

糖萼降解与内皮细胞功能障碍关系的研究现状

Research status of relationship between glycocalyx degradation and endothelial cell dysfunction

卢国赐¹, 徐 星¹, 刘 凯^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃医学院 临床医学院, 甘肃平凉 744000)

LU Guo-ci¹, XU Xing¹,
LIU Kai^{1,2}

(1. School of Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Clinical Medicine, Gansu Medical College, Pingliang 744000, Gansu Province, China)

摘要:糖萼(GC)是血管内皮细胞表面的重要组成部分,可以介导血管舒张、调节血管通透性、调节白细胞黏附以及抗炎等过程。在多种病理因素作用下,会诱导GC发生降解,从而通过多种机制引起氧化应激、炎症反应加剧、机械转导异常及白细胞黏附增多等病理过程介导内皮细胞功能障碍。此外,当内皮细胞功能障碍时,亦会导致GC降解加剧。本文对已发表的相关研究进行归纳分析,简述了GC降解与内皮细胞功能障碍之间存在的潜在关系以及相关药物干预研究,为后续开展相应药物研究提供了思路,也为提高临床相关疾病疗效做了铺垫。

关键词:糖萼;内皮细胞功能障碍;炎症;氧化应激;机械转导**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.027**中图分类号:**R28**文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2025)02-0284-06

Abstract: The glycocalyx (GC) constitutes an essential component of the vascular endothelial cell surface, facilitating vasodilation, regulating vascular permeability, modulating leukocyte adhesion, and exerting anti-inflammatory effects. Under the influence of diverse pathological factors, GC degradation is triggered, and endothelial cell dysfunction is mediated through various mechanisms such as oxidative stress, exacerbated inflammatory responses, abnormal mechanical transduction, and augmented white blood cell adhesion. Furthermore, dysfunctional endothelial cells can also lead to an intensification of GC degradation. In this paper, the potential correlation between GC degradation and endothelial cell dysfunction, along with related drug intervention studies, were summarized and analyzed, which provided ideas for subsequent drug research and pave the way for improving clinical efficacy of related diseases.

Key words: glycocalyx; endothelial dysfunction; inflammation; oxidative stress; mechanotransduction

内皮是血管壁内衬的细胞单层,在维持多器官健康和体内平衡方面起着关键作用^[1],其发生功能障碍涉及推动多种疾病的发生发展,尤其是在血管疾病发展中起核心作用。糖萼(glycocalyx, GC)作为内皮细胞表面的重要组成部分,更是遍布全身血管内表面,其结构和功能的变化直接影响血管的通透性和炎症的发生^[2]。当GC降解时,必然会影响内皮细胞功能的改变。但目前关于内皮细胞功能障碍与GC降解之间联系的研究尚少,本文就GC降解与内皮细胞功能障碍关系的研究做一综述,旨在为后续开展从GC降解入手维护内皮

基金项目:国家自然科学基金地区基金资助项目(82260869)

作者简介:卢国赐(1999-),男,硕士研究生,主要从事中西医结合防治心血管疾病研究

通信作者:刘凯,教授,主任医师,博士生导师
MP:13669380195
E-mail:xubo_l@163.com

细胞功能稳定的研究做准备,也是为提高临床相关疾病疗效做铺垫。

1 GC 的组成与作用

GC 是一种覆盖在血管内皮细胞膜表面,且主要由糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)、蛋白聚糖(proteoglycans, PGs)、糖蛋白组成的类似于树枝状的网络结构^[3]。GC 中含有诸多维持血管稳态的成分,如 PGs 中所包含的多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1)、唾液酸(sialic acid, SIA)以及磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican, GPC)等;GAG 中所包含的硫酸乙酰肝素(heparin sulfate, HS)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)以及硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)等,以及各种酶,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、黄嘌呤氧化还原酶和脂蛋白脂肪酶等。

