL/TRAIL-R2) 通路诱导 EMP 的产生 (TRAIL 是一种细胞因子,属于 TNF- $\alpha$  超家族,TRAIL-R2 是存在于内皮细胞上的 TRAIL 的受体)。这些结果提示,EMP 的水平在一定程度上反映了内皮功能的障碍,但具体机制有待进一步研究。

## 2 内皮微颗粒的检测方法

因为微颗粒颗粒微小,且来源不同,因此,EMP 的检测也成为研究的重要内容。通过微颗粒表面表达的细胞特异性黏附分子能够反映微颗粒的不同细胞来源。如 CD41 (血小板整合素糖蛋白 II b III a)、CD42a (血小板整合素糖蛋白 I b) 或 CD62P (P 选择素),能够识别血小板来源的微颗粒;CD4 (T 细胞表面 I 型跨膜糖蛋白)、CD8 (T 细胞表面 I 型跨膜糖蛋白) 或 CD45 (白细胞共同抗原) 能够识别淋巴细胞来源的微颗粒;CD31 (血小板内皮细胞黏附分子)、CD51 (玻连蛋白受体)、CD54 (细胞内黏附分子)、CD62E (E 选择素)、CD105 (内皮因子,一种增殖相关蛋白)、CD144 (血管内皮钙黏着蛋白) 或 CD146 (内皮连接蛋白) 能够识别内皮来源的微颗粒<sup>[7,8]</sup>。因此,流式细胞术可用来确认微颗粒是否来源于内皮细胞。

很多研究发现,EMP 表面的磷脂酰丝氨酸,具有磷脂结合蛋白 (annexin V) 的结合位点,提示 EMP 的形成与细胞凋亡有关<sup>[9,10]</sup>。此外,体外实验和离体实验研究发现 EMP 的表面抗原与刺激因素有关,凋亡诱导的 EMP 倾向于表达组成型的内皮来源的细胞标记 CD31,而激活诱导的 EMP 则倾向于表达诱导型的内皮来源的细胞标记 CD62E<sup>[7,11,12]</sup>。因此,这些 EMP 的特异性表面标记不仅提供了检测 EMP 的方法,而且为探讨疾病发生的病理生理机制提供了有效的信息。

近期的一项研究利用磁性纳米颗粒标记微颗粒,在磁场梯度内实现了对微颗粒的移动、分离和调控,即利用磁泳能够控制微颗粒的流动,通过磁场梯度促发并调节微颗粒与内皮细胞的反应,而且这种磁性纳米颗粒提供了检测微颗粒的不同方法,如利用电子显微镜观察亚细胞水平的微颗粒,利用组织学方法观察细胞水平的微颗粒以及利用磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术肉眼观察微颗粒。由此可见,这是一种全新的非侵入性的监测并调控微颗粒的方法,具有广泛的应用前景<sup>[13]</sup>。

## 3 内皮微颗粒与内皮功能障碍

目前,在临床研究中,对内皮功能的评价方法较为繁琐且重复性差。主要采用周围动脉超声即内皮依赖性动脉流量介导的舒张功能 (flow-mediated dilation, FMD) 进行评估,也可以通过在冠状动脉内给予乙酰胆碱来测定局部血管的内皮功能。

近年来,越来越多的研究证据显示 EMP 可能是评价患者内皮功能障碍的新指标。如在肾病终末期患者<sup>[14]</sup>和糖尿病患者<sup>[15]</sup>中,循环的 EMP 水平与周围动脉的 FMD 密切相关,而血小板来源的微颗粒与 FMD 不存在这种相关性。同样,在冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 中也发现了类似的结果,且通过多因素分析 (矫正年龄、血压、血脂、血糖、吸烟等因素) 后证实 EMP 数量是乙酰胆碱灌注后冠状动脉 FMD 的唯一独立预测因子<sup>[16,17]</sup>。

在一项对一级亲属中有 CAD 家属史的健康患者研究中<sup>[18]</sup>,发现 EMP 的水平在有 CAD 家族史的健康个体中显著高于无 CAD 家族史的健康个体,且其数量与 FMD 密切相关。值得关注的是,在两组患者的 FMD 并无差别时,EMP 水平在两组间已经有了显著的差别,并达到了统计学的意义。由此可见,EMP 作为反映内皮功能障碍的新指标较 FMD 具有更好的相关性,且能更早地预测可能发生的血管内皮细胞功能障碍。

