

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.02.001

引用格式:周高生,王小亭,刘大为.肺血管内皮屏障功能障碍与脓毒症急性肺损伤最新研究进展[J].巴楚医学,2025,8(2):1-8.

刘大为,教授,主任医师、博士生导师。享受国务院政府特殊津贴。中华医学会重症医学分会第一届、第二届主任委员,重症医学终身成就奖,主导建立中国重症医学体系,中国重症医学发展的奠基人之一。2005 年被美国重症医学院授予荣誉教授(FCCM)称号,是“卫生部有突出贡献的中青年专家”,曾获得国家科技进步二等奖,3 次获得北京市科技进步二等奖,中华医学科技二、三等奖,医学科学院系统医疗成果奖等多项科研奖项。曾任北京协和医院重症医学科主任、重症医学系主任。在国内外杂志发表数百篇学术论文,是多种医学期刊的编委,多次入选美国斯坦福大学发布的全球前 2% 顶尖科学家榜单。在国际上,最先主导颁布了《重症血流动力学治疗——北京共识》《重症右心功能管理专家共识》《重症患者谵妄管理专家共识》《中国重症经食管超声临床应用专家共识》《中国重症超声专家共识》等;主编《临床血流动力学》《实用重症医学》《重症医学临床思维》《重症血液净化》《重症感染》《重症医学年鉴》《超声血流动力学》《重症超声》《危重病医学主治医师 600 问》《危重病医学》等著作,为重症医师的诊疗提供了丰富宝贵的学习资源。作为重症医学领头单位,刘大为带领北京协和医院重症医学科团队主持召开每年一届的协和重症与血流动力学大会,积极推进重症与血流动力学治疗体系最新的理念、进展及应用技术。



## 肺血管内皮屏障功能障碍与脓毒症急性肺损伤最新研究进展

周高生<sup>1</sup> 王小亭<sup>2</sup> 刘大为<sup>2</sup>

(1. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]重症医学科,湖北宜昌 443003; 2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院重症医学科,北京 100730)

**摘要:** 肺脏拥有全身最丰富的毛细血管及最大面积的内皮,是脓毒症最易受损的靶器官之一,急性肺损伤(ALI)可发生在脓毒症的早期阶段。肺脏作为重要的氧输送器官,与其它器官存在广泛的交互作用,脓毒症发生肺损伤后加重其它器官功能障碍,最终增加患者死亡率。弥漫性肺血管内皮细胞(VEC)激活和/或功能障碍不仅引起脓毒症 ALI,而且由于器官交互作用导致脑、肾、心脏等肺外器官的损伤,加剧脓毒症多器官功能障碍。本文将 VEC 功能障碍与脓毒症 ALI 的病理生理机制进行综述。

**关键词:** 脓毒症; 血管内皮细胞功能障碍; 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征

**中图分类号:** R563 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2025)02-0001-08

### The Latest Research Progress on Dysfunction of Pulmonary Vascular Endothelial Barrier and Sepsis-Induced Acute Lung Injury

Zhou Gaosheng<sup>1</sup> Wang Xiaoting<sup>2</sup> Liu Dawei<sup>2</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Department of Critical Care

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81671878);首都临床诊疗技术研究及转化应用项目(Z201100005520038);北京市自然科学基金面上项目(7232126);宜昌市医疗卫生科研项目(A24-2-011);北京重症超声研究会专题科研项目(2023-CCUSG-A-03)

**作者简介:** 周高生,主治医师,E-mail: gszhou2012@163.com

**通信作者:** 刘大为,主任医师,E-mail: dwliu2015@sina.com

Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

**Abstract** The lung, with the most abundant capillaries and the largest area of endothelium in the body, is one of the most vulnerable target organs for sepsis, and acute lung injury (ALI) can occur in the early stages of sepsis. As an important oxygen transport organ, the lung has extensive interactions with other organs. Lung injury due to sepsis can aggravate dysfunction of other organs, ultimately increasing patient mortality. The activation and/or dysfunction of diffuse pulmonary vascular endothelial cells (VEC) not only causes sepsis-induced ALI, but also leads to damage to extrapulmonary organs such as the brain, kidneys, and heart due to organ interactions, further aggravating sepsis-induced multiple organ dysfunction. This article reviews the pathophysiological mechanisms of lung VEC dysfunction and sepsis-induced ALI.

