

- [11] Roussos ET, Keckesova Z, haley JD, et al. AACR special conference on epithelial-mesenchymal transition and cancer progression and treatment [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (19):7360-7364.
- [12] Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(2):293-299.
- [13] Weng DS, Penzner JH, Song BZ, et al. Metastasis is an early event in mouse mammary carcinomas and is associated with cells bearing stem cell markers [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1):R18.
- [14] Taylor MD, Liu Y, Nagji AS, et al. Combined proteasome and histone deacetylase inhibition attenuates epithelial-mesenchymal transition through E-cadherin in esophageal cancer cells [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(5):1224-1232.
- [15] Cardiff RD. The pathology of EMT in mouse mammary tumorigenesis [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2):225-233.
- [16] Tomaskovic-Crook E, Thompson EW, Thiery JP. Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(6):213.
- [17] Wright JA, Richer JK, Gj G. MicroRNAs and EMT in mammary cells and breast cancer [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2):213-223.
- [18] Brabletz S, Bajdak K, Meidhof S, et al. The ZEB1/miR-200 feedback loop controls Notch signalling in cancer cells [J]. *EMBO J*, 2011, 30(4):770-782.
- [19] Xu X, Chen Z, Zhao X, et al. MicroRNA-25 promotes cell migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(4):640-645.
- [20] Tong ZT, Cai MY, Wang XG, et al. EZH2 supports nasopharyngeal carcinoma cell aggressiveness by forming a co-repressor complex with HDAC1/HDAC2 and Snail to inhibit E-cadherin [J]. *Oncogene*, 2012, 31(5):583-594.
- [21] Cong NN, Du P, Zhang AL, et al. Downregulated microRNA-200a promotes EMT and tumor growth through the Wnt/beta-catenin pathway by targeting the E-cadherin repressors ZEB1/ZEB2 in gastric adenocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(4):1579-1587.
- [22] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer [J]. *Nature*, 2007, 449(7163):682-688.
- [23] Hui AB, Shi W, Boutros PC, et al. Robust global microRNA profiling with formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer tissues [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(5):597-606.
- [24] Haller F, Von Heydebreck A, Zhang JD, et al. Localization and mutation-dependent microRNA (miRNA) expression signatures in gastrointestinal stromal tumours (GISTs), with a cluster of co-expressed miRNAs located at 14q32.31 [J]. *J Pathol*, 2010, 220(1):71-86.
- [25] Martello G, Rosato A, Ferrari F, et al. A MicroRNA targeting dicer for metastasis control [J]. *Cell*, 2010, 141(7):1195-1207.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-08-07)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.048

微泡及其与动脉粥样硬化发生的关系研究进展*

陈 乔, 杨小利, 张 骏, 王红勇[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心内科 400042)

[关键词] 微泡; 动脉粥样硬化; 载体

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3441-04

微泡(microvesicle, MV)是近些年来发现的一类机体体内由正常或异常细胞分泌至周围组织液或释放到外周血循环中的微小囊泡状结构的统称。目前的研究认为 MV 的直径通常为 30~1 000 nm, 根据其直径大小可以分为外泌小体(exosome, 直径 30~100 nm)和微粒(microparticle, 直径 100~1 000 nm)等^[1]。MV 是细胞在生理(如凋亡信号)或病理(如炎症因子)刺激后形成的一种亚细胞结构^[2]。大量研究都聚焦于囊泡的特点和生物学功能研究, 并已证明内皮细胞、造血细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、上皮细胞、成纤维细胞、肥大细胞、基质细胞、胎盘滋养细胞和多种肿瘤细胞均可以分泌 MV, 但不同种类的细胞所形成的 MV 在生成方式、直径大小和内容物方面均存在着差异^[3]。MV 表面有脂质磷脂双分子层结

构, 其中镶嵌有多种表面蛋白(如受体、抗原等), 其内则包裹着众多蛋白质、mRNA、DNA 和 microRNA^[4]。MV 可以利用其表面的分子与目的细胞识别, 并与细胞黏附、融合, 故可以在细胞之间发挥交换微量物质和传递生物学信号的作用, 从而对目的细胞的活性和功能进行调节^[5]。MV 参与细胞的癌变并与癌细胞的转移密切相关, 已成为近年来肿瘤学研究的一个热点。另外, 在心血管疾病的发生和病理生理学进程方面的研究也发现, MV 与高血压、动脉粥样硬化等疾病的发病过程也存在密切联系^[6]。本文着重对细胞分泌的 MV 的形成特点、内容物成分、生物学功能及其在动脉粥样硬化中的作用进行综述。