目前,有关 GC 的作用研究主要在其可以介导血管舒张、调节血管通透性、调节白细胞黏附及抗炎等方面。在通过评估内皮依赖性的一氧化氮(nitric oxide, NO)产生及血管扩张在不同水平的剪切应力下的反应的相关研究中发现,这些剪切应力介导的反应存在于含有 GC 的内皮细胞或血管中,而在缺少 GC 的细胞或血管中,剪切诱导的 NO 产生大多是不存在的^[4-6]。DELGADILLO 等^[7]通过对中性粒细胞表面足够靠近内皮细胞表面以形成键的分子百分比进行模型计算发现,厚度为 110 nm 的血管内皮糖萼(endothelial glycocalyx, eGC)相比于没有 eGC 的内皮细胞表面用于键形成的整合素可用性降低一个数量级。这表明了 GC 介导了白细胞和内皮细胞之间键的形成,减少白细胞的黏附。另有研究表明,GC 的存在也可以减少血管内皮细胞上血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的暴露,使 VCAM-1 的表达受到抑制从而减少白细胞的黏附发挥抗炎作用^[8]。因此,通过保护 GC 的完整性以保障内皮功能正常,从而维持血管内环境稳态,有望成为未来预防诸多疾病发生发展的关键。

2 GC 降解致内皮细胞功能障碍的发生机制

随着对 GC 的研究越发深入,发现许多疾病的发展过程与 GC 脱落或降解有关,例如动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、脓毒症、新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)以及慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)等^[9-14]。而 GC 的降解受多方面影响,例如炎症、氧化应激、脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、低剪切应力、高血糖、氧化型低密度脂蛋白以及尿毒症毒素等^[11-17]。在此影响下,会出现一系列由 GC 降解介导的氧化应激加剧、炎症加重、白细胞黏附

及机械传导异常的情况,最终表现为内皮功能障碍。

2.1 GC 降解诱导氧化应激

氧化应激在内皮功能障碍的发展中扮演着关键角色,而活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生则是其中的关键。GC 的破坏会减少 NO 的产生,从而促进 ROS 的产生,使 ROS 水平升高,最终导致内皮功能障碍。实验表明,去除 HS 和/或 HA 会导致由机械转导激活瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道介导 NO 产生显著减少(NO 的产生率相较于空白对照组分别下降了 12.50% 和 6.25%)^[5]。PSEFTELI 等^[6]研究发现,糖萼 SIA 的破坏减弱核因子- κ B 相关因子 2(nuclear factor erythroid derived 2-like 2, Nrf2)靶基因的表达,使 Nrf2 靶酶血红素氧合酶-1、NAD(P)H 醌脱氢酶 1 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基蛋白水平下调,并促进了线粒体 ROS 的积累(去除 SIA 组相比于空白组在流体剪切力诱导下的 ROS 水平约增加了 34%)。据报道,酶法去除猪股动脉的 GC 成分(HS 和 SIA)后均使 O_2^- 的产生增加[分别增加 $(209.0 \pm 24.0)\%$ 和 $(86.0 \pm 17.0)\%$],并且去除 HS 使胞外 SOD 含量下降 $(67.0 \pm 9.0)\%$,并抑制 NO 的产生,表现为由 NO 产生介导的灌注液的流速水平较正常组显著下降 [$(97.8 \pm 13.7) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ vs $(110.3 \pm 19.6) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $P < 0.05$]^[4]。据推测,GC 降解通过不同机制诱导 ROS 的过量产生以及抗氧化能力的减弱,从而诱发氧化应激。

2.2 GC 降解诱导炎症反应加剧

炎症反应是导致内皮功能障碍发生发展的重要机制,在血管疾病的病理过程中具有举足轻重的作用。在关于 CKD 患者尿毒症血清对内皮表面力学和功能的影响的研究中发现,eGC 厚度出现阶段依赖性逐渐降低[CKD 3~5 期分别较正常对照组降低了 $(21.00 \pm 0.01)\%$ 、 $(24.00 \pm 0.01)\%$ 和 $(30.00 \pm 0.01)\%$,均 $P < 0.05$],且尿毒症血清有效增加了盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR) mRNA 表达,并上调上皮钠离子通道膜丰度 $(29.40 \pm 0.10)\%$,使 NO 的释放减少促进白细胞的黏附^[18]。在通过盲肠结扎穿刺法(cecum ligation puncture, CLP)诱导的小鼠脓毒症模型中,内皮和 GC 损伤生物标志物水平早期升高,而接受手术未接受 CLP 的小鼠与空白组小鼠内皮损伤水平无显著差异;接受 CLP 组与接受手术未接受 CLP 组的小鼠相比,小鼠出现肺、肝和肾的中性粒细胞炎症水平升高以及肺组织学严重损伤^[19]。这表明 GC 的损伤可能会诱导

