

文章编号:1004-7220(2018)02-0186-07

# 血管内皮细胞糖萼与脂蛋白

马雪娇, 刘强华, 刘佳佳, 邓小燕, 康红艳

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京 100191)

**摘要:**血管内皮细胞糖萼是位于内皮细胞表面的一层多糖蛋白复合结构,在内皮细胞表面形成选择性通透屏障。在对糖萼进行概述后,主要针对在流动剪切力作用下,糖萼与物质传输,尤其是与大分子物质如低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的关系展开论述。其关系体现为:一方面,糖萼的厚度和完整性影响 LDL 的浓度极化及跨内膜运输;糖萼中的硫酸肝素蛋白聚糖参与残余脂蛋白代谢的全过程。另一方面,LDL 的氧化产物 ox-LDL 会破坏内皮细胞糖萼层的主要成分硫酸肝素。研究糖萼与脂蛋白的关系,将为阐明动脉粥样硬化的发病机理提供新的线索,并为将糖萼作为新的防治靶点提供更多依据。

**关键词:**糖萼; 脂蛋白; 流动剪切力; 浓度极化; 低密度脂蛋白运输; 残余脂蛋白代谢

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2018.02.016

## Vascular Endothelial Glycocalyx and Lipoproteins

MA Xuejiao, LIU Qianghua, LIU Jiajia, DENG Xiaoyan, KANG Hongyan

(Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science & Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** Vascular endothelial cell glycocalyx is a layer of glycoprotein complex located on the surface of endothelial cells, forming a selective permeation barrier on the surface of endothelial cells. In the present review, after a brief introduction of glycocalyx, the relationship between glycocalyx and mass transport under fluid shear stress (FSS), especially the relationship between glycocalyx and macromolecules such as low density lipoprotein (LDL) has been discussed. This relationship was reflected as following: on the one hand, the thickness and integrity of the glycocalyx affects the concentration polarization of LDL and its transendothelial transport and heparan sulfate proteoglycan (HSPG) participates in the whole process of residual lipoproteins metabolism. On the other hand, ox-LDL, an oxidized product of LDL, destroys heparan sulfate (HS) which is a major component of the endothelial cell glycocalyx. The study on relationship between vascular endothelial glycocalyx and lipoproteins will provide a new clue to elucidate the pathogenesis of atherosclerosis and provide more evidence to view the glycocalyx as a new control target.

**Key words:** glycocalyx; lipoprotein; fluid shear stress (FSS); concentration polarization; low density lipoprotein (LDL) transport; residual lipoproteins metabolism

血管内皮细胞糖萼位于血管管腔面,是内皮的天然屏障。在流动剪切力(fluid shear stress, FSS)

的作用下,糖萼对物质运输方面尤其是对低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等大分子脂蛋白

收稿日期:2017-04-14; 修回日期:2017-05-31

基金项目:国家自然科学基金项目(31500763,11572028)

通信作者:康红艳,讲师,硕士研究生导师, E-mail: hongyankang@buaa.edu.cn

的运输有很大贡献。糖萼影响脂蛋白的代谢和浓度极化,但脂蛋白中 LDL 对糖萼的结构也有很大影响。因此,本文对糖萼与脂蛋白的关系进行综述。

## 1 内皮细胞糖萼概述

内皮细胞糖萼的主要成分有用来支撑末端含唾液酸残基的酸性寡糖链的糖蛋白,以及二糖重复单位的线性杂多糖-糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)<sup>[1]</sup>侧链的蛋白聚糖。生理条件下,糖萼存在于所有血管内皮细胞表面<sup>[2]</sup>,堪称内皮细胞的天然“保护伞”。首先,血管内皮细胞糖萼与炎症的关系密切<sup>[3]</sup>,在炎症反应中发生降解和脱落,并与白细胞的黏附和血管渗透性改变相关。其次,糖萼在调控物质跨内皮运输过程中起到选择性通透屏障的作用。再次,糖萼还可作为信号整合的平台,在细胞募集过程中,趋化因子的寡聚化及与 GAG 的结合,可促进趋化因子浓度梯度的形成,为细胞迁移提供方向线索<sup>[4]</sup>。糖萼同时具有血管保护的作用<sup>[5]</sup>,为细胞膜提供缓冲,防止其受到化学伤害,维持内皮细胞正常的生理功能<sup>[6]</sup>。最后,作为血流产生的 FSS 感受者,可介导 NO 产生,从而影响动脉粥样硬化的发生发展。