1 MV 的形成和分泌机制

细胞既可以在自发状态下, 也可以在受到刺激因子激活后

* 基金项目:重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2011jjB10020)。

作者简介:陈乔(1971—), 主治医师, 本科, 主要从事冠心病研究。

[△] 通讯作者, E-mail: whysir@aliyun.com。

形成 MV,这是一个细胞的主动性的生物学过程,细胞骨架和膜结构的断裂、重组是这一过程的结构和物质基础。目前认为外泌小体是以“逆出芽”的方式形成:细胞的内涵体可形成微小的囊泡,并逐渐融合,形成多泡体(multivesicular body);细胞内的多泡体可以与细胞膜相黏附和融合,囊腔中的微小囊泡先朝着细胞的内部隆起,形成较大的芽胞,再通过“胞吐”方式释放出细胞,这一过程的具体机制尚未阐明,但研究已发现在少突神经胶质细胞的外泌小体形成中需要 Ca^{2+} 和神经酰胺的参与。微粒是细胞骨架发生重构后以“出芽”的方式所形成的微小囊泡结构,也是通过“胞吐”的方式释放,并受到胞内的 Ca^{2+} 和细胞骨架相关蛋白的调控^[7]。

细胞膜的磷脂双分子层上的磷脂酰丝氨酸和磷脂分子均处于不断运动的动态平衡中,以此来维持细胞的正常结构。近年研究认为细胞在受到相应的始动因素刺激后,胞内的 Ca^{2+} 量增多,激活维持细胞膜分子对称性的蛋白酶,包括翻转酶和磷脂拼接酶,同时抑制转位酶,使细胞膜上的分子发生分布上的改变,磷脂分子在局部不对称地聚集,原来处于细胞膜内侧的磷脂酰丝氨酸不再转回而暴露于细胞膜的外表面,并聚集形成局部的微区。这些微区与周围的细胞膜逐渐凸起,形成小的芽胞,最终细胞骨架发生断裂,芽胞从胞膜的表面脱落,形成了 MV。有研究表明细胞内经典的 PAK 途径可以通过调节上述过程中的 Ca^{2+} 浓度而干扰 MV 形成。在细胞凋亡信号激活的 MV 形成过程中,则主要是 Rho 家族蛋白与三磷酸鸟苷(GTP)相结合,激活其下游靶分子 ROCK1,ROCK1 可以使肌球蛋白的轻链发生磷酸化,导致细胞骨架的收缩,细胞膜局部发生凸起,最终分泌出 MV^[8]。

2 MV 的分离、检测和含量分析方法

根据 MV 特有的物理和化学性质,可以将其分离出来进行针对性的研究。对于血浆或细胞外液中的 MV,多采用差速离心法将其分离出来,需使用超高速离心机,最高离心速度可达 100 000 r/min 以上;而提取在体外培养的细胞所分泌的 MV 则通常是先用高速离心(约 10 000 r/min)细胞培养液,除去其中的死细胞和较大的细胞碎片,或使用滤器(孔径约为 1 μm)过滤,然后再通过超高速离心机将 MV 分选出来^[9]。利用免疫磁珠法分选是新近产生的一种微泡的提取方法,主要是运用带有特异性抗体分子的磁珠从血浆或细胞外液中捕获特定的 MV,该方法在肿瘤细胞 MV 的提取中已成功应用。

分离出的 MV 应进行全面的检测和鉴定。在形态学方面,通常采用常规透射电镜(胶体金法)检测、组织来源特异性抗体标记的免疫电镜检测或负染透射电镜检测,对 MV 的体视学特征进行分析和对比;在理化性质方面,可以将 MV 溶解于不同浓度的蔗糖溶液中,利用溶液密度梯度离心的方法间接检测 MV 的密度,细胞分泌的 MV 密度通常在 1.13~1.19 g/mL;在分子表达方面,可经蛋白免疫印迹法(Western blot)或酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 MV 表面的分子表达,流式细胞技术则可以通过特异性的荧光标记分析 MV 膜表面分布的特异性分子,同时可以分析 MV 的直径大小、物理形态及数量,因此可以用于 MV 的鉴定。

