

糖萼在脓毒症内皮损伤中的病理生理变化及研究进展

姬晓航 聂时南

南京医科大学金陵临床医学院, 南京 210002

通信作者: 聂时南, Email: shn_nie@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金 (82172182), 江苏省自然科学基金 (BK20211136)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.08.025

脓毒症 (sepsis) 是指机体因感染而失控的宿主反应所致的危及生命的器官功能障碍^[1], 是急危重症死亡的主要原因之一, 常由感染、创伤、烧伤、手术等因素所诱发^[2], 其发病机制与血管内皮损伤密切相关。糖萼 (glycocalyx) 是覆盖在血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 表面的重要多糖蛋白结构, 在维持血管稳态中具有重要作用^[3]。现将内皮糖萼的生理功能及脓毒症时受到损伤后的病理生理变化综述如下。

1 糖萼结构

糖萼是一层覆盖于血管内皮表面的毛发状致密凝胶层^[4], 是管腔内空间的重要组成部分, 整体在血管管腔侧分为两层^[5]: 内部呈密集的基质层, 与膜附着的糖蛋白相关; 外层密度低且较厚, 主要由侧链和血浆蛋白组成。

糖萼由蛋白聚糖 (proteoglycans, PGs)、糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 侧链和血浆蛋白 (如白蛋白和抗凝血酶) 组成^[4]。糖萼的核心蛋白即蛋白聚糖, 主要成分是跨膜多配体蛋白聚糖 (Syndecans) 和磷脂酰肌醇聚糖 (glypicans), 组成糖萼的骨架分子^[6]。Syndecans 家族有四个表型, 但 Syndecan1 (SDC1) 似乎是管腔内皮表面最普遍的类型, 它的缺失会诱导转化为促炎内皮表型^[7]。糖胺聚糖侧链有五种类型: 高达 90% 是硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate, HS), 其余由硫酸软骨素 (chondroitin sulfate, CS)、硫酸角质素 (keratan sulfate, KS)、硫酸皮肤素 (dermatan sulfate, DS) 及透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 等组成, 分别通过共价键与糖萼骨架相连^[4]。由于人血管内皮表面糖萼携带的大量负性肝素、软骨素和皮肤素硫酸盐基团, 血浆中的 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 和 Mg^{2+} 等离子都会被带负电荷的糖基所吸引^[8]。其中钠离子起到缓冲和稳定糖萼结构的作用, 钙离子则在糖萼层中被富集, 吸引白蛋白分子并允许它们嵌入内皮细胞表层^[9]。

2 生理功能及病理变化

2.1 与配体的识别与结合

在脓毒症期间, ECs 表现出从静止状态快速转换到高度炎症和激活状态的显著能力。脓毒症的外源性病原体相关分

子模式 (PAMPs) 和 内源性损伤相关分子模式 (DAMP) 是激活内皮细胞的关键触发因素^[10]。细胞表面糖蛋白可作为辅助受体催化不同配体与各自信号受体相遇, SDC1 作为 EC 表面的主要蛋白聚糖, 被认为是微生物病原体的靶标^[11]。在感染初期, 细菌通过产生内毒素, 激活巨噬细胞及其他细胞表面的 toll 样受体^[12], 刺激产生大量炎症因子介导糖萼脱落, 基质金属蛋白酶 (MMPs) 和解整合素金属蛋白酶 (ADAMs) 切割核心蛋白^[13], 透明质酸酶破坏内皮表面的 HA, 肝素酶降解 HS, HS 链的缺乏又促进了蛋白酶向核心蛋白的接近^[14]。糖萼外域的脱落可能导致: 1) 特定的分子通路下调, 脱落后残留的 syndecan 部分不能与配体相互作用; 2) 脱落的部分转化为可溶性的效应物或拮抗剂, 竞争配体的附着^[14]。

Yokoyama 等^[15]发现在支气管分泌的细胞因子样小分泌蛋白 SCGB3A2 能与 LPS 形成结合体, 以依赖 HS 的方式与 SDC1 特异性结合, 从而将 LPS 递送到胞质内以诱导细胞焦亡。金黄色葡萄球菌外毒素 α -毒素和 β -毒素能通过利用 SDC1 胞外结构域上的 HS, 激活 PTK 依赖性、金属蛋白酶介导的宿主细胞脱落机制以诱导角膜 SDC1 脱落, 抑制中性粒细胞结合杀伤细菌^[16]。以上表明, 糖萼可能是病原体感染细胞的重要结合位点。