## 2 糖萼与物质传输

### 2.1 物质跨内皮运输的主要方式

图 1 所示为物质跨内皮运输有 4 种主要方式:紧密连接带(tight junction)、断裂的紧密连接带(breaks in the tight junction)、小囊泡(vesicles)、孔洞(leaky junction)。由图可见,除孔洞外,糖萼覆盖了整个内皮细胞表面层。

紧密连接带主要成分是 occludin 和 claudin 蛋

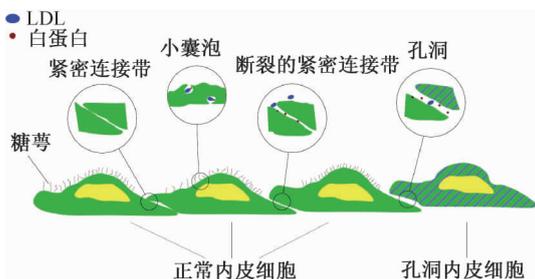


图 1 物质跨内皮运输的主要方式

Fig. 1 Main way of material transendothelial transport

白,可阻止直径大于 2 nm 的溶质运输。研究表明,紧密连接带也会受到化学信号的影响发生重构,导致其对水和蛋白质通透性的改变<sup>[7]</sup>。另外, FSS 会影响 occludin 蛋白含量,并且这种影响具有时间依赖性,进而影响紧密连接带对水的通透性<sup>[8]</sup>。

断裂的紧密连接带能允许尺寸 20 nm 以下的水溶性溶质及水分子通过,与黏着连接带相近。黏着连接带是紧密连接带的基础,而 FSS 是组织再生和重建中最重要的一种机械刺激<sup>[9]</sup>,因此由 FSS 引起的黏着连接带的重构,通常会引起紧密连接带的变化,进而影响血管的通透性。FSS 作用的时间不同,相关的蛋白质结构会产生相应的变化,继而导致内皮细胞通透性的发生改变。

孔洞由细胞增殖或凋亡时造成,是内皮细胞表面最重要的大分子运输途径,几乎可以通过所有的溶质和水。FSS 和周期性机械牵张刺激都能改变细胞的增殖情况<sup>[10]</sup>,进而使孔洞发生变化来影响物质运输。

Cancel 等<sup>[11]</sup>利用体外培养的内皮细胞模型,定量研究了这 4 种物质运输方式对水、白蛋白和 LDL 跨内皮运输的贡献力量。结果显示,水在断裂的紧密连接带中运输占 77.7%, LDL 在孔洞中运输占 90.9%,白蛋白在孔洞中运输占 44%,可见孔洞是大分子溶质主要的运输途径。

### 2.2 糖萼对物质传输的贡献

从以上物质跨内膜运输的几种方式中不难看出,糖萼覆盖了整个血管内膜层,在水分子、白蛋白、LDL 的运输过程中起到了关键作用。Salmon 等<sup>[12]</sup>发现,血管生成素-1 可以增大内皮细胞糖萼层(endothelium glycocalyx layer, EGL)的厚度,同时降低了水力传导系数(hydraulic conductivity,  $L_p$ ),认为是通过糖萼分子的构成或排列改变了分子筛功能。Lopezquintero 等<sup>[13]</sup>证实了 FSS 引起的  $L_p$  增大现象与内皮细胞表面糖萼的力传导有关。实验利用特异性酶选择性降解糖萼成分,在静态和 2 Pa 的 FSS 加载条件下,测定了酶处理前后内皮细胞的  $L_p$ 。结果表明,硫酸肝素(heparan sulfate, HS)、透明质酸(hyaluronan, HA)破坏后, FSS 引起的  $L_p$  增大现象受到明显抑制,这之前糖萼破坏后,NO 合成受阻的结果相符。由此可见,糖萼在感知 FSS 调控水的渗透方面的确扮演了重要角色。

