

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2019.09.11

微颗粒研究进展*

陈玉莹, 吴俊(北京积水潭医院检验科, 北京 100044)

摘要:微颗粒是由多种细胞在活化、损伤或凋亡过程中产生的直径在 0.1~1 μm 的胞外囊泡, 主要形成机制是磷脂酰丝氨酸外翻及细胞骨架重构。微颗粒不仅含有脂质和膜蛋白, 还含有其来源细胞的胞浆成分(蛋白质和核酸), 具有来源细胞的功能。微颗粒存在于正常人体内, 但在冠状动脉病、抗磷脂综合征、肿瘤、血栓等多种疾病患者中均增多, 且不同疾病中增多的微颗粒种类不同。现已有多种方法检测微颗粒的大小、形态、来源及功能, 但每种方法都有优势和局限性, 可结合多种方法检测分析。微颗粒的检测有助于临床疾病的诊断和治疗。

关键词:微颗粒; 形成机制; 检测方法; 功能; 临床应用

中图分类号:R446

文献标志码:A

微颗粒(microparticle)是由多种细胞在活化、损伤或凋亡过程中, 以出芽的方式从细胞膜脱落下来的直径在 0.1~1 μm 的胞外囊泡^[1-2]。Wolf 于 1967 年最早发现微颗粒^[3]。根据细胞来源, 可将微颗粒分为血小板微颗粒(platelet microparticles, PMP)^[4]、红细胞微颗粒(red cell microparticle, RMP)^[5-6]、单核细胞微颗粒(monocyte microparticles, MMP)^[5,7]、内皮细胞微颗粒(endothelial microparticles, EMP)^[5]、粒细胞微颗粒(granulocyte microparticles, GMP)^[7]、肿瘤细胞微颗粒(tumor cell microparticles, TMP)^[8]等, 其中 PMP 占 70%~90%^[9]。微颗粒含有来源细胞的表面受体^[7,10]、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)^[7]、组织因子(tissue factor, TF)^[11]、蛋白质^[12]和 RNA^[13]等物质。健康人体内存在少量微颗粒, 但微颗粒广泛地参与病理生理过程, 在一些疾病中会增高^[1]。目前有多种技术检测微颗粒的大小、浓度及功能。但目前微颗粒的制备尚未标准化, 仍需更多的研究。

1 微颗粒的形成

微颗粒是细胞活化(如 ADP、凝血酶激活^[4])、损伤或凋亡过程中产生^[10]。目前主要有两种机制。(一)磷脂酰丝氨酸的暴露: 细胞膜磷脂的分布高度不对称, 卵磷脂、鞘磷脂主要分布在细胞膜外表面, 而脑磷脂、磷脂酰丝氨酸主要分布在细胞膜内表面。有 5 种酶在维持细胞膜磷脂的不对称中起重要作用。这 5 种酶分别是: 凝胶溶酶、氨磷脂转位酶、翻位酶、混杂酶和钙蛋白酶。凝胶溶酶仅存在于血小板中, 对于 PMP 的形成起重要作用^[14]。氨磷脂转位酶是一种 ATP 依赖的酶, 其作用是使脑磷脂和磷脂酰丝氨酸从细胞膜外表面转到内表面^[15]。翻位酶是一种 ATP 依赖的酶, 连接氨磷脂转位酶^[16]。混杂酶主要存在于血小板中, 混杂酶的主要功能是使磷脂穿过细胞膜。高浓度的细胞质钙, 抑制氨磷脂转位酶的活性, 激活混杂酶, 最终使得磷脂酰丝氨酸外翻到细胞膜外表面^[17]。钙蛋白酶被激活时, 细胞骨架发生改变, 可促进微颗粒的形成^[18-19]。当细胞活化、损伤或者凋亡时, 这些酶共同作用, 细胞膜重排、磷脂酰丝氨酸外翻至细胞钙

膜外表面, 导致细胞膜磷脂的不对称分布消失, 从而微颗粒从细胞膜上释放出来^[5,20]。(二)细胞骨架的重组: 细胞骨架对维持细胞膜的稳定有重要作用, 细胞骨架的重组可导致微颗粒的形成^[5]。细胞内钙浓度增加, 钙蛋白酶激活, 引起细胞骨架蛋白中部分蛋白溶解, 细胞膜骨架重组, 产生微颗粒^[21]。研究表明, 在静息血小板中, α II bβ3 介导的肌动蛋白骨架的不稳定化促进微颗粒的释放^[22]。在肿瘤细胞中, GTP 结合蛋白(如 Rab22A、ARF6)作用于细胞骨架, 使细胞骨架重组, 释放微颗粒^[23]。在中性粒细胞中, NADPH 氧化酶等酶的作用使细胞骨架不稳定化, 最终产生中性粒细胞微颗粒^[24]。

