

血管内皮糖萼在脓毒症急性肺损伤病理机制及诊断治疗中的作用

陈加弟¹, 龚迪², 易玉虎¹, 陈恽^{3*}

¹暨南大学附属第一医院急诊科, 广州 510632; ²暨南大学附属第一医院眼科, 广州 510632; ³暨南大学附属东莞医院重症医学科, 广东东莞 523900

[摘要] 血管内皮糖萼(VEG)是位于血管内皮细胞管腔面细胞膜上的蛋白质-多糖复合物, 具有抑炎、抗栓、保护内皮等生理作用。肺毛细血管内富集VEG, 糖萼结构功能异常在脓毒症介导的急性肺损伤(ALI)的发生发展中发挥着重要作用。脓毒症时, 一方面乙酰肝素酶被诱导激活, 破坏糖萼, 从而诱发ALI; 另一方面糖萼的及时重建被阻止, 肺组织修复被抑制。该文对VEG结构功能受损与脓毒症相关ALI发病的关系, 及其在脓毒症相关ALI诊治中的价值和前景进行综述。

[关键词] 血管内皮糖萼; 脓毒症; 急性肺损伤

[中图分类号] R693

[文献标志码] A

[文章编号] 0577-7402(2021)04-0398-06

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.04.13

The role of vascular endothelial glycocalyx in the pathological mechanism, diagnosis and treatment of sepsis-related acute lung injury

Chen Jia-Di¹, Gong Di², Yi Yu-Hu¹, Chen Yi^{3*}

¹Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China

²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China

³Department of Intensive Care Unit, Dongguan Hospital Affiliated to Jinan University, Dongguan, Guangdong 523900, China

*Corresponding author, E-mail: chenyi_icu@163.com

This work was supported by the Basic and Applied Basic Research Fund of Guangdong Province (2019A1515011777), and the Scientific Research Project of Guangdong Bureau of Traditional Chinese Medicine (20201369)

[Abstract] Vascular endothelial glycocalyx (VEG), a protein-polysaccharide complex located on the cell membrane of vascular endothelial cell lumen, has physiological effects such as anti-inflammation, anti-thrombosis and protection of endothelium. The structural and functional abnormalities of VEG in pulmonary capillaries play an important role in the occurrence and progression of sepsis-mediated acute lung injury (ALI). On one hand sepsis induces ALI by activating heparanase and destroying glycocalyx; on the other hand, it inhibits the repair of lung tissue by preventing the timely reconstruction of glycocalyx. This article summarizes the recent studies to explore the relationship between the structural and functional impairment of VEG and sepsis-related ALI, as well as the value and prospect of glycocalyx in the diagnosis and treatment of sepsis-related ALI.

[Key words] vascular endothelial glycocalyx; sepsis; acute lung injury

脓毒症(sepsis)是指宿主对感染的反应失控而导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症往往累及多个器官系统, 且常因器官衰竭而导致患者死亡^[2], 其中肺组织受损尤为常见, 发生率超过40%^[3], 在临床上常表现为急性肺损伤(acute lung injury, ALI)或急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[4]。早在20世纪80年代,

已有学者发现糖萼与肺泡渗出及间质水肿有着密切关系^[5], 但直到近10年, 糖萼的具体生理结构功能及其在ALI病理机制中的作用才逐渐清晰。本文就血管内皮糖萼(vascular endothelial glycocalyx, VEG)在脓毒症ALI病理机制及诊断治疗中的作用进行综述。

1 VEG的结构与功能

VEG是位于血管内皮细胞管腔面细胞膜上的蛋白质-多糖复合物, 层厚0.1~1.0 μm, 由血管内皮细胞合成分泌, 是构成血管内皮表面的重要结构, 其主体成分为蛋白聚糖和糖蛋白。蛋白聚糖具有核

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515011777);

广东省中医药局科研项目(20201369)