除水分子外,研究表明,EGL被破坏后,内皮对白蛋白等大分子渗透性明显提高<sup>[14-15]</sup>。另外,EGL的厚度与LDL的含量成反比<sup>[16]</sup>。

糖萼参与调控物质传输的机制,本文认为有以下几种可能:①糖萼可通过力传导途径来调控细胞的增殖与凋亡,进而改变孔洞的大小和面积。②糖萼对物质传输的调控还可通过连接蛋白的重构来实现。糖萼的完整性对FSS下连接蛋白的重构是必须的。③FSS也可改变小窝蛋白的表达量和分布,小窝蛋白中有糖萼的glypican-1分子,增强了细胞的力敏感度,放大了FSS诱导的NO释放,进而影响内皮的通透性。

### 3 糖萼与脂蛋白

脂蛋白是一种在体内运输脂质和胆固醇的大分子物质。外层组分是磷脂、胆固醇和载脂蛋白组成的亲水性基团,颗粒的内部是甘油三酯和胆固醇。血浆脂蛋白依据其密度从高到低可分为以下5类:高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、中密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、LDL、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、乳糜微粒(chylomicrons, CM)。这5种脂蛋白的密度依次减小,颗粒直径依次增大。其中,与糖萼关系密切的是LDL。

LDL的主要功能是转运肝合成的内源性胆固醇至肝外,在血液内运载脂肪酸分子至全身供细胞使用。

#### 3.1 糖萼对LDL浓度极化的影响

近年来,有研究表明,动脉系统中存在浓度极化现象<sup>[17]</sup>,即LDL等在血管内壁表面的浓度会高于本体流中的浓度,特别在低剪切率流动区、血流滞止区以及涡流缓流区,局部高浓度的LDL损伤内皮细胞并进入内皮下蓄积,进而影响单核细胞和平滑肌细胞的行为,由此可见,脂质浓度极化是动脉粥样硬化局部性病变的主要因素。

Vincent等<sup>[18]</sup>使用各向同性的多孔介质模型模拟EGL,发现随着LDL在糖萼中渗透系数和糖萼高度的增加,脂质浓度极化会降低,但是随着LDL在糖萼中渗透距离的增加,脂质的浓度极化会增加。

Liu等<sup>[19]</sup>利用Brinkman模型建立了包括内皮

细胞EGL在内的5层血管壁模型,使用对流-扩散-反应方程模拟脂质在血管壁中的传输过程。由于渗流的存在,LDL在血管壁面的浓度总是大于本体浓度,证实该表面LDL浓度极化的存在。其结果表明,LDL在内皮细胞表面的浓度极化直接导致了LDL在内膜的沉积。

Kang等<sup>[20]</sup>研究了EGL成分和电荷密度破坏与LDL浓度极化的关系。应用平行板流动腔为FSS加载系统,分别通过肝素酶Ⅲ特异性降解糖萼中的HS成分,并使用低、中、高3种离子强度的MOPS生理缓冲液(MOPS-PSS)改变EGL的电荷密度,定量研究两种情况下LDL的壁面浓度及内皮细胞对LDL的吸收情况。结果显示,破坏糖萼的成分或电荷密度,会引起壁面浓度增高,同时内皮细胞对LDL的吸收加剧。

由此可见,EGL完整性被破坏时,可加速LDL在内皮细胞表面的浓度极化,最终导致患动脉粥样硬化的几率变大。未来治疗动脉粥样硬化的方向可从修补EGL或者加厚EGL入手,抑制LDL过度的浓度极化,从而达到治疗动脉粥样硬化的效果。