2 微颗粒的功能

微颗粒不仅含有脂质和膜蛋白, 还含有其来源细胞的胞浆成分(蛋白质和核酸), 具有来源细胞的功能。

微颗粒具有促凝作用, 依赖其表面的磷脂酰丝氨酸、组织因子, 通过内外源性凝血途径促进血栓的形成^[6,25]。此外, 不同细胞来源的微颗粒有着不同的功能。红细胞来源的微颗粒具有促进炎症的功能^[6]。肿瘤细胞来源的微颗粒可调节单核细胞的生物活化以及通过促进 T 调节细胞扩增和抗肿瘤 CD8⁺ 效应 T 细胞的消亡诱导免疫抑制, 促进肿瘤逃逸^[26]。血小板微颗粒可促进造血细胞的生物学功能^[27]。单核细胞微颗粒以白介素-1β 依赖的方式激活内皮细胞^[28]。

3 微颗粒的清除

关于微颗粒的清除机制尚存在争议。研究表明血循环中不同细胞来源的微颗粒主要通过肝和脾的巨噬细胞清除^[29]。磷脂酰丝氨酸的暴露会促进巨噬细胞对凋亡细胞和细胞碎片的吞噬^[20]。血循环中微颗粒主要来源于血小板, 乳凝集素存在于血小板来源微颗粒的表面, 乳凝集素以浓度依赖的方式促进巨噬细胞的吞噬作用^[5,29]。研究发现, 内皮细胞也可清除微颗粒。内皮发育调节基因-1(Developmental endothelial locus-1, Del-1)调节磷脂酰丝氨酸依赖的内皮细胞和整合素依赖的内皮细胞对微颗粒的吞噬作用, 同

* 基金项目:北京市卫生系统第五批 215 高层次人才培养计划(2015-3-034); 人社部留学人员科技活动项目([2015]192)。

作者简介:陈玉莹, 1993 年生, 女, 硕士研究生, 研究方向: 出血与血栓性疾病实验诊断学。

通信作者:吴俊, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 博士, E-mail: wujunpostbox@sina.com。

时,酪氨酸激酶 Tyro 3 受体、Axl、Mer 及他们的配体蛋白 S 和 Gas 6 也参与微颗粒的清除^[30-31]。

4 微颗粒的制备

微颗粒可通过离心法来制备。微颗粒制备的影响因素较多。主要的影响因素有抗凝剂、标本的运送方式及离心延迟时间。

临床常用的采血管有枸橼酸钠抗凝管、肝素抗凝管、EDTA 盐抗凝管及 CTAD(citrate theophylline adenosine dipyridimole)抗凝管,比较 4 种不同的抗凝剂对微颗粒检测的影响,发现肝素、EDTA 盐对微颗粒的数量及活性有影响,故不推荐使用肝素抗凝管和 EDTA 盐抗凝管。但由于枸橼酸钠抗凝管较 CTAD 抗凝管更常用,故推荐使用枸橼酸钠抗凝管。

不同的标本运送方式影响微颗粒数量的检测。在运送过程中,受到震荡的样本管中的微颗粒数量较未受到震荡的样本管中的微颗粒数量增多;水平放置运送的样本管中的微颗粒数量较垂直放置运送的样本管中的微颗粒数量增多。因此在运送过程中,推荐样本管垂直放置运送,且避免震荡。

血液采集到第一次离心的时间间隔(即离心延迟时间)对微颗粒的数量影响较大。随着时间的延长,微颗粒的数量不断增多。研究表明,血液采集后 1 h,微颗粒数量会显著增加;血液采集后 4 h,微颗粒数量可增加 80%。故离心延迟时间越短,检测的微颗粒的数量约接近体内真实水平。推

