本文引用：努尔柯孜·阿卜杜合力力，吴 弘. 糖萼与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2024，32(11)：994-998.　DOI：10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.11.010.

·文献综述·

[文章编号]　1007-3949(2024)32-11-0994-05

糖萼与动脉粥样硬化的研究进展

努尔柯孜·阿卜杜合力力，吴 弘

海军军医大学附属长海医院心内科，上海市 200433

[摘　要]　动脉粥样硬化(As)是心脑血管疾病中最常见的病变，血管内皮功能障碍是As的初始阶段，糖萼(GCX)作为血管内皮表面覆盖的物理屏障，可通过调节血管通透性、舒张功能、细胞间通讯及炎症细胞黏附等，参与As的发生发展。因此，保持血管内皮GCX完整性可能是As治疗的潜在靶点。此外，GCX脱落水平可反映As严重程度。因此，GCX降解产物水平(如硫酸乙酰肝素、透明质酸等)可能用于评估As的严重程度。本文就GCX在As发生中的研究进展进行综述。

[关键词]　动脉粥样硬化；　糖萼；　硫酸乙酰肝素；　透明质酸

[中图分类号]　R5　　　[文献标识码]　A

Progress in the glycocalyx and atherosclerosis

NUERKEZI Abuduhelili, WU Hong

Department of Cardiology, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, *China*

[**ABSTRACT**]　Atherosclerosis is the most common disease in cardiovascular and cerebrovascular diseases, and vascular endothelial dysfunction is the initial stage of atherosclerosis.　As a physical barrier between the flowing blood and the endothelium, glycocalyx can participate in the occurrence and development of atherosclerosis by regulating vascular permeability, diastolic function, intercellular communication and inflammatory cell adhesion.　Therefore, the maintenance or restoration of the integrity of the glycocalyx may be a potential therapeutic target for atherosclerosis.　Moreover, the abscission level of glycocalyx can reflect the severity of atherosclerosis.　Therefore, the level of glycocalyx degradation products (such as acetheparan sulfate, hyaluronic acid, etc) may be used to evaluate the severity of atherosclerosis in the future.　This review summarizes the research progress of glycocalyx in atherogenesis.

[**KEY WORDS**]　atherosclerosis;　glycocalyx;　acetaparan sulfate;　hyaluronic acid

动脉粥样硬化(atherosclerosis，As)是严重危害人类健康的疾病，欧美国家50%的死亡是由As并发症引起的，即斑块破裂导致的急性心肌梗死和缺血性卒中[1]。As是发生在动脉壁上的由内皮功能障碍和脂质沉积导致的一种慢性炎症性疾病[2]。其发病机制较复杂，尚未完全阐明，目前关于As的发病机制有脂质浸润学说、血栓形成和血小板聚集说及内皮损伤反应学说等；因此，进一步寻找As机制及其潜在治疗靶点至关重要。研究发现，糖萼(glycocalyx，GCX)损伤程度与As进展密切相关[3]。同时，研究证实，GCX脱落可增强单核细胞黏附和巨噬细胞浸润，从而促进脂质滞留、As斑块的发展[4]。因此，抑制GCX脱落且促进其完整性可作为As治疗中继续探索的方向。本文综述了GCX在As发生机制的研究进展及潜在治疗靶点。

1　GCX概述

GCX是血管内皮腔表面覆盖着的一种带负电荷的异质多糖；是血管内皮细胞管腔表面的多绒毛状结构，作为内皮细胞表层的骨架结构，在维持血管完整性中起着至关重要的作用；GCX主要成分包

[收稿日期]　2023-12-07　　[修回日期]　2024-01-03

[基金项目]　国家自然科学基金(81760076，82070419)

[作者简介]　努尔柯孜·阿卜杜合力力，硕士研究生，研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病，E-mail：3445775378@qq.com。通信作者吴弘，博士，教授，研究方向为冠心病、心力衰竭基础研究与临床诊治，E-mail：doctorwh777@qq.com。