#### 3.2 糖萼对LDL运输的影响

LDL的沉积是动脉粥样硬化形成和发展的主要原因之一<sup>[11]</sup>。LDL沉积后进一步被氧化成ox-LDL,ox-LDL不会被LDL受体识别,而是被血管细胞的吞噬受体识别,无疑将影响血管细胞吞噬脂质,从而促进动脉粥样硬化的发生发展。

研究发现,EGL的厚度与LDL沉积程度成反比<sup>[12]</sup>,说明糖萼中的某种成分对LDL的运输有着重要影响。当用透明质酸酶处理EGL上的HA时,糖萼对LDL等大分子的渗透率会明显增加<sup>[21]</sup>,推断是糖萼中的HA对LDL起到屏障作用。

另外,高血压也是介导糖萼影响LDL运输的一个因素。高血压能够增加渗流,当EGL缺失时,高血压能够明显增加LDL在血管壁中的沉积。但是对于覆盖有EGL的血管壁,高血压对于LDL在内膜中的沉积影响很小。该结果表明,EGL能够抑制由于高血压导致的LDL在血管壁中的过度沉积<sup>[22]</sup>。

此外,糖萼在感知FSS调控内皮细胞的增殖和凋亡过程中扮演重要角色。细胞凋亡率与LDL渗透率之间存在很大的正相关性<sup>[23]</sup>,由于LDL跨内

膜运输的主要途径是孔洞,而孔洞的产生主要是由内皮细胞的增殖和凋亡引起的,故任何影响细胞增殖或者凋亡的因素,都可能导致孔洞的变化,进而影响物质传输。低 FSS 促进内皮细胞的增殖与迁移<sup>[24]</sup>,进而影响运输。Yao 等<sup>[25]</sup>实验证实,糖萼破坏后,阻断了 FSS 对内皮细胞增殖的抑制,影响 LDL 等大分子的运输效率。可想而知,除作为物理渗透屏障外,糖萼可作为力感受器,通过调控细胞行为,影响孔洞的大小,进而调控 FSS 作用下 LDL 的跨内膜运输。

### 3.3 糖萼对残余脂蛋白代谢的影响

残余脂蛋白为血液中富含甘油三酯的 CM 或 VLDL,在酶如脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 等的作用下代谢产生的中间物形式的脂蛋白。

残余脂蛋白的代谢大致分为 3 步<sup>[26]</sup>:

(1) 残余脂蛋白快速被隔离在内皮细胞与肝细胞之间的窦周间隙内。糖萼的主要成分之一 HSPG 在窦周间隙内含量丰富,在此可以介导由肝细胞分泌的 apo E 与残余脂质结合的过程。

(2) 残余脂蛋白继续在窦周间隙内通过肝脂酶 (hepatic lipase, HL) 或 LPL 进一步处理。接下来,残余脂蛋白经过 HSPG 与 LDL 受体相关脂蛋白 (LDL receptor-related protein, LRP) 共同发挥作用,此过程具体机制尚未确定,有两种可能的推测。一是通过将残留物从 HSPG 转移到 LRP 以内化;二是通过将残留物与 HSPG 结合到与随后被内化的 LRP 上形成 3 级复合物。

(3) HSPG 单独介导肝细胞内吞残余脂蛋白 (见图 2)。由此可见,糖萼在残余脂蛋白的代谢过程中发挥重要作用。较小的 VLDL 和 IDL 简称 VLDL 残余,这些是致动脉硬化的脂蛋白。VLDL 残余和 CM 残余统称为 b-VLDL。体外研究表明, HSPG 参与富含 apoE 的 b-VLDL 的结合和摄取<sup>[27]</sup>。用去 PG 的硫酸化 GAG 侧链的肝素酶处理多种细胞,显著抑制了 apoE 富集的残留脂蛋白的结合和摄取。另外体内实验证实,肝素酶能够抑制血浆中 b-VLDL 的清除和肝脏摄取残余物<sup>[28]</sup>。体外和体内实验研究结果一致,表明糖萼的重要成分 HSPG 在脂蛋白分解代谢中的重要作用。