炎症反应的加剧且会导致器官组织学损伤。血管内皮细胞胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)在炎症期间介导炎症并促进白细胞迁移^[20]。当GC降解时, ICAM-1和VCAM-1将暴露于血液循环中, 将会更好地促进炎症的发展。从GC组成上出发, HA和HS的脱落也会促使炎症的发展和内皮功能障碍。①GC中HA脱落降解释放低相对分子质量透明质酸(low-molecular weight hyaluronic acid, LMW-HA), 从而从抗炎状态转变为促炎状态, 进一步促进炎症的发展。BOURGUIGNON等^[21]研究发现, LMW-HA会促使人乳腺癌细胞中促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-8的产生[LMW-HA组促炎细胞因子IL-1 β 和IL-8水平分别为(232.0 $\pm$ 10.8)和(233.0 $\pm$ 8.4)pg $\cdot$ mL⁻¹, 均显著高于空白对照组的(85.0 $\pm$ 4.1)和(88.0 $\pm$ 1.8)pg $\cdot$ mL⁻¹, 在统计学上差异均有统计学意义(均 P <0.05)]; 给予抗CD44抗体处理后降低了LMW-HA诱导的促炎细胞因子IL-1 β 和IL-8水平升高[IL-1 β 和IL-8水平分别为(70.0 $\pm$ 3.2)和(73.0 $\pm$ 1.5)pg $\cdot$ mL⁻¹, 与LMW-HA组相比, 均 P <0.05]; 实验最后指出LMW-HA促进促炎细胞因子IL-1 β 和IL-8的产生及释放, 可能与LMW-HA刺激Toll样受体(Toll like receptor, TLR)2、TLR4、髓性分化原发应答基因88(myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)和分化簇44(Cluster of differentiation 44, CD44)形成的信号复合物有关。②HS是血管内皮糖萼GAG的主要成分之一, 通过其蛋白质结合特性参与炎症的各个步骤。OLIVARES-SILVA等^[22]研究表明, 用10 μ g $\cdot$ mL⁻¹的HS处理心肌成纤维细胞24h后, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、ICAM-1、VCAM-1和pro-IL-1 β 的表达水平均较空白组显著上调(分别约增加了87%、44%、43%和49%, 均 P <0.05); 分别加入TLR4、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(serine-threonine kinase, Akt)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路抑制药后均消除了ICAM-1、VCAM-1的上调; 表明了HS可以激活心肌成纤维细胞中TLR4受体, 并通过PI3K/Akt/NF- κ B通路使TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1和pro-IL-1 β 的表达上调促进了白细胞的黏附和炎症的发展。以上结果表明, GC降解会导致ICAM-1和VCAM-1暴露, 从而诱导白细胞黏附于血管内皮表面; GC降解产

物可以通过不同途径激活NF- κ B信号通路释放炎症因子并诱导白细胞黏附, 共同促使炎症反应加剧。

2.3 GC降解诱导白细胞的黏附

在生理条件下, 内皮细胞上与白细胞黏附相关的细胞黏附分子受eGC影响, 白细胞与内皮细胞配体-受体的相互作用力较弱。ICAM-1和VCAM-1在许多急慢性疾病中发挥着至关重要的作用, 其介导白细胞与内皮细胞之间的强黏附^[20]。当GC降解时, 细胞黏附分子会因此暴露结合位点, 促进配体-受体的相互作用, 进而介导白细胞的黏附。在动脉粥样硬化的小鼠模型中, 肝素酶基因缺陷组 $AExH^{-/-}$ 小鼠相对于对照组ApoE小鼠表现出保存了内皮表面的HS含量和结构, 且使外周循环和主动脉的VCAM-1表达水平降低(肝素酶基因缺陷组较对照组起始阶段和发展阶段分别约降低了13%和9%)^[8]。上述研究表明, GC降解诱导白细胞黏附的机制可能与细胞表面黏附分子的暴露及表达升高有关。

