

综述

糖萼的损伤脱落在缺血性卒中中的作用

侯璞璞¹, 刘宇昊¹, 郭洪阳², 尹腾昆³, 郝继恒⁴, 张利勇^{4*}⁽¹⁾山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261000; ⁽²⁾山东第一医科大学临床医学院, 济南 250117;⁽³⁾山东大学齐鲁医院神经外科, 济南 250014; ⁽⁴⁾聊城市人民医院神经外科, 聊城 252000)

摘要: 脑缺血-再灌注损伤是缺血性卒中再灌注治疗后预后不良的主要原因, 其中糖萼的损伤脱落在脑缺血-再灌注损伤中发挥着关键作用, 被认为是与缺血-再灌注相关的内皮功能障碍的基础。糖萼是覆盖在血管内皮腔表面的多糖蛋白结构, 缺血性卒中会导致脑血管糖萼的损伤脱落, 进而导致血脑屏障通透性增加、引发炎症级联反应、加剧局部血流障碍, 形成恶性循环。同时, 糖萼的成分参与了缺血性卒中后的损伤修复。因此, 对于糖萼的研究可能是连接缺血性卒中病理机制与治疗干预的重要桥梁。本文综合当前的基础与临床研究, 重点总结了缺血性卒中发生后糖萼的损伤脱落, 及其导致内皮与血脑屏障功能障碍的潜在机制, 并描述了大脑中糖萼独特的结构与功能, 探讨了以糖萼为靶点的新兴治疗方法与潜在作用, 以期对诊断和治疗缺血性卒中提供新思路。

关键词: 糖萼; 缺血性卒中; 血脑屏障; 缺血-再灌注损伤

Role of endothelial glycocalyx damage and shedding in ischemic stroke

HOU Pupu¹, LIU Yuhao¹, GUO Hongyang², YIN Tengkun³, HAO Jiheng⁴, ZHANG Liyong^{4*}⁽¹⁾School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, China;⁽²⁾School of Clinical Medicine, Shandong First Medical University, Ji'nan 250117, China;⁽³⁾Department of Neurosurgery, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250014, China;⁽⁴⁾Department of Neurosurgery, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China)

Abstract: Cerebral ischemia-reperfusion injury is a major cause of poor prognosis following reperfusion therapy for ischemic stroke. Within this injury, the damage and shedding of the endothelial glycocalyx play a critical role and are considered the foundation of endothelial dysfunction associated with ischemia-reperfusion. Glycocalyx is a polysaccharide protein structure that covers the surface of the vascular endothelial lumen. Ischemic stroke leads to damage and shedding of the glycocalyx in cerebral blood vessels. Subsequently increases blood-brain barrier permeability, triggers an inflammatory cascade, and aggravates local blood flow disturbances, forming a vicious cycle. Simultaneously, components of the glycocalyx participate in post-stroke damage repair. Therefore, research on the glycocalyx may serve as a crucial bridge connecting the pathological mechanisms of ischemic stroke with therapeutic interventions. This paper synthesizes current basic and clinical research, focusing on summarizing the damage and shedding of the glycocalyx after the onset of ischemic

收稿日期: 2025-02-20

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82401537); 山东省医药卫生科技项目(202404041044)

第一作者: E-mail: 963813404@qq.com

*通信作者: E-mail: 13346256936@163.com

stroke, the underlying mechanisms leading to endothelial and blood-brain barrier dysfunction, and outlining the unique structure and function of the glycocalyx in the brain. It further explores emerging therapeutic approaches targeting the glycocalyx and their potential effects, aiming to provide new insights for the diagnosis and treatment of ischemic stroke.

Key Words: glycocalyx; ischemic stroke; brain blood barrier; ischemia-reperfusion injury