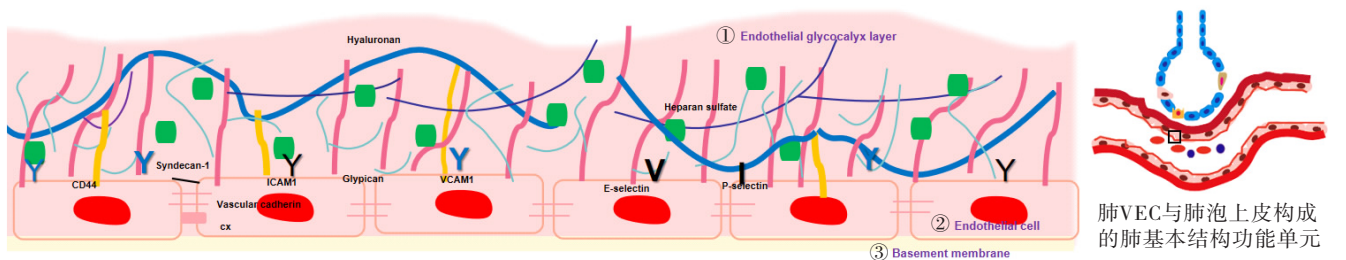
**Keywords** sepsis; vascular endothelial cell dysfunction; acute lung injury (ALI); acute respiratory distress syndrome

脓毒症是感染引起宿主失调的机体反应,从而导致危及生命的器官功能障碍,具有高发病率及高死亡率的特点,因此对人类健康构成严重威胁<sup>[1]</sup>。肺脏作为拥有机体最大血管内皮面积的器官,接受几乎 100% 的心输出量,由于其独特的结构和功能,是脓毒症最易受累的器官。脓毒症在早期可引起急性肺损伤(acute lung injury, ALI),其机制非常复杂,其中肺毛细血管内皮屏障功能障碍引起的急性肺水肿是脓毒症 ALI 发生发展的核心环节<sup>[2-3]</sup>。糖萼及血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)之间的连接破坏、VEC 的脱落及基膜的降解是引起肺毛细血管内皮屏障功能障碍的主要原因。因此肺毛细血管内皮屏障功能是 ALI 诊断及治疗的重要潜在靶点。本文

将脓毒症 ALI 中肺血管内皮屏障功能障碍的进展进行综述,分别从肺血管内皮屏障的组成结构—糖萼、血管内皮及其连接、血管基膜及周细胞的结构功能及潜在的干预逐一阐述。

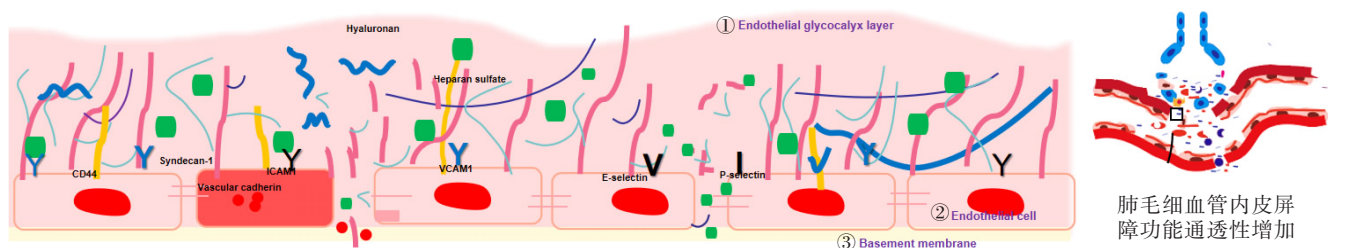
### 1 肺血管内皮屏障的正常结构与功能

正常肺组织中肺泡-毛细血管及其基质共同构成结构功能单元,其中肺毛细血管内皮层从里到外分别是由糖萼构成的糖萼层、VEC 胞体及其连接构成的 VEC 层及血管外基膜层(如图 1);发生脓毒症时,毛细血管三层屏障结构和肺泡发生明显损伤,最终引起 ALI(如图 2)。