2.4 GC降解改变机械转导

在正常情况下, 完整的GC将血流动力学效应转化为调节血管张力的生化信号, 而HS和HA则是这个过程中有效的机械传感器^[3]。机械转导的最终主要结果是激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS), 产生NO, 最终产生血管扩张。BARTOSCH等^[23]通过实验发现: ①glypican-1在剪切力诱导下与血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)共同作用激活eNOS, 产生NO; ② $Gpc1^{-/-}$ 小鼠降主动脉中磷酸化eNOS表达显著降低($Gpc1^{-/-}$ 组小鼠的平均磷酸化eNOS表达水平为正常组小鼠的0.77倍); ③在人脐静脉血管内皮细胞实验中, 未经处理的细胞组在剪切诱导下的PECAM-1激活水平比静态下增加了2.10倍; 而用肝素酶III处理的细胞组在剪切诱导下较静态下的PECAM-1激活水平仅增加1.50倍, 没有显著差异, 表明HS的脱落会阻断剪切诱导的glypican-1信号传导。另外有研究表明, HA在剪切应力的诱导下可以直接激活eNOS, 从而促进NO的产生^[4]。据推测, GC中HS和HA的脱落会阻断激活eNOS的信号传导, 从而导致NO的产生减少。

相反, 当内皮细胞功能障碍时亦会加重GC的降解。有研究表明, ROS的过量产生会影响细胞内的信号通路的表达, 如下调AMP活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)或上调p47^{phox}/Hyal2信号通路, 这些通路可能促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生和活性, 从而加速GC

的降解^[16]。另外有研究表明,在氧化应激诱导下,MMP和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)活性增强,促使syndecan-1和SOD3脱落并破坏GC的完整性,而抑制MMP和HDAC可逆转这一过程^[15]。此外,暴露在炎症环境下,亦会加重GC的降解^[13]。

3 抑制糖萼层降解导致内皮细胞功能障碍的治疗进展

小檗碱 小檗碱作为一种生物碱,存在于多种中草药中,具备抗炎、抗氧化应激、保护GC和心脏保护作用。YANG等^[16]研究发现,小檗碱可以通过增加AMPK的磷酸化($10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的小檗碱组中AMPK的磷酸化最佳,相比与模型组约增加了70%)减弱低剪切应力诱导的HA降解,且效果呈现浓度依赖性增加($20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的小檗碱组中HA表达水平相比模型组约增加了6倍),这可能与AMPK的磷酸化下调了p47^{phox}和Hyal2活性及上调了透明质酸合酶2的表达有关。

Clivelin Colivelin是线粒体肽humanin的合成衍生物,在氧化条件下显示出细胞保护作用。URBAN等^[19]研究表明,colivelin可以减少CLP诱导的器官中性粒细胞浸润,并降低血浆中的syndecan-1水平($200\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的colivelin组中syndecan-1水平相比于模型组约降低了57%);colivelin干预下TNF- α 、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和IL-10的水平均有所降低;此外,colivelin可以升高胸主动脉和肺中的AMPK磷酸化水平($200\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的colivelin组AMPK磷酸化水平相比于模型组约升高了57%)。这表明,colivelin可能通过激活AMPK从而保护GC的完整性,并抑制炎症的发展。

含褐藻糖胶的膳食补充剂 褐藻糖胶主要由L-岩藻糖和硫酸化基团组成,已知可作为肝素酶抑制剂并有助于eGC的重建。REGIER等^[14]研究发现,CKD血清诱导的细胞损伤模型中,食品补充剂Endocalyx(ECX)可以通过依赖细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和PI3K信号传导保存GC[ECX+ERK-MAPK抑制药组与ECX组相比,GC厚度显著减少($120.4\pm4.0\ \text{nm}$ vs $168.4\pm6.8\ \text{nm}$, $P<0.001$);ECX+PI3K抑制药组与ECX组相比,GC厚度显著减少($204.2\pm6.1\ \text{nm}$ vs $185.6\pm6.9\ \text{nm}$, $P<0.05$),并可以防止CKD血清诱导的GC损伤及促进GC的修复[与健康对照组的血清相比,CKD血清导致GC厚度持续减少

[$(105.0\pm2.6)\ \text{nm}$ vs $(155.4\pm3.2)\ \text{nm}$, $P<0.001$],通过ECX治疗孵育后GC厚度增加[$(188.6\pm3.8)\ \text{nm}$ vs $(105.0\pm2.6)\ \text{nm}$, $P<0.001$],这种减少完全逆转。

