·综述·

急性呼吸窘迫综合征中内皮糖萼损伤机制及其生物标志物与干预意义的研究进展

王振[1]　吴铁生[2]　刘洋[3]　梁群[3]

[1]黑龙江中医药大学研究生院，哈尔滨 150040；[2]广州中医药大学第二附属医院重症医学科，广州 510405；[3]黑龙江中医药大学附属第一医院重症医学科，哈尔滨 150040

通信作者：梁群，Email：liangqun1@sina.com

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是一类以严重低氧血症为主要特征的危重症综合征，具有较高的发病率和病死率。传统研究大多将血管屏障功能失衡归因于内皮细胞结构破坏和功能障碍，但这一解释难以充分覆盖疾病早期的病理变化。近年来研究表明，内皮糖萼损伤并非传统内皮损伤的简单伴随现象，而是在 ARDS 病程中连接血管屏障破坏、炎症放大和微循环异常的关键病理环节。内皮糖萼完整性受损可导致血管屏障功能下降、炎症反应增强及微循环紊乱。然而，目前关于 ARDS 中内皮糖萼损伤的研究仍存在一定不足，现有研究多集中于单一损伤机制或单个降解指标，针对内皮糖萼早期损伤过程、不同病理因素介导的降解途径及其与疾病严重程度和预后的关联尚缺乏系统总结。此外，随着内皮糖萼相关生物标志物检测技术及靶向保护策略的发展，进一步梳理其在 ARDS 早期识别、风险分层及精准干预中的潜在价值具有重要意义。本文围绕 ARDS 中内皮糖萼损伤的相关机制、生物标志物价值及潜在干预策略进行综述，以期为疾病的早期识别和精准治疗提供新的研究视角。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征；内皮损伤；内皮糖萼；生物标志物；靶向治疗

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82374400）；黑龙江省教科文卫体系统劳模和工匠人才创新工作室（黑龙江中医药大学附属第一医院梁群创新工作室）（黑教科文卫体工发［2024］22 号）

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20260409-00169

Research progress of mechanisms of endothelial glycocalyx injury in acute respiratory distress syndrome and its implications for biomarkers and therapeutic interventions

Wang Zhen[1], Wu Tiesheng[2], Liu Yang[3], Liang Qun[3]

[1]Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; [2]Department of Intensive Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; [3]Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author: Liang Qun, Email: liangqun1@sina.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a critical syndrome characterized by severe hypoxemia and high morbidity and mortality. Structural damage and functional impairment of endothelial cells have traditionally been considered the main mechanisms underlying vascular barrier disruption; however, this explanation does not fully account for the pathological changes observed in the early stages of the disease. Recent studies suggest that injury to the endothelial glycocalyx, a layer coating the endothelial cell surface, is not merely a secondary consequence of endothelial damage, but represents a key pathological node linking vascular barrier dysfunction, amplified inflammation, and microcirculatory disturbances during the course of ARDS. Disruption of endothelial glycocalyx integrity can lead to impaired vascular barrier function, heightened inflammatory responses, and microcirculatory abnormalities. However, current studies on endothelial glycocalyx injury in ARDS still have several limitations. Most existing investigations have focused on individual injury mechanisms or specific degradation markers, while a systematic understanding of the early processes of endothelial glycocalyx disruption, the degradation pathways mediated by different pathological factors, and their associations with disease severity and clinical outcomes remains lacking. Furthermore, with the advancement of endothelial glycocalyx-related biomarker detection technologies and targeted protective strategies, a comprehensive evaluation of their potential value in early identification, risk stratification, and precision intervention of ARDS is of considerable clinical significance. This review summarizes current knowledge on the mechanisms of endothelial glycocalyx injury in ARDS, discusses its potential value as a biomarker, and presents possible intervention strategies, aiming to provide new perspectives for early recognition and precision treatment of the syndrome.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Endothelial injury; Endothelial glycocalyx; Biomarker; Targeted therapy

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (82374400); Heilongjiang Province Model Worker and Craftsman Talent Innovation Studio of the Education, Science, Culture, Health and Sports

Trade Union System (Liang Qun Innovation Studio, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine) (Hei Jiao Ke Wen Wei Ti Gong Fa [2024] No.22)
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260409-00169