2.2 调节白细胞的黏附与迁移

糖萼最重要的生理作用之一是通过抑制白细胞黏附来保护血管。脓毒症时, 血管腔黏附因子暴露, 基底外表面 SDC1 的正常极化表达被破坏, 产生趋化因子梯度调节白细胞的黏附、滚动和爬行, 这是跨细胞或旁细胞渗出之前的必要步骤^[17]。Hayashida 等^[18]证明在内毒素休克的小鼠模型中, SDC1 的脱落被发现通过以 HS 依赖的方式移除隔离的 CXC 趋化因子来促进中性粒细胞炎症的消退。在一项关于脓毒症脑功能障碍的研究中^[19], 他汀类药物被认为可以抑制白细胞-内皮相互作用并改善微循环功能障碍, 如瑞舒伐他汀被验证可能通过保护血管内皮细胞和抗炎作用发挥神经保护作用^[20]。基于实验和临床研究, 封闭黏附分子也可能是治疗脓毒症的一种潜在方法。然而, 完全抑制可能是有害的, 因为白细胞聚集到组织中是成功定位和消除

病原体所必需的^[21]。

此外,中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, Net)与内皮损伤和器官衰竭高度相关,是脓毒症发展中的关键事件^[22]。在脓毒症受试者中,激活的内皮细胞诱导 Net 的形成,并且自身容易受到 NETase 介导的细胞死亡的影响,最终促进了导致高凝状态的自我持续损伤^[23]。研究证明,大剂量静脉注射维生素 C 可减少过度的 NET 形成和糖萼降解^[24]。

2.3 抗凝功能

完整的内皮有助于抗血栓形成和血液流动^[4]。糖萼侧链是几种重要的抗凝血介质的结合位点,肝素辅因子 I 能与 Syndecan-4 结合,肝素辅因子 II 可通过与 DS 结合而被激活,HS 则通过激活因子 IX 和 X 增强抗凝血酶的作用^[25]。在脓毒症的情况下,凝血的过度激活导致弥散性血管内凝血(DIC),血小板在血小板-白细胞聚合体中被消耗,相关的抗凝和纤溶功能受损,导致血小板黏附和凝血级联激活^[26],糖萼裂解会加重这种状态^[4]。保护素 PCTRI 可下调乙酰肝素酶(HPA)表达抑制糖萼降解,并上调外泌体蛋白酶-1(EXT-1)表达以促进糖萼重建^[27]。

在脓毒症期间,红细胞(RBC)也是微血管免疫血栓形成的关键因素。脓毒症患者的红细胞更圆整,变形性较低^[13]。膜糖蛋白-唾液酸含量下降减少了红细胞表面的负电荷,促进 RBC 聚集和微血管血栓的形成^[28]。此外,利用微血管培养芯片设备进行的体外机制研究显示,来自重症 COVID-19 成人的血浆会诱导纤维蛋白原依赖性红细胞聚集,从而对微血管糖萼造成机械损伤^[29]。

2.4 调节血管通透性和屏障功能

在生理条件下,内皮糖萼形成对血浆大分子的主要选择性屏障^[4],抑制内皮细胞黏附分子与白细胞的相互作用,同时超氧化物歧化酶可结合 HS 链,消除氧自由基并维持生物利用度^[12]。白细胞和内皮细胞产生的 IL-6 已被证明可通过降低 VE-钙黏附素和 ZO-1 连接表达而损害屏障功能^[30]。此外,血管生成素(angiotensin, Ang)及其酪氨酸激酶受体 Tie1/Tie2 可能通过 Akt 和 FOXO1 等信号通路在血管内稳态中发挥着重要作用^[31]。在急性炎症期间, Tie1 裂解导致向 Tie2 信号通路切换,促使血管不稳定和渗漏^[32]。血管周围细胞产生的 Ang-1 通过抑制 VE-钙黏附素的内化来遏止血管通透性的增加,而下调 Ang2 可减少小鼠血管渗漏和肺损伤^[13]。在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者中^[33],糖萼降解产物 SDC-1、HS、HA 水平均与肺水肿严重程度呈正相关。

由于糖萼受损,组织灌注恶化,患者液体负荷过重会引起心脏拉伸,释放心房钠肽和脑钠肽,这两种物质都被发现进一步破坏内皮糖萼^[34]。同时,高能腺嘌呤核苷酸(ATP、ADP)降解产生大量的核苷腺苷和肌苷,是人类肥大细胞上 3 型腺苷受体的兴奋剂^[35]。肥大细胞含有乙酰肝素