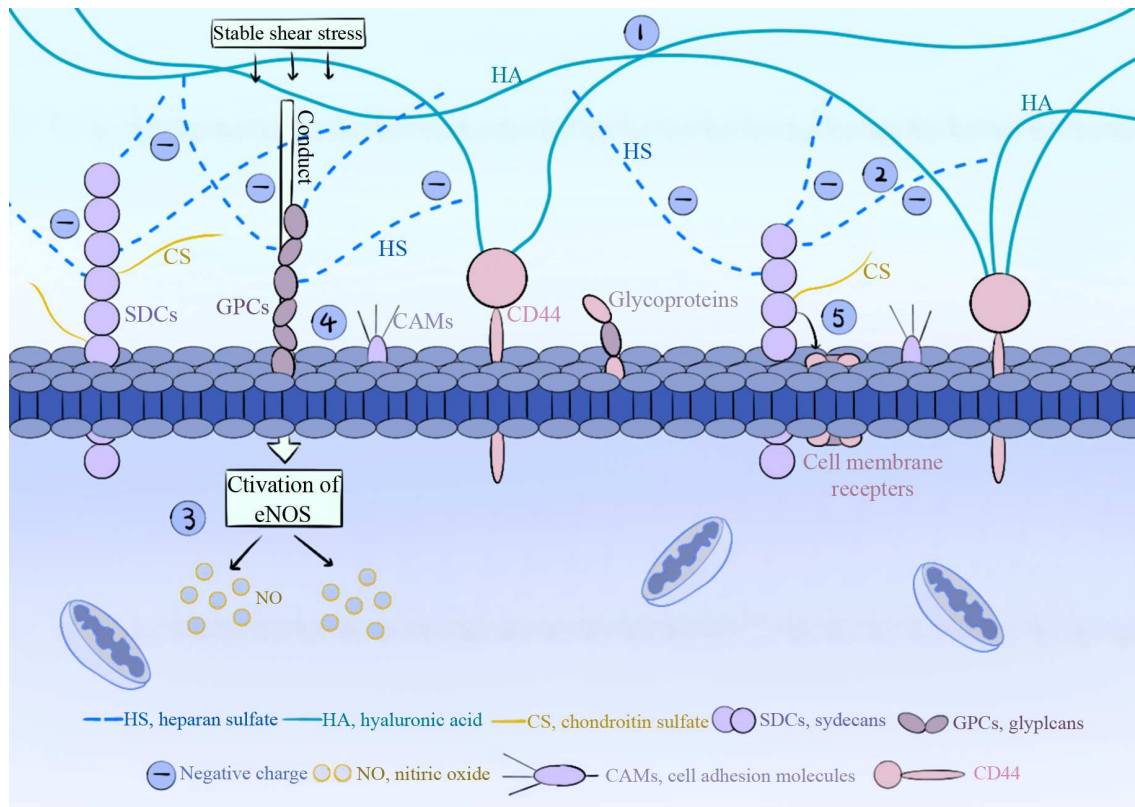
脑卒中又称“中风”，其中大部分(80%)为缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)，因高发病率、高致残率、高病死率和高复发率的特点给患者家庭和社会带来了极大负担。从1990年到2019年，每年脑卒中患者和脑卒中导致的死亡人数大幅增加，而且我国脑卒中发病人群中年龄<70岁的患者比例持续增加，呈年轻化趋势。目前，脑卒中已成为我国国民的第一位致死原因^[1]。因此，探究脑卒中，尤其是AIS的发病机制及新的治疗方法刻不容缓。糖萼(glycocalyx)作为覆盖于血管内皮细胞表面的动态结构，被证实是血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能调控的核心组件，其损伤与AIS的发生发展密切相关^[2]。过去对于糖萼的研究多集中在心血管疾病、脓毒血症、肺炎等疾病。近年来，关于糖萼与脑血管疾病的研究逐渐增多。糖萼位于血管内皮细胞表面，直接与血液中的各种成分接触，被认为是BBB的第一道防线。由于糖萼的结构脆弱易损，AIS带来的缺血缺氧环境以及再通治疗后的再灌注损伤均可造成糖萼的损伤脱落，进一步加重脑损伤。目前的研究发现，脱落在血浆中的糖萼成分可以反映BBB的功能状态，并且可以作为AIS的生物标志物^[3]，而针对于糖萼的保护和修复可有效缓解AIS引发的神经血管损伤^[4]。鉴于上述发现，系统阐述糖萼损伤的机制及其临床意义显得尤为重要。本文对糖萼损伤脱落在AIS病理机制中的作用进行综述，并结合最新的临床研究进展，为AIS的病理机制、筛查、预后评估及治疗提供新的思路。

1 糖萼的结构和功能

糖萼又称细胞外被，是位于内皮细胞表面的一层带负电的胶冻状物质，厚度为300~500 nm^[5]。1966年，Luft^[6]首次通过钨红染色并使用电子显微镜直接观察到了糖萼的生物结构，如今使用前沿

的观测方法，可以得到糖萼的纳米级结构特征。随着观测技术的进步，人们对糖萼结构的认识逐渐加深。糖萼由蛋白聚糖、糖脂和唾液蛋白等组成，是一种复杂且动态的生化结构(图1)^[7]。其中，蛋白聚糖被认为是糖萼的主要成分，由核心蛋白和糖胺聚糖侧链组成，根据核心蛋白的不同分为黏结蛋白聚糖(syndecans, SDCs)、磷脂酰基醇蛋白聚糖(glypicans, GPCs)、双糖链蛋白聚糖和基底膜蛋白聚糖。糖胺聚糖共价连接在核心蛋白上，是糖萼中含量最丰富的成分，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)、硫酸角质素和硫酸皮肤素^[8,9]。其中，HA是唯一不通过共价键连接至核心蛋白的糖胺聚糖，其通过特异性细胞膜受体CD44锚定在细胞表面。广义上，所有从内皮细胞突起并固定在细胞膜上的糖基化蛋白都可以视为糖萼的组成部分，如选择素、整合素及其他细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)^[10]。

研究表明，糖萼具有多种功能，包括电荷屏障、运输屏障、剪切应力感应、调节离子转运和血流速度变化、维持血管渗透压、调节大分子黏附、预防血栓形成和血管内膜增生、增强细胞间信号传导、延长细胞存活时间、抗炎和调节组织水肿等^[8]。糖胺聚糖是糖萼物理和功能特征的主要决定因素^[10]。糖萼的屏障功能主要依赖于HA和HS，高度磺化的糖胺聚糖(如HS)是电荷屏障的基础；HA则形成覆盖内皮管腔表面的长分子网络，构成物理屏障的主体；血管的通透性由二者共同调节^[11]。HS、CS、HA和GPC-1在不同程度上参与了血流依赖性剪切应力的机械感觉-机械转导。以上糖萼成分在感受到血流动力学变化后激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)，进而增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的生



①HA和HS构成了糖萼的物理屏障；②带负电的糖胺聚糖构成了电荷屏障；③糖萼传递来自血流的剪切应力，产生NO；④糖萼的屏障功能可防止内皮细胞和血液成分的相互作用；⑤糖萼调节细胞膜受体与配体的结合，进而调节细胞的生长、增殖、损伤修复和物质运输