注:静息状态下肺毛细血管屏障结构分为:①糖萼层;②VEC 胞体及其连接构成的 VEC 层;③血管外基膜层;VEC:血管内皮细胞。

图 1 正常肺组织中肺泡-毛细血管内皮结构示意图



注:脓毒症急性肺损伤中肺毛细血管屏障结构分为:①糖萼层损伤脱落;②VEC 胞体及其连接构成的 VEC 层;③血管外基膜层;VEC:血管内皮细胞。

图 2 脓毒症急性肺损伤中肺泡-毛细血管内皮损伤示意图

### 1.1 肺血管内皮糖萼结构与功能

糖萼作为第一层覆盖肺血管内皮的结构,是构成肺血管内皮物理屏障的重要组成部分。它由蛋白聚糖、糖胺聚糖链(glycosaminoglycan, GAG)和相关的血浆蛋白组成。其中蛋白聚糖包括四个亚型,是锚定在内皮细胞膜上的核心蛋白,与 GAG 链通过共价键互相结合。与蛋白聚糖结合的 GAG 链成分主要包括硫酸肝素、硫酸软骨素、硫酸盐等。这些硫酸化的 GAG 带负电荷,与血浆蛋白相互排斥<sup>[4]</sup>。透明质酸是一种与细胞膜 CD44 相互作用的大线性分子,与其他硫酸化的 GAG 形成复合物共同构成稳定内皮细胞表层的凝胶样结构<sup>[5]</sup>。在不同的器官和血管床中 GAG 的排列和组成比例不同<sup>[6]</sup>。与窦状的肝脏血管内皮、有孔的肾脏血管内皮结构不同,肺脏毛细血管的基膜和糖萼均是连续存在的<sup>[7]</sup>。肺血管内皮糖萼作为血管腔最表层的结构,在维持血管内皮稳态中发挥重要作用,包括屏障功能、抗炎、抗凝、抗氧化等<sup>[8]</sup>。在内皮信号传导过程中,糖萼参与调控内皮细胞细胞膜及细胞骨架蛋白的改变,共同参与血管稳态的调控<sup>[9]</sup>。近年来由于技术的进步,肺组织标本经过特殊处理后,可以观察到覆盖肺部血管表面的糖萼结构<sup>[10]</sup>。另外通过活体显微镜直接成像可以动态评估糖萼结构的完整性<sup>[11]</sup>。

### 1.2 肺血管内皮细胞间连接结构与功能

肺 VEC 间连接封闭了相邻 VEC 之间的界面,以确保 VEC 单层屏障的完整性。VEC 之间主要通过三个连接复合体连接,包括粘附连接、紧密连接和缝隙连接<sup>[12]</sup>。粘附连接主要由血管内皮钙粘蛋白,结合细胞内连环蛋白,通过  $\alpha$ -连环蛋白与肌动蛋白骨架相连,在屏障功能中起关键作用<sup>[13]</sup>。紧密连接由咬合子、粘蛋白、咬合蛋白、连接粘附分子共同构成,介导细胞之间的粘附和通信。缝隙连接是由两个半通道(称为连接子)形成细胞间通信通路,每个连接子由 6 个连接蛋白(connexins, Cx)组成,同源异构排列<sup>[14]</sup>。肺血管内皮表达 3 种不同类型的 Cx,根据其分子量命名,即 Cx37、Cx40 和 Cx43,促进信号的传导和维持通透性<sup>[15]</sup>。

### 1.3 血管基膜与屏障功能

肺毛细血管基膜是维持血管通透性的一个重要结构,和其它结构共同维持 VEC 的稳态<sup>[16]</sup>。血管基膜的厚度和组成结构不同,主要有胶原纤维及粘连蛋白等成分构成<sup>[17]</sup>。在微血管系统炎症反应中,基膜在白细胞转移中起着重要作用,这种转运机制包括依赖蛋白水解机制(基质降解)和非依赖蛋白水解独立的机制,独立的机制包括白细胞通过基膜蛋白沉积较

低的区域,与小静脉微血管上的周细胞相一致<sup>[18]</sup>。当血管基膜功能损伤时,直接引起血管的屏障功能障碍。血管基膜调节血管通透性的作用尚不明确,然而血管基膜明确可以调节 VEC 的稳定性、结构和电荷<sup>[19]</sup>。另外周细胞是一种多功能、多形态的血管周围细胞,有助于微血管基膜的产生,参与微血管通透性及血管稳态的调节<sup>[20]</sup>。

## 2 脓毒症肺血管内皮屏障受损的机制及其在 ALI 中的作用

### 2.1 ALI 糖萼损伤机制

临床研究显示<sup>[21]</sup>,血清糖萼降解产物水平升高与儿童脓毒症相关肺损伤的严重程度密切相关。其降解机制如下:当脓毒症或机械通气引起血流动力学变化时,可以直接引起物理损伤脱落<sup>[22]</sup>;同时这种流体力学的变化首先由糖萼感知,然后通过复杂的信号通路传递到 VEC,引起糖萼合成减少<sup>[23]</sup>。另外,氧化应激及炎症反应是引起脓毒症急性肺血管内皮糖萼损伤的重要因素。VEC 作为活性氧及活性氮产生的重要来源,同时也是它们的主要作用部位,初期适当的氧化应激反应有助于感染期间的免疫应答,而过度的氧化应激反应引起糖萼、内皮细胞及血管功能的损伤<sup>[24]</sup>。中性粒细胞释放诱导内皮细胞糖萼破坏的各种酶,进而触发糖萼降解<sup>[25]</sup>。酶的激活依赖基质金属蛋白酶超家族成员,包括基质金属蛋白酶和分解素金属蛋白酶<sup>[26]</sup>。在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)中,具有血小板应答素基序 4 的解整合素和金属蛋白酶通过破坏糖萼调节肺血管的高通透性<sup>[27]</sup>。研究表明<sup>[28]</sup>,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的内毒素血症中肺内皮中性粒细胞弹性蛋白酶通过损伤内皮细胞糖萼引起内皮细胞功能障碍。另外有研究发现<sup>[29]</sup>,非基质金属蛋白酶机制也参与糖萼的降解过程。研究表明<sup>[30]</sup>,乙酰肝素酶通过外切体和自噬促进 ARDS 的发生和发展,从而导致炎症因子的大量释放、凝血功能紊乱和肺纤维化。近些年,医源性内皮损伤越来越受到重视,比如静脉输液、容量管理及机械通气等因素<sup>[31-32]</sup>。另外,营养及药物在治疗脓毒症期间也会对糖萼造成严重影响<sup>[33]</sup>。