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)属于复杂又严重的病症,其特征为难治的低氧血症,可显著增加危重症患者的患病负担与死亡风险[1]。内皮功能障碍、上皮细胞损伤或两者协同作用,导致肺泡、毛细血管膜功能障碍,是 ARDS 的核心病理变化[2]。当前最常用的 ARDS 诊断准则是柏林定义,患者急性起病、双侧肺部有浸润影及非心源性肺水肿,呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)达到 5 cmH_2O(1 cmH_2O=0.098 kPa)或更高时,仍然存在持续性低氧血症,便可以诊断为 ARDS[3]。据报道,ARDS 的发病率为(7~20)/10 万,约占接受机械通气患者的 5%[4]。

随着对 ARDS 异质性认知的持续深化,根据炎症程度和血管通透性开展的亚型划分正逐步受到重视。内皮功能异常被认定在血管通透性升高及蛋白质积聚型肺水肿的产生中发挥着主要作用。但是,常规的机制研究一般侧重于整体内皮细胞的损伤或者凋亡,而且对覆盖在内皮表面的主要屏障结构内皮糖萼的关注相对不多[5]。内皮糖萼处于血管内皮细胞的表面,是覆于内皮细胞表面外侧的一种网状构造。内皮糖萼有助于维持血管屏障的稳定状态,减少白细胞和内皮细胞的异常粘连,还参与了微血管功能的调控[6]。内皮糖萼受损或许在 ARDS 早期出现,且与疾病发展有关[7]。与晚期不可逆转的内皮细胞损害不同,内皮糖萼的脱落与降解通常发生得更早,这或许影响了血管屏障功能,加重了炎症反应,还会破坏微循环[8]。所以,全面阐释内皮糖萼损伤的分子机制、鉴别其特异性生物标志物,不但有利于 ARDS 的早期识别与风险分级,更为研发靶向内皮糖萼保护的早期干预措施提供了理论支撑。

1　文献检索策略及结果

1.1　文献检索策略:检索 PubMed、Web of Science、Google Scholar、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方、维普等数据库 2010 年 1 月至 2026 年 5 月发表的相关文章。中文检索词包括“急性呼吸窘迫综合征”“急性肺损伤”“脓毒症”“内皮糖萼”“多配体聚糖-1”“硫酸乙酰肝素”“透明质酸”“血管内皮损伤”“生物标志物”“糖胺聚糖谱分型”“靶向治疗”“乳酰化”“重组血栓调节蛋白”;英文检索词包括“acute respiratory distress syndrome(ARDS)”“acute lung injury(ALI)”“sepsis”“endothelial glycocalyx(EG)”“syndecan-1”“heparan sulfate”“hyaluronic acid”“endothelial injury”“biomarkers”“glycosaminoglycan profiling”“targeted therapy”“lactylation”“recombinant thrombomodulin(rhTM)”。

1.1.1　文献纳入标准:① 研究内容涉及内皮糖萼的结构与功能概述、内皮糖萼在 ARDS 中的降解机制、相关生物标志物〔多配体蛋白聚糖-1(syndecan-1, SDC-1)、硫酸乙酰肝素、透明质酸等〕在 ARDS 诊断与预后评估中的应用,以及基于内皮糖萼修复与保护的潜在干预策略的临床和基础研究;② 研究类型包括随机对照试验、前瞻性队列研究、回顾性队列研究、体内外动物与细胞实验,以及权威综述;③ 临床研究结果具备明确的统计学指标;④ 文献语种限定为中文及英文。

1.1.2　文献排除标准:① 重复报道或重复收录的文献;② 缺乏同行评议的科普文章、会议摘要、病例报告、社论、专家观点类文献;③ 临床研究样本量小于 10 例的文献;④ 实验设计存在重大缺陷、数据不完整或无法获取全文的文献;⑤ 研究对象不涉及 ARDS 和重症范畴,或研究机制无参考价值的文献。