以往认为,MV 主要是依靠其膜表面的蛋白和脂质发挥生物学作用,近年研究发现,MV 内还包含大量的蛋白和核酸等大分子,它们是 MV 发挥生物学效应的物质基础^[10]。随着蛋白质组学的日益兴起,质谱技术、双向电泳检测、蛋白芯片技术等研究方法为分析 MV 中包含的未知蛋白及其潜在的功能提供了高通量、高精度、高效率的分析方法。基于优化的大规

模核酸片段深度测序技术,可以快速、准确地获取 MV 中包含的核酸(mRNA、microRNA 和 DNA)序列,再利用多种生物信息学手段进行比对和分析,可以实现 MV 核酸的高通量、低成本有效解析^[11]。

3 MV 的组成和功能

MV 的膜上有多种来源细胞特异性的蛋白和脂质分子,负责 MV 与受体细胞的识别、融合和细胞间通讯。其表面的运载蛋白和通道蛋白是 MV 与周围环境中蛋白、核酸维持动态平衡和发生物质交换的基础^[12]。MV 的囊泡内还包含着多种蛋白质、microRNA、mRNA 和 DNA 等,且不同细胞来源、处于不同疾病状态下的 MV 数量及其内容物成分不同。MV 表面及囊泡内的物质共同参与了其生物学功能的发挥,包括引起细胞凋亡、诱导局部免疫、刺激血管新生和促进肿瘤转移等^[13]。

作为一类重要的细胞之间物质转移和信号通讯的介质,MV 与靶细胞间的相互作用主要包括 4 种方式:(1)MV 表面配体分子与靶细胞表面相应的受体蛋白相结合,由第二信使完成胞外信号的传递,激活或抑制胞内的信号通路,影响靶细胞的生物学活性;(2)MV 可以将其来源细胞中的蛋白、核酸等生物活性分子包裹到双层膜结构中,运输并释放到靶细胞内发挥其生物学作用;(3)MV 携带来源细胞质膜上的受体蛋白,与靶细胞融合后,将该受体蛋白整合到靶细胞的质膜上,使靶细胞表现出相应的表型和特性;(4)MV 可以包裹来源细胞中完整的细胞器结构(如线粒体及其 DNA 等)、胞质中的致病因子(如多种病毒和朊病毒、炎性因子等)并直接传递给靶细胞,或通过携带的病毒感染靶细胞^[14]。通过这些方式,MV 将来源细胞中的蛋白质和核酸等物质水平转移至靶细胞中,相邻细胞或远隔细胞之间实现机体内生物学信号的通讯和各组织、器官功能的协调。

3.1 MV 中的蛋白质 MV 的囊泡膜上含有多种蛋白,其中,既有 CD63 和 Hsp70 等高度保守、在多种细胞和 MV 中均表达的蛋白;也有仅表达于来源细胞、发挥特异性功能的蛋白,如网织红细胞产生的 MV 膜表面被检测到有转铁蛋白受体,而肿瘤细胞所分泌的 MV 膜上则含有凋亡相关的分子 FasL 等。MV 内所包含的蛋白质的分类和功能成为近年来 MV 研究中的热点。MV 的脂质双分子层可以保持其内容物的相对稳定性,而其表面的特异性功能蛋白则可以与靶细胞或组织相识别、结合,使其所包裹的内容物与靶细胞相互作用并发挥生物学功能。例如骨骼肌的前体细胞分泌的 MV 内含有胰岛素样生长因子结合蛋白,随着 MV 的释放入血,它可能调控内皮细胞中的胰岛素样生长因子 1(IGF-1)信号通路;炎性细胞分泌的 MV 可能是其释放白细胞介素入血的一个快速而大量的途径。关于肿瘤细胞释放 MV 的研究发现,某些肿瘤细胞的 MV 中含有大量的血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)等血管生成的相关蛋白,并刺激内皮细胞的形成血管;部分癌细胞分泌的外泌小体中含有高水平的双向调节蛋白,而外泌小体中该蛋白量与肿瘤细胞侵袭周围组织的能力相关,因此 MV 中的蛋白可能参与了恶性肿瘤的扩散和远处转移^[15]。