[作者简介] 陈加弟, 硕士研究生, 主要从事急诊医学、重症医学方面的研究

[通信作者] 陈恽, E-mail: chenyi_icu@163.com

心蛋白和带负电荷的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)侧链结构。GAG的主要成分包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸乙酰肝素(heparan sulphate, HS)、硫酸软骨素、角蛋白和硫酸皮肤素等,其中HS的含量最高,占比达50%~90%。核心蛋白骨架主要包含多配体蛋白聚糖(syndecan)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican)和基底膜蛋白聚糖等成分,是VEG发挥主要生理功能的重要结构基础。位于蛋白聚糖之下的糖蛋白主要由E-选择素、P-选择素、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecules, ICAM)和血管内皮细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)等具有影响血细胞黏附、游走和浸润,干预凝血、止血和纤溶功能的蛋白分子组成^[6]。目前认为,VEG是微循环功能的重

要调节器,对维持内皮细胞结构功能的稳定、抑制微血栓形成、调节微循环血流、调控血细胞与内皮细胞的作用、防止炎性细胞黏附、维护血管壁屏障功能的完整等均具有重要作用(图1)。糖萼生理结构完整性的破坏将直接造成相应组织器官出现以下改变:(1)广泛微循环血栓形成;(2)血管内皮细胞结构功能异常;(3)促进循环中炎性细胞滚动、黏附并游走至血管外的组织间隙;(4)血管壁完整性下降和血管通透性增加,加重组织器官水肿,导致细胞组织代谢障碍^[7-8]。在各种病理因素的作用下,基质金属蛋白酶、乙酰肝素酶和唾液酸酶等的活性及浓度异常均可引发VEG损伤^[9],该病理生理变化已被证实是诱发动脉粥样硬化、缺血/再灌注损伤和糖尿病并发症等病理损伤的始动因素^[6]。

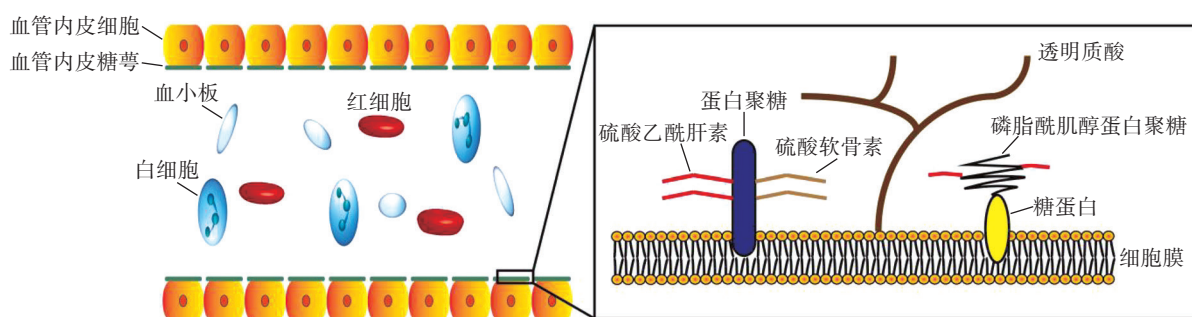


图1 VEG的主要结构及组成成分

Fig.1 The main structure and components of VEG

VEG. 血管内皮糖萼

2 肺VEG在脓毒症ALI病理机制中的作用

肺VEG在脓毒症ALI/ARDS发生发展过程中具有重要作用。在哺乳动物的组织器官中,与肺外血管(糖萼层厚0.6~0.8 μm)相比,肺泡毛细血管糖萼层更厚(可达1.5 μm以上),且HS更为富集^[10-14]。这种糖萼在肺内分布的优势,与防止肺水肿和增强对外界抗原的耐受性等作用有关,因此在脓毒症发病过程中糖萼结构功能障碍也较其他器官更为严重,直接导致肺成为脓毒症首发打击或打击最为严重的器官。Inagawa等^[15]通过腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)建立小鼠脓毒症模型,在扫描电子显微镜和透射电子显微镜下观察小鼠肺VEG,发现注射LPS后48 h, VEG出现崩解破坏现象,表明肺VEG降解在脓毒症ALI/ARDS的发病机制中具有核心地位^[12,15-16]。