MMP抑制药 研究发现,LPS诱导的脓毒症模型组Wistar大鼠与多西环素(一种MMP抑制药)干预组相比,多西环素组GC保存情况较好,模型组的Wistar大鼠的GC损伤的生物标志物syndecan-1水平显著高于在多西环素干预组[$(45.18\pm9.48)\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ vs $(18.20\pm5.32)\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $P<0.05$]^[12]。此外,这项研究表明,多西环素可降低脓毒症相关的血管通透性[模型组伊文思蓝评估的肺、心脏组织的血管通透性水平均显著高于多西环素组($52.30\pm7.16\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ vs $(9.49\pm3.00)\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, $P<0.05$; $(18.72\pm2.05)\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ vs $(6.20\pm0.44)\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, $P<0.05$],减少了中性粒细胞迁移[模型组腹膜洗液中的中性粒细胞计数高于多西环素组, $(1\ 165\pm534)$ 个 vs (38 ± 31) 个, $P<0.05$],并改善微血管功能障碍[模型组的微血管健康评分低于多西环素组(4.50 ± 0.20)分 vs (6.70 ± 0.70) 分, $P<0.05$]^[12]。一项临床研究表明,在体外循环期间中,对照组患者血浆syndecan-1显著高于多西环素组(中位数差异: $15.04\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;95%的置信区间: $9.14\sim20.94\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; $P<0.001$),且多西环素组血浆硫酸肝素、MMP-2和MMP-9浓度均显著低于对照组;此外,多西环素术后拔管时间显著低于对照组[$(14.45\pm2.82)\ \text{h}$ vs $(16.40\pm2.21)\ \text{h}$, $P<0.05$],这表明了多西环素抑制MMP可以减少GC脱落并改善患者预后^[24]。

MR拮抗药 研究发现,在COVID-19血清诱导的细胞模型中,螺内酯减轻了COVID-19血清诱导的GC损伤[螺内酯+COVID-19血清组和COVID-19血清组GC厚度分别为 (102.2 ± 3.5) 和 $(73.1\pm1.9)\ \text{nm}$, $P<0.05$],这可能与螺内酯抑制MR激活NF- κB 信号通路,从而阻断促炎细胞因子(如TNF- α 和IL-6)的表达有关^[13]。CROMPTON等^[25]研究发现,螺内酯治疗4周后的糖尿病大鼠GC厚度较糖尿病组约增加了72%,且肾小球白蛋白通透性较糖尿病组约降低了25%;相关性分析表示GC厚度与肾小球白蛋白通透性呈负相关;糖尿病患者在螺内酯治疗48周后,尿中MMP9和MMP2活性较安慰剂组显著降低,这说明MR拮抗药可降低MMP活性,从而保存了肾小球内皮GC的完整性并降低了糖尿病患者的肾小球通透性和蛋白尿水平。

1-磷酸鞘氨醇 1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine-

1-phosphate, S1P)是一种鞘磷脂,已被证明可以介导糖萼的合成,并抑制CS、HS和syndecan-1胞外结构域的脱落,有助于保存糖萼层的完整性。ZENG等^[26]研究发现,正常情况下体外内皮细胞表面HS和CS覆盖率分别为 $(83.0 \pm 4.6)\%$ 和 $(82.6 \pm 9.6)\%$,去除血浆蛋白6 h后基本消失,在S1P处理6 h后HS和CS覆盖率得到恢复,而在PI3K抑制药LY29002+S1P组则消除了这种恢复,表明S1P通过PI3K途径介导内皮细胞上GC的合成。另有研究表明,S1P可以通过激活S1P1受体抑制MMP活性从而抑制CS、HS和syndecan-1胞外结构域的蛋白酶活性依赖性脱落^[27]。

4 讨论

目前,关于GC与疾病发生发展之间的关系及相关机制的研究受到不少研究者的关注。GC作为血管内表面重要组成部分,影响着内皮功能,对血管稳态具有重要调节作用^[1]。GC降解从影响内皮细胞功能出发,持续性导致血管中血流动力学信号转导异常,抗炎、抗凝和抗氧化应激功能丧失。而这些异常正是诸多疾病,如动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、败血症、COVID-19以及CKD等发生发展的关键^[9-14]。在这些疾病发展的进程中,GC可以通过降低相关黏附分子与白细胞之间的作用,减少白细胞黏附,并降低炎症水平;另外,GC通过在剪切应力的作用下,促进NO的产生,调节血管紧张度并维持血管稳态等对机体的恢复具有重要作用。因此,GC的完整有利于对疾病发展的阻断及疾病的治愈,可防止炎症加剧和纠正内皮细胞功能障碍。但有关GC降解的机制以及其与内皮细胞功能障碍的关系尚未完全阐明,其中的因果关系存在一定的推测性,以至于出现临床用药的局限性。因此,需要进一步研究来明确其中的因果关系,以此为基础开展用药研究,最后才能更好地服务于临床治疗。