3.2 MV 中的核酸 体外研究发现,肥大细胞的 MV 中含有核酸分子,且分析结果显示肥大细胞的 MV 中共包含约 1 000 多种基因的 mRNA 分子,而大部分 mRNA 并非肥大细胞源性,将这些 mRNA 转染至其他种类的细胞中还可以合成新的蛋白^[16];间充质干细胞分泌的 MV 中所包含的 mRNA 可以转

移至肾小管的上皮细胞中,并促进其细胞增殖,对急性肾损伤的修复作用与间充质干细胞直接修复的效果相近;这些都提示 MV 可能在多种细胞之间进行水平转移,对 mRNA 等细胞间信号起到传递和通讯作用^[17]。在体研究也发现胶质瘤患者血中的 MV 含有一些健康人血 MV 中所没有的、特定位点发生突变的 mRNA 分子,这提示在外周血 MV 中检测出某种肿瘤的特异性 mRNA 分子可能会成为肿瘤检测的一种潜在方法。健康人和肾脏疾病患者的尿液中也含有 MV,其成分中也含有特异,可能发展成为一项完全无创的诊断方法。然而并非所有细胞来源的 MV 均含有可检测的特异性的 mRNA,可能是数量较少,目前的检测方法尚不够精确^[18]。

在 MV 中高丰度的 mRNA 被发现的同时,研究者也检测到在肥大细胞培养基的上清液中、人体血清和尿液中的 MV,以及人脂肪细胞、间充质干细胞等所释放的 MV 中亦含有大量 microRNA^[19]。与 mRNA 相似,microRNA 等也可以随 MV 转移至靶细胞中并发挥其生物学效应,而且许多特异性的 microRNA 也可以作为疾病诊断的标记分子^[20]。另外,外泌小体也可以将被动导入的外源性小干扰 RNA(siRNA)运输至靶细胞,并特异性地沉默相应的靶基因,影响靶细胞的功能^[21],因此 MV 中的 microRNA 和 siRNA 越来越成为众多生物和医学学科研究的热点。

MV 中 DNA 的发现是最近几年的研究成果,有着其必然性和偶然性。从理论上讲,DNA 的双链分子结构较单链的 RNA 更稳定,在 MV 中存在的更大。但可能是由于 MV 中的 DNA 含量偏低不易检测,且琼脂糖凝胶电泳的灵敏度有限,直到 2010 年以后才有不同来源或不同疾病状态细胞(如肿瘤细胞等)释放的 MV 中包含有线粒体 DNA 或癌基因 DNA 的报道^[22]。最近的研究提示,心肌细胞分泌的 MV 中也含有 DNA 序列,且这些 DNA 可能与 microRNA 一同转运至靶细胞中,参与了 MV 对靶细胞生物学功能的影响^[8]。另有研究认为凋亡细胞释放的微粒中含有 DNA 免疫抗原,可诱导免疫细胞产生自身抗体而引起自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮等)。但迄今对于 MV 中 DNA 的组成及生物学作用的探索尚不深入,其在疾病发生中的作用也远未阐明。

4 MV 与动脉粥样硬化的发生

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管病变中危害最大且发病率逐年升高的一种渐进性病变,主要累及主动脉、冠状动脉和脑动脉,以及肾动脉、腹主动脉等大、中动脉,发病原因尚不明确^[23]。AS 病理进程最经典的“损伤-反应学说”认为,在发病早期,血管内皮出现局限性损伤,血液中的脂质在该部位沉积,造成内膜的纤维结缔组织增生、局部增厚或隆起,进而发展成斑块,厚的斑块下层逐渐发生坏死、崩解,形成粥样硬化斑块。这些斑块在血管腔内的局部形成隆起,导致管腔狭窄、血管所支配的器官缺血和功能障碍,甚至导致管腔闭塞、管壁破裂出血等严重后果,是老年人的主要致死原因之一^[24]。在 AS 的病程进展中,内皮损伤是斑块形成的始动因素和关键环节,因此内皮细胞功能异常和内皮损伤多年来一直是 AS 发病机制研究的重点。

近年的研究表明,机体血液循环中的 MV 在内皮细胞功能异常和内皮损伤方面均具有重要的作用。目前,已经从 AS 患者的粥样斑块中分离出 MV,经检测其主要来源为单核细胞和淋巴细胞。研究表明,高脂饮食可以使机体血浆中内皮细胞来源的 MV 数量升高;经胆固醇处理后的人单核-巨噬细胞分泌 MV 的数量显著增加,再用这些 MV 处理人内皮细胞,可以促