图1 糖萼的结构和功能

成，最终引发血管扩张^[12,13]。

2 大脑中的糖萼

虽然糖萼在全身各器官血管内皮表面普遍存在，但BBB处的糖萼更具特征性，其糖类组成、物理结构和表面电荷与身体其他部位的糖萼存在显著差异。脑血管糖萼中某些成分的表达水平较高，包括CS、HS、磷脂酰肌醇和磷脂酰丝氨酸^[14]。与其他器官相比，大脑中的糖萼更为密集，是BBB的重要组成部分。透射电子显微镜显示，脑毛细血管内皮细胞的糖萼是一层具有显著厚度的结构，几乎占据整个管腔^[15]。此外，大脑毛细血管中，糖萼覆盖的管腔面积约占40%，显著高于心脏和肺的毛细血管。脂多糖诱导的血管损伤后，脑毛细血管糖萼有所减少，但仍有大量残留，而心脏和肺毛细血管的糖萼几乎完全消失^[16]，表明大脑中的糖萼承担着更重要的功能。此外，大脑与其他器官中的糖萼成分构成也存在显著差异。

例如，使用特异性酶分别降解糖萼中的HA或HS，大鼠肠系膜毛细血管后微静脉的糖萼厚度分别减少了26%和43%；在脑微血管中进行相同处理时，HA降解导致厚度减少了82%，而HS降解则导致厚度减少了43%^[17-19]。BBB由紧密连接的毛细血管内皮细胞、周细胞、基底膜和星形胶质细胞终足组成，糖萼位于血管内皮细胞表面，直接与血液中的各种成分接触，被认为是BBB的第一道防线^[16]。

3 糖萼损伤与AIS的关系

3.1 AIS促进糖萼的损伤脱落

糖萼结构脆弱易损，在脑缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤中极易发生降解。这一过程主要由缺血缺氧、氧化应激和炎症反应等多种因素共同介导。AIS发生后，由于梗死部位缺血缺氧，可直接引起BBB中糖萼的降解。而经过再灌注治疗后，阻塞的血管不同程度地再通，氧供应的恢复增加了活性氧(reactive oxygen species,

ROS)的产生,过量的ROS引起局部的氧化应激状态,并导致糖萼的降解^[20]。同时,中性粒细胞等炎症细胞在再灌注时被激活,引起炎症反应,并分泌多种糖萼降解酶参与糖萼的降解^[21],如特异性降解HS的乙酰肝素酶(heparanase, HPSE)、可降解细胞外基质各种蛋白质组分的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、特异性降解HA的透明质酸酶-1(hyaluronidase-1, HAase-1)和HAase-2等^[22]。

3.1.1 氧化应激与剪切应力

氧化应激状态下,过量的ROS和活性氮在I/R损伤中对内皮细胞糖萼的降解起着核心作用,其主要机制是促进蛋白聚糖的降解,但并不影响其合成^[23]。ROS和活性氮通过修饰糖萼残基并激活内皮细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-2和黄嘌呤氧化酶^[24],从而破坏糖萼中的蛋白聚糖。修饰后的蛋白聚糖变得不稳定,容易发生水解性裂解。未硫化的高分子HA聚合物特别容易被化学修饰,而其衍生的低分子HA(low molecular weight hyaluronic acid, lmwHA)片段具有促炎活性,进一步维持ROS的产生^[25]。氧化应激还可以通过调控糖萼降解酶的表达与活性间接促进糖萼的降解。例如,氧化应激状态下产生的丙烯醛能够增加HPSE前体的表达,并激活该前体的断裂活性^[26];氧化应激还调节组蛋白去乙酰化酶的活性,从而刺激MMPs的表达^[27]。除此之外,血管闭塞后血流动力学的变化也参与了糖萼的降解。剪切应力是血液流动时对内皮细胞表面施加的切向力,稳定的层流剪切应力有助于糖萼成分的合成;而当血流紊乱时,低水平或振荡的剪切应力则会引起糖萼的降解^[28]。

3.1.2 糖萼降解酶

糖萼的降解受多种降解酶的协同调控:在AIS发生后,HPSE、MMPs、HAase过表达与激活可诱导糖萼降解。氧化应激状态下ROS对糖萼成分的普遍的化学修饰与糖萼降解酶的特异性降解,共同构成了糖萼损伤的分子基础,提示多靶点联合干预可能是卒中后维持内皮屏障功能的有效策略(图2)。

