Modern Practical Medicine, February 2024, Vol. 36, No. 2

·专家论坛·

糖萼损伤在相关疾病发生发展中的作用

王如梦，曾伟，罗佛全，汪梦蝶，秦佳

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.002

【中图分类号】 R364 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)02-146-04

糖萼（glycocalyx，GC）是覆盖于内皮细胞和上皮细胞表面的由多种活性物质组成的绒毛状结构层，是内皮和上皮屏障的重要组成部分，在许多正常生理功能维护中起重要作用。GC 损伤与机体多种疾病的发生发展有关。本文阐述 GC 的结构、功能、降解机制及其在相关疾病发生发展中的作用，旨在为 GC 表达失调相关疾病的防治提供新思路。

1 GC 的结构与特点

1.1 结构 GC 在希腊语中被译为“甜壳”，是由内皮细胞合成分泌的蛋白多糖复合物，主要附着在血管内皮细胞的腔面。1966 年 Luft 等[1]首次利用钌红染色技术证实了 GC 结构层的存在。2018 年研究者利用镧碱性固定剂，在电镜下发现 GC 呈苔藓状覆盖在内皮细胞表面[2]。同年，Haeger 等[3]在脂多糖诱导的急性肺损伤的研究中证实了肺泡上皮 GC 的存在，并对其在肺泡通透性中的作用进行了描述。

GC 的骨架结构由糖蛋白和蛋白多糖（proteoglycans，PGs）构成，PGs 由核心蛋白主链和带负电荷的糖胺聚糖（glycosaminoglycan，GAG）侧链组成。PGs 的核心蛋白分为多配体聚糖家族（syndecans）和磷脂酰肌醇蛋白聚糖家族（glypicans）。GAG 的组分包括硫酸乙酰肝素（heparan sulfate，HS）、硫酸软骨素（chondroitin sulfate，CS）、透明质酸（hyaluronic acid，HA）、硫酸皮肤素（dermatan sulfate，DS）等。其中 HS 的含量最高，占 50%～90%。特殊的是 HA 不与核心蛋白直接结合，而是与细胞表面的 CD44 受体结合，在 GC 结构的稳定性中起重要作用。血浆中的可溶性组分，如抗凝血酶、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、血浆黏附分子等隐藏在 GC 的网孔结构中[4]，见图 1。

1.2 特点 GC 结构存在不稳定性，GC 层是一个非静态的结构且极易损伤脱落。GC 结构在正常生理条件下也会发生脱落，一般需要 6～8 h 恢复再生。在病理条件下，更易损伤脱落，且其修复需要更长时间，需要一至数周[5]。引起 GC 损伤的病理条件主要包括高血压、高血糖、缺血再灌注、高血容量及炎症等[6]。

2 GC 的分子生物学功能

GC 层是血管内外液体平衡调节的关键，其可阻止血液中的血浆蛋白及大分子通过，起到调节血管通透性、维持血管内外渗透压的作用[7]。在大鼠的模型中证实血管内皮 GC 的缺失会造成微循环障碍、组织水肿及蛋白尿的产生[8]。另相关研究指出，GC 具有电荷屏障功能，可阻止血液中血小板、白细胞等带负电的分子在血管内皮的黏附，对预防血栓形成及血管内膜增生有益[9]。GC 表面成分 HS 可通过与血管紧张素（angiopoietin，Ang）/酪氨酸激酶受体 2

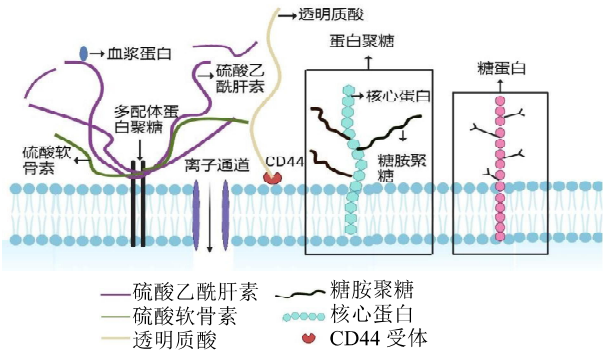


图 1 糖萼结构示意图

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2024KY694）

作者单位： 310014 杭州，浙江省人民医院（锦州医科大学研究生培养基地）（王如梦、罗佛全）；杭州医学院附属人民医院（曾伟、汪梦蝶、秦佳、罗佛全）

通信作者： 罗佛全，医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师。中国老年医学会麻醉学分会常务委员，中国抗癌协会肿瘤麻醉与镇痛专业委员会委员，浙江省医学会麻醉学分会副主任委员，浙江省中西医结合学会麻醉学分会常务委员。Email：lfqjxmc@126.com