荐血液采集到第一次离心的时间间隔应小于 2 h^[2]。

5 微颗粒的检测方法

目前有多种方法检测微颗粒的大小、形态、含量及功能。电子显微镜可直观的观察微颗粒的大小和形态,透射电子显微镜可观察到微颗粒的内部结构^[32]。有研究发现,PMP 的结构主要有 3 种:被一个薄膜包围的 PMP、具有多泡结构的 PMP 和含有细胞器的 PMP,最常见的为具有单个膜并且是电子透明的^[4]。纳米粒子追踪分析(Nanoparticle tracking analysis,NTA)通过跟踪单个粒子的布朗运动,测量从 50~1 000 nm 的生物颗粒的绝对粒径分布。荧光纳米追踪技术可根据微颗粒标记的荧光抗体区分细胞来源^[32]。流式细胞术是目前最常用的方法,可结合微颗粒表面的特征抗体标记的荧光,追溯微颗粒细胞来源^[32],利用绝对技术管或者计数微球,可得到不同细胞来源的微颗粒的绝对含量。随着技术的发展,流式细胞仪可以检测最小直径为 100 nm。起初认为微颗粒表面均含有磷脂酰丝氨酸,为 Annexin V(一种膜联蛋白,可以与磷脂酰丝氨酸结合)阳性。但随着研究的不断发现,微颗粒分为 Annexin V 阳性和 Annexin V 阴性 2 类^[32]。由于微颗粒表面携带来源细胞的表面受体和蛋白,可以用 ELISA 法检测微颗粒的功能,例如,可以用 ELISA 法检测微颗粒组织因子含量及活性,从而检测微颗粒的促凝活性^[1,11]。每种方法都有优势和局限性,可结合多种方法检测分析(表 1)。

表 1 微颗粒检测方法

检测方法	用途	优点	缺点	参考文献
电子显微镜	检测微颗粒的大小和形态	直观	耗时长	[32]
纳米追踪分析技术	检测微颗粒的浓度及粒径分布	粒径测量范围广;灵敏度高	方法不常用	[32]
流式细胞术	检测微颗粒的绝对含量及来源	可同时得到微颗粒细胞来源及含量;最常用	常规流式仪可检测最小粒径为 300 nm	[32]
免疫法	检测微颗粒的功能	快速经济	灵敏度差	[1,11]

6 微颗粒与疾病

微颗粒可存在于健康人体内,在许多疾病患者体内数量增多,如镰刀形红细胞病、冠状动脉病、肿瘤、抗磷脂综合征及静脉血栓栓塞等。

6.1 镰刀形红细胞病 镰刀形红细胞病是一种常染色体隐性基因遗传病,其红细胞呈镰刀状,携氧能力差。镰刀形红细胞病患者主要含有 4 种微颗粒:PMP、RMP、EMP 和 MMP,其中部分 MMP 携带组织因子^[33]。Shet 等^[10]利用流式细胞术检测患者血中微颗粒的来源及含量,发现镰刀形红细胞病患者血液中微颗粒在不同病期含量均比健康人多。其中,血液中红细胞和单核细胞来源的微颗粒在健康人和镰刀形红细胞病患者血液中含量差异最大。与健康人相比,镰刀形红细胞病患者血液中含有携带组织因子的微颗粒,具有促凝活性,可显著缩短凝血酶原时间(prothrombin time,PT)。此外,病情越重,组织因子阳性微颗粒的含量越多^[10]。Camus 等^[34]将携带血红素的微颗粒与血管内皮细胞共同培养,发现携带血红素的微颗粒可作为内皮细胞氧化应激的来源,将溶血与血管损伤联系起来,这为治疗镰刀形红细胞病血管异常提供了新思路。

6.2 冠状动脉病 冠状动脉病,简称冠心病,是冠状动脉发生动脉粥样硬化引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。目前认为,冠心病患者血管内皮系统发生损伤。Werner 等^[35]发现,EMP 与内皮细胞的损伤有关,冠状动脉病患者体内 EMP 含量显著增多。EMP 表面标志性分子主要有 CD144、CD31 和 CD62e,可作为冠状动脉病患者内皮细胞损伤的评估指标之一。研究发现,冠状动脉病患者体内 EMP(CD31+/42-)增多程度与形态学和狭窄严重程度有关。与右冠状动脉狭窄的患者相比,左冠状动脉狭窄的患者含有更多的 EMP。不同病期的患者体内 EMP 的含量和种类不同,CD31⁺EMP 在急性冠脉综合征患者中比在稳定型心绞痛患者中含量高;CD31⁺EMP 在心肌梗死患者中比在不稳定性心绞痛患者中含量高。此外,研究发现,在糖尿病患者中,高水平的 CD144⁺EMP 可作为患者发生冠状动脉病的预测指标^[20]。