2.1 脓毒症ALI/ARDS时肺VEG的损伤机制 在哺乳动物体内,生理状态下VEG处于合成与降解的动态平衡。Schmidt等^[12]发现,脓毒症时炎性介质如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、血管生成

素-2(angiopoietin-2, ANGPT-2)等可使肺组织内乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)的活性及浓度异常增高,进而加速糖萼结构的崩解^[12,17]。HPSE是一种存在于哺乳动物体内的肝素酶Ⅲ类似物,由血管内皮细胞或中性粒细胞等体细胞分泌释放,可特异性分解HS,导致糖萼降解。此外,血管生成素(angiopoietins, ANGPTs)及其受体内皮细胞酪氨酸激酶型受体-2(endothelial tyrosine kinase receptor-2, Tie-2)也是调节糖萼合成与降解动态平衡的重要信号通路^[7]。ANGPTs家族共包括4种亚型,起主要生理作用的ANGPT-1、ANGPT-2亚型大部分由血管内皮细胞和周细胞分泌产生, Tie-2是整个家族的共同受体,其中ANGPT-1/Tie-2的结合可促进糖萼形成与修复,维持血管内皮功能稳定,而ANGPT-2/Tie-2的结合可加速糖萼降解,造成血管内皮损伤。ANGPT-1与ANGPT-2之间存在数量竞争性抑制的关系,脓毒症ALI时,大量过表达的ANGPT-2可通过竞争阻断ANGPT-1与Tie-2的结合(图2),抑制Tie-2磷酸化^[18-20]。此外,脓毒症时肺VEG的修复重建功能受到明显抑制,是促进ALI/ARDS进展的关键机制^[21](图2)。Yang等^[21]指出,成纤维细胞生长因子

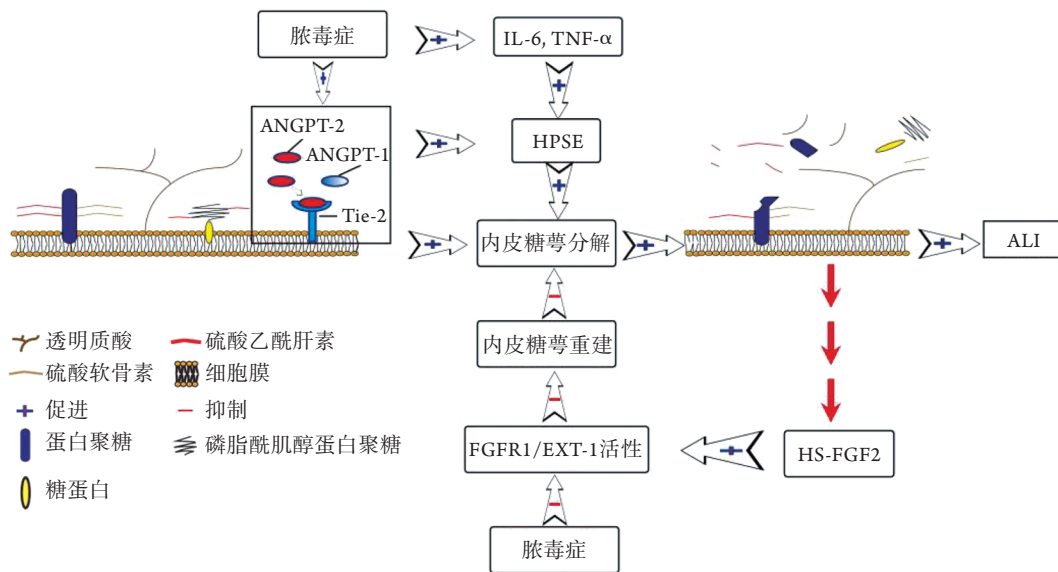


图2 脓毒症时肺VEG降解致ALI发生的模拟图

Fig.2 Simulation diagram of ALI caused by VEG degradation in sepsis

IL-6. 白细胞介素-6; TNF- α . 肿瘤坏死因子 α ; ANGPT-1. 血管生成素-1; ANGPT-2. 血管生成素-2; Tie-2. 酪氨酸激酶型受体-2; HPSE. 乙酰肝素酶; ALI. 急性肺损伤; FGFR1. 成纤维细胞生长因子受体1; EXT-1. Exostosin-1; HS. 硫酸乙酰肝素; FGF2. 成纤维细胞生长因子2; VEG. 血管内皮糖萼