糖萼的破坏直接导致主要成分 HSPG 的减少,对残余脂蛋白的代谢造成影响。因此,直观

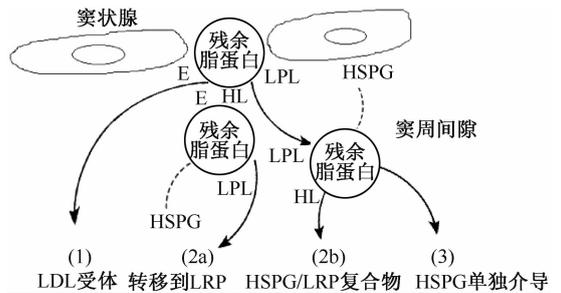


图 2 残余脂蛋白代谢过程

Fig. 2 Metabolic process of remnant lipoprotein

地观测糖萼与脂蛋白的分布,对早期动脉粥样硬化的检测和防治至关重要,但目前对于可同时观测两者的显微技术仍很局限<sup>[1]</sup>,期待糖萼观测技术的发展,使检测动脉粥样硬化变得更为直观准确。

### 3.4 LDL 对糖萼的影响

血管中脂蛋白的变化影响 EGL 厚度。实验发现,当脂蛋白中的胆固醇增加后,所有血管区域的 EGL 厚度都会减少。研究发现,通过喂养高脂和高胆固醇食物,能减小小鼠颈动脉处 EGL 的量<sup>[29]</sup>。在治疗家族性高血糖症的病人时,低胆固醇治疗方式能够使 EGL 得到恢复<sup>[30]</sup>。本文认为,正是脂蛋白中的胆固醇成分影响着 EGL 的厚度及完整性。

在体内 LDL 浓度升高、内皮损伤等情况下, LDL 渗透进入动脉内膜下层,由于血管内皮细胞的微滤孔过滤作用,使得大量内源性天然抗氧化物被阻挡, LDL 就不再受血浆或细胞间液中抗氧化物质的保护,此时如果存在吸烟、药物、高血压、糖尿病等诱发因素,诱导内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞产生大量氧自由基,则 LDL 就会在内膜下层发生氧化修饰,变为 ox-LDL。

Ox-LDL 可特异性地使皮下 HSPG 减少,引起 EGL 损伤,被认为是引发动脉粥样硬化的起始事件<sup>[31]</sup>。体外实验也证实,当内皮细胞暴露于 ox-LDL 时,观察到了 HSPG 降低的现象。这种 HSPG 的减少可能是由于基底膜蛋白聚糖表达下调或硫酸乙酰肝素酶分泌量升高所引起<sup>[32]</sup>。另外,在血管损伤微环境的内皮细胞表面存在着 ox-LDL 的浓度极化现象<sup>[33]</sup>,这种浓度极化现象加速内皮细胞的凋亡,并破坏 EGL 的主要成分 HS<sup>[34]</sup>。

## 4 糖萼物质运输过程中力学因素的影响

血流动力学环境会引起糖萼自身的重构。研究发现,FSS促进糖萼中HA的合成,使EGL变厚,对血管的保护性质加强<sup>[35]</sup>。并且,不同的FSS对糖萼中组分表达的影响也不同<sup>[36]</sup>。抗动脉粥样硬化的FSS波形促进HS合成,HS在EGL分布均匀;而在促动脉粥样硬化的FSS波形作用下,EGL表面的HS分布呈现无规则状态。同时,FSS作用时间的不同对糖萼组分的排列情况也有影响<sup>[37]</sup>。FSS作用30 min后均匀分布的HS和脂筏会在下游细胞的边界处富集,而持续作用24 h后,HS又会恢复至正常的均匀分布状态。