## 4 内皮微颗粒与冠心病

### 4.1 内皮微颗粒与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (As) 是一种慢性的大血管炎症反应性疾病,是由早期持续的内皮功能障碍促发所致。从 EMP 的生物化学组成和生物学功能可以看出,EMP 广泛参与了 As 的形成。

首先,EMP 表面具有磷脂酰丝氨酸,能够结合

凝血因子,促进它们的活化;同时,EMP 表面还具有组织因子,能够启动外源性凝血途径,促使凝血酶原复合物的形成,并导致凝血酶的活化<sup>[19]</sup>。这种具有促凝活性的 EMP 也存在于动脉粥样硬化斑块中,可能与斑块破裂后血栓的形成密切相关<sup>[20]</sup>。此外,EMP 表面表达大量的黏附分子,使 EMP 能够与其他类型的细胞结合并传递生物活性物质,如 Sabatier 等<sup>[21]</sup> 研究显示 EMP 能与单核细胞结合,诱导单核细胞表达组织因子,激活其产生促凝活性。Angelot 等<sup>[22]</sup> 研究则发现 EMP 能够通过诱导浆细胞样树突状细胞的成熟而刺激细胞分泌炎症细胞因子如 IL-6 和 IL-8,并能诱导幼稚型 CD4 阳性的 T 细胞增殖,产生 1 型细胞因子如  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ ) 和 TNF- $\alpha$ 。由此可见,EMP 通过传递细胞信号将炎症反应和凝血反应激活并放大,加速了动脉粥样硬化的进程。

除上述促进炎症反应和血栓形成的作用外,EMP 还与新生血管的增生有关。研究发现 EMP 表面表达尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase-type plasminogen, uPA) 及其受体,能够活化纤溶酶 (plasmin),同时还表达基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 家族,这些蛋白水解酶能够介导炎症反应、促进细胞迁移、导致组织重构和影响新生血管的生成<sup>[23,24]</sup>。此外,最近的研究<sup>[25]</sup> 发现来自缺血组织的 EMP 能够比血小板来源的微颗粒更早启动修复机制,通过刺激内皮祖细胞的分化促进新生血管的生成,其机制可能与活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的大量生成和还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced, NADPH) 氧化酶表达增加有关,但这种促进新生血管生成的作用对斑块的稳定反而无益,可能参与了斑块内出血的形成<sup>[26]</sup>。然而,EMP 对新生血管增生究竟起促进作用还是抑制作用,目前仍然存在争议。Mezentsev 等<sup>[27]</sup> 证实 EMP 减少内皮细胞的增殖和新生血管的生成,而 Lacroix<sup>[23]</sup> 和 Tarabotti<sup>[24]</sup> 等证实低剂量的 EMP 促进内皮细胞毛细血管样结构的生成,而高剂量的 EMP 则抑制新生血管的生成。由此可见,EMP 对新生血管生成的作用和机制有待进一步证实。

此外,EMP 还在一定程度上导致了内皮功能的障碍,启动了动脉粥样硬化的发生。有研究显示,从心血管疾病如急性心肌梗死、肾病或代谢综合征患者中分离的 EMP 能够损伤离体动脉内皮依赖的血管舒张功能,而来自健康个体的 EMP 对内皮舒张功

能没有影响<sup>[14,28,29]</sup>。少数研究也对 EMP 导致内皮功能障碍的可能机制进行了探讨。Tual-Chalot 等<sup>[30]</sup> 研究证实缺氧状况下产生的微颗粒通过增强内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 活化的负性调节位点 (苏氨酸 495) 的磷酸化水平及降低其正性调节位点 (丝氨酸 1177) 的磷酸化水平,减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的合成,导致内皮功能障碍。此外,该研究发现缺氧状况下产生的微颗粒通过激活肺动脉内皮细胞黄嘌呤氧化酶和线粒体复合物 I,诱导氧化应激反应,而主动脉内皮细胞不存在这种氧化应激。由此可见,微颗粒导致内皮功能障碍的机制具有组织特异性。此外,程等<sup>[31]</sup> 研究则证实 EMP 通过激活人脐静脉内皮细胞 NADPH 氧化酶,诱导氧化应激反应,增加 ROS 的产生,降低 NO 的生成,从而导致内皮细胞功能障碍。同时,该研究还证实 NADPH 氧化酶抑制剂 Apocynin 并不能完全抑制 EMP 导致的内皮细胞损伤,表明可能还有其他机制参与了损伤的过程,具体机制有待进一步探讨。