括糖胺聚糖、蛋白聚糖,其中糖胺聚糖由带负电荷的双糖单位组成,主要指硫酸乙酰肝素(heparan sulfate,HS)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate,CS)、透明质酸(hyaluronic acid,HA)等[5]。蛋白聚糖是指由糖胺聚糖共价键结合核心蛋白组成的大分子,包括黏结蛋白聚糖(syndecan)、磷脂酰肌醇聚糖(phosphatidylinositol glycan,PI-G)及唾液酸等。在脊椎动物中,有四种不同类型的 syndecan:syndecan-1、2、3 和 4,其中 syndecan-1 和 4 在内皮细胞中表达;syndecan-1 的核心蛋白通过跨膜结构域依附在血管内皮上,并与 HS 和 CS 相连接,参与血管内皮剪切应力的转导;PI-G 通过糖基化磷脂酰肌醇锚定在内皮细胞上,同时与 HS 相连,构成 GCX 的"骨架";HA 是唯一一种不与核心蛋白共价连接的糖胺聚糖,它与细胞膜受体 CD44 特异性结合并锚定在细胞上[6]。GCX 是血管内皮与血浆之间的天然屏障,主要发挥调节血管通透性、转导血管机械剪切应力、释放一氧化氮(nitric oxide,NO)扩张血管、调节炎症反应等作用[7]。正常情况下,GCX 通过阻断血管壁脂蛋白沉积和巨噬细胞摄取,阻止早期斑块的进展;相反,GCX 的降解很大程度上提高了内皮细胞对低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)的通透性,使得 LDL 在内膜下大量积聚;不仅如此,GCX 的降解使内皮表面黏附分子暴露,进而促进白细胞、炎症细胞黏附于内皮表面,进一步加剧炎症反应及泡沫细胞的形成,促进 As 的形成[4]。

2　GCX 水平与 As 严重程度

GCX 不仅影响 As 进展,也可反映 As 严重程度。Abassi 等[8]研究发现,syndecan-1 和 HS 的循环水平以及其他 GCX 成分可用于评估血管内皮损伤的严重程度。此外,研究表明,HA 促进血管平滑肌细胞的活化、增殖及迁移,可作为评估 As 严重程度的辅助指标[9]。Xue 等[3]将 193 名受试者分为冠心病和非冠心病两组,使用侧流暗场成像技术评估舌下微循环的 GCX 厚度,通过酶联免疫吸附测定外周循环和冠状循环中 HA 的水平,同时采用冠状动脉病变数量和 Gensini 评分来评估冠状动脉粥样硬化的严重程度;研究发现 GCX 厚度与冠状动脉病变支数呈负相关($r=-0.441$,$P<0.001$),与 Gensini 积分呈负相关($r=-0.400$,$P<0.001$);冠状动脉内 HA 水平与冠状动脉病变支数呈正相关($r=0.797$,$P<0.001$),与 Gensini 积分呈正相关($r=0.588$,$P<0.001$);提示冠心病组冠状动脉内 HA 水平明显高于非冠心病组,且随着冠状动脉粥样硬化程度的加重,冠状动脉内 HA 水平逐渐升高。因此,可通过 HA 水平评价及预测冠状动脉粥样硬化严重程度。

3　GCX 受损致 As 机制

3.1　血管通透性增加

GCX 受损通过多种机制促进 As 的发生发展,如通过增加血管通透性。研究发现,在 ApoE 基因敲除($ApoE^{-/-}$)小鼠模型中,As 形成、内皮功能障碍与内皮细胞的 GCX 丢失同时发生[4]。正常情况下,GCX 的孔径为 7 nm,GCX 降解时,孔径增大,内皮细胞和血管壁其他部分的渗透性增加[10]。研究表明,大鼠腹主动脉的内皮细胞中 GCX 的降解可使穿透血管壁的水和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC)显著增加[11]。LDLC 可被进一步氧化,氧化型 LDLC 与内皮细胞中的凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1,LOX-1)结合,进而触发 CD40/CD40L 信号通路,促进趋化因子和细胞黏附分子的表达;氧化型 LDLC 最终被巨噬细胞摄取,转化为泡沫细胞,泡沫细胞是 As 发生的关键环节。另外,Mitra 等[12]发现,在层流条件下,内皮细胞表达丰富且连续的 GCX,并且对氧化型 LDLC 摄取较低;而湍流条件下的剪切应力使 GCX 的 HS 厚度减少 11%,HS 在内皮细胞的覆盖率减少 48%;使唾液酸厚度下降 21%,覆盖率下降 44%;同时 GCX 降解区域氧化型 LDLC 摄取较多。以上结果表明 GCX 脱落后,血管壁通透性增加,促进内皮细胞对氧化型 LDLC 的摄取,进而促进 As(图 1)。