糖萼作为FSS的感受者,可介导血管内皮细胞迁移<sup>[38]</sup>、增殖<sup>[39]</sup>及凋亡,使得孔洞的大小和面积发生改变,最终影响LDL的跨内皮运输<sup>[24]</sup>。实验证实,糖萼破坏后,阻断了FSS对内皮细胞增殖的抑制,影响LDL等大分子的运输效率<sup>[25]</sup>。另外,在糖萼完整的情况下,FSS会诱导糖萼对连接蛋白的重构并改变小窝蛋白的表达量和分布,进而影响物质运输。

除FSS外,压力也是影响糖萼介导物质运输的一个力学因素。实验证明,在高血压条件下,细胞处于异常升高的周期性张应变刺激状态下,对血管平滑肌细胞增殖水平上调<sup>[39]</sup>。在高血压条件下,糖萼缺失可导致LDL的过度沉积。另外,实验表明,随静水压力的逐步增加, $L_p$ 会增大,但当去除EGL表面HS时,这种压力导致的 $L_p$ 增大的现象完全消失<sup>[40]</sup>,说明在压力介导下HS的屏障作用发生改变,这也对今后研究毛细血管压力状态有重要的临床意义。

## 5 总结与展望

糖萼凭借其特殊的生理位置,在炎症反应、物质传输、信号整合、血管保护、FSS传导等方面发挥了重要作用。LDL作为一种在体内运输脂质和胆固醇的大分子物质,其在血管壁的过度沉积将导致动脉粥样硬化病变。在FSS作用下,糖萼与LDL的关系非常微妙。一方面,糖萼作为物质跨内膜运输的物理性屏障,影响LDL的浓度极化,输运和沉积;另一方面,作为FSS的感受者和响应者,糖萼可介导内皮细胞的增殖和凋亡,进而影响孔洞的

大小和面积,最终调控LDL的跨内膜输运。反之,LDL在血管壁的过度沉积、氧化,又会引发糖萼厚度及成分损伤。

除输运外,糖萼中的HSPG成分直接参与了残余脂蛋白的代谢全过程。糖萼受损后,将直接引起残余脂蛋白代谢障碍,成为高血脂、动脉粥样硬化等心血管疾病的罪魁祸首。

弄清糖萼与脂蛋白的关系,将为阐明动脉粥样硬化的发病机理提供新的线索,并为将糖萼作为新的防治靶点提供更多依据。然而,由于糖萼在离体条件下的高度脆弱性,以及观测手段的局限,目前尚无法确定糖萼的微观结构,以及细胞增殖或凋亡产生的孔洞与糖萼分布的关系,这就给LDL跨内膜输运与糖萼的直观呈现带来挑战;另外,目前残余脂蛋白代谢的HSPG-LRP途径尚未完全确定。相信随着显微技术的不断突破,解析糖萼的微观结构指日可待。

## 参考文献:

- [1] 康红艳,刘佳佳,喻淼淼,等 血管内皮细胞糖萼的观测技术研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(9): 1089-1099.
- [2] NOBLE MIM, DRAKEHOLLAND AJ, VINK H. Hypothesis: Arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process [J]. QJM, 2008, 101(7): 513-518.
- [3] BUCKLAND J. Experimental arthritis. Fire and ice: Syndecan-3 in inflammation [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(9): 514.
- [4] DYER DP, SALANGA CL, VOLKMAN BF, et al. The dependence of chemokine-glycosaminoglycan interactions on chemokine oligomerization [J]. Glycobiology, 2016, 26(3): 312-358.
- [5] WU F, PENG Z, PARK PW, et al. Loss of syndecan-1 abrogates the pulmonary protective phenotype induced by plasma after hemorrhagic shock [J]. Shock, 2017, doi: 10.1097/SHK.0000000000000832.
- [6] PISCONTI A, BANKS GB, BABAEIJANDAGHI F, et al. Loss of niche-satellite cell interactions in syndecan-3 null mice alters muscle progenitor cell homeostasis improving muscle regeneration [J]. Skeletal Muscle, 2016, 6(1): 34-47.
- [7] ANTONETTI DA, BARBER AJ, HOLLINGER LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors [J]. J Biol Chem, 1999,