酶的颗粒储存及各种各样的蛋白酶、细胞因子和趋化因子,这些炎症物质的激活释放会进一步加重内皮糖萼裂解^[36]。

2.5 结合白蛋白维护灌注稳定

白蛋白浓度是血浆胶体渗透压的主要决定因素。生理条件下,虽然糖萼和白蛋白都带负电荷,但由于白蛋白的两性性质促进了其与糖萼的紧密结合,白蛋白被嵌入内皮细胞表层,降低了穿过血管屏障的水力传导性,能够阻止白蛋白及其他血浆蛋白在血管内皮细胞间的转移^[37]。同时,白蛋白能与脂蛋白一起将鞘氨醇-1-磷酸(S1P)输送到内皮细胞表面^[38],S1P 可以抑制金属蛋白酶的活性和通过调节内皮细胞-细胞接触区的血管内皮钙黏素和 β -连环蛋白的表达来调节屏障功能。白蛋白还具有免疫调节和抗炎作用,通过结合细菌产物,调节抗原呈递功能,调节细胞因子的产生^[39]。此外,白蛋白分子上暴露的硫醇基团作为活性氧(ROS)的清除剂保护内皮细胞免受 ROS 的氧化应激,并维持 NO 的生物利用度,从而防止内皮功能障碍^[39]。白蛋白还通过与铜离子(Cu^{2+})结合具有额外的抗氧化作用^[40]。因此,糖萼与白蛋白的结合有助于维持血管内皮的完整性和正常的毛细血管通透性,起到屏障的作用,并促进剪应力的传递^[41],防止糖萼降解,辅助糖萼正常生理功能的实现。

脓毒症时,血管内皮功能屏障破坏,血管通透性增加导致液体和蛋白质不断泄漏到血管外部,有效血容量减少,微循环灌注不足^[42],患者血清 ALB 急剧下降,与此同时,炎症反应可刺激内皮细胞大量分解 ALB 并为炎症介质及急性期蛋白生成提供底物,可进一步加剧 ALB 降低状态,形成恶性循环^[43]。脓毒症液体复苏时,与羟乙淀粉和明胶相比,输注白蛋白可以引起更多的剪应力依赖性血管扩张,并降低血管渗透液体量^[44]。这可能源于生理 pH 下,白蛋白分子在血浆中携带净负电荷,对糖萼具有更高的亲和力和保护作用^[45]。有研究发现白蛋白/纤维蛋白原比值(AFR)对脓症患者 28 d 死亡风险具有一定的预测价值^[46],死亡组患者的白蛋白、AFR 明显降低。Levick 和 Michel 提出了一个修正的 Starling 模型,强调内皮糖萼是毛细血管腔和间质之间静水压力梯度和胶体压力梯度的关键决定因素^[47]。

2.6 机械应力

糖萼作为内皮细胞的机械感受器,可感受血液中产生的对内皮细胞的机械力来调节内皮的结构和功能^[4]。内皮细胞骨架在锚定点延伸出的“丛状”蛋白聚糖簇的机械变形会产生使细胞骨架变形的力,诱导内皮型一氧化氮合酶的相关表达增加,催化 NO 的产生^[39]。更高的剪切力也被认为可以增加白蛋白的摄取和改变糖萼的性质(如增加厚度)^[4]。内皮细胞在静态条件下几乎不表达糖基化,但当细胞暴露在切应力下时表达显著增加^[4]。在人肺微血管内皮细胞,HS 裂解可削弱剪应力介导的 5' - AMPK 信号转导通路,转而促进 Ang-2 的表达上调^[48]。

2.7 糖萼损伤后的恢复

急性损伤后,大约需要 5~7 d 的时间才能恢复糖萼层,但完全恢复灌注需要更长的时间^[13]。这种延迟愈合可能解释了即使早期液体复苏的情况下,再灌注组织中水肿的发展和白细胞和血小板黏附的加剧,微循环血流仍然受损,即缺血-再灌注损伤^[49]。此外,缺氧/复氧会导致实验模型出现类似的明显的糖萼恶化^[50]。