Wang 等[13]提出,蛋白酶抑制剂乌司他丁可抑制脂多糖诱导的乙酰肝素酶的表达和活性,从而抑制 HS 降解、降低小鼠模型的血管通透性。此外,Ying 等[14]证实舒洛地昔可减少小鼠微血管内皮细胞中肝素酶Ⅲ诱导的 syndecan-1 脱落,并通过核因子 κB/紧密连接蛋白 1(nuclear factor-κB/zonula occludens-1,NF-κB/ZO-1)途径上调 ZO-1,降低血管内皮通透性。GCX 脱落可通过增强血管通透性,促进 As,因此,靶向 GCX,可通过降低血管内皮通透性,为 As 的治疗提供新的治疗策略。此外,GCX 功能障碍与 As 斑块的形成和生长相一致,GCX 通透性的增加可能为抗 As 治疗提供一个新的治疗途径;已有研究证实,超小金纳米棒渗透率与 GCX 的状态呈负相关,当加入 GCX 降解酶会使 GCX 降解,但也可

为金纳米棒穿透细胞打开更多的通道,使药物摄取量更高;同时研究者提出纳米载体主要针对治疗易发生 As 的血管[15]。

3.2 改变缝隙连接细胞间通讯功能

相邻细胞膜上的两个连接蛋白(connexin, Cx)组成缝隙连接。内皮细胞主要表达三种连接蛋白,即 Cx37、Cx40 和 Cx43。研究发现,Cx37 和 Cx40 具有抗 As 的作用;相反,Cx43 具有致 As 的特点。研究者提出体内 Cx43 的上调会增加细胞黏附蛋白的表达,增强单核细胞与内皮细胞的黏附,从而促进 As[16]。此外,李建军等[17]通过高脂饲料喂养建立 As 模型,治疗组给予辛伐他丁口服,发现辛伐他丁干预的培养细胞和模型治疗组中 Cx43 的表达均明显减少,斑块中炎症细胞减少 50%,胶原纤维和平滑肌细胞含量增加;研究结果表明 Cx43 介导的细胞间通讯在 As 形成过程中发挥重要作用,同时辛伐他丁减少 Cx43 的表达,进而增加斑块的稳定性。

Mensah 等[18]证明经酶降解 HS 可影响 Cx43 的表达,使缝隙连接通道失活;相反,用外源 HS 和 1-磷酸鞘氨醇处理细胞来修复 GCX,可以恢复缝隙连接通道活性,增强内皮细胞间的通讯。随后在 2021 年,该团队提出 GCX 可调节 Cx43 的表达和功能,在疾病状态下,降解 GCX 会破坏 Cx43、连接子和间隙连接的稳定性,并阻止离子和分子的运输[19]。以上研究证实,GCX 降解可影响细胞间通讯功能,进而促进 As(图 1)。

3.3 剪切应力转导及 NO 的形成障碍

As 好发于血流动力学改变的的部位,例如动脉开口、分叉和弯曲的部位。高剪切应力单向稳定层流长时间作用可抑制内皮细胞的增殖,促进内皮细胞稳态,诱导 NO 的释放,NO 激活环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP),细胞内 cGMP 水平增加使平滑肌细胞内钙离子减少,从而使平滑肌松弛;此外,NO 可抑制血小板聚集及其对血管内皮的黏附,防止血栓的形成,从而抑制 As 的发生;相反,低剪切应力非单向湍流可促进内皮细胞增殖,导致内皮功能障碍,使 NO 生成减少,进而引起血管舒张功能受损,促进 As[20-21]。Kang 等[22]发现致 As 的高胆固醇饮食导致 GCX 受损,抑制 NO 释放,导致血管舒张功能受损。研究证实,在湍流条件下,GCX 的降解导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)失活和 eNOS-caveolae 分离;eNOS 表达降低,使 NO 产生减少,导致血管舒张功能受损[12]。Mitra 等[12]的研究表明,剪切应力影响内皮细胞 GCX 的表达,在层流条件下,内皮细胞表达丰富且连续的 GCX;湍流条件下,GCX 中 HS 和唾液酸厚度明显降低[12]。此外,Cho 等[23]研究发现,使用肝素酶Ⅲ破坏 HS,会损害小鼠阻力动脉中剪切应力介导的血管舒张。