1.2　文献检索结果:初检共获得文献 549 篇,去除重复文献后,获得有效文献 384 篇;通过阅读标题和摘要进行初筛,排除与 ARDS 及内皮糖萼研究主题无直接相关的文献 214 篇;进一步阅读全文后进行复筛,根据纳入与排除标准排除文献 112 篇,其中研究对象不符合要求 32 篇,缺乏内皮糖萼相关机制或标志物 41 篇,病例报告、会议摘要及非同行评议文献 18 篇,无法获取全文或数据不完整 12 篇,样本量过小或统计学信息不足 9 篇。最终纳入符合标准的文献 58 篇,用于本文综述分析。

2　ARDS 中内皮糖萼损伤的病理基础及功能意义

2.1　内皮糖萼的结构与作用:内皮糖萼是覆盖于内皮细胞表面的层状结构,其顶端直接与血流接触,构成了血管腔面的关键界面[8]。内皮糖萼的厚度因血管床类型的不同而存在差异,通常为 0.5~4.5 μm。内皮糖萼主要由蛋白聚糖、糖胺聚糖、表面吸附蛋白等组成,其中核心蛋白可与硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素等糖胺聚糖侧链共价连接,而透明质酸则大多通过非共价方式锚定于细胞表面[9](图 1)。内皮糖萼最早于 20 世纪 60 年代在小鼠膈肌毛细血管中被观察到,最初被认为功能有限[10],但后续研究已证实了其在血管稳态中的关键调控作用。

在生理状态下,内皮糖萼发挥着多种作用。内皮糖萼中的许多糖胺聚糖链高度硫酸化,带负电荷,形成血管内屏障,限制血管通透性[11]。这种屏障功能可抑制中性粒细胞、血小板等循环细胞与内皮细胞的相互作用[12-13]。此外,有研究者指出,内皮糖萼通过感知剪切力并调节血管通透性与信号转导,显示出结构上的动态性与空间异质性[14]。

2.2　内皮糖萼损伤在 ARDS 中的病理意义:ARDS 是一种以弥漫性肺部炎症和肺泡-毛细血管屏障损伤为主要特征的危重症综合征,其病理基础在于肺血管通透性异常升高[15]。近年来,越来越多的研究者开始关注内皮糖萼在 ARDS 发生发展中的作用。作为覆盖于肺微血管内皮表面的重要屏障结构,内皮糖萼在脓毒症、缺血再灌注损伤、高血糖、ARDS 等多种应激状态下,均可发生明显脱落和降解[16]。内皮糖