- 274(33): 23463-23467.
- [ 8 ] DEMAIO L, Chang YS, GARDNER TW, et al. Shear stress regulates occludin content and phosphorylation [J]. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 2001, 281 ( 1 ): H105-H113.
- [ 9 ] 邢娟, 罗彦凤, 李岩, 等. 黏着斑-细胞骨架系统介导流体剪切力力传导研究进展[J]. *医用生物力学*, 2014, 29(3): 292-298.
- XING J, LUO YF, LI Y, et al. Roles of focal adhesion plaques and cytoskeleton in fluid shear stress-induced mechanotransduction [J]. *J Med Biomech*, 2014, 29(3): 292-298.
- [10] 胡晓磐, 达忱, 黄东洋, 等. 周期性机械牵张刺激对 C2C12 小鼠成肌细胞增殖和有氧代谢能力的影响[J]. *医用生物力学*, 2016, 31(2): 112-116.
- HU XP, SHEN C, HUANG DY, et al. Effects of cyclic mechanical stretch stimulation on proliferation and aerobic capacity of C2C12 myoblasts [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(2): 112-116.
- [11] CANCEL LM, FITTING A, TARBELL JM. *In vitro* study of LDL transport under pressurized ( convective ) conditions [J]. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*, 2007, 293 ( 1 ): H126-H132.
- [12] SALMON AHJ, NEAL CR, SAGE LM, et al. Angiopoietin-1 alters microvascular permeability coefficients *in vivo* via modification of endothelial glycocalyx [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(1): 24-33.
- [13] LOPEZQUINTERO SV, AMAYA R, PAHAKIS M, et al. The endothelial glycocalyx mediates shear-induced changes in hydraulic conductivity [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(1): H1451-H1456.
- [14] HUXLEY VH, WILLIAMS DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: Evidence from enzyme treatments [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278(4): H1177-1185.
- [15] CHENG MJ, KUMAR R, SRIDHAR S, et al. Endothelial glycocalyx conditions influence nanoparticle uptake for passive targeting [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 3305-3315.
- [16] BERG BMVD, SPAAN JAE, VINK H. Impaired glycocalyx barrier properties contribute to enhanced intimal low-density lipoprotein accumulation at the carotid artery bifurcation in mice [J]. *Pflugers Arch*, 2009, 457(6): 1199-1206.
- [17] 邓小燕. 动脉狭窄内低密度脂蛋白传输的数值研究:LDL 的浓度极化现象[J]. *计算力学学报*, 2002, 19(3): 253-259.
- [18] VINCENT PE, SHERWIN SJWEINBERG PD. The effect of the endothelial glycocalyx layer on concentration polarization of low density lipoprotein in arteries [J]. *J Theor Biol*, 2010, 265(1): 1-17.
- [19] LIU X, FAN Y, DENG X. Mechanotransduction of flow-induced shear stress by endothelial glycocalyx fibers is torque determined [J]. *Asaio J*, 2011, 57(6): 487-494.
- [20] KANG H, FAN Y, SUN A, et al. Compositional or charge density modification of the endothelial glycocalyx accelerates flow-dependent concentration polarization of low-density lipoproteins [J]. *Exp Biol Med*, 2011, 236 ( 7 ): 800-807.
- [21] HENRY CB, DULING BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(2 Pt 2): H508-514.
- [22] LIU X, FAN Y, DENG X. Effect of the endothelial glycocalyx layer on arterial LDL transport under normal and high pressure [J]. *J Theor Biol*, 2011, 283(1): 71-81.
- [23] TARBELL LMC, JOHN M. The role of apoptosis in LDL transport through cultured endothelial cell monolayers [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 335-341.
- [24] 任长辉, 刘肖, 康红艳, 等. 剪切力条件下血管内皮细胞与平滑肌细胞的相互作用[J]. *医用生物力学*, 2015, 30(2): 185-191.
- REN CH, LIU X, KANG HY, et al. Interactions between vascular endothelial cells and smooth muscle cells under shear stress [J]. *J Med Biomech*, 2015, 30(2): 185-191.
- [25] YAO Y, RABODZEY A, DEWEY CF. Glycocalyx modulates the motility and proliferative response of vascular endothelium to fluid shear stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(2): H1023-H1030.
- [26] MAHLEY RW, JI ZS. Remnant lipoprotein metabolism: Key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E [J]. *J Lipid Res*, 1999, 40(1): 1-16.
- [27] JI ZS, BRECHT, MIRANDA RD, et al. Role of heparan sulfate proteoglycans in the binding and uptake of apolipoprotein E-enriched remnant lipoproteins by cultured cells [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(14): 10160-10167.
- [28] JI ZS, SANAN DA, MAHLEY RW. Intravenous heparinase inhibits remnant lipoprotein clearance from the plasma and uptake by the liver: *In vivo* role of heparan sulfate proteoglycans [J]. *J Lipid Res*, 1995, 36(3): 583-592.
- [29] BERG BMVD, SPAAN JAE, ROLF TM, et al. Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima-to-media ratios at murine carotid artery bifurcation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290 ( 2 ): H915-H920.
- [30] MEUWESE MC, MOOIJ HL, NIEUWDORP M, et al. Partial recovery of the endothelial glycocalyx upon rosuvastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 148-153.
- [31] BAO MH, ZHANG YW, LOU XY, et al. Puerarin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein in-