6.3 肿瘤 文献研究发现,与健康人相比,癌症患者体内微颗粒含量显著增多^[36]。不同种类的癌症患者,体内微颗粒的含量及种类不同。研究发现,肺癌患者体内 PMP 和 MMP 的浓度比健康人显著增高;非小细胞型肺癌患者体内 PMP 和 MMP 的浓度比小细胞型肺癌的患者显著增高。较高浓度

的 MMP 可能成为肺癌患者,尤其是非小细胞型肺癌患者患血管性并发症的指标之一^[37]。Dziechciowski 等^[36]发现,子宫内膜癌患者子宫血样中的 TF⁺MP、MMP(CD14⁺)和 EMP(CD144⁺)含量显著高于健康人,同时证明了微颗粒含量与组织学分级及临床分期相关。组织学分级及临床分期越高,微颗粒含量越高。癌症细胞产生的微颗粒还可导致癌症的高凝状态。体外实验发现,与衍生自 MCF7ai 癌细胞的微颗粒相比,癌细胞系 BXP3C 衍生的微颗粒有更强的促凝活性,表明不同种类的癌细胞产生的微颗粒,其表面携带的组织因为活性不同,造成体内高凝状态的强度不同^[38]。

6.4 抗磷脂综合征 抗磷脂综合征是自身免疫病,其特征为静脉、动脉和微血管血栓以及习惯性流产、持续性抗磷脂抗体阳性等。Breen 等^[39]研究表明,抗磷脂综合征患者体内 PMP 和 EMP 含量显著高于健康人,且 PMP 和 EMP 含量存在相关性。但对抗磷脂综合征患者分组发现,患有血栓的抗磷脂综合征患者 PMP 和 EMP 含量显著高于健康人,单独抗磷脂抗体阳性而无临床症状的患者 PMP 和 EMP 含量与健康人之间无统计学差异。其他研究发现,PMP 与反复流产有关。反复流产的抗磷脂综合征患者,其 PMP 异常激活,刺激表达更多的炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)。体外实验证明,反复流产的抗磷脂综合征患者体内分离出来的 PMP 可以引发炎症、减少内皮血管生成、损害滋养层细胞的功能,并增加内皮细胞和滋养层细胞的凋亡^[40]。

6.5 脓毒症 脓毒症是一种严重而复杂的综合症,影响微血管系统、内皮系统功能障碍,诱导微颗粒产生。微颗粒可以促进凝血,炎症和血管生成,并且它们可以参与细胞间通信,是败血症诱导的微血管功能障碍及免疫抑制的介质和标志物^[41]。当细菌的 LPS 作用于单核细胞时,单核细胞产生微颗粒,且微颗粒表面携带组织因子,促进血栓形成。文献表明,脓症患者体内微颗粒含量增高,主要来源于单核细胞、血小板和内皮细胞。体外试验发现,血小板微颗粒与内皮细胞和单核细胞共同培养时,血小板微颗粒可以促进内皮细胞和单核细胞分泌分子,如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等,进而促进单核细胞的趋化作用及单核细胞与内皮细胞之间的粘附,且粘附强度与血小板微颗粒的浓度和作用时间相关^[42]。

6.6 静脉血栓栓塞 静脉血栓栓塞是一种常见、严重的疾病。骨科手术、肿瘤是静脉血栓栓塞发病的高危因素。文献报道显示,膝、髋关节置换术后静脉血栓栓塞的发生率大约为 50%^[43]。静脉血栓栓塞患者血中微颗粒含量较高。与健康人相比,静脉血栓栓塞患者血中 EMP 含量显著增高;EMP-单核细胞复合物含量显著增多^[44]。肿瘤细胞来源的微颗粒表面含有组织因子,具有促凝活性,使患者患静脉血栓栓塞风险增大^[45]。在动物实验中发现,MP 可促进小鼠静脉血栓的形成,并且可在血管完整的情况下导致静脉血栓的形成^[1,25]。微颗粒表面携带不同的分子,可促进血栓形成。在离体实验中发现,从健康人体内分离获得的血小板和单核细胞,经脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激产生的微颗粒。单核细胞微颗粒携带组织因子,比对照组更快地促进凝血酶和纤维蛋白的生成,促进血栓形成;但血小板微颗粒不具有组织因子活性,不能单独地增加纤维蛋白网的密度的稳定性,主要依靠表面接触促进凝血酶生成^[46]。