补充糖萼成分可有效改善以上损伤情况,在 LPS 脓毒症小鼠中,给予舒洛地特(糖胺多聚糖合成前体)可显著抑制 SDC1 脱落,并通过 NF- κ B/ZO-1 通路上调 ZO-1 来减少内皮通透性,减轻内皮糖萼损伤^[51]。Ishiko 等^[52]预组装 SDC1 (LNPG) 的脂质体纳米载体递送到血管内皮细胞表面,观察到 LNPG 与内皮膜融合快速恢复内皮糖萼,证明了 LNPG 对 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型的治疗效果。然而,输注大分子透明质酸并不能抵消早期腹膜炎脓毒症患者的血管内容量耗竭^[53],这可与因观察期较短有关,糖萼的修补与恢复仍需进一步研究。

3 危险因素

来自动物模型和临床研究的证据表明,血脂和血糖异常可能是糖萼损伤的危险因素^[39]。Deckert 提出了 HS 在 I 型糖尿病患者广泛血管内皮损伤导致蛋白尿及相关并发症中的作用,认为白蛋白渗漏是由广泛的血管损伤引起的^[54]。血管内皮细胞暴露于高血糖和晚期糖基化终产物中,会导致糖萼解体^[55]。高密度脂蛋白能够结合和隔离致病性脂质(如内毒素),低水平的高密度脂蛋白已被证明是疑似脓症患者器官功能障碍或死亡的预后指标^[39],而其高表达可能是脓症患者存活的原因之一^[56]。因此控制血糖血脂水平可能是改善脓毒症预后的一种新策略。

综上所述,糖萼降解是脓毒症病理机制的重要部分。脓毒症时,机体产生大量的炎症因子介导糖萼大量脱落并降解,促使血管内皮直接暴露在各种炎症因子下,内皮细胞受损,失去了对血管通透性及张力的调节,毛细血管发生渗漏,导致组织水肿,血管内液体向间质空间的迁移导致相对血容量不足、组织灌注不足和器官功能障碍;同时使血小板及红细胞更容易与内皮细胞黏附,激活凝血反应,导致血栓形成,晚期因凝血因子消耗过多甚至诱发 DIC。这些事件将导致脓毒症的进一步恶化。因此,保护糖萼、修复受损糖萼可能将成为今后脓毒症救治的重要策略。本综述总结了内皮糖萼的在脓毒症中的病理变化,为继续开展相关研究提供了理论依据。同时促进糖萼修复的治疗手段仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 刘铭传, 李林成, 白晓智. 脓毒症病理生理及信号转导机制的研究进展 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(22): 3511-3514, 3520. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-186586.
- [3] Crimi E, Slutsky AS. Inflammation and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004, 18(3): 477-492. DOI: 10.1016/j.bpa.2003.12.007.
- [4] Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(2): 283-294. DOI: 10.1111/jth.14371.
- [5] Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(4): 828-839. DOI: 10.1007/s10439-011-0429-8.
- [6] Chen L. Glycocalyx in sepsis resuscitation[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2016, 39(1): 38-41. DOI: 10.1097/CNQ.000000000000095.
- [7] Savery MD, Jiang JX, Park PW, et al. The endothelial glycocalyx in syndecan-1 deficient mice[J]. *Microvasc Res*, 2013, 87: 83-91. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.02.001.
- [8] Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007, 9: 121-167. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
- [9] Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 687-701. DOI: 10.1007/s00395-010-0118-z.
- [10] Wei JX, Jiang HL, Chen XH. Endothelial cell metabolism in sepsis[J]. *World J Emerg Med*, 2023, 14(1): 10-16. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.019.
- [11] Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease[J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(1): 3-16. DOI: 10.1016/j.matbio.2011.10.001.
- [12] Joffre J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial responses in sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370. DOI: 10.1164/rccm.201910-1911TR.
- [13] English WR, Siviter RJ, Hansen M, et al. ADAM9 is present at endothelial cell - cell junctions and regulates monocyte - endothelial transmigration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2): 1057-1062. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.089.
- [14] Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos D. CD138 (syndecan-1) expression in health and disease[J]. *Histol Histopathol*, 2014, 29(2): 177-189. DOI: 10.14670/HH-29.177.
- [15] Yokoyama S, Cai Y, Murata M, et al. A novel pathway of LPS uptake through syndecan-1 leading to pyroptotic cell death[J]. *Elife*, 2018, 7: e37854. DOI: 10.7554/eLife.37854.