内皮 GCX 是激活机械转导过程的主要传感器,对剪切应力刺激产生即时反应,并产生 NO[24]。其中 PI-G1 是剪切应力诱导 NO 产生的主要机械传感器,剪切应力最初由 PI-G1 感知,引起血小板内皮细胞黏附分子 1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)的磷酸化,激活 eNOS,进而产生 NO[25-26]。研究证实,PI-G 中的 HS 链增强了 PECAM-1(PECAM-1 是一种初级机械感受器)的剪切感应特性[27]。在另一项研究中发现,单独缺失 PI-G1 会引起更严重的的炎症、内皮向间质转化以及 eNOS 生成减少[28]。以上研究证明,GCX 受损会使剪切应力传导障碍致 NO 释放减少,从而加速 As 进展(图 1)。

3.4 增加白细胞和血小板黏附

越来越多的证据表明,血小板通过与受损血管壁的内皮细胞和免疫细胞相互作用,释放促炎介质,如白细胞介素 1β 和 CD40 配体,诱导内皮细胞炎症反应,从而促进斑块的发展。GCX 作为物理屏障,生理情况下通过掩蔽黏附分子,限制白细胞、血小板与血管壁的不良黏附,防止白细胞与内皮表面的接触,从而发挥抗 As 的作用[29]。研究证实,酶促反应和剪切应力诱导 GCX 的降解暴露黏附分子,显著增加了循环细胞对内皮细胞黏附性,进而加剧 As 发生发展[30-31]。Delgadillo 等[32]建立 GCX 损伤的人脐静脉内皮细胞模型,发现 GCX 损伤可促进黏附分子的表达,使白细胞黏附及内皮细胞通透性增加。此外,研究发现,As 病变中内皮细胞和巨噬细胞中的血管生成素 2 表达上调;血管生成素 2 反过来会增加乙酰肝素酶的表达,使 HS 降解,脱落的 HS 碎片激活白细胞和血小板,增加细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 的表达,从而导致白细胞黏附和外渗,进一步促进 As[33](图 1)。

HA 通常以高分子量 HA 形式存在。在某些条件下,HA 可被透明质酸酶分解为低分子量 HA 片段。高分子量和低分子量 HA 具有不同的性质;高分子量 HA 增强内皮细胞的屏障功能,而低分子量 HA 对内皮细胞是有害的,因为它激活 Toll 样受体 2 和 4,从而引发炎症。此外,低分子量 HA 片段还能刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,并诱导血管细胞黏附分子 1 表达,从而加剧炎症和对内皮细胞的损伤,促进 As[33]。研究发现,AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)

失活会增强 Na^+-H^+通道活性和下游透明质酸酶 2 介导的 GCX 降解。Zhang 等[34]提出,用 ampkinone 激活 AMPK 可降低透明质酸酶 2 活性并阻止 GCX 损失;阻断细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 表达并减少巨噬细胞募集。此外,近期有研究表明醛固酮与细胞间黏附分子 1 表达有关,然而,醛固酮与该信号通路和相关 GCX 损失的关系尚未可知[35]。以上研究证实,GCX 完整性的丧失破坏了内皮细胞屏障功能,增强了白细胞与内皮细胞的黏附性,进而促进 As 的进展。

3.5　增强血管内皮抗凝活性

GCX 是调节血管系统内抗凝活性的关键组分,许多抗凝调节因子可以与 GCX 相互作用,包括组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor,TFPI)、肝素辅助因子Ⅱ、抗凝血酶Ⅲ和血栓调节蛋白[36]。其主要机制包括:(1)抗凝血酶Ⅲ通过与 HS 的特定位点结合,抑制凝血因子和灭活因子 IX 和 X,增强自身抗凝血酶活性;(2)TFPI 可以与 HS 结合,通过抑制因子 VIIa 和 Xa,阻断凝血的最初步骤,达到抗凝作用。此外,研究者发现血管内皮细胞合成和分泌的 HS 蛋白多糖串珠蛋白聚糖(perlecan),通过诱导抗凝血酶Ⅲ、增强成纤维细胞生长因子 2 活性来增加血管内皮的抗凝活性,进而促进 As 进展过程中受损内皮的修复;同时 Hara 等[37]研究发现,Sb-苯基-N-甲基-5,6,7,12-四氢二苯[c,f][1,5]阿司替波辛(PMTAS)分子在血管内皮细胞中促进 perlecan 核心蛋白基因的表达,并且无细胞毒性;因此,可推测可能通过此种药物促进 perlecan 的表达,进而达到抗 As 的目的。以上研究证实,GCX 可通过多种途径增强血管内皮的抗凝活性,抑制血管内斑块的形成,发挥抗 As 的作用(图 1)。