7 总结

微颗粒从细胞膜表面脱落至血液中,含有磷脂酰丝氨酸、组织因子及核酸等物质。微颗粒在多种疾病中发现,含量比健康人增多,且在不同疾病中微颗粒的种类和功能不同。随着对微颗粒的不断研究,微颗粒有望成为疾病的标志物。目前,微颗粒的研究仍有较多待解决的问题,如微颗粒的制备尚无标准化流程、微颗粒不稳定,离体后受外界影响较大等。因此,我们需要更多的研究,以优化微颗粒的检测、发现微颗粒与疾病的关系,辅助临床的诊断、预防及治疗。

8 参考文献

- [1] Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis[J]. *Circ Res*, 2011, 108(10): 1284-1297.
- [2] Lacroix R, Judicone C, Poncelet P, et al. Impact of pre-analytical parameters on the measurement of circulating microparticles: towards standardization of protocol[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(3): 437-446.
- [3] Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma[J]. *Br J Haematol*, 1967, 13(3): 269-288.
- [4] Ponomareva AA, Nevzorova TA, Mordakhanova ER, et al. Intracellular origin and ultrastructure of platelet-derived microparticles[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(8): 1655-1667.
- [5] Ridger VC, Boulanger CM, 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.
- [6] Fischer D, Büssov J, Meybohm P, et al. Microparticles from stored red blood cells enhance procoagulant and proinflammatory activity[J]. *Transfusion*, 2017, 57(11): 2701-2711.
- [7] Leroyer AS, Isobe H, Lesèche G, et al. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 772-777.
- [8] Guo M, Wu F, Hu G, et al. Autologous tumor cell-derived microparticle-based targeted chemotherapy in lung cancer patients with malignant pleural effusion[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(474): eaat5690.
- [9] Flaumenhaft R. Formation and fate of platelet microparticles[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2006, 36(2): 182-187.
- [10] Shet AS, Aras O, Gupta K, et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes[J]. *Blood*, 2003, 102(7): 2678-2683.
- [11] Wang GH, Lu J, Ma KL, et al. The release of monocyte-derived tissue factor-positive microparticles contributes to a hypercoagulable state in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(6): 538-546.
- [12] Ramacciotti E, Hawley AE, Wroblewski SK, et al. Proteomics of microparticles after deep venous thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(6): e269-274.
- [13] Provost P. The clinical significance of platelet microparticle-associated microRNAs[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(5): 657-666.
- [14] McLaughlin PJ, Gooch JT, Mannherz HG, et al. Structure of gelsolin segment I-actin complex and the mechanism of filament severing[J]. *Nature*, 1993, 364(6439): 685-692.
- [15] Belezny Z, Zachowski A, Devaux PF, et al. ATP-dependent aminophospholipid translocation in erythrocyte vesicles: stoichiometry of transport[J]. *Biochem*, 1993, 32(12): 3146-3152.