- [16] Gopal S, Arokiasamy S, Pataki C, et al. Syndecan receptors: pericellular regulators in development and inflammatory disease[J]. *Open Biol*, 2021, 11(2): 200377. DOI: 10.1098/rsob.200377.
- [17] Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 692-704. DOI: 10.1038/nri3908.
- [18] Hayashida K, Parks WC, Park PW. Syndecan-1 shedding facilitates the resolution of neutrophilic inflammation by removing sequestered CXC chemokines[J]. *Blood*, 2009, 114(14): 3033-3043. DOI: 10.1182/blood-2009-02-204966.
- [19] Reis PA, Alexandre PCB, D' Avila JC, et al. Statins prevent cognitive impairment after sepsis by reverting neuroinflammation, and microcirculatory/endothelial dysfunction[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60: 293-303. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.11.006.
- [20] Yu SY, Ge ZZ, Xiang J, et al. Is rosuvastatin protective against sepsis-associated encephalopathy? A secondary analysis of the SAILS trial[J]. *World J Emerg Med*, 2022, 13(5): 367-372. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.072.
- [21] van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4): 640-648. DOI: 10.1160/TH14-01-0053.
- [22] Dwivedi DJ, Tolft LJ, Swystun LL, et al. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): R151. DOI: 10.1186/cc11466.
- [23] Yang SF, Qi HZ, Kan KJ, et al. Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis[J]. *Shock*, 2017, 47(2): 132-139. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000741.
- [24] Qiao X, Kashiouris MG, L' Heureux M, et al. Biological effects of intravenous vitamin C on neutrophil extracellular traps and the endothelial glycocalyx in patients with sepsis-induced ARDS[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4415. DOI: 10.3390/nu14204415.
- [25] Shriver Z, Sundaram M, Venkataraman G, et al. Cleavage of the antithrombin III binding site in heparin by heparinases and its implication in the generation of low molecular weight heparin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(19): 10365-10370. DOI: 10.1073/pnas.97.19.10365.
- [26] Panigada M, Zacchetti L, L' Acqua C, et al. Assessment of fibrinolysis in sepsis patients with urokinase modified thromboelastography[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136463. DOI: 10.1371/journal.pone.0136463.
- [27] Wang XY, Li XY, Wu CH, et al. Protectin conjugates in tissue regeneration 1 restores lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial glycocalyx loss via ALX/SIRT1/NF-kappa B axis[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 193. DOI: 10.1186/s12931-021-01793-x.
- [28] Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, et al. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 510: 109-114. DOI: 10.1007/978-1-4615-0205-0_18.
- [29] Druzak S, Iffrig E, Roberts BR, et al. Multiplatform analyses reveal distinct drivers of systemic pathogenesis in adult versus pediatric severe acute COVID-19[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1638. DOI: 10.1038/s41467-023-37269-3.
- [30] Alsaffar H, Martino N, Garrett JP, et al. Interleukin-6 promotes a sustained loss of endothelial barrier function via Janus kinase-mediated STAT3 phosphorylation and de novo protein synthesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(5): C589-C602. DOI: 10.1152/ajpcell.00235.2017.
- [31] Hatanaka K, Lanahan AA, Murakami M, et al. Fibroblast growth factor signaling potentiates VE-cadherin stability at adherens junctions by regulating SHP2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37600. DOI: 10.1371/journal.pone.0037600.
- [32] Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, et al. Tiel controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3495-3510. DOI: 10.1172/JCI84923.
- [33] 吴丁焯, 高飞, 梁锋鸣, 等. 探讨内皮糖萼降解产物对急性呼吸窘迫综合征患者肺水肿的评估价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(1): 95-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.01.016.
- [34] Sullivan RC, Rockstrom MD, Schmidt EP, et al. Endothelial glycocalyx degradation during sepsis: causes and consequences[J]. *Matrix Biol Plus*, 2021, 12: 100094. DOI: 10.1016/j.mplus.2021.100094.
- [35] Schaefer A, van Duijn TJ, Majolee J, et al. Endothelial CD2AP binds the receptor ICAM-1 to control mechanosignaling, leukocyte adhesion, and the route of leukocyte diapedesis in vitro[J]. *J Immunol*, 2017, 198(12): 4823-4836. DOI: 10.4049/jimmunol.1601987.
- [36] Heemskerk N, Asimuddin M, Oort C, et al. Annexin A2 limits neutrophil transendothelial migration by organizing the spatial distribution of ICAM-1[J]. *J Immunol*, 2016, 196(6): 2767-2778. DOI: 10.4049/jimmunol.1501322.
- [37] Rabelink TJ, de Zeeuw D. The glycocalyx: linking albuminuria with renal and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(11): 667-676. DOI: 10.1038/nrneph.2015.162.
- [38] Thuy AV, Reimann CM, Hemdan NYA, et al. Sphingosine 1-phosphate in blood: function, metabolism, and fate[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(1): 158-171. DOI: 10.1159/000362992.
- [39] Aldecoa C, Llaur 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. DOI: 10.1186/s13613-020-00697-1.
- [40] Taverna M, Marie AL, Mira JP, et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin[J]. *Ann Intensive Care*, 2013, 3(1): 4. DOI: 10.1186/2110-5820-3-4.
- [41] Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and