### 2.2 ALI 血管内皮细胞及其连接的破坏

LPS 诱导的肺血管内皮屏障功能障碍机制包括 VEC 骨架收缩的增强、VEC 连接的破坏和 VEC 数量的减少。VEC 骨架收缩依赖于肌球蛋白丝,而肌

球蛋白的功能是由肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化和 VEC 去磷酸化调节,它们主要受活性 MLC 激酶和 Rho 激酶调节<sup>[34]</sup>。在 LPS 刺激时,细胞骨架运动蛋白产生的收缩力减弱。细菌 LPS 诱导肺中肌动蛋白重组、细胞间间隙形成和内皮屏障功能障碍,同时发生 F-肌动蛋白解聚和新的肌动蛋白合成。另外,炎症反应激活肌动蛋白-肌凝蛋白收缩,导致整个胞质中肌动蛋白丝的分散和应力纤维的增加<sup>[35]</sup>。另外,RhoGTP 酶 Ras 同源家族成员 A 和 Rac 家族小 GTPase 1 信号平衡的破坏可引起 ALI 的病理改变<sup>[34]</sup>。肺 VEC 间连接主要以血管内皮钙粘蛋白为主,LPS 刺激培养的内皮细胞导致单层完整性的丧失和细胞旁间隙的形成<sup>[36]</sup>。活性氧和酪氨酸磷酸化引起各种信号通路激活,比如血管内皮生长因子和其他促进通透性的激动剂通过促进与 p120-钙粘蛋白的分离,使血管内皮钙粘蛋白不稳定,导致其内化和细胞旁通透性增强,增加通透性<sup>[37-38]</sup>。

另外,VEC 的死亡脱落导致 VEC 数量减少,促使肺血管通透性增加。研究表明<sup>[39]</sup>,肺 VEC 凋亡是引起 LPS 诱导肺屏障功能障碍的重要机制。LPS 诱导的内皮细胞凋亡可促进肺内皮屏障功能障碍。研究表明<sup>[40]</sup>,血管内皮生长因子预处理显著减少了 VEC 凋亡的数量,与单层 VEC 的高通透性密切相关。因此通过干预这些损伤位点,可能成为潜在 ALI 的干预靶点<sup>[41-43]</sup>。

### 2.3 血管基膜及周细胞

脓毒症发生时,一方面血管基膜接受 VEC 信号传导,导致 VEC-血管基膜调节失衡,引起通透性改变;另一方面,血管基膜可以直接被水解酶降解,水解酶降解微血管和内皮细胞的胶原蛋白、层粘连蛋白和纤维 Cx 等成分<sup>[19]</sup>。而基膜的降解会导致细胞破裂和细胞死亡,进一步加重屏障损伤。周细胞是直接参与内皮细胞接触的微血管壁细胞,以前认为其在血管发育和稳态中起重要作用,但最近被认为周细胞也是宿主对损伤反应的关键介质。周细胞在 ALI 毛细血管渗漏和肺水肿的发展中至关重要,周细胞通过细胞收缩和细胞凋亡来调节通透性<sup>[20]</sup>。周细胞收缩性的改变促使内皮连接来改变毛细血管通透性。研究表明<sup>[44]</sup>,血管活性物质、5-羟色胺和缓激肽刺激可引起周细胞的强烈收缩。肺周细胞收缩的最大值为 60%,肺周细胞表达 Toll 样受体-4, LPS 可以上调 Toll 样受体-4,暴露于 LPS 的肺周细胞可见明显收缩<sup>[45]</sup>。周细胞凋亡也可导致毛细血管壁屏障功能障碍。一项使用微血管肺周细胞的研究显示<sup>[46]</sup>,暴露于 LPS 的周细胞发生凋亡。当用 LPS 刺激时,周细

胞比单独的内皮细胞或共培养的周细胞显示出更高的凋亡检测率<sup>[47]</sup>。微血管肺周细胞/内皮细胞共培养暴露于肿瘤坏死因子、人白细胞介素 1- $\beta$ ,导致通透性增加<sup>[48]</sup>。另外,周细胞通过白细胞运输和细胞因子信号传导,响应病原体相关分子模式和组织损伤相关分子模式介导炎症<sup>[49]</sup>。肺周细胞对炎症损伤的反应激活 NOTCH 信号,进而有助于微血管内皮屏障的修复<sup>[50]</sup>。