HPSE在糖萼降解中具有特异性作用机制。HPSE可以选择性地剪切硫酸乙酰肝素蛋白聚糖

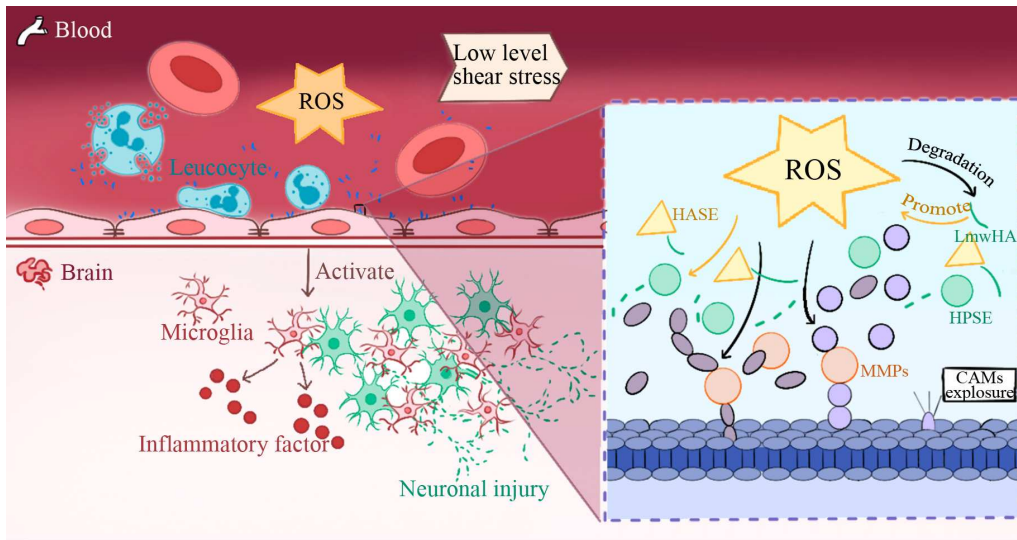
(heparan sulfate proteoglycans, HSPGs)中葡萄糖胺和糖醛酸之间的 $\alpha(1-4)$ 糖苷键。当HPSE过度表达时,糖萼的组成成分——HS链被降解,同时还能够激活细胞外调节蛋白激酶通路并调控SDC-1的表达,进一步加剧糖萼损伤和脱落^[23]。在非病理组织和正常生理条件下,HPSE通常表现为低水平的蛋白质表达,主要限于角质形成细胞、滋养层细胞、血小板和白细胞中。而在AIS发生后,血管内皮细胞中的HPSE表达显著增加,随后主要在同一区域的星形胶质细胞中表达^[26]。糖萼受损后,募集的肥大细胞会分泌HPSE,引发级联反应,进一步加重糖萼的降解。

MMPs是I/R引起的血管糖萼损伤的重要因素^[2],主要体现在其对糖萼组分中核心蛋白的降解。MMPs是一类蛋白水解酶,能够破坏内皮细胞表面的蛋白质如SDCs,导致糖萼的降解。在AIS发生后,血管闭塞带来的缺氧环境可以诱导内皮细胞分泌MMP-2^[29]。随后,I/R损伤也会进一步诱导MMPs的表达和活性显著上调。除糖萼外,MMPs对BBB细胞外基质及紧密连接中的蛋白质均有降解作用,抑制MMPs的表达可以有效保护BBB的完整结构^[30]。

除了氧化应激对HA的直接水解外,HAase的高表达也是HA脱落的关键因素^[31]。HAase-1是引起HA降解的主要水解酶,HAase活性的增加通常是促炎状态的标志^[32]。在正常脑组织中,HAase-1在神经元和少量血管内皮细胞中弱表达,而在星形胶质细胞和小胶质细胞中几乎不表达。但在卒中发生后,HAase-1阳性的小胶质细胞和血管内皮细胞数量显著增加^[33]。同时,血流紊乱导致的低剪切应力会激活HAase-2,进一步促进HA从糖萼中脱落^[10]。再灌注治疗后,梗死区透明质酸合成酶-1阳性星形胶质细胞增多,虽然这促进了HA的合成,但由于神经元的严重丢失,HA的净合成量可能减少^[33]。

3.2 糖萼损伤后的内皮及BBB功能障碍

脑血管糖萼在许多重要生理功能中发挥着不可或缺的作用,但脆弱的糖萼极易受损,可能导致BBB通透性增加,进而加重脑水肿,进一步加剧炎症反应,并引发内皮细胞功能障碍,最终加重脑组织损伤,增加病死率^[34]。



ROS/氧化应激可通过修饰糖萼残基使蛋白聚糖降解, 并且可以通过调控糖萼降解酶的表达与活性使糖萼成分降解; lmwHA片段具有促炎活性, 维持ROS的产生; 低水平的、紊乱的剪切力参与糖萼的降解; 糖萼的损伤脱落导致CAMs暴露进而触发白细胞和血小板的聚集和黏附; 浸润的白细胞和细胞因子可激活驻留的小胶质细胞, 使其迅速增殖并开始释放更多的炎症性细胞因子和结构蛋白

图2 缺血性卒中后糖萼的损伤机制

3.2.1 脑水肿

BBB的破坏引起的脑水肿和出血转化是影响再灌注后康复的主要并发症。缺血诱导的糖萼损伤发生在早期阶段, 并且是BBB功能障碍的强烈触发因素^[35]。正常情况下, 糖萼能够阻止大分子、浆细胞和蛋白质的渗入及其与内皮受体的结合, 并保护内皮细胞免受血流引起的剪切应力损伤, 从而维持内皮的多种生理功能^[36]。再灌注后糖萼的损伤与脱落会导致BBB通透性增加, 加重脑组织水肿^[37]。一方面, 糖萼厚度的减少削弱了其作为物理屏障与电荷屏障的功能; 另一方面, 动物实验表明, 糖萼的降解可能促进跨细胞转运, 如脱落到血浆中的SDC-1在肉瘤病毒蛋白的作用下磷酸化, 进而激活小窝介导的内吞作用, 进一步增加BBB的通透性^[4]。此外, 糖萼降解后, 炎症因子如MMPs和血管内皮生长因子增加, 将导致紧密连接破坏和BBB的高通透性^[37]。

3.2.2 加重炎症反应

BBB的破坏以及单核细胞和中性粒细胞的渗透是导致AIS严重炎症的关键步骤。生理状态下, 内皮细胞的黏附分子隐藏在糖萼结构中。当糖萼受损时, CAMs如血小板内皮细胞黏附分子、血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子暴露, 进而触发白细胞和血小板的聚集和黏附^[36]。浸润的白细胞和