受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)/HS生物合成酶exostosin-1(EXT-1)信号通路是调控肺VEG修复的主要分子机制：糖萼重建源于糖萼崩解并释放出HS片段，HS可直接激活成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)形成HS-FGF2复合物，激活FGFR1和EXT-1的表达，最终启动肺VEG修复程序。但在脓毒症小鼠模型中发现，FGFR1和EXT-1的表达下调，致使肺VEG重建出现明显的延迟和抑制^[22]。值得注意的是，Yang等^[21]和Oladipupo等^[23]发现，由于FGFR信号的组织差异性，肺VEG修复先于其他系统内皮组织，甚至是在全身炎症反应仍较明显时。

2.2 肺VEG在肺损伤发生发展中的作用 目前认为，ALI/ARDS发病的细胞基础是肺血管内皮和肺泡上皮急性损伤，继而引发炎性细胞浸润和肺血管通透性增加^[3,24]。VEG受损与炎症失控是ALI/ARDS的两个关键病理生理环节^[25-26]。肺VEG降解不仅增加了肺毛细血管的通透性，形成以大量蛋白质渗出为主的肺水肿^[27]，还可显著提高肺毛细血管中性粒细胞的变形和黏附能力，使其更易游走至肺间质并释放炎性介质，在肺组织中形成“瀑布式”的炎症级联反应^[28]。

首先，VEG是内皮细胞抵御损伤的防护屏障，可影响各种分子物质对内皮细胞屏障的穿透能力。VEG最浅层带负电荷，与血液中多种蛋白质产生静电斥力，阻碍白蛋白等大分子物质通过。因此，VEG损伤可直接导致静电斥力消失，加之内皮细胞

间紧密连接随着VEG结构完整性被破坏而变得疏松，可造成血管通透性显著增加，血液中水分和血浆蛋白可外渗到肺间质和肺泡中，启动并加重肺水肿^[27,29]。

其次，VEG在维持微血管生理功能中发挥着关键作用，可调节血管张力和凝血状态^[28,30]。VEG与舒血管物质内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的生成有关。Mochizuki等^[31]、Kumagai等^[32]和Yen等^[33]先后证实，VEG参与内皮细胞机械应力(主要是血流引起的剪切应力)的传感与转导，进而促进eNOS的分泌释放，发挥调节血管张力和血流量、抑制血小板聚集和黏附等作用，所以肺VEG损伤可诱发肺毛细血管收缩和血流量减少。

第三，VEG损伤可激活并增强炎性细胞的活性，导致炎症反应失控。VEG裂解出的HS片段与LPS具有类似的作用，可通过激活依赖于MyD88的Toll样受体4(Toll-like receptor-4, TLR-4)将信号传导至下游的核因子- κ B(NF- κ B)，导致IL-6、TNF- α 等炎性介质的生成和释放增加。同时炎性介质浓度的升高又可促进HPSE的活化，从而导致VEG降解加速，产生更多的HS片段，形成闭环式的正反馈调节^[34]。有研究发现，VEG的降解暴露出血管内皮细胞的表面黏附分子，致使中性粒细胞、单核-巨噬细胞等炎性细胞更易黏附于内皮细胞，并进一步跨内皮迁移至血管外的组织间隙中导致炎症播散^[12,35]。生理状态下，HS和syndecan-1可与部分趋