(Tie2)的相互作用,发挥细胞间信号转导的作用[10]。此外,GC还具有剪切力传感器的功能,其成分HA是应对剪切力所必需的,可将剪切应力转移到肌动蛋白细胞骨架上,并启动内皮细胞相关信号通路,介导一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)的激活和NO的释放,有助于血管扩张,保护血管内皮免受剪切力损伤[11]。Cosgun等[12]从纳米力学角度对GC的结构与功能进行深入研究中亦发现其具有调节血管通透性、抑制白细胞黏附、抗组织水肿等生物学功能。

3 GC降解机制

3.1 氧化应激 在正常情况下,机体的氧化系统与抗氧化系统处于动态平衡之中。机体在受到机械刺激或缺血再灌注等伤害性应激时发生氧化应激反应,进而产生大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)、活性氮(reactive nitrogen species,RNS)、过氧化氢(H_2O_2)等自由基导致GC损伤。Kazuma等[13]研究发现,机体在缺血再灌注期间,氧化应激诱发H_2O_2的释放可破坏GC中的唾液酸,导致血管舒张功能减退。体外研究证实,缺氧状态下ROS增多可介导GC损伤,但ROS不直接造成内皮GC损伤,而与内质网三磷酸肌醇受体离子通道介导的Ca^{2+}释放有关[14]。另外,过多的ROS还可通过间接激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)活性,导致GC损伤[15]。

3.2 炎症反应 GC是血管最内层结构,是炎症最先侵及的部位。现有许多研究经证实GC降解与炎症反应有关。在炎性条件下,炎性细胞释放大量的酶和反应性物质导致GC损伤,手术所致的炎症反应同样可以引起GC损伤[16]。肥大细胞可直接释放HPSE,降解连接在核心蛋白上的HS侧链,脱落的HS片段可通过与内皮细胞上Toll样受体4(TLR4)结合并激活核因子-κB(NF-κB)信号通路,导致促炎因子TNF-α、IL-8等大量生成,形成炎症级联反应,加重内皮GC损伤[17]。活化的嗜中性粒细胞可通过产生ROS/RNS或激活MMPs导致GC成分脱落[18]。

3.3 酶激活 机体是一个复杂的酶促反应系统,当机体的内环境发生改变后,会使无活性的酶原转变为有活性的酶,引发机体生理功能紊乱。肝素酶、MMPs、透明质酸酶等过表达均可诱发GC结构裂解。肝素酶是一种β-葡糖醛酸内切酶,正常情况下HPSE的表达处于被抑制状态;炎症刺激下HPSE表达增加,可特异性降解GC乙酰肝素侧链[19]。MMPs是以锌离子为活性中心的内肽酶,具有降解细胞外基质的作用。发生炎症反应时,炎性细胞和内皮细胞可分泌大量MMPs,其中MMP-9可剪切GAG侧链与蛋白聚糖之间的共价连接,使GC裂解。研究显示,MMPs还可通过抑制机体Ang1/Tie2抗炎系统活性,促进HPSE释放,从而导致GC降解[20]。息肉脉络膜血管病变模型中透明质酸酶表达上调,可使HA降解加速,从而促进GC损伤[21]。

4 GC在疾病发生发展中的作用

越来越多研究发现,GC结构的完整与否与诸多疾病的发生发展有相关,包括血管疾病、癌症、COVID-19、肺水肿及纤维化等。

4.1 癌症 体外研究显示,培养基中GC损伤脱落物Syndecan-1、HA含量上升可抑制乳腺癌细胞凋亡,加速癌细胞生长[22]。抑制GC中HS、HA的表达可显著抑制肾癌细胞在重度联合免疫缺陷(SCID)小鼠体内的转移[23],抑制肿瘤细胞CS的表达也会延迟前列腺癌的进展[24]。分子力学研究亦证实,肿瘤发生发展与GC损伤有关,GC可对肿瘤血管的间质做出反应,当GC受到剪切力的影响受损时,可促进MMPs分泌,加速细胞外间质降解,从而促进肿瘤的转移[25]。