- [16] Connor J, Pak CH, Zwaal RF, *et al.* Bidirectional transbilayer movement of phospholipid analogs in human red blood cells. Evidence for an ATP-dependent and protein-mediated process[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(27): 19412-19417.
- [17] Zwaal RF, Comfurius P, Bevers EM. Mechanism and function of changes in membrane-phospholipid asymmetry in platelets and erythrocytes[J]. *Biochem Soc Trans*, 1993, 21(2): 248-253.
- [18] Murphy WG, Moore JC, Kelton JG. Calcium-dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 1987, 70(5): 1683-1687.
- [19] Kelton JG, Warkentin TE, Hayward CP, *et al.* Calpain activity in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with platelet microparticles[J]. *Blood*, 1992, 80(9): 2246-2251.
- [20] Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications[J]. *Blood Rev*, 2007, 21(3): 157-171.
- [21] Miyoshi H, Umeshita K, Sakon M, *et al.* Calpain activation in plasma membrane bleb formation during tert-butyl hydroperoxide-induced rat hepatocyte injury[J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(6): 1897-1904.
- [22] Cauwenberghs S, Feijge MA, Harper AG, *et al.* Shedding of procoagulant microparticles from unstimulated platelets by integrin-mediated destabilization of actin cytoskeleton[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(22): 5313-5320.
- [23] Muralidharan-Chari V, Clancy J, Plou C, *et al.* ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(22): 1875-1885.
- [24] Thom SR, Bhopale VM, Yu K, *et al.* Neutrophil microparticle production and inflammasome activation by hyperglycemia due to cytoskeletal instability [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(44): 18312-18324.
- [25] Hisada Y, Ay C, Auriemma AC, *et al.* Human pancreatic tumors grown in mice release tissue factor-positive microvesicles that increase venous clot size[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(11): 2208-2217.
- [26] Wieckowski EU, Visus C, Szajnik M, *et al.* Tumor-derived microvesicles promote regulatory T cell expansion and induce apoptosis in tumor-reactive activated CD8⁺ T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2009, 183(6): 3720-3730.
- [27] Baj-Krzyworzeka M, Majka M, Pratico D, *et al.* Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(5): 450-459.
- [28] Wang JG, Williams JC, Davis BK, *et al.* Monocytic microparticles activate endothelial cells in an IL-1 β -dependent manner [J]. *Blood*, 2011, 118(8): 2366-2374.
- [29] Dasgupta SK, Abdel-Monem H, Niravath P, *et al.* Lactadherin and clearance of platelet-derived microvesicles[J]. *Blood*, 2009, 113(6): 1332-1339.
- [30] Happonen KE, Tran S, Mörgelein M, *et al.* The Gas6-Axl protein interaction mediates endothelial uptake of platelet microparticles [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(20): 10586-10601.
- [31] Dasgupta SK, Le A, Chavakis T, *et al.* Developmental endothelial locus-1 (Del-1) mediates clearance of platelet microparticles by the endothelium[J]. *Circulation*, 2012, 125(13): 1664-1672.
- [32] van der Pol E, Coumans FA, Grootemaat AE, *et al.* Particle size distribution of exosomes and microvesicles determined by transmission electron microscopy, flow cytometry, nanoparticle tracking analysis, and resistive pulse sensing[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(7): 1182-1192.
- [33] Heibel RP, Key NS. Microparticles in sickle cell anaemia: promise and pitfalls[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(1): 16-29.
- [34] Camus SM, De Moraes JA, Bonnin P, *et al.* Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease[J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3805-3814.
- [35] 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.
- [36] Dziechciowski M, Zapala B, Skotniczny K, *et al.* Diagnostic and prognostic relevance of microparticles in peripheral and uterine blood of patients with endometrial cancer[J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89(12): 682-687.
- [37] Kanazawa S, Nomura S, Kuwana M, *et al.* Monocyte-derived microparticles may be a sign of vascular complication in patients with lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2003, 39(2): 145-149.
- [38] Rousseau A, Van Dreden P, Khaterchi A, *et al.* Procoagulant microparticles derived from cancer cells have determinant role in the hypercoagulable state associated with cancer [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(6): 1793-1800.
- [39] Breen KA, Sanchez K, Kirkman N, *et al.* Endothelial and platelet microparticles in patients with antiphospholipid antibodies [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(2): 368-374.
- [40] Zhou Q, Lian Y, Zhang Y, *et al.* Platelet-derived microparticles from recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibody syndrome influence behaviours of trophoblast and endothelial cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(4): gaz019.
- [41] Souza AC, Yuen PS, Star RA. Microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(6): 1100-1108.
- [42] Barry OP, Praticò D, Savani RC, *et al.* Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(1): 136-144.
- [43] Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, *et al.* Association between venous thromboembolism and plasma levels of both soluble fibrin and plasminogen-activator inhibitor 1 in 170 patients undergoing total hip arthroplasty[J]. *Acta Orthop*, 2012, 83(1): 14-21.
- [44] Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, *et al.* Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9): 1467-1471.
- [45] Zwicker JI, Liebman HA, Neuberg D, *et al.* Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6830-6840.
- [46] Aleman MM, Gardiner C, Harrison P, *et al.* Differential contributions of monocyte- and platelet-derived microparticles towards thrombin generation and fibrin formation and stability[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(11): 2251-2261.

(收稿日期:2019-07-02)

(本文编辑:王海燕)