## 3 肺血管内皮屏障修复的研究进展

### 3.1 脓毒症 ALI 糖萼损伤的干预

保护为先,目前临床研究表明可能有效的措施包括:适度的液体复苏、控制高血糖和适当的呼吸机条件设置,选择血浆、白蛋白(含有 1-磷酸鞘氨醇)、血管活性药物、皮质类固醇及肝素等进行治疗<sup>[51]</sup>。肺血管内皮糖萼与相关药物研究表明,干扰素- $\beta$ <sup>[52]</sup>、多西环素<sup>[53]</sup>、维生素 C<sup>[54]</sup> 在脓毒症或肺损伤患者中具有保护内皮糖萼的作用。另外使用外源人工硫酸肝素可以修复受损的糖萼,肝素模拟化物耐受肝素酶降解,能够防止糖萼降解,改善血管通透性,提高多微生物脓毒症小鼠的存活率<sup>[55-56]</sup>。新近研究表明<sup>[57-58]</sup>,脂质体纳米载体具有糖萼保护的潜能,靶向血管内皮糖萼衍生的可溶性成分可能是抑制炎症性疾病中过度刺激的细胞因子和白细胞反应的潜在治疗策略。采用预先组装的糖萼脂质体纳米载体来模拟糖萼<sup>[59]</sup>,或纳米乳剂<sup>[60]</sup>治疗 ALI,具有重大潜在价值。

### 3.2 脓毒症 ALI 肺血管内皮的干预治疗

VEC 在肺缺血再灌注损伤中发挥重要作用,针对肺 VEC 的治疗可能有助于阻止这种潜在的致命性损伤<sup>[61]</sup>。研究表明<sup>[62-63]</sup>,针对内皮衍生的血管活性和抗炎介质干预可以改善动脉氧合和治疗 ARDS 相关的肺动脉高压,吸入或静脉注射前列腺素 I<sub>2</sub>、前列腺素 E1(天然或脂质体形式),吸入一氧化氮已经被使用。研究表明<sup>[64]</sup>,选择性阻断血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)可降低肺蛋白泄漏和炎症指数,并改善 ARDS 小鼠的生存情况,肺靶向 RNA 干扰 Ang-2 可改善脓毒症患者的多器官功能障碍,这可能是一种潜在的抗炎和抗血管超渗透性策略,用于脓毒症和 ARDS 的治疗<sup>[65]</sup>。抑制去整合素金属蛋白酶对 LPS 诱导的多配体蛋白聚糖 1 黏附 Cx 血管内皮钙粘附素的减少具有保护作用,可能是 ARDS 的预测标志和治疗靶点<sup>[27]</sup>。近些年研究表明<sup>[66]</sup>,从天然产物中提取的小分子化合物,具有潜在治疗脓毒症诱导的 ALI 潜能。研究表明<sup>[67]</sup>,以间充质干细胞

(mesenchymal stem cells, MSC)为基础的治疗可能是针对 ALI 各种病理生理过程的一种潜在的替代治疗策略。MSC 可保护肺内皮细胞和上皮细胞损伤,恢复其受损的屏障功能。在 ALI 模型中,利用基因修饰在骨髓 MSC 上过表达有益基因提高了骨髓 MSC 的迁移、生存和治疗潜力<sup>[68]</sup>。研究表明<sup>[69]</sup>, MSC-外泌体通过线粒体转移部分恢复线粒体功能,从而改善 ARDS 肺泡-毛细血管屏障特性。

### 3.3 血管基膜及周细胞

目前关于血管基膜、周细胞与 ALI 的研究相对较少,周细胞是围绕毛细血管基膜的收缩细胞,在功能上可以影响毛细血管的通透性。周细胞通过已知的调节促炎症级联反应的物质发生收缩和凋亡变化,从而调节微血管的通透性,这提示周细胞可能会为 ALI 提供新的治疗选择<sup>[70]</sup>。另外血管外基膜调控 VEC 增殖、分化、迁移,也可能为 ALI 的治疗提供新的方向<sup>[71]</sup>。当然由于脓毒症的异质性,脓毒症 ALI 的肺血管屏障功能损伤也存在差异。另外肺血管内皮的各层结构及功能互相调节、互相影响,因此在以后的基础及临床研究时需要整体、动态地分析肺 VEC 的结构与功能,本文仅从肺毛细血管屏障物理结构角度予以总结。

## 4 展望

目前针对 ALI 的治疗涉及方方面面,其中针对肺血管屏障功能为靶点的治疗,从细胞疗法到无细胞疗法,无细胞疗法到 ALI 微环境的调节均取得进展。其中由糖萼、VEC 及其连接、血管外基膜及周细胞共同构成血管屏障,其功能障碍是脓毒症 ALI 发生发展最重要的环节。因此,只有对脓毒症肺血管屏障通透性改变机制展开深入的研究,才能进一步以内皮屏障完整性为目标,寻找有效的治疗方案。随着基因组学<sup>[72]</sup>、转录组学<sup>[73]</sup>、蛋白质组学<sup>[74]</sup>的发展,结合成簇的规律间隔的短回文重复序列/相关蛋白 9 基因编辑技术<sup>[75]</sup>、干细胞<sup>[76]</sup>、囊泡<sup>[76]</sup>、肺类器官<sup>[77]</sup>、纳米技术<sup>[78]</sup>、药物投递系统<sup>[79]</sup>等技术的进步,随着大数据时代机器学习及人工智能的普及,未来 ALI 的诊疗会更加高效、精准<sup>[80-81]</sup>。