化因子相结合,而在ARDS状态下,VEG降解后释放出的趋化因子可直接导致中性粒细胞的募集和游走,进而形成“瀑布式”的炎症级联反应。

3 VEG在脓毒症ALI诊断治疗中的作用

VEG损伤是启动ALI/ARDS的关键扳机,在脓毒症ALI/ARDS诊断评估和指导治疗等方面具有重要价值。有研究指出,脓毒症ALI/ARDS患者外周血中HPSE含量和活性明显上调,并在外周血中检测到糖萼降解相关产物浓度增加^[36]。通过检测VEG降解产物评估ALI/ARDS患者病情严重程度,并以VEG为作用靶点治疗肺损伤成为近年来糖萼相关研究的热点。

3.1 VEG作为脓毒症ALI/ARDS诊断标志物
Syndecan-1在多个临床报告中已被用作反映糖萼损伤的标志物^[15,37]。近期一项临床研究回顾性调查135例脓毒症合并ARDS患者发现,血浆syndecan-1水平与ARDS严重程度直接相关,且可预测发生肺外器官衰竭及死亡的风险^[37]。HS是组成VEG的重要物质,有研究发现,在脓毒症合并ARDS患者体循环中HS水平呈明显升高的趋势,且其水平与病情严重程度密切相关。ARDS并发休克患者HS水平可升高至对照组的4倍,以90 d结局进行亚组分析,死亡组的HS水平为存活组的3倍^[38]。作为哺乳动物体内唯一可水解VEG的酶,HPSE的浓度在脓毒症并发ALI^[12]和肾衰竭^[39]时可升高,在感染性休克时升高更为明显。值得注意的是,不同致病原感染所致的HPSE水平升高程度存在显著差异,其中革兰阴性菌感染患者的HPSE水平和活性最高^[40]。

3.2 基于VEG的脓毒症ALI/ARDS治疗靶点
由于ANGPTs/Tie-2轴信号通路具有调控VEG生成和降解动态平衡的重要功能,有研究指出,作为ANGPTs家族中促VEG降解的ANGPT-2是脓毒症ARDS的一个新型生物标志物^[18,41]。Han等^[19]在小鼠脓毒症模型中运用单克隆免疫球蛋白ANGPT-2结合抗体(ANG2-binding and Tie2-activating antibody, ABTAA)阻断ANGPT-2/Tie-2的结合,使VEG破坏得到明显缓解,从而减轻了小鼠ALI并提高了其存活率。Margraf等^[42]发现,输注6%羟乙基淀粉具有抑制HPSE和透明质酸酶释放的作用,可减少syndecan-1和HA的脱落,对VEG的完整性具有一定保护作用,可减轻脓毒症ARDS患者肺血管通透性的异常。

鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)是一种鞘磷脂,通过作用于细胞表面G蛋白偶联受体S1P1发挥作用,对血管内皮具有一定的保护效应^[43]。Zeng等^[44]的体外研究发现,激活S1P并促进其与S1P1受体结合可有效抑制syndecan-1脱落,进

而保护糖萼免受病理损伤。该团队的另一项研究证实,上述保护作用的完成需要一个关键步骤——S1P由红细胞释放并转运至血管内皮细胞,血浆中的白蛋白为该过程的主要运载工具^[45]。因此,在脓毒症复苏期间使用白蛋白或新鲜血浆具有保护糖萼完整性及改善患者预后的作用^[46-48]。

在脓毒症ALI发病机制中,肺血管内皮细胞分泌的HPSE扮演了启动并加速VEG降解的角色,因此抑制HPSE过度活化成为一种具有较好前景的脓毒症ALI/ARDS治疗方法^[12]。Schmidt等^[12]通过盲肠结扎和穿孔造模的小鼠脓毒症模型发现,单次注射肝素(在造模后24 h内)可抑制肺血管内皮通透性的异常增加,使用HPSE抑制剂可完全遏制脓毒症诱导的VEG破坏,而肝素可与内皮糖萼非共价结合,促使蛋白构象变化,巩固VEG结构并增强其功能,最终改善糖萼降解^[12]。