4.2 COVID-19 现有证据提示,内皮细胞GC在COVID-19的发病机制中起重要作用[26]。2020年相关研究显示,COVID-19患者血浆中GC脱落成分显著增加[27]。前瞻性对照研究发现,患者血浆中GC损伤标志物的含量与COVID-19的严重程度相关[28]。近期,Preez等[29]对GC的硫酸化程度与COVID-19的相关性进行了分析,发现上皮完整且高度硫酸化的GC可通过其静电力排斥呼吸病毒侵入,相反硫酸化程度不足的GC则会增加机体对SARS-CoV-2病毒的易感性,并提出通过调控内皮GC的完整性预防COVID-19的发生。

4.3 心脏疾病 研究发现,缺血性心脏疾病或心力衰竭患者血清中syndecans水平显著升高与疾病恶化有关[30]。Wernly等[31]在分析血浆syndecan-1浓度对急性ST段抬高型心肌梗死(STMI)患者未来发生

心血管不良事件的预测作用中发现，syndecan-1 与传统的心肌损伤标志物关系不明，而与 STMI 后 6 个月死亡率独立相关。心肌梗死小鼠模型研究发现，重组 syndecan-1（rSyn-1）预处理可减轻 GC 成分的脱落，并减轻心肌细胞损伤[32]。

4.4 其他疾病 GC 除与肿瘤、COVID-19、心脏疾病等密切相关外，还与糖尿病并发症（肾病、眼病、心肌疾病）、急性肺水肿及肾纤维化等相关。糖尿病肾脏早期病理损伤可能与 Syndecan1 表达降低有关，补充 GC 成分可减轻糖尿病所致肾脏损伤[33]，这与 GC 损伤可加剧急性肾损伤的早期发现相一致[34]。眼球表面上皮细胞中的 GC 主要起润滑、湿润、屏障作用，增加 syndecan-1 的合成，对糖尿病所致视网膜病有治疗作用[35]。恢复内皮 GC 可逆转Ⅰ型糖尿病小鼠的心脏舒张功能障碍，因此维护 GC 完整性可能是糖尿病的治疗靶点之一[36]。有研究发现，肺泡上皮 GC 脱落可导致肺泡通透性及炎性渗出增加，从而诱发急性肺水肿[37]。最近有证据提示，GC 功能障碍还可能参与了肾脏纤维化过程，机制可能与 GC 损伤后激活 G 蛋白偶联受体信号通路，导致血管收缩、细胞外基质生长和纤维化有关[38]。

5 GC 表达与修复调控

正常情况下 GC 的修复是一个自发再生的过程，这个修复过程需要数天的过程，破坏严重的情况下需要更长的修复时间。以 GC 为治疗靶点，通过调控 GC 的生物表达已成为研究的热点[39]。研究显示，舒洛地特作用于 GC 靶点，具有抗炎抗血栓和免疫调节作用，可促进 GC 的合成从而有效预防 COVID-19 引发的血管并发症[40]。术前使用大剂量糖皮质激素可减少全膝关节置换术患者早期内皮的活化，降低 GC 损伤，减轻全身炎症反应[41]。围术期乌司他汀的使用能减轻全身炎症反应，减少血管内皮 GC 的破坏，降低血浆白蛋白的外渗[42]。研究显示在小鼠的脓毒症模型中，抗凝血酶可抑制 syndecan-1 和 HA 等的降解，保护 GC 结构的完整性，有效维持微循环的稳定，延缓脓毒症的进展[43]。与之不同的是肿瘤细胞表面 GC 的增厚可促进肿瘤的生长，基于这一生物相关性，Li 等[44]报道了通过抑制 GC 中 HS 表达可减少乳腺癌细胞在血脑屏障中的转移和黏附，并提出可通过药物靶向治疗 HS 介导的乳腺癌脑转移，提示将 GC 作为肿瘤的治疗靶点具有可行性。因此，通过调控 GC 的表达可为疾病的治疗提供新思路。

6 小结与展望

综上所述，GC 是保护内皮和上皮细胞的第一道屏障，在维持内皮及上皮细胞的屏障结构和功能完整性方面具有重要作用。GC 损伤与多种疾病的发生发展有关，其脱落物如 GAGs、PGs 的含量亦可作为 COVID-19、癌症、创伤、脓毒症等疾病严重程度的评价指标。调控 GC 的表达与修复有望成为某些疾病的防治新策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] LUFT J H. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red[J]. Federation proceedings, 1966, 25(6): 1773-1783.