### 参考文献:

[1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-

810.  
 [2] Matthay M A, Arabi Y, Arroliga A C, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(1): 37-47.  
 [3] Qiao X Y, Yin J H, Zheng Z H, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and therapeutic implications [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 241.  
 [4] Cardenas J C, Dong J F, Kozar R A. Injury-induced endotheliopathy: What you need to know[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2023, 95(4): 454-463.  
 [5] Chen S, Zhang G L, Liu Y W, et al. Anchoring of hyaluronan glycoalyx to CD44 reduces sensitivity of HER2-positive gastric cancer cells to trastuzumab[J]. *FEBS J*, 2024, 291(8): 1719-1731.  
 [6] Jambusaria A, Hong Z G, Zhang L H, et al. Endothelial heterogeneity across distinct vascular beds during homeostasis and inflammation [J]. *Elife*, 2020, 9: e51413.  
 [7] Okada H, Takemura G, Suzuki K, et al. Three-dimensional ultrastructure of capillary endothelial glycoalyx under normal and experimental endotoxemic conditions[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 261.  
 [8] Cao J J, Ding C J, Huang J E, et al. Pulmonary vascular endothelial glycoalyx degradation contributes to acute lung injury in experiencing heatstroke [J]. *Shock*, 2023, 59(6): 966-972.  
 [9] Askari H, Sadeghinejad M, Fancher I S. Mechanotransduction and the endothelial glycoalyx: interactions with membrane and cytoskeletal proteins to transduce force[J]. *Curr Top Membr*, 2023, 91: 43-60.  
 [10] Wakatsuki M, Takaki T, Ushiyama A, et al. Fast-track preparation of lung specimens for electron microscope observations of the pulmonary endothelial glycoalyx [J]. *Med Mol Morphol*, 2023, 56(4): 239-249.  
 [11] Alves N G, Breslin J W. Microvascular endothelial glycoalyx surface layer visualization and quantification [J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2711: 163-175.  
 [12] Vandenbroucke E, Mehta D, Minshall R, et al. Regulation of endothelial junctional permeability [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1123: 134-145.  
 [13] Garnier O, Vilgrain I. Dialogue between VE-cadherin and sphingosine 1 phosphate Receptor1 (S1PR1) for protecting endothelial functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4018.  
 [14] Wittekindt O H. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469

- (1): 135-147.
- [15] Luo K J, Chen C X, Yang J P, et al. Connexins in lung cancer and brain metastasis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 599383.
- [16] Jain P, Nishiguchi A, Linz G, et al. Reconstruction of ultra-thin alveolar-capillary basement membrane mimics [J]. *Adv Biol*, 2021, 5(8): e2000427.
- [17] Kruegel J, Miosge N. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(17): 2879-2895.
- [18] Wang S J, Cao C H, Chen Z M, et al. Pericytes regulate vascular basement membrane remodeling and govern neutrophil extravasation during inflammation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45499.
- [19] Ambade A S, Hassoun P M, Damico R L. Basement membrane extracellular matrix proteins in pulmonary vascular and right ventricular remodeling in pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65 (3): 245-258.
- [20] Yuan K, Agarwal S, Chakraborty A, et al. Lung pericytes in pulmonary vascular physiology and pathophysiology[J]. *Compr Physiol*, 2021, 11 (3): 2227-2247.
- [21] Sallee C J, Hippensteel J A, Miller K R, et al. Endothelial glycocalyx degradation patterns in sepsis-associated pediatric acute respiratory distress syndrome: a single center retrospective observational study[J]. *J Intensive Care Med*, 2024, 39(3): 277-287.
- [22] Vittum Z, Cocchiario S, Mensah S A. Basal endothelial glycocalyx's response to shear stress: a review of structure, function, and clinical implications[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1371769.
- [23] Dogné S, Flamion B. Endothelial glycocalyx impairment in disease: focus on hyaluronan shedding [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(4): 768-780.
- [24] Abdullah S, Karim M, Legendre M, et al. Hemorrhagic shock and resuscitation causes glycocalyx shedding and endothelial oxidative stress preferentially in the lung and intestinal vasculature[J]. *Shock*, 2021, 56 (5): 803-812.
- [25] Zhang H, Wang Y, Qu M D, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13 (1): e1170.
- [26] Yang J L, LeBlanc M E, Cano I, et al. ADAM10 and ADAM17 proteases mediate proinflammatory cytokine-induced and constitutive cleavage of endomucin from the endothelial surface[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(19): 6641-6651.
- [27] Konda M, Kitabatake M, Oujii-Sageshima N, et al. A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 regulates pulmonary vascular hyperpermeability through destruction of glycocalyx in acute respiratory distress syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16230.
- [28] Suzuki K, Okada H, Takemura G, et al. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(8): 1526-1535.
- [29] Ramani V C, Pruett P S, Thompson C A, et al. Heparan sulfate chains of syndecan-1 regulate ectodomain shedding[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 9952-9961.
- [30] Feng F, Wang L J, Li J C, et al. Role of heparanase in ARDS through autophagy and exosome pathway (review)[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1200782.
- [31] Iba T, Levy J H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17 (2): 283-294.
- [32] Sukdom S, Smart L, MacDonald S. Association between intravenous fluid administration and endothelial glycocalyx shedding in humans: a systematic review[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2024, 12(1): 16.
- [33] Pergolizzi C, Franchi F, Taccone F S, et al. Potential nutritional and pharmacological treatment of glycocalyx alterations during sepsis[J]. *Minerva Anestesiol*, 2023, 89(4): 341-350.
- [34] Bogatcheva N V, Zemskova M A, Poirier C, et al. The suppression of myosin light chain (MLC) phosphorylation during the response to lipopolysaccharide (LPS): beneficial or detrimental to endothelial barrier? [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226 (12): 3132-3146.
- [35] Rigor R R, Shen Q, Pivetti C D, et al. Myosin light chain kinase signaling in endothelial barrier dysfunction [J]. *Med Res Rev*, 2013, 33(5): 911-933.
- [36] Duluc L, Wojciak-Stothard B. Rho GTPases in the regulation of pulmonary vascular barrier function [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 355(3): 675-685.
- [37] Shen Q, Rigor R R, Pivetti C D, et al. Myosin light chain kinase in microvascular endothelial barrier function [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(2): 272-280.
- [38] Xiong S Q, Hong Z G, Huang L S, et al. IL-1 $\beta$  suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3684-3698.
- [39] Petrache I, Verin A D, Crow M T, et al. Differential effect of MLC kinase in TNF-alpha-induced endothelial