由此可见,虽然我们对 EMP 的了解还不足,但 EMP 在 As 的形成中扮演着重要的角色。

#### 4.2 内皮微颗粒与斑块不稳定

内皮功能障碍也是血管事件的始动因素,对 EMP 的研究结果提示与斑块不稳定及临床预后密切相关。

实验数据显示,EMP 与疾病的严重程度密切相关。Mallat 等<sup>[32]</sup> 的研究发现 ACS 患者血浆 EMP 水平显著高于稳定型 CAD 组和健康对照组。随后, Bernal-Mizrachi 等<sup>[33]</sup> 进一步分析了 EMP 与 CAD 各个亚组之间的关系,结果显示首次心肌梗死患者 EMP 水平最高,其次是不稳定型心绞痛患者,再次是稳定型心绞痛患者,健康对照组最低。由此可知,EMP 的水平反映了测定时血管内皮细胞急性损伤和炎症反应的严重程度,对疾病所处的时相可能有一定的提示作用,与疾病的病情发展具有一定的相关性。

其他有关 ACS 的研究分析了 EMP 与冠状动脉形态学之间的关系。研究发现循环的 EMP 水平与血管造影显示的冠状动脉损害的严重性和狭窄程度密切相关,EMP 水平与不规则偏心性高危损害最相关,而且,轻至中度的冠状动脉狭窄患者 EMP 水平反而高于严重狭窄患者,这一点可能是因为轻、中度狭窄的斑块处于较积极的血管重构阶段,因此,斑块负荷大,发生不稳定型心绞痛的风险更高<sup>[34]</sup>。此

外, Bernard 等<sup>[35]</sup>的研究显示 EMP 水平与多排计算机断层扫描 (multidetector computed tomography, MDCT) 证实的冠状动脉非钙化斑块即易损斑块显著相关, 而与冠状动脉钙化斑块无关。由此可见, EMP 的水平可能提示了患者发生血栓栓塞性恶性事件的可能性大小, 这一推断在近期的一项前瞻性研究<sup>[36]</sup>中得到了进一步的证实。该研究发现循环的 EMP 水平是有冠心病高危因素的患者将来发生心血管事件的独立预测因子, 而且在 Framingham 危险评分基础上, 加入由 EMP 评估的内皮功能状况这一因素能够有效改善心血管事件的危险分层, 更好地识别易发生心血管事件的患者。

这些研究都充分说明了 EMP 的水平与疾病的危险程度具有很好的相关性, 能够较好地识别有冠心病高危因素的患者, 对可能发生的斑块不稳定事件具有一定的提示作用。但目前的研究样本量较小, 可能会对实验的结果产生一定程度的影响。因此, 需要我们进一步开展大样本多中心的前瞻性随访研究加以证实, 为临床应用提供充分的理论依据。

## 5 结语和展望

综上所述, EMP 的测定有可能成为临床又一个可靠的评价心血管疾病患者内皮功能的指标。其在提高亚临床冠心病患者的早期检出率、识别高危人群、评价冠心病的损伤程度、预测冠心病高危因素患者的预后等方面均体现出了明显的优势, 并且 EMP 具有可检测到的时间窗长、与事件相关性好、检测方法重复性强等特点, 将在临床上有广泛的应用前景。但就其机制而言, 因为内皮功能与氧化应激、炎症、凋亡错综复杂的关系, EMP 究竟是通过哪些信号通路介导产生, 尚需更多深入的研究。此外, 优化 EMP 的检测方法, 将有助于提高我们对 EMP 结构和功能的认识, 提高对心血管疾病发生机制的了解, 是我们目前需要迫切解决的问题。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] Simoncini S, Njock MS, Robert S, et al. TRAIL/Apo2L mediates the release of procoagulant endothelial microparticles induced by thrombin in vitro: a potential mechanism linking inflammation and coagulation [J]. *Circ Res*, 2009, 104(8): 943-951.
- [3] Faure V, Dou L, Sabatier F, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 566-573.
- [4] Wang JM, Wang Y, Huang JY, et al. Reactive protein-induced endothelial microparticle generation in HUVECs is related to BH4-dependent NO formation [J]. *J Vasc Res*, 2007, 44(3): 241-248.
- [5] Helal O, Defoort C, Robert S, et al. Increased levels of microparticles originating from endothelial cells, platelets and erythrocytes in subjects with metabolic syndrome: relationship with oxidative stress [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, [Epub ahead of print].
- [6] Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, et al. Endothelial microparticles in diseases [J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 335(1): 143-151.
- [7] Enjeti AK, Lincz LF, Seldon M. Detection and measurement of microparticles: an evolving research tool for vascular biology [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33(8): 771-779.
- [8] Van Ierssel SH, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM, et al. Flow cytometric detection of endothelial microparticles (EMP): effects of centrifugation and storage alter with the phenotype studied [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4): 332-339.
- [9] Pericleous C, Giles I, Rahman A. Are endothelial microparticles potential markers of vascular dysfunction in the antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2009, 18(8): 671-675.
- [10] Brumatti G, Sheridan C, Martin SJ. Expression and purification of recombinant annexin V for the detection of membrane alterations on apoptotic cells [J]. *Methods*, 2008, 44(3): 235-240.
- [11] 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.
- [12] Abid-Hussein MN, Meesters EW, Osmanovic N, et al. Antigenic characterization of endothelial cell-derived microparticles and their detection ex vivo [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(11): 2 434-443.
- [13] Vats N, Wilhelm C, Rautou PE, et al. Magnetic tagging of cell-derived microparticles: new prospects for imaging and manipulation of these mediators of biological information [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2010, 5(5): 727-738.
- [14] Amabile N, Guérin AP, Leroyer A, et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(11): 3 381-388.