[2] INAGAWA R, OKADA H, TAKEMURA G, et al. Ultrastructural Alteration of Pulmonary Capillary Endothelial Glycocalyx During Endotoxemia[J]. Chest, 2018,154(2): 317-325.

[3] HAEGER S M, LIU X, HAN X, et al. Epithelial Heparan Sulfate Contributes to Alveolar Barrier Function and Is Shed during Lung Injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018,59(3): 363-374.

[4] JIN J, FANG F, GAO W, et al.The structure and function of the glycocalyx and its connection with blood brain barrier[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 739699.

[5] PUCHWEIN-SCHWEPCKE A, GENZEL-BOROVICZENY O, NUSSBAUM C. The Endothelial Glycocalyx: Physiology and Pathology in Neonates, Infants and Children[J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9: 733557.

[6] HAHN R G, PATEL V, DULL R O. Human glycocalyx shedding: Systematic review and critical appraisal[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2021, 65(5): 590-606.

[7] JEDLICKA J, BECKER B F, CHAPPEL D. Endothelial Glycocalyx[J]. Crit Care Clin, 2020 ,36(2): 217-232.

[8] KANG H, YANG J, ZHANG W, et al. Effect of endothelial glycocalyx on water and LDL transport through the rat abdominal aorta[J]. Am J Physiol HeartCirc Physiol, 2021, 320(4): H1724-H1737.

[9] LYU N, DU Z, QIU H, et al. Mimicking the Nitric Oxide-Releasing and Glycocalyx Functions of Endothelium on Vascular Stent Surfaces[J]. Adv Sci (Weinh), 2020,7(21): 2002330.

[10] GRIFFIN M E, SORUM A W, MILLER G M, et al. Sulfated glycans engage the Ang-Tie pathway to regulate vascular development[J]. Nat Chem Biol, 2021, 17(2): 178-186.

[11] WANG G, KOSTIDIS S, TIEMERIER G L, et al. Shear Stress Regulation of Endothelial Glycocalyx Structure Is Determined by Glucobiosynthesis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40:350-364.

[12] COSGUN Z C, FELS B, KUSCHE-VIHROG K. Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx: From Structure to Function[J]. Am J Pathol, 2020, 190(4): 732-741.

[13] KAZUMA S, TOKINAGA Y, KIMIZUKA M, et al. Sevoflurane Promotes Regeneration of the Endothelial Glycocalyx by Upregulating Sialyltransferase[J]. J Surg Res, 2019,241: 40-47.

[14] JACKSON-WEAVER O, FRIEDMAN J K, RODRIGUEZ L A, et al. Hypoxia/reoxygenation decreases endothelial glycocalyx via reactive oxygen species and calcium signaling in a cellular model for shock[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019,87(5): 1070-1076.

[15] JOFFRE J, HELLMAN J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(15): 1291-1307.

[16] MAGRAF A, LUDWIG N, ZARBOCK A, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection[J]. AnesthAnalg, 2020,131(6): 1693-1707.

[17] KIYAN Y, TKACHUK S, KURSELIS K, et al. Heparanase-2 protects from LPS-mediated endothelial injury by inhibiting TLR4 signaling [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13591.

[18] MATTEW J, BUTLER, RAINA R, et al. Aldosterone induces albuminuria via matrix metalloproteinase-dependent damage of the endothelial glycocalyx[J]. Kidney Int, 2019, 95(1): 94-107.

[19] MASOLA V, ZAZA G, ARDUINI A, et al. Endothelial Glycocalyx as a Regulator of Fibrotic Processes[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(6): 2996.

[20] WANG G, DE VRIES M R, SOL W M P J, et al. Loss of Endothelial Glycocalyx Hyaluronan Impairs Endothelial Stability and Adaptive Vascular Remodeling After Arterial Ischemia[J]. Cells, 2020,9(4): 824.

[21] WU K X, YEO N J Y, NG C Y, et al. Hyaluronidase-1-mediated glycocalyx impairment underlies endothelial abnormalities in polypoidal choroidal vasculopathy[J]. BMC Biol, 2022 ,20(1): 47.

[22] XIAO H, WOODS E C, VUKOJICIC P, et al. Precision glycocalyx editing as a strategy for cancer immunotherapy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(37): 10304-10309.

[23] MORAN H, CANCEL L M, HUANG P, et al. Glycocalyx mechanotransduction mechanisms are involved in renal cancer metastasis[J]. Matrix Biol Plus, 2022, 13: 100100.