- cell apoptosis and barrier dysfunction[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 280(6): L1168-L1178.
- [40] Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, et al. Protective role of vascular endothelial growth factor in endotoxin-induced acute lung injury in mice[J]. *Respir Res*, 2007, 8(1): 60.
- [41] Xie W L, Wang H Q, Liu Q, et al. ResolvinD1 reduces apoptosis and inflammation in primary human alveolar epithelial type 2 cells[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(5): 526-536.
- [42] Shadab M, Slavin S A, Mahamed Z, et al. Spleen Tyrosine Kinase phosphorylates VE-cadherin to cause endothelial barrier disruption in acute lung injury[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(12): 105408.
- [43] Wu Z H, Zhu L, Nie X R, et al. Inhibition of fatty acid synthase protects obese mice from acute lung injury via ameliorating lung endothelial dysfunction [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 81.
- [44] Speyer C L, Steffes C P, Ram J L. Effects of vasoactive mediators on the rat lung pericyte: quantitative analysis of contraction on collagen lattice matrices[J]. *Microvasc Res*, 1999, 57(2): 134-143.
- [45] Edelman D A, Jiang Y, Tyburski J, et al. Toll-like receptor-4 message is up-regulated in lipopolysaccharide-exposed rat lung pericytes[J]. *J Surg Res*, 2006, 134(1): 22-27.
- [46] Blocksom J M, Huang J, Kerkar S, et al. Endothelial cells protect against lipopolysaccharide-induced caspase-3-mediated pericyte apoptosis in a coculture system[J]. *Surgery*, 2004, 136(2): 317-322.
- [47] Podestà F, Romeo G, Liu W H, et al. Bax is increased in the retina of diabetic subjects and is associated with pericyte apoptosis in vivo and in vitro[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(3): 1025-1032.
- [48] Kerkar S, Williams M, Blocksom J M, et al. TNF-alpha and IL-1beta increase pericyte/endothelial cell coculture permeability[J]. *J Surg Res*, 2006, 132(1): 40-45.
- [49] Rayner S G, Hung C F, Liles W C, et al. Lung pericytes as mediators of inflammation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023, 325(1): L1-L8.
- [50] Mierzejewski B, Rózycka J, Stremińska W, et al. The role of pericytes in lipopolysaccharide-induced murine acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(8): 1443-1457.
- [51] Iba T, Maier C L, Helms J, et al. Managing sepsis and septic shock in an endothelial glycocalyx-friendly way: from the viewpoint of surviving sepsis campaign guidelines[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 64.
- [52] Duan S H, Kim S G, Lim H J, et al. Interferon- $\beta$  alleviates sepsis by SIRT1-mediated blockage of endothelial glycocalyx shedding[J]. *BMB Rep*, 2023, 56(5): 314-319.
- [53] de Oliveira J G C G, Miranda C H. Doxycycline protects against sepsis-induced endothelial glycocalyx shedding [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10477.
- [54] Qiao X, Kashiouris M G, 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.
- [55] Song J W, Zullo J A, Liveris D, et al. Therapeutic restoration of endothelial glycocalyx in sepsis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 361(1): 115-121.
- [56] Patil N P, Gómez-Hernández A, Zhang F M, et al. Rhamnan sulfate reduces atherosclerotic plaque formation and vascular inflammation[J]. *Biomaterials*, 2022, 291: 121865.
- [57] Ishiko S, Huang A, Sun D. Long-term efficacy of liposomal nanocarriers of preassembled glycocalyx in restoring cerebral endothelial glycocalyx in sepsis[J]. *Microvasc Res*, 2024, 154: 104684.
- [58] Kunnathattil M, Rahul P, Skaria T. Soluble vascular endothelial glycocalyx proteoglycans as potential therapeutic targets in inflammatory diseases [J]. *Immunol Cell Biol*, 2024, 102(2): 97-116.
- [59] 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.
- [60] El-Moslemany R M, El-Kamel A H, Allam E A, et al. Tanshinone IIA loaded bioactive nanoemulsion for alleviation of lipopolysaccharide induced acute lung injury via inhibition of endothelial glycocalyx shedding [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113666.
- [61] Ta H Q, Kuppusamy M, Sonkusare S K, et al. The endothelium: gatekeeper to lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 172.
- [62] Groeneveld A B. Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Vascul Pharmacol*, 2002, 39(4/5): 247-256.
- [63] Moloney E D, Evans T W. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(4): 720-727.
- [64] Lomas-Neira J L, Heffernan D S, Ayala A, et al. Blockade of endothelial growth factor, angiopoietin-2,