参考文献:

- [1] 段志胜,刘子由,谢和平,等. *miR-29a* 抑制血管内皮细胞增殖的机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18): 2803—2805, 2813.
- [2] 铁诗,崔慧斐. 糖萼作为脓毒症潜在治疗靶点的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(17): 2125—2128.
- [3] FOOTE C A, SOARES R N, RAMIREZ - PEREZ F I, et al. Endothelial glycocalyx [J]. *Compr Physiol*, 2022, 12(4): 3781—3811.
- [4] KUMAGAI R, LU X, KASSAB G S. Role of glycocalyx in flow - induced production of nitric oxide and reactive oxygen species [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(5): 600—607.

- [5] DRAGOVICH M A, CHESTER D, FU B M, et al. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(6): C846—C853.
- [6] PSEFTELI P M, KITSCHA P, VIZCAY G, et al. Glycocalyx sialic acids regulate Nrf2 - mediated signaling by fluid shear stress in human endothelial cells [J/OL]. *Redox Biol*, 2021, 38: e101816. 2020 - 11 - 28 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340902/>.
- [7] DELGADILLO L F, MARSH G A, WAUGH R E. Endothelial glycocalyx layer properties and its ability to limit leukocyte adhesion [J]. *Biophys J*, 2020, 118(7): 1564—1575.
- [8] NGUYEN T K, PAONE S, BAXTER A A, et al. Heparanase promotes the onset and progression of atherosclerosis in apolipoprotein E gene knockout mice [J/OL]. *Atherosclerosis*, 2024, 392: e117519. 2024 - 03 - 19 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38581737/>.
- [9] GUO J, YANG Z C, LIU Y. Attenuating Pulmonary Hypertension by protecting the integrity of glycocalyx in rats model of pulmonary artery hypertension [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 1951—1956.
- [10] FELLS B, ACHARYA S, VAHLIDIECK C, et al. Mineralocorticoid receptor - antagonism prevents COVID - 19 - dependent glycocalyx damage [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(10): 1069—1076.
- [11] LESKOVA W, PICKETT H, ESHAQ R S, et al. Effect of diabetes and hyaluronidase on the retinal endothelial glycocalyx in mice [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2019, 179: e125—e131. 2018 - 11 - 13 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445048/>.
- [12] DE OLIVEIRA J G C G, MIRANDA C H. Doxycycline protects against sepsis - induced endothelial glycocalyx shedding [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10477.
- [13] LIPOWSKY H H. Relative shedding of glycosaminoglycans from the endothelial glycocalyx during inflammation and their contribution to stiffness of the glycocalyx [J]. *Biorheology*, 2019, 56(2—3): 191—205.
- [14] REGIER M, DROST C C, RAUEN M, et al. A dietary supplement containing fucoidan preserves endothelial glycocalyx through ERK/MAPK signaling and protects against damage induced by CKD serum [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15520.
- [15] ALI M M, MAHMOUD A M, LE MASTER E, et al. Role of matrix metalloproteinases and histone deacetylase in oxidative stress - induced degradation of the endothelial glycocalyx [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H647—H663.
- [16] YANG H, ZHU L, GU Y, et al. Berberine inhibits low shear stress - induced glycocalyx degradation via modulating AMPK and p47phox/Hyal2 signal pathway [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: e172413. 2019 - 05 - 19 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31152700/>.
- [17] CHEN Q, XU X, XIE S, et al. Improving impact of heparan sulfate on the endothelial glycocalyx abnormalities in atherosclerosis as revealed by glycan - protein interactome [J/OL]. *Carbohydr Polym*, 2024, 330: e121834. 2024 - 01 - 18 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38368111/>.
- [18] FELLS B, BEYER A, CAZAÑA - PÉREZ V, et al. Effects of chronic