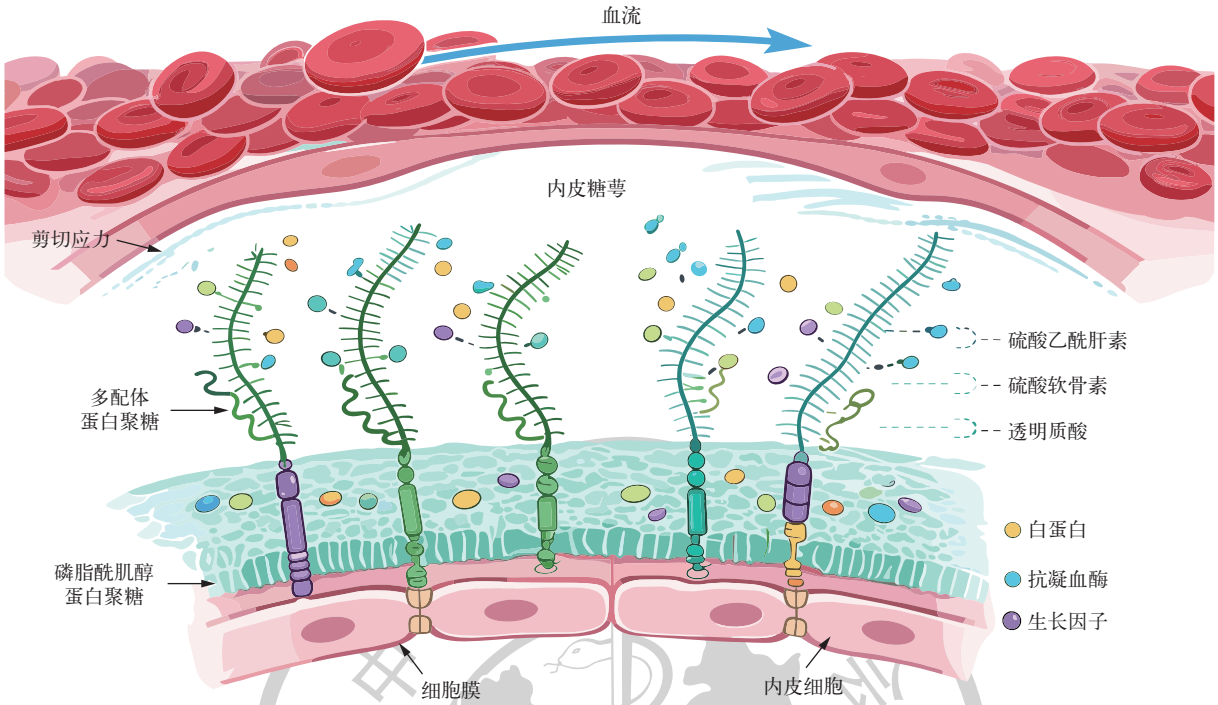


图 1　内皮糖萼的主要结构及组成成分

萼受损后，内皮表面的负电荷屏障及空间屏障功能减弱，血浆成分更易透过血管壁进入肺间质和肺泡腔，进而加重肺水肿并影响肺泡-毛细血管界面的完整性[17]。此外，糖萼结构丢失还会增加黏附分子的暴露，促进中性粒细胞和血小板与内皮的相互作用，继而加剧局部炎症及凝血激活。随着微血栓形成和微循环灌注异常的发展，肺组织氧合进一步恶化，最终导致顽固性低氧血症的发生[18]。

除此之外，内皮糖萼损伤还与肺泡表面活性物质功能障碍及肺顺应性下降密切相关，共同加剧了 ARDS 患者的呼吸衰竭[19-20]。根据致病机制，直接型 ARDS 与间接型 ARDS 中内皮糖萼损伤存在明显差异。

直接型 ARDS 常见于肺炎、误吸等直接肺损伤，以肺泡上皮糖萼损伤为主。肺泡内肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）激活基质金属蛋白酶-2/ 基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinases-2/metalloproteinases-9，MMP-2/MMP-9）、解整合素金属蛋白酶 17（a disintegrin and metalloproteinase 17，ADAM17），直接切割上皮糖萼核心蛋白等组分（如 SDC-1、硫酸乙酰肝素），进而导致肺泡渗出性水肿，且该过程不依赖乳酸及乳酰化修饰。

间接型 ARDS 常见于脓毒症等肺外因素引起的肺损伤，以肺微血管内皮糖萼广泛损伤为核心。乳酸累积可以驱动双重乳酰化：① 组蛋白 H3K18 乳酰化修饰（histone H3K18 lactylation，H3K18la）富集于早期生长反应蛋白 1（early growth response 1，EGR1）基因启动子区域，促进 EGR1 转录；② K（赖氨酸）乙酰基转移酶 2B〔K（lysine）acetyltransferase 2B，KAT2B〕介导 EGR1 蛋白第 364 位赖氨酸乳酰化（EGR1 lysine 364 lactylation，EGR1-K364la），促进其核转位，上调乙酰肝素酶（heparanase，HPSE）。HPSE 降解内皮糖萼的硫酸乙酰肝素，破坏内皮屏障，引发间质性水肿，此为间接型 ARDS 特有的病理轴[21]。

3　ARDS 期间内皮糖萼损伤的降解机制及其影响因素

3.1　炎症-酶轴驱动的内皮糖萼降解（图 2）：在 ARDS 炎症环境下，炎症因子可能激活内皮细胞及免疫细胞，使内皮糖萼降解酶活性升高[22-23]。当肺部受到病原体刺激时，肺泡巨噬细胞可通过模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）感知病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）或者损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMP），并且释放 IL-1β、TNF-α 等炎症介质[24-25]。IL-1β、TNF-α 等炎症因子释放后，可促进中性粒细胞向肺组织聚集，并增加细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）和血管细胞黏附分子（vascular cell adhesion molecule，VCAM）的表达[26]。同时，MMP，尤其是 MMP-8 和 MMP-9，表达水平升高，而内源性基质金属蛋白酶组织抑制因子（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）水平下降，导致酶-抑制剂调控失衡。有研究者发现，TNF-α、IL-1β 等炎症因子能够促进 MMP 转录激活，并削弱 TIMP 介导的抑制作用，从而增强细胞外基质（extracellular matrix，ECM）及糖萼组分降解，加剧内皮屏障功能障碍[7]。这种状态进一步激活 HPSE，对内皮糖萼中的硫酸乙酰肝素侧链和 SDC-1 的胞外结构域造成破坏，导致内皮糖萼支架受损并部分脱落[27]。