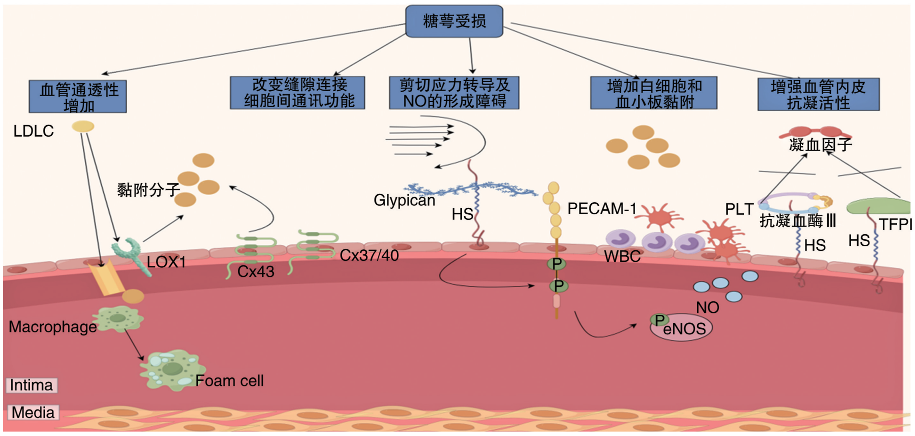

图 1. GCX 受损致 As 机制

Figure 1. GCX damage induced As mechanism

4　结论和展望

血管内皮 GCX 通过调节血管通透性、血管张力以及细胞间通讯,在 As 整个过程中发挥重要作用。因此,开发促进 GCX 表达及抑制 GCX 损伤的药物,包括抑制 HS、HA、蛋白聚糖降解或促进其生成的药物,将有助于预防 As 的发生,延缓甚至逆转 As 的进展。同时,未来还需进一步研究 GCX 受损促进 As 的分子调控机制,为 As 的治疗和预防提供更丰富的理论基础,如 GCX 影响细胞间通讯功能的机制研究不够全面,这也正是未来继续探索的方向。此外,GCX 损害虽然会影响内皮屏障功能、增加血管通透性,但同时也可作为增强药物输送的靶点,为未来提供新的 As 治疗方案[15]。

[参考文献]

[1] LUK C, HAYWOOD N J, BRIDGE K I, et al. Paracrine role of the endothelium in metabolic homeostasis in health and nutrient excess[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 882923.

[2] GEOVANINI G R, LIBBY P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(12): 1243-1252.

[3] XUE X J, JIANG Y, CHEN L, et al. Relationship between the endothelial glycocalyx and the extent of coronary atherosclerosis[J]. Microcirculation, 2018, 25(8): e12504.

[4] CANCEL LM, EBONG EE, MENSAH S, et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model[J]. Atherosclerosis, 2016, 252: 136-146.

[5] PILLINGER N L, KAM P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications[J]. Anaesth Intensive Care, 2017, 45(3): 295-307.

[6] FOOTE C A, SOARES R N, RAMIREZ-PEREZ F I, et al. Endothelial glycocalyx[J]. Compr Physiol, 2022, 12(4): 3781-3811.

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

[8] ABASSI Z, ARMALY Z, HEYMAN S N. Glycocalyx degradation in ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Pathol, 2020, 190(4): 752-767.

[9] FISCHER J W. Role of hyaluronan in atherosclerosis: current knowledge and open questions[J]. Matrix Biol, 2019, 78/79: 324-336.

[10] CHENG M J, KUMAR R, SRIDHAR S, et al. Endothelial glycocalyx conditions influence nanoparticle uptake for passive targeting [J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 3305-3315.

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

[12] MITRA R, O'NEIL GL, HARDING IC. Glycocalyx in atherosclerosis-relevant endothelium function and as a therapeutic target[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(12): 63.

[13] WANG L P, HUANG X, KONG G Q, et al. Ulinastatin attenuates pulmonary endothelial glycocalyx damage and inhibits endothelial heparanase activity in LPS-induced ARDS[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(2): 669-675.

[14] YING J, ZHANG C, WANG Y, et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1172892.

[15] CHENG M J, BAL N N, PRABAKARAN P, et al. Ultrasmall gold nanorods: synthesis and glycocalyx-related permeability in human endothelial cells[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 319-333.

[16] RAMADAN R, BAATOUT S, AERTS A, et al. The role of connexin proteins and their channels in radiation-induced atherosclerosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(7): 3087-3103.