[24] AL-NAKOUZI N, WANG CK, OO H Z, et al. Reformation of the chondroitin sulfate glycocalyx enables progression of AR-independent prostate cancer[J]. Nat Commun,2022 ,13(1): 4760.

[25] BUFFONE A, WEAVER V M. Don't sugarcoat it: How glycocalyx composition influences cancer progression[J]. J Cell Biol, 2020, 219 (1): e201910070.

[26] ZHA D, FU M, QIAN Y. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage and Potential Targeted Therapy in COVID-19[J]. Cells, 2022,11(12): 1972.

[27] YAMAOKA-TOJO M. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage in COVID-19[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(24): 9712.

[28] ROVAS A, OSIAEVI I, BUSCHER K, et al. Microvascular dysfunc tion in COVID-19: the MYSTIC study [J]. Angiogenesis, 2021,24(1): 145-157.

[29] PREEZ H Z, ALDOUA C, HAYDEN M R, et al. Pathogenesis of COVID-19 described through the lens of an undersulfated and degraded epithelial and endothelial glycocalyx[J]. FASEB J, 2022,36(1): e22052.

[30] AJAERO C N, PROCTER N E K, CHIRLOV Y Y, et al. Endothelial dysfunction and glycocalyx shedding in heart failure: insights from patients receiving cardiac resynchronization therapy[J]. Heart Vessels, 2020,35(2):197-206.

[31] WERNLY B, FUERNAU G, MASYUK M, et al. Syndecan-1 Predicts Outcome in Patients with ST-Segment Elevation Infarction Independent from Infarct-related Myocardial Injury[J]. Sci Rep, 2019,9 (1): 18367.

[32] VAHLDIECK C, CIANFLONE E, FELS B,et al. Endothelial Glycocalyx and Cardiomyocyte Damage Is Prevented by Recombinant Syndecan-1 in Acute Myocardial Infarction[J]. Am J Pathol, 2023,193(4):474-492.

[33] 刘洋,杨光,教强国,等.肾小球多配体蛋白聚糖 1 的表达异常与糖尿病大鼠肾脏早期损伤的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2021, 23(12): 1248-1251.

[34] DOU H, SONG A, JIA S, et al. Heparinoids danaparoid and sulodexide as clinically used drugs[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 163: 55-74.

[35] KAUR G, ROGERS J, RASHDAN N A, et al. Hyperglycemia-induced effects on glycocalyx components in the retina[J]. Exp Eye Res, 2021,213:108846.

[36] QIU Y, BUFFONGE S, RAMNATH R, et al. Endothelial glycocalyx is damaged in diabetic cardiomyopathy: angiopoietin 1 restores gly cocalyx and improves diastolic function in mice[J]. Diabetologia, 2022, 65(5): 879-894.

[37] LI J, LI D. Alveolar epithelial glycocalyx shedding aggravates the epithelial barrier and disrupts epithelial tight junctions in acute respiratory distress syndrome[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 111026.

[38] MASOLA V, ZAZA G, ARDUINI A, et al. Endothelial Glycocalyx as a Regulator of Fibrotic Processes[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(6): 2996.

[39] MILUSEV A, RIEBEN R, SORVILLO N. The Endothelial Glycocalyx: A Possible Therapeutic Target in Cardiovascular Disorders[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 897087.

[40] SZOLNOKY G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19-induced vascular complications[J]. Dermatol Ther,2020, 33(6): e14437.

[41] 胡晓亮,李渊博,李君,等.术前应用甲强龙能减少全膝关节置换术后早期血管内皮损伤相关因子[J].国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(4): 313-317.

[42] WANG J W, WU A S, YUE Y, et al. Perioperative Ulinastatin helps preserve endothelial glycocalyx layer in periampullary carcinoma patients undergoing Traditional Whipple Procedure[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2020,75(2): 135-142.

[43] IBA T, LEVY J H, AIHARA K, et al. Newly Developed Recombinant Antithrombin Protects the Endothelial Glycocalyx in an Endo toxin-Induced Rat Model of Sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2020,22(1): 176.

[44] LI Y, SHTEYMAN D B, HACHEM Z, et al. Heparan Sulfate Modulation Affects Breast Cancer Cell Adhesion and Transmigration across In Vitro Blood-Brain Barrier[J]. Cells, 2024, 13(2): 190.

收稿日期:2024-01-31

(本文编辑:吴迪汉)