- duced injuries via the suppression of LOX-1 and induction of eNOS [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(4): 299-306.
- [32] DING Z, LIU S, SUN C, *et al.* Concentration polarization of ox-LDL activates autophagy and apoptosis via regulating LOX-1 expression [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(6140): 2091-2099.
- [33] DING Z, FAN YX. Concentration polarization of oxidative modification of low-density lipoproteins: Its effect on oxidative modification of low-density lipoprotein uptake and apoptosis of the endothelial cells [J]. *Asaio J*, 2010, 56(5): 468-474.
- [34] PILLARISETTI S. Lipoprotein modulation of subendothelial heparan sulfate proteoglycans (perlecan) and atherogenicity [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2000, 10(2): 60-65.
- [35] GOUVERNEUR M, SPAAN JAE, PANNEKOEK H, *et al.* Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(1): H458-452.
- [36] ANDREW KOO CFD, GUILLERMO GARCIA-CARDENA. Hemodynamic shear stress characteristic of atherosclerosis-resistant regions promotes glycocalyx formation in cultured endothelial cells [J]. *Am J Physiol-Cell Ph*, 2013, 304(2): C137-C146.
- [37] ZENG Y, WATERS M, ANDREWS A, *et al.* Fluid shear stress induces the clustering of heparan sulfate via mobility of glypican-1 in lipid rafts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(6): H811-H820.
- [38] 马英英, 王璐, 包晗, 等. microRNA-133b 在低切应力诱导血管内皮细胞影响血管平滑肌细胞增殖中的作用[J]. *医用生物力学*, 2016, 31(5): 408-415.  
MA YY, WANG L, BAO H, *et al.* The role of microRNA-133b in proliferation of vascular smooth muscle cells induced by endothelial cells under low shear stress [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(5): 408-415.
- [39] 王凯旋, 包晗, 姚庆莘, 等. 长链非编码 RNA XR007793 在病理性高张应变诱导平滑肌细胞增殖中的作用[J]. *医用生物力学*, 2016, 31(2): 160-166.  
WANG KX, BAO H, YAO QP, *et al.* The role of lncRNA-XR007793 in hypertensively cyclic strain induced-proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(2): 160-166.
- [40] DULL RO, MECHAM I, MCJAMES S. Heparan sulfates mediate pressure-induced increase in lung endothelial hydraulic conductivity via nitric oxide/reactive oxygen species [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(6): L1452-L1458.