[17] 李建军, 林宏, 李柱一, 等. 辛伐他丁减少 Connexin43 表达和兔粥样硬化斑块形成[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(21): 2006-2009.
LI J J, LIN H, LI Z Y, et al. Simvastatin reduces Connexin43 expression and inhibits rabbit atherosclerotic lesion formation[J]. J Air Force Med Univ, 2005, 26(21): 2006-2009.

[18] MENSAH S A, CHENG M J, HOMAYONI H, et al. Regeneration of glycocalyx by heparan sulfate and sphingosine 1-phosphate restores inter-endothelial communication[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186116.

[19] MENSAH S A, NERSESYAN A A, EBONG E E. Endothelial glycocalyx-mediated intercellular interactions: mechanisms and implications for atherosclerosis and cancer metastasis[J]. Cardiovasc Eng Technol, 2021, 12(1): 72-90.

[20] TAMARGO I A, BAEK K I, KIM Y, et al. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(11): 738-753.

[21] ZHOU M, YU Y, CHEN R, et al. Wall shear stress and its role in atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1083547.

[22] KANG H Y, SUN Q N, WU Q H, et al. Atherogenic diet-diminished endothelial glycocalyx contributes to impaired vasomotor properties in rat[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(4): H814-H823.

[23] CHO J M, LY K, LY S, et al. Procedures to evaluate the role of heparan sulfate on the reactivity of resistance and conductance arteries ex vivo[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2303: 495-511.

[24] DABAGH M, JALALI P, BUTLER P J, et al. Mechanotransmission in endothelial cells subjected to oscillatory and multi-directional shear flow[J]. J R Soc Interface, 2017, 14(130): 20170185.

[25] HARDING I C, MITRA R, MENSAH S A, et al. Pro-atherosclerotic disturbed flow disrupts caveolin-1 expression, localization, and function via glycocalyx degradation[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 364.

[26] WEINBAUM S, CANCEL L M, FU B M, et al. The glycocalyx and its role in vascular physiology and vascular related diseases [J]. Cardiovasc Eng Technol, 2021, 12(1): 37-71.

[27] BARTOSCH A M W, MATHEWS R, MAHMOUD M M, et al. Heparan sulfate proteoglycan glypican-1 and PECAM-1 cooperate in shear-induced endothelial nitric oxide production[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11386.

[28] MAHMOUD M, MAYER M, CANCEL L M, et al. The glycocalyx core protein Glypican 1 protects vessel wall endothelial cells from stiffness-mediated dysfunction and disease[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6): 1592-1605.

[29] WAUTIER J L, WAUTIER M P. Vascular permeability in diseases [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3645.

[30] MENSAH S A, NERSESYAN A A, HARDING I C, et al. Flow-regulated endothelial glycocalyx determines metastatic cancer cell activity[J]. FASEB J, 2020, 34(5): 6166-6184.

[31] MENSAH S A, HARDING I C, ZHANG M, et al. Metastatic cancer cell attachment to endothelium is promoted by endothelial glycocalyx sialic acid degradation[J]. AIChE J, 2019, 65(8): e16634.

[32] DELGADILLO L F, LOMAKINA E B, KUEBEL J, et al. Changes in endothelial glycocalyx layer protective ability after inflammatory stimulus[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(2): C216-C224.

[33] SIEVE I, MÜNSTER-KÜHNEL AK, HILFIKER-KLEINER D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases[J]. Vascul Pharmacol, 2018, 100: 26-33.

[34] ZHANG J J, KONG X Q, WANG Z M, et al. AMP-activated protein kinase regulates glycocalyx impairment and macrophage recruitment in response to low shear stress[J]. FASEB J, 2019, 33(6): 7202-7212.

[35] CROMPTON M, SKINNER L J, SATCHELL S C, et al. Aldosterone: essential for life but damaging to the vascular endothelium [J]. Biomolecules, 2023, 13(6): 1004.

[36] JIANG X Z, GOLIGORSKY M S. Biomechanical properties of endothelial glycocalyx: an imperfect pendulum[J]. Matrix Biol Plus, 2021, 12: 100087.

[37] HARA T, KONISHI T, YASUIKE S, et al. Sb-phenyl-N-methyl-5,6,7,12-tetrahydrodibenz[c,f][1,5]azastibocine induces perlecan core protein synthesis in cultured vascular endothelial cells [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3656.

(此文编辑 王颖)