进其对循环血中单核细胞的黏附^[25]。有学者发现在受到氧化应激的情况下,红细胞也可以产生 MV,且这些 MV 可以促进内皮与变形的红细胞相互黏附,诱导 AS 形成;而匹伐他汀和二十碳五烯酸的联合应用可使高脂血症患者体内血小板来源的 MV 的水平降低,同时还能升高血浆的脂联素水平,抵抗 AS 形成。这些研究均表明,MV 在 AS 形成中具有重要的作用。

关于 MV 与 AS 相关性的机制研究发现,单核细胞产生的 MV 可以随血循环到达血管内皮细胞,并将单核细胞来源的 microRNA-150 输入至内皮细胞中,下调其靶基因 MYB 的表达,增强血管内皮细胞的迁移能力,促进 AS 的形成^[26]。最近又有实验证实过表达 Kruppel 样因子 2(KLF2)的内皮细胞能够释放携带有 microRNA-143/145 的 MV,并靶向运输至血管平滑肌细胞,在 mRNA 水平下调 est 样基因 1(ELK1)和 Kruppel 样因子 4(KLF4)等靶基因的表达,使血管平滑肌细胞向着抵抗 AS 的表型转化,表现出对内皮的保护作用。这些研究均聚焦于微泡中的 microRNA 与 AS 形成的相互作用,但微泡中的其他内容物是否也参与 AS 的形成尚不明确。国内学者的一项最新研究提示:将冠心病患者的血浆进行超高速梯度离心,分离出血浆中的 MV,检测其中 Y 染色体性别决定区(sex-determining region Y, SRY)基因的 DNA 拷贝数、mRNA 含量和蛋白水平,结果均显著高于非冠心病患者;同时,分离冠心病患者外周血中的白细胞,检测到其 SRY 基因的 DNA 拷贝数、mRNA 含量和蛋白表达均显著地高于非冠心病患者;白细胞中 SRY 蛋白表达升高可以增加黏附因子 CD11a 的表达,使白细胞在内皮损伤处的黏附和聚集。因此,该研究初步提示血浆中的 MV 可以将 DNA 片段运输至外周血白细胞,并可能通过上调白细胞中相应蛋白的表达而在 AS 的发病中发挥重要作用^[27]。而 MV 中的 DNA 对血管内皮细胞功能的影响也在进一步研究中。另外,有研究发现某些革兰阴性杆菌也可能通过释放与 MV 类似的膜泡结构进入外周血,聚集在血管内皮下的弹性纤维层,并可能与 AS 的形成有一定的相关性^[28]。

5 小结与展望

综上所述,MV 是由不同来源的细胞分泌的一类含有蛋白质、mRNA、DNA 和 microRNA 等多种物质并具有生物活性的囊泡结构,可以将其内容物通过水平转移的方式运输至邻近的或远隔的靶细胞,并通过多种方式影响靶细胞生物学功能,在肿瘤学、免疫学和心血管内科学的多种疾病的发生中发挥重要作用。从患者的血清、血浆或尿液中检测与疾病相关的 MV 可能成为未来疾病特异性诊断的一个新的发展方向,而目前对 MV 内容物及其功能的研究尚较为局限,需要更加后续更加全面而深入的探索。在 AS 发生的研究方面,外周血中的 MV 在 AS 的形成具有重要的作用,MV 中的蛋白质导致 AS 产生的机制有赖于对不同来源的 MV 中所含蛋白的质谱及聚类分析;既往对于 MV 中的 microRNA 与 AS 形成的研究较多,调控机制也较为明确;MV 中的 mRNA 与靶细胞的相互作用可能更直接,但鲜有报道;MV 中的 DNA 也可能在 AS 形成中扮演重要角色,但尚缺乏确凿的证据。而且,对于以 MV 为载体的细胞间 DNA-mRNA-蛋白质和 microRNA 等遗传物质转运和交换的研究,必将有利于揭示生物体内物质和信息传递的内在本质,发现 MV 在疾病发生和发展过程中的作用^[29]。随着研究的不断深入,“基于 MV 的 AS 诊断和治疗方法”有望成为攻克 AS 的一个新的突破点。