细胞因子可激活驻留的小胶质细胞, 使其迅速增殖并开始释放更多的炎症性细胞因子和结构蛋白, 形成小胶质细胞激活与局部细胞外基质重塑的正反馈循环。HSPGs和硫酸软骨素蛋白聚糖能够通过直接结合细胞因子来调节其活性, 并与MMPs形成复合物, 调控Toll样受体和白细胞通用抗原相关磷酸酶等信号通路, 参与炎症级联反应^[38]。由反应性氧自由基引起的高相对分子质量HA降解而产生的lmwHA片段, 可以通过诱导细胞凋亡、激活星形胶质细胞以及促进细胞因子的释放, 进一步加重炎症反应。

3.2.3 内皮机械传导功能障碍

在生理状态下, 血管内皮腔面的糖萼直接感知流体剪切应力, 并通过连接内皮细胞的细胞骨架将其传导到细胞内^[28]。糖萼厚度与剪切应力之间的平衡被认为可以调节小动脉中低密度脂蛋白积累, 具有抗动脉粥样硬化的作用。糖萼脱落后, 持续的剪切应力作用可能诱发血管炎症反应, 进而促进血管壁基质降解并加速动脉粥样硬化斑块的形成^[39]。糖萼的破坏还会导致血管内皮细胞对血流剪切应力敏感性丧失, 减少其介导的NO的合成与释放, 削弱NO清除氧自由基的能力, 并使脑血管失去依赖血流的血管扩张功能^[40], 进一步影响卒中后梗死区的血液供应。

3.3 糖萼成分参与AIS后脑损伤的修复

AIS发生后,糖萼成分通过动态调控多阶段修复机制参与脑损伤的恢复。例如,SDC-1在脑损伤部位周围的表达上调,并可以与促修复的生长因子结合,提供一种有利于损伤修复的微环境。SDC-1通过促进胰岛素样生长因子1受体和 $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ 整合素的结合,激活胰岛素样生长因子1受体信号通路,从而触发血管生成^[41]。高度硫酸化的HS通过抑制受体型蛋白酪氨酸磷酸酶促进轴突生长^[38],显著增强血管内皮生长因子-165介导的脑内皮细胞血管生成,并通过酪氨酸激酶受体-2途径促进原代神经祖细胞的增殖和分化^[42]。糖萼的脱落和再分布是血管内皮损伤修复的重要步骤。研究显示,中风后的第一阶段类似于再灌注损伤引起的糖萼降解。相反,第二阶段则对应于恢复过程,具体表现为血浆中HA和SDC-1水平在再灌注后1 h达到峰值,随后在7 d后出现第二个峰值^[3]。这一现象表明,糖萼在缺血事件后具备重建和自我修复的潜力。此外,糖萼的破坏在一定程度上有助于增加BBB的通透性,改善药物分子通过BBB的转运。综上所述,糖萼成分通过调控血管生成、神经再生及BBB动态平衡,在中风后脑损伤修复中展现出多维度、多阶段的协同作用。

4. 关于糖萼损伤在AIS中的应用前景

4.1 血浆中脱落的糖萼成分可作为AIS生物标记物

在生理条件下,糖萼会被脱落酶群剪切脱落,并随着局部微环境的变化快速且持续地再生(即结构性脱落)。因此,糖萼的生物合成与脱落之间保持着动态平衡^[43]。然而,在AIS发生后,这一平衡被打破,血浆中可溶性糖萼成分显著增加。在人类疾病模型中,定量测定脱落的糖萼成分已成为评估糖萼完整性的一种常用且便捷的方法,相关研究数量迅速增长,涉及到人类医学的多个领域^[44]。研究表明,糖萼成分可以作为AIS的生物标志物,其在血浆中的浓度变化与AIS患者的预后密切相关^[3]。

AIS后,血浆中脱落的糖萼成分主要包括HA、HS和SDC-1^[24,45,46]。其中,SDC-1作为AIS的生物标志物或许更有优势:循环中的SDC-1浓度在卒中

的早期阶段显著增加,在再灌注治疗后迅速下降,而HA和HS的峰值浓度出现得更晚,表明SDC-1对I/R损伤更为敏感^[35]。研究显示,与健康人相比,AIS患者入院时血浆中SDC-1和HA水平较高,且接受再灌注治疗前更高的SDC-1和HA水平可能预示着不良预后^[35,47]。再灌注治疗后,血浆中HA和HS的浓度继续上升,并呈现波动,而SDC-1浓度则表现出一种梗阻后升高、再通后降低、随后再次升高的双相变化。这种变化模式类似于已知的BBB双相开放,可能表明SDC-1的脱落与BBB通透性的增加有关^[48]。研究显示,再灌注治疗术后第1天,预后不良的患者血浆SDC-1水平低于预后良好的患者^[3],这与先前的研究结果相反^[47],可能与循环中的糖萼成分再分布、参与脑血管损伤的修复有关。再灌注治疗后的90天内,死亡患者的血浆SDC-1水平在再通治疗后显著下降,而存活患者的SDC-1水平波动较小^[35,49]。此外,有研究指出,单纯使用药物治疗的AIS患者的血浆SDC-1水平并未显著变化^[50],可能表明再灌注损伤是SDC-1脱落的主要原因。目前,糖萼作为AIS生物标志物的研究相较于脓毒症、心肌梗死等疾病仍不够完善。未来需要更多多中心、大样本的临床研究来明确糖萼成分在血液中的浓度变化及其与疾病预后的关系。