- clinical implications[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(3): 295-307. DOI: 10.1177/0310057X1704500305.
- [42] Tang AL, Shen MJ, Zhang GQ. Intestinal microcirculation dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and therapeutic interventions[J]. *World J Emerg Med*, 2022, 13(5): 343-348. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.031.
- [43] Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 25. DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.
- [44] Zausig YA, Chappell D, Becker BF, et al. The impact of crystalloidal and colloidal infusion preparations on coronary vascular integrity, interstitial oedema and cardiac performance in isolated hearts[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): R203. DOI: 10.1186/cc12898.
- [45] Becker BF, Jacob M, Leipert S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 389-402. DOI: 10.1111/bcp.12629.
- [46] 李志华, 成慧昕, 王毅, 等. 白蛋白 / 纤维蛋白原比值对脓毒症患者 28 d 死亡风险的预测价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(2): 180-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.02.009.
- [47] Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2): 198-210. DOI: 10.1093/cvr/cvq062.
- [48] Richter RP, Ashtekar AR, Zheng L, et al. Glycocalyx heparan sulfate cleavage promotes endothelial cell angiopoietin-2 expression by impairing shear stress-related AMPK/FoxO1 signaling[J]. *JCI Insight*, 2022,7(15):e155010. DOI: 10.1172/jci.insight.155010.
- [49] Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(11): 2875-2881. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b029c1.
- [50] Annecke T, Fischer J, Hartmann H, et al. Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(5): 679-686. DOI: 10.1093/bja/aer269.
- [51] Ying JY, Zhang CY, Wang YD, et al. Sulodexide improves vascular permeability via glycocalyx remodelling in endothelial cells during sepsis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1172892. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1172892.
- [52] Ishiko S, Ben Rahoma G, Kandhi S, et al. Liposomal nanocarriers of preassembled glycocalyx expeditiously restore endothelial glycocalyx in endotoxemia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2023, 325(4): H645-H655. DOI: 10.1152/ajpheart.00196.2023.
- [53] Tenhunen AB, van der Heijden J, Skorup P, et al. Fluid restrictive resuscitation with high molecular weight hyaluronan infusion in early peritonitis sepsis[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2023, 11(1): 63. DOI: 10.1186/s40635-023-00548-w.
- [54] Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage[J]. *Diabetologia*, 1989, 32(4): 219-226. DOI: 10.1007/BF00285287.
- [55] Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(2): F266-F275. DOI: 10.1152/ajprenal.00473.2016.
- [56] Trinder M, Genga KR, Kong HJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein influences high-density lipoprotein levels and survival in sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(7): 854-862. DOI: 10.1164/rccm.201806-1157OC.

(本文编辑: 何小军)

(收稿日期: 2024-02-17)

云南白药对凝血功能及抗炎症反应的作用及展望

毛恩强 马丽

上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科, 200025 上海

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.08.026

曲焕章医生在 1902 年发明云南白药^[1]。它对外伤、手术、支气管扩张、结核、胃溃疡穿孔等多种因素引起的出血均有明显的止血效果^[2], 并且不增加血栓风险。除此之外, 云南白药通过对血小板的功能的影响、改善微循环、减轻缺血 - 再灌注损伤而具有抗炎症反应的作用。

1 云南白药对凝血功能的影响

1.1 止血功能与机制

云南白药在发挥有效止血作用的同时并不增加血栓形

成风险。约有 32% 的脊柱外科手术患者在接受氨甲环酸 (TXA) 治疗后 12 周内发生血栓事件, 研究显示, 单纯采用 TXA 的患者术后 6 周内血栓事件发生率为 13.79%, 而围手术期联合云南白药治疗的患者, 不但出血情况相比单纯 TXA 治疗患者明显减轻, 同时患者术后血栓事件的发生率也显著降低, 仅为 3.45%^[3]。研究显示, 云南白药在发挥止血作用的同时还可抑制凝血激活造成的弥漫性管内凝血、促进新生毛细血管的生成和降低血栓风险^[4]。

云南白药可预防深静脉血栓。研究显示, 260 例手术