4 总结与展望

近年来关于VEG的研究逐渐增多,VEG作为血管内皮细胞分泌合成的重要物质,参与维持内皮结构功能的生理活动。在病理状态下,VEG降解表明血管内皮发生损伤,与血管渗漏、间质水肿、炎症播散、氧化应激、血管收缩甚至弥散性血管内凝血等各种病理性损伤的发生直接相关。大量证据表明,VEG在脓毒症ALI中扮演着极为关键的角色,且以VEG作为靶点采取各种手段调控其异常可发挥显著的肺保护作用。现阶段大部分以VEG为切入点进行的脓毒症ALI研究基于细胞或动物实验,临床研究的数量、规模和质量参差不齐,影响了VEG作为脓毒症ALI诊断标志物和治疗靶点在临床的进一步推广应用,但未来其可能是导致脓毒症集束化救治策略如液体复苏、炎症抑制和血流动力学分析等方面发生根本性变革的关键因素。

【参考文献】

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Mao XH, Sun WH, Wang T, *et al.* Significance of serum developmentally endothelial locus 1 and Kallistatin on the severity and prognosis of patients with sepsis[J]. *Trauma and Critical Care Medicine*, 2020, 8(4): 263-266. [冒秀宏, 孙卫和, 汪涛, 等. 血清发育内皮细胞基因-1、组织激肽释放酶结合蛋白对脓症患者病情严重程度及预后评估研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2020, 8(4): 263-266.]
- [3] Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, *et al.* Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(2 Pt 1): 293-301.
- [4] Zhang RH, Xia JG, Zhan QY. Research progress on risk factors and predictive scores of sepsis patients developing into acute