- [15] Feng B, Chen YH, Luo Y, et al. Circulating level of microparticles and their correlation with arterial elasticity and endothelium-dependent dilation in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208 (1): 264-269.
- [16] Werner N, Wassmann S, Ahlers P, et al. Circulating CD31<sup>+</sup>/annexin V<sup>+</sup> apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11): 112-116.
- [17] Bulut D, Maier K, Bulut-Streich N, et al. Circulating endothelial microparticles correlate inversely with ischemic left ventricular dysfunction [J]. *J Card Fail*, 2008, 14 (4): 336-340.
- [18] Bulut D, Tuns H, Mugge A. CD31<sup>+</sup>/Annexin V<sup>+</sup> microparticles in healthy offsprings of patients with coronary artery disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39 (1): 17-22.
- [19] Abid-Hussein MN, Boing AN, Biro E, et al. Phospholipid composition of in vitro endothelial microparticles and their in vivo thrombogenic properties [J]. *Thromb Res*, 2008, 121 (6): 865-871.
- [20] Mallat Z, Hugel B, Ohan J, et al. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity [J]. *Circulation*, 1999, 99 (3): 348-353.
- [21] Sabatier F, Roux V, Anfosso F, et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity [J]. *Blood*, 2002, 99 (11): 3 962-970.
- [22] Angelot F, Seillès E, Büchlé 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Leroyer AS, Ebrahimian TG, Cochain C, et al. Microparticles from ischemic muscle promotes postnatal vasculogenesis [J]. *Circulation*, 2009, 119 (21): 2 808-817.
- [26] 刘莹, 宾建平. 新生滋养血管在动脉粥样硬化斑块进展中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (11): 954-957.
- [27] 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.
- [28] Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2001, 104 (22): 2 649-652.
- [29] Agouni A, Lagrue-Lak-Hal AH, Ducluzeau PH, et al. Endothelial dysfunction caused by circulating microparticles from patients with metabolic syndrome [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173 (4): 1 210-219.
- [30] Tual-Chalot S, Guibert C, Muller B, et al. Circulating microparticles from pulmonary hypertensive rats induce endothelial dysfunction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (2): 261-268.
- [31] 程飞, 陶军, 冯鉴强, 等. 内皮微颗粒通过 NADPH 氧化酶损伤内皮细胞功能 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30 (5): 1 103-106.
- [32] Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2000, 101 (8): 841-843.
- [33] Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ, et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 2003, 145 (6): 962-970.
- [34] Bernal-Mizrachi L, Jy W, Fierro C, et al. Endothelial microparticles correlate with high-risk angiographic lesions in acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 97 (3): 439-446.
- [35] Bernard S, Loffroy R, Serusclat A, et al. Increased levels of endothelial microparticles CD144 (VE-cadherin) positive in type 2 diabetic patients with coronary noncalcified plaque evaluated by multidetector computed tomography (MDCT) [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203 (2): 429-435.
- [36] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (7): 601-608.

(此文编辑 许雪梅)