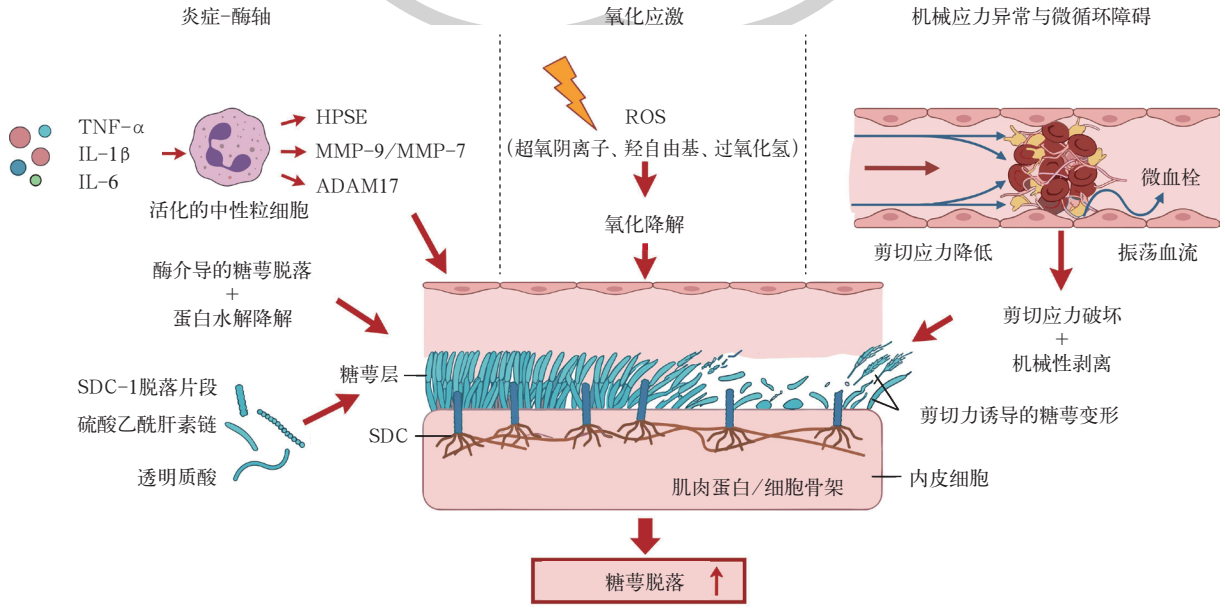
在 ARDS、新型冠状病毒感染等炎症状态下，内皮糖萼损伤与局部炎症反应相关。有研究表明，透明质酸降解产生的低分子片段可能参与了炎症信号放大，同时影响了内皮功能[28]。此外，ADAM 和 MMP 能够切割蛋白聚糖核心蛋白的

胞外结构域，此时内皮糖萼组分可能从内皮表面脱落，活化中性粒细胞脱颗粒释放的弹性蛋白酶、MMP 及髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）也可作用于内皮糖萼结构，增加血管屏障受损[29-30]。

3.2 氧化应激放大内皮糖萼损伤（图 2）：在 ARDS、缺血再灌注损伤等病理状态下，机体的氧化还原平衡被打破，活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平明显升高[31-32]。大量 ROS 的产生与内皮糖萼损伤密切相关。已有研究显示，ROS 既可直接作用于内皮糖萼结构成分，也可通过影响相关降解酶活性间接促进内皮糖萼脱落[33]。内皮糖萼中的糖胺聚糖对氧化应激较为敏感。在 ARDS 炎症微环境中，羟基自由基和次氯酸能够攻击糖胺聚糖分子中的糖苷键，导致其发生链断裂和去聚化[34]。其中，次氯酸还可使糖胺聚糖形成氯胺衍生物，增加其对后续氧化损伤的易感性，最终影响内