参考文献

- [1] Barteneva NS, Maltsev N, Vorobjev IA. Microvesicles and intercellular communication in the context of parasitism [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2013(3):49.
- [2] De VK, Lau C, De Laat PP, et al. Extracellular vesicles in the circulation: are erythrocyte microvesicles a confounder in the plasma haemoglobin assay? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1):288-292.
- [3] Inal JM, Kosgodage U, Azam S, et al. Blood/plasma secretome and microvesicles [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1834(11):2317-2325.
- [4] Pap E. The role of microvesicles in malignancies [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 714(7):183-199.
- [5] Waldenstrom A, Genneback N, Hellman U, et al. Cardiomycocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34653.
- [6] Loyer X, Vion AC, Tedgui A, et al. Microvesicles as Cell-Cell messengers in cardiovascular diseases [J]. *Circ Res*, 2014, 114(2):345-353.
- [7] Burger D, Schock S, Thompson CS, et al. Microparticles: biomarkers and beyond [J]. *Clin Sci*, 2013, 124(7/8):423-441.
- [8] Li B, Antonyak MA, Zhang J, et al. RhoA triggers a specific signaling pathway that generates transforming microvesicles in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2012, 31(45):4740-4749.
- [9] Hergenreider E, Heydt S, Treguer KA, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3):249.
- [10] Yang JM, Gould SJ. The cis-acting signals that target proteins to exosomes and microvesicles [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1):277-282.
- [11] Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA [J]. *Cell Res*, 2012, 22(1):107-126.
- [12] Aharon A, Brenner B. Placenta-derived microparticles [J]. *Thromb Res*, 2013, 131(1):S22-24.
- [13] Mineo M, Garfield SH, Taverna S, et al. Exosomes released by K562 chronic myeloid leukemia cells promote angiogenesis in a Src-dependent fashion [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(1):33-45.
- [14] Inal JM, Ansa-Addo EA, Lange S. Interplay of host-pathogen microvesicles and their role in infectious disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1):258-262.
- [15] Giusti I, D'Ascenzo S, Dolo V. Microvesicles as potential ovarian cancer biomarkers [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:703048.
- [16] Alvarez ML, Khosroheidari M, Ravi RK, et al. Comparison of protein, microRNA, and mRNA yields using different methods of urinary exosome isolation for the discovery of kidney disease biomarkers [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(9):1024-1032.
- [17] Biancone L, Bruno S, Deregibus MC, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived microvesicles [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(8):3037-3042.
- [18] Momen-Heravi F, Balaj L, Alian S, et al. Current methods for the isolation of extracellular vesicles [J]. *Biol Chem*, 2013, 394(10):1253-1262.
- [19] Xu L, Yang BF, Ai J. MicroRNA transport: a new way in cell communication [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(8):1713-1719.
- [20] Fleissner F, Goerzig Y, Haverich A, et al. Microvesicles as novel biomarkers and therapeutic targets in transplantation medicine [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(2):289-297.
- [21] Shtam TA, Kovalev RA, Varfolomeeva EY, et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro [J]. *Cell Commun Signal*, 2013(11):88.
- [22] Garcia-Olmo DC, Garcia-Olmo D. Biological role of cell-free nucleic acids in cancer: the theory of genomastasis [J]. *Crit Rev Oncog*, 2013, 18(1/2):153-161.
- [23] Lim S, Park S. Role of vascular smooth muscle cell in the inflammation of atherosclerosis [J]. *BMB Rep*, 2014, 47(1):1-7.
- [24] Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(6):399-411.
- [25] Liu ML, Williams KJ. Microvesicles: potential markers and mediators of endothelial dysfunction [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(2):121-127.
- [26] Li J, Zhang YJ, Liu YC, et al. Microvesicle-mediated transfer of microRNA-150 from monocytes to endothelial cells promotes angiogenesis [J]. *J Bio Chemistry*, 2013, 288(32):23586-23596.
- [27] Cai J, Han Y, Ren HM, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of donor genomic DNA to recipient cells is a novel mechanism for genetic influence between cells [J]. *J Mol Cell Biol*, 2013, 5(4):227-238.
- [28] Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 Suppl 1:4592-4598.
- [29] Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(1):R125-134.