- respiratory distress syndrome[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(12): 1309-1314. [张芮豪, 夏金根, 詹庆元. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的危险因素及预测评分研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(12): 1309-1314.]
- [5] Malik AB, Lynch JJ, Cooper JA. Endothelial barrier function[J]. *J Invest Dermatol*, 1989, 93(2 Suppl): 62S-67S.
- [6] Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier[J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(7): 777-784.
- [7] Cao RN, Tang L, Xia ZY, *et al.* Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(8): 963-975.
- [8] Okada H, Takemura G, Suzuki K, *et al.* Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx under normal and experimental endotoxemic conditions[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 261.
- [9] Sieve I, Munster-Kuhnel AK, Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 26-33.
- [10] Uchimido R, Schmidt ER, Shapiro NI. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 16.
- [11] Park I, Choe K, Seo H, *et al.* Intravital imaging of a pulmonary endothelial surface layer in a murine sepsis model[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(5): 2383-2393.
- [12] Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, *et al.* The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis[J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1217-1223.
- [13] Salmon AH, Ferguson JK, Burford JL, *et al.* Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8): 1339-1350.
- [14] Yen WY, Cai B, Zeng M, *et al.* Quantification of the endothelial surface glycocalyx on rat and mouse blood vessels[J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(3): 337-346.
- [15] Inagawa R, Okada H, Takemura G, *et al.* Ultrastructural alteration of pulmonary capillary endothelial glycocalyx during endotoxemia[J]. *Chest*, 2018, 154(2): 317-325.
- [16] Schmidt EP, Li G, Li L, *et al.* The circulating glycosaminoglycan signature of respiratory failure in critically ill adults[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(12): 8194-8202.
- [17] Mulivor AW, Lipowsky HH. Inhibition of glycan shedding and leukocyte-endothelial adhesion in postcapillary venules by suppression of matrix metalloprotease activity with doxycycline[J]. *Microcirculation*, 2009, 16(8): 657-666.
- [18] Lukasz A, Hillgruber C, Oberleithner H, *et al.* Endothelial glycocalyx breakdown is mediated by angiotensin-2[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 671-680.
- [19] Han S, Lee SJ, Kim KE, *et al.* Amelioration of sepsis by TIE2 activation-induced vascular protection[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(335): 335ra55.
- [20] Kumpers P, Lukasz A. The curse of angiotensin-2 in ARDS: on stranger TI(E)des[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 44.
- [21] Yang Y, Haeger SM, Suflita MA, *et al.* Fibroblast growth factor signaling mediates pulmonary endothelial glycocalyx reconstitution[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(6): 727-737.
- [22] Lariviere WB, Schmidt EP. The pulmonary endothelial glycocalyx in ARDS: A critical role for heparan sulfate[J]. *Curr Top Membr*, 2018, 82: 33-52.
- [23] Oladipupo SS, Smith C, Santeford A, *et al.* Endothelial cell FGF signaling is required for injury response but not for vascular homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(37): 13379-13384.
- [24] Mowery NT, Terzian W, Nelson AC. Acute lung injury[J]. *Curr Probl Surg*, 2020, 57(5): 100777.
- [25] Zhang D, Qi BY, Zhu WW, *et al.* Crocin alleviates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome by protecting against glycocalyx damage and suppressing inflammatory signaling pathways[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(3): 267-278.
- [26] Yamaoka-Tojo M. Endothelial glycocalyx damage as a systemic inflammatory microvascular endotheliopathy in COVID-19[J]. *Biomed J*, 2020, 43(5): 399-413.
- [27] Yang Y, Schmidt EP. The endothelial glycocalyx: an important regulator of the pulmonary vascular barrier[J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1(1): e23494.
- [28] Lupu F, Kinasewitz G, Dormer K. The role of endothelial shear stress on haemodynamics, inflammation, coagulation and glycocalyx during sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12258-12271.
- [29] Gill SE, Rohan M, Mehta S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury *in vivo*[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 109.
- [30] Ushiyama A, Kataoka H, Iijima T. Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiology[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4(1): 59.
- [31] Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, *et al.* Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H722-H726.
- [32] Kumagai R, Lu X, Kassab GS. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(5): 600-607.
- [33] Yen W, Cai B, Yang J, *et al.* Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels *in vivo*[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0117133.
- [34] Martin L, Koczera P, Zechendorf E, *et al.* The endothelial glycocalyx: new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 3758278.
- [35] Lever R, Rose MJ, Mckenzie EA, *et al.* Heparanase induces inflammatory cell recruitment *in vivo* by promoting adhesion to vascular endothelium[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(12): C1184-C1190.
- [36] Xing K, Murthy S, Liles WC, *et al.* Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis—a systematic review[J]. *Crit Care*, 2012, 16(1): R7.
- [37] Murphy LS, Wickersham N, Mcneil JB, *et al.* Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 102.
- [38] Martin L, Peters C, Schmitz S, *et al.* Soluble heparan sulfate in serum of septic shock patients induces mitochondrial dysfunction in murine cardiomyocytes[J]. *Shock*, 2015, 44(6): 569-577.
- [39] Lygizos MI, Yang Y, Altmann CJ, *et al.* Heparanase mediates renal dysfunction during early sepsis in mice[J]. *Physiol Rep*, 2013,

- 1(6): e00153.
- [40] Martin L, De Santis R, Koczera P, *et al.* The synthetic antimicrobial peptide 19-2.5 interacts with heparanase and heparan sulfate in murine and human sepsis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143583.
- [41] Steppan J, Hofer S, Funke B, *et al.* Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx[J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1): 136-141.
- [42] Margraf A, Herter JM, Kuhne K, *et al.* 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycocalyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 111.
- [43] Wang L, Dudek SM. Regulation of vascular permeability by sphingosine 1-phosphate[J]. *Microvasc Res*, 2009, 77(1): 39-45.
- [44] Zeng Y, Adamson RH, Curry FR, *et al.* Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(3): H363-H372.
- [45] Adamson RH, Clark JF, Radeva M, *et al.* Albumin modulates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(7): H1011-H1017.
- [46] Torres FI, Torres LN, Salgado C, *et al.* Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(11): H1468-H1478.
- [47] Aldecoa C, Llaurer JV, Nuvials X, *et al.* Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 85.
- [48] Chang R, Holcomb JB. Choice of fluid therapy in the initial management of sepsis, severe sepsis, and septic shock[J]. *Shock*, 2016, 46(1): 17-26.

(收稿日期: 2020-08-12; 修回日期: 2021-01-10)

(责任编辑: 熊晓然, 纪方方)