- reduces indices of Ards and mortality in mice resulting from the dual-insults of hemorrhagic shock and sepsis [J]. *Shock*, 2016, 45(2): 157-165.
- [65] Stiehl T, Thamm K, Kaufmann J, et al. Lung-targeted RNA interference against angiotensin-2 ameliorates multiple organ dysfunction and death in sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(10): e654-e662.
- [66] Xu Y X, Xin J Z, Sun Y P, et al. Mechanisms of sepsis-induced acute lung injury and advancements of natural small molecules in its treatment [ J ]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(4): 472.
- [67] Lin S, Luo Y L, Mao X Y, et al. Homeobox B4 optimizes the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells on endotoxin-associated acute lung injury in rats[J]. *Am J Med Sci*, 2024, 368(3): 242-252.
- [68] Han J B, Li Y M, Li Y Y. Strategies to enhance mesenchymal stem cell-based therapies for acute respiratory distress syndrome[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 5432134.
- [69] Dutra Silva J, Su Y, Calfee C S, et al. Mesenchymal stromal cell extracellular vesicles rescue mitochondrial dysfunction and improve barrier integrity in clinically relevant models of ARDS[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(1): 2002978.
- [70] Wong S P, Rowley J E, Redpath A N, et al. Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 151: 107-120.
- [71] Sherwood D R. Basement membrane remodeling guides cell migration and cell morphogenesis during development[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 72: 19-27.
- [72] Reilly J P, Christie J D, Meyer N J. Fifty years of research in ARDS. genomic contributions and opportunities[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(9): 1113-1121.
- [73] Lu X X, Ma W T, Fan B F, et al. Integrating network pharmacology, transcriptome and artificial intelligence for investigating into the effect and mechanism of Ning Fei Ping Xue Decoction against the acute respiratory distress syndrome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 731377.
- [74] Wen X P, Zhang Y Z, Wan Q Q. Non-targeted proteomics of acute respiratory distress syndrome: clinical and research applications [J]. *Proteome Sci*, 2021, 19(1): 5.
- [75] Shaikh S B, Bhandary Y P. CRISPR/Cas9 genome editing tool: a promising tool for therapeutic applications on respiratory diseases [J]. *Curr Gene Ther*, 2020, 20(5): 333-346.
- [76] Wang T N, Zhang Z, Deng Z Z, et al. Mesenchymal stem cells alleviate sepsis-induced acute lung injury by blocking neutrophil extracellular traps formation and inhibiting ferroptosis in rats [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e16748.
- [77] Lamers M M, van der Vaart J, Knoops K, et al. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells [J]. *EMBO J*, 2021, 40(5): e105912.
- [78] Prasanna P, Rathee S, Upadhyay A, et al. Nanotherapeutics in the treatment of acute respiratory distress syndrome[J]. *Life Sci*, 2021, 276: 119428.
- [79] Kim D, Whang C H, Hong J, et al. Glycocalyx-mimicking nanoparticles with differential organ selectivity for drug delivery and therapy[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(27): e2311283.
- [80] Zheng Y X, Wang J P, Ling Z Y, et al. A diagnostic model for sepsis-induced acute lung injury using a consensus machine learning approach and its therapeutic implications[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 620.
- [81] Chiumello D, Coppola S, Catozzi G, et al. Lung imaging and artificial intelligence in ARDS[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(2): 305.

[收稿日期 2024-04-25]