4.2 糖萼可能成为AIS治疗的新靶点

糖萼的受损可能对BBB功能的病理生理机制产生重要影响^[8],因此,保护糖萼或许是一种新型的脑保护策略。越来越多的实验表明,保护糖萼似乎能够改善患者的神经功能预后^[37],主要通过减少糖萼的降解或补充糖萼的组成成分来实现。在心肌梗死、脓毒症、肺炎等炎症性疾病中,许多药物已被证实对糖萼有保护作用,如抗凝血酶、氢化可的松等^[51]。相比之下,针对AIS中糖萼损伤的治疗,仍以基础研究为主。临床研究表明,类似于心肌梗死,在机械取栓术前应用阿替普酶可能通过“凝血酶-HPSE^[52]”途径减轻I/R引起的糖萼损伤。将其他疾病中已证实具有糖萼保护作用的药物用于AIS的治疗,可能成为新兴治疗策略。

现有的动物实验表明,通过保护糖萼完整性可显著改善AIS模型动物的神经功能预后。因氧化应激在糖萼降解中的核心作用,使用氢化可的松、外源性超氧化物歧化酶、别嘌醇等抗氧化药物可

以减轻ROS对大脑中动脉闭塞小鼠模型糖萼的损伤,防止I/R引起的糖萼屏障特性丧失,进而减轻脑水肿与神经功能恶化^[4,24]。另一方面,补充糖萼成分或类似物也可改善AIS转归。如静脉注射HS模拟物可显著缩小鼠脑缺血后的梗塞体积,并促进感觉运动的恢复^[53]。由于肝素与HS结构相似,使用肝素可以减轻脑水肿,并且在脑I/R损伤中具有神经保护作用,该效果可能是通过改善能量代谢、抑制细胞凋亡及减弱炎症反应等机制实现的^[54]。除直接对糖萼成分进行补充外,促进糖萼的合成也可以改善BBB的稳定性,进而减轻脑损伤。Zhang等^[33]的研究发现,缺血预处理可以通过上调HA的合成代谢改善小鼠AIS后的神经功能恶化。Shi等^[55]的研究发现,通过靶向内皮细胞的基因治疗,增加黏蛋白结构域糖蛋白表达,恢复糖萼稳定,可以改善老年小鼠的神经功能。以上研究展现出了通过干预糖萼治疗AIS手段的多样性及可行性。另有研究显示,对于大脑中动脉阻塞后再灌注的动物模型,使用N-乙酰半胱氨酸可以逆转I/R过程中ROS对脑组织的损害,减小梗死灶体积,而与低分子肝素联合使用时,其效果更加明显^[26]。上述干预手段表明,联合抗氧化治疗与糖萼成分补充可能产生协同效应,可以更好地保护或修复糖萼完整性,展现出显著的转化医学潜力。

BBB作为中枢神经系统的重要保护机制,已成为药物脑部递送的主要限制因素^[56]。该屏障通过严格调控血液与脑组织间的物质交换,显著阻碍了大多数治疗药物的中枢递送。糖萼调控的受体介导的转胞吞作用对于维持BBB的选择性和通透性至关重要,开发靶向糖萼的跨BBB递送系统,或许能够开辟出AIS治疗的新路径。目前发现的运输载体主要有外泌体及改造后的病毒载体。对于外泌体的靶向运输,Joshiet等^[56]的研究发现,HSPGs可作为内吞受体,介导神经干细胞来源的外泌体携带蛋白质穿过体外BBB。Banks等^[57]的研究表明,多种外泌体可与唾液酸及其前体N-乙酰葡萄糖胺修饰的糖蛋白靶向结合,增强其跨BBB转运。除外泌体外,通过基因工程手段对病毒载体进行糖萼靶向修饰也展现出独特的优势——通过在负载治疗性基因的腺相关病毒载体中添加与糖萼成分(如CS、HSPGs)结合的蛋白或多肽,能够使

其穿越BBB,释放其治疗潜力^[58,59]。此外,糖萼的破坏在一定程度上有助于增加BBB的通透性,改善药物分子通过BBB的转运。大脑血管富含转运蛋白,这些转运蛋白位于糖萼内(如血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子),当糖萼降解时,隐藏的转运蛋白暴露,靶向转运蛋白可能有助于将治疗药物递送至神经元细胞内^[14]。以上研究表明,保护糖萼以及基于糖萼介导的跨BBB转运在AIS治疗中的应用具有巨大潜力,有望实现从“血管再通”到“逆转损伤”的全面脑卒中治疗模式。

5 总结与展望

综上所述,糖萼作为BBB的重要组成部分,在AIS的发生和发展过程中发挥着独特且复杂的作用。在生理状态下,糖萼的网格状结构和负电荷是BBB选择通透性的基础,并通过隔绝血细胞和内皮细胞的接触,防止炎症反应和血栓的形成。然而,在AIS病理状态下,多种致病因素可导致糖萼的结构破坏和功能丧失,进而引发级联病理反应。糖萼的损伤脱落是AIS病理机制中的关键环节,其通过氧化应激、剪切应力及糖萼降解酶的激活,加剧BBB破坏,诱发脑水肿、炎症级联反应及内皮机械传导功能障碍,最终加重神经损伤。同时,血浆中脱落的糖萼成分可作为卒中早期诊断和预后评估的潜在生物标志物,其动态变化与再灌注治疗后的BBB通透性及临床结局密切相关。在治疗领域,针对糖萼的保护策略(如抗氧化剂、糖萼成分补充)及基于糖萼介导的跨BBB药物递送系统(如外泌体、靶向病毒载体)展现出临床应用潜力,尽管关于糖萼在脑卒中中的研究已取得了许多进展,但仍然面临诸多挑战。未来的研究应开发针对糖萼的动态监测技术,进一步阐明血管糖萼在BBB调节、神经炎症及损伤修复中的作用,明确AIS病程中脑血管糖萼结构的变化,以期更好地理解AIS的发生与发展,并开发新的诊断和治疗手段。