- kidney disease on nanomechanics of the endothelial glycocalyx are mediated by the mineralocorticoid receptor [J]. *Int J Mol Sc*, 2022, 23(18):10659.
- [19] URBAN C, HAYES H V, PIRAINO G, *et al.* Colivelin, a synthetic derivative of humanin, ameliorates endothelial injury and glycocalyx shedding after sepsis in mice [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: e984298. 2022 - 09 - 02 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36119052/>.
- [20] SINGH V, KAUR R, KUMARI P, *et al.* ICAM - 1 and VCAM - 1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders [J/OL]. *Clin Chim Acta*, 2023, 548: e117487. 2023 - 07 - 11 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37442359/>.
- [21] BOURGUIGNON L Y, WONG G, EARLE C A, *et al.* Interaction of low molecular weight hyaluronan with CD44 and toll - like receptors promotes the actin filament - associated protein 110 - actin binding and MyD88 - NF κ B signaling leading to proinflammatory cytokine/chemokine production and breast tumor invasion [J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2011, 68(12): 671—693.
- [22] OLIVARES - SILVA F, LANDAETA R, ARÁNGUIZ P, *et al.* Heparan sulfate potentiates leukocyte adhesion on cardiac fibroblast by enhancing Vcam - 1 and Icam - 1 expression [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(3): 831—842.
- [23] 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.
- [24] GAO W, FANG F, XIA T J, *et al.* Doxycycline can reduce glycocalyx shedding by inhibiting matrix metalloproteinases in patients undergoing cardiopulmonary bypass: A randomized controlled trial [J/OL]. *Microvasc Re*, 2022, 142: e104381. 2022 - 05 - 16 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588887/>.
- [25] CROMPTON M, FERGUSON J K, RAMNATH R D, *et al.* Mineralocorticoid receptor antagonism in diabetes reduces albuminuria by preserving the glomerular endothelial glycocalyx [J/OL]. *JCI Insight*, 2023, 8(5): e154164. 2023 - 03 - 08 [2024 - 05 - 26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36749631/>.
- [26] ZENG Y, LIU X H, TARBELL J, *et al.* Sphingosine 1 - phosphate induced synthesis of glycocalyx on endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 339(1): 90—95.
- [27] ZENG Y, ADAMSON R H, CURRY F R, *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.
- (收稿日期 2024 - 06 - 24; 本文编辑 吴焕贤)

· 科学文摘 ·

雄激素受体通路抑制药和紫杉类药物治疗转移性 前列腺癌患者的临床研究

引自: DE LAERE B, *et al.* Androgen receptor pathway inhibitors and taxanes in metastatic prostate cancer: An outcome - adaptive randomized platform trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(11): 3291—3302.

ProBio 是前列腺癌领域首个基于结果自适应设计的平台试验,其用贝叶斯框架在预定义的生物标志物特征中评估系统性治疗的疗效。转移性去势抵抗性前列腺癌患者在随机接受雄激素受体途径抑制药(androgen receptor pathway inhibitors, ARPIs)、紫杉类药物或医师选择的对照臂之前,进行前瞻性循环肿瘤 DNA 和胚系 DNA 分析。

该研究的主要终点是临床获益停止时间(time to no longer clinically benefitting, NLCB)。次要终点包括总生存期和严重不良事件。在达到 NLCB 时间后,患者可再次随机分组。在 218 例随机分组后,主要终点达成。在未选定生物标志物人群中,ARPIs 组相较于紫杉类药物组和医师选择组显著延长了 NLCB 时间(11.1 *vs* 6.9、7.4 个月),延长了总生存期(38.7 *vs* 21.7、21.8 个月)。生物标志物特征分析表明,在雄激素受体(androgen receptor, AR)阴性且 *TP53* 野生型的患者以及跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane serine protease 2, *TMPS2*) - ETS 相关基因(ETS - related gene, *ERG*)融合阳性的患者中,ARPIs 在 NLCB 时间上的增幅最大。而在 *TP53* 改变的患者中,ARPIs 和紫杉类药物之间无显著性差异。

该研究提示:在具有可检测循环肿瘤 DNA 的转移性去势抵抗性前列腺癌患者中,ARPIs 的疗效优于紫杉类药物和医师选择的治疗方案。

(吴焕贤 摘录)