作者贡献声明:

侯璞璞:设计论文框架,起草论文,绘制图表;

刘宇昊、郭洪阳:数据收集,论文修改;

尹腾昆: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿;

郝继恒、张利勇: 指导撰写文章。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820
- [2] Ye W, Xu S, Liu Y, et al. Role of endothelial glycocalyx in central nervous system diseases and evaluation of the targeted therapeutic strategies for its protection: a review of clinical and experimental data. *Rev Neurosci*, 2024, 35(8): 839-853
- [3] Xu B, Yin T, Sun T, et al. Peripheral blood syndecan-1 levels after mechanical thrombectomy can predict the clinical prognosis of patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurochirurgica*, 2024, 166(1): 153
- [4] Zhu J, Li Z, Ji Z, et al. Glycocalyx is critical for blood-brain barrier integrity by suppressing caveolin1-dependent endothelial transecytosis following ischemic stroke. *Brain Pathol*, 2021, 32(1): e13006
- [5] Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*, 2007, 454(3): 345-359
- [6] Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc*. 1966, 25(6): 1773-1783
- [7] Buffone A, Weaver VM. Don't sugarcoat it: how glycocalyx composition influences cancer progression. *J Cell Biol*, 2020, 219(1): e201910070
- [8] Zhao F, Zhong L, Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 26-35
- [9] Vahldieck C, Cianflone E, Fels B, et al. Endothelial glycocalyx and cardiomyocyte damage is prevented by recombinant syndecan-1 in acute myocardial infarction. *Am J Pathol*, 2023, 193(4): 474-492
- [10] Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, et al. Endothelial glycocalyx. *Compr Physiol*, 2022, 12(4): 3781-3811
- [11] Fan J, Sun Y, Xia Y, et al. Endothelial surface glycocalyx (ESG) components and ultra-structure revealed by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). *Biorheology*, 2019, 56(2-3): 77-88
- [12] Mahmoud M, Mayer M, Cancel LM, et al. The glycocalyx core protein glypican 1 protects vessel wall endothelial cells from stiffness-mediated dysfunction and disease. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1592-1605
- [13] Psefteli PM, Kitscha P, Vizcay G, et al. Glycocalyx sialic acids regulate Nrf2-mediated signaling by fluid shear stress in human endothelial cells. *Redox Biol*, 2021, 38: 101816
- [14] Dancy C, Heintzelman KE, Katt ME. The glycocalyx: the importance of sugar coating the blood-brain barrier. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8404
- [15] Suzuki K, Miura T, Okada H. The endothelial glycocalyx—All the same? No, it is not. *Acute Med Surg*, 2023, 10(1): e896
- [16] Ando Y, Okada H, Takemura G, et al. Brain-specific ultrastructure of capillary endothelial glycocalyx and its possible contribution for blood brain barrier. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17523
- [17] Larsen R, Kucharz K, Aydin S, et al. Multi-omic analysis reveals the unique glycan landscape of the blood-brain barrier glycocalyx. *bioRxiv*, 2025. doi: 10.1101/2025.04.07.645297
- [18] Gao L, Lipowsky HH. Composition of the endothelial glycocalyx and its relation to its thickness and diffusion of small solutes. *Microvasc Res*, 2010, 80(3): 394-401
- [19] Vogel J, Sperandio M, Pries AR, et al. Influence of the endothelial glycocalyx on cerebral blood flow in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(11): 1571-1578
- [20] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Ischemia/reperfusion. *Compr Physiol*, 2016, 7(1): 113-170
- [21] Annecke T, Chappell D, Chen C, et al. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth*, 2010, 104(4): 414-421
- [22] Wang J, Ma L, Fang Y, et al. Factors influencing glycocalyx degradation: a narrative review. *Front Immunol*, 2025, 15: 1490395
- [23] Ali MM, Mahmoud AM, Le Master E, et al. Role of matrix metalloproteinases and histone deacetylase in oxidative stress-induced degradation of the endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H647-H663
- [24] Abassi Z, Armaly Z, Heyman SN. Glycocalyx degradation in ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol*, 2020, 190(4): 752-767
- [25] Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury. *Front Med*, 2022, 9: 898592
- [26] Ko K, Suzuki T, Ishikawa R, et al. Ischemic stroke disrupts the endothelial glycocalyx through activation of proHPSE via acrolein exposure. *J Biol Chem*, 2020, 295(52): 18614-18624
- [27] van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(8): 1382-1402

- [28] Wang G, Kostidis S, Tiemeier GL, et al. Shear stress regulation of endothelial glycocalyx structure is determined by glucobiosynthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2): 350-364
- [29] Li Y, Chen J, Quan X, et al. Extracellular vesicles maintain blood-brain barrier integrity by the suppression of Caveolin-1/CD147/VEGFR2/MMP pathway after ischemic stroke. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1451-1467
- [30] Liu X, Luo J, Chen J, et al. The neuroprotection of 1,2,4-triazole derivative by inhibiting inflammation and protecting BBB integrity in acute ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(11): e70113
- [31] Wang G, Tiemeier GL, van den Berg BM, et al. Endothelial glycocalyx hyaluronan: regulation and role in prevention of diabetic complications. *Am J Pathol*, 2020, 190(4): 781-790
- [32] Berdiaki A, Neagu M, Spyridaki I, et al. Hyaluronan and reactive oxygen species signaling—novel cues from the matrix? *Antioxidants*, 2023, 12(4): 824
- [33] Zhang YN, Wu Q, Zhang NN, et al. Ischemic preconditioning alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by interfering with glycocalyx. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(6): 929-940
- [34] Jin J, Fang F, Gao W, et al. The structure and function of the glycocalyx and its connection with blood-brain barrier. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 739699
- [35] Liang D, Zeng X, Yao M, et al. Dynamic changes in the glycocalyx and clinical outcomes in patients undergoing endovascular treatments for large vessel occlusion. *Front Neurol*, 2023, 14: 1046915
- [36] Yang R, Chen M, Zheng J, et al. The structure and function of the glycocalyx and its connection with blood-brain barrier. *Front Immunol*, 2021, 12: 754141
- [37] Zhu J, Li X, Yin J, et al. Glycocalyx degradation leads to blood-brain barrier dysfunction and brain edema after asphyxia cardiac arrest in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 38(11): 1979-1992
- [38] Siddiqui N, Oshima K, Hippensteel JA. Proteoglycans and glycosaminoglycans in central nervous system injury. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(1): C46-C55
- [39] Vittum Z, Cocchiari S, Mensah SA. Basal endothelial glycocalyx's response to shear stress: a review of structure, function, and clinical implications. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1371769
- [40] Ma Y, Lu Z, Jia B, et al. DNA origami as a nanomedicine for targeted rheumatoid arthritis therapy through reactive oxygen species and nitric oxide scavenging. *ACS Nano*, 2022, 16(8): 12520-12531
- [41] Beauvais DLM, Jung O, Yang Y, et al. Syndecan-1 (CD138) suppresses apoptosis in multiple myeloma by activating IGF1 receptor: prevention by synstatin IGF1R inhibits tumor growth. *Cancer Res*, 2016, 76(17): 4981-4993
- [42] Chan SJ, Esposito E, Hayakawa K, et al. Vascular endothelial growth factor 165-binding heparan sulfate promotes functional recovery from cerebral ischemia. *Stroke*, 2020, 51(9): 2844-2853
- [43] Kunnathattil M, Rahul P, Skaria T. Soluble vascular endothelial glycocalyx proteoglycans as potential therapeutic targets in inflammatory diseases. *Immunol Cell Biol*, 2023, 102(2): 97-116
- [44] Hahn RG, Patel V, Dull RO. Human glycocalyx shedding: systematic review and critical appraisal. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2021, 65(5): 590-606
- [45] Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8): 1457-1462
- [46] Dogné S, Flamion B. Endothelial glycocalyx impairment in disease: Focus on Hyaluronan Shedding. *Am J Pathol*, 2020, 190(4): 768-780
- [47] Zhao F, Wang R, Huang Y, et al. Elevated plasma syndecan-1 as glycocalyx injury marker predicts unfavorable outcomes after rt-PA intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 949290
- [48] Nian K, Harding IC, Herman IM, et al. Blood-brain barrier damage in ischemic stroke and its regulation by endothelial mechanotransduction. *Front Physiol*, 2020, 11: 605398
- [49] Tang SC, Yeh SJ, Tsai LK, et al. Association between plasma levels of hyaluronic acid and functional outcome in acute stroke patients. *J Neuroinflammation*, 2014, 11(1): 101
- [50] DellaValle B, Hasseldam H, Johansen FF, et al. Multiple soluble components of the glycocalyx are increased in patient plasma after ischemic stroke. *Stroke*, 2019, 50(10): 2948-2951
- [51] Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, et al. TNF- α induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol*, 2008, 104(1): 78-89
- [52] Xu B, Yin T, Sun T, et al. Venous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy reduces glycocalyx damage in patients with acute ischemic stroke. *Front Neurol*, 2024, 15: 1321909
- [53] Khelif Y, Toutain J, Quittet MS, et al. A heparan sulfate-based matrix therapy reduces brain damage and enhances functional recovery following stroke. *Theranostics*, 2018, 8(21): 5814-5827
- [54] Li X, Zhu J, Liu K, et al. Heparin ameliorates cerebral edema and improves outcomes following status epilepti-

- cus by protecting endothelial glycocalyx in mice. [Exp Neurol](#), 2020, 330: 113320
- [55] Shi SM, Suh RJ, Shon DJ, et al. Glycocalyx dysregulation impairs blood-brain barrier in ageing and disease. [Nature](#), 2025, 639(8056): 985-994
- [56] Joshi BS, Zuhorn IS. Heparan sulfate proteoglycan-mediated dynamin-dependent transport of neural stem cell exosomes in an *in vitro* blood-brain barrier model. [Eur J Neurosci](#), 2020, 53(3): 706-719
- [57] Banks WA, Sharma P, Bullock KM, et al. Transport of extracellular vesicles across the blood-brain barrier: brain pharmacokinetics and effects of inflammation. [Int J Mol Sci](#), 2020, 21(12): 4407
- [58] Geoghegan JC, Keiser NW, Okulist A, et al. Chondroitin sulfate is the primary receptor for a peptide-modified AAV that targets brain vascular endothelium *In Vivo*. [Mol Ther Nucleic Acids](#), 2014, 3: e202
- [59] Leite DM, Matias D, Battaglia G. The role of BAR proteins and the glycocalyx in brain endothelium transcytosis. [Cells](#), 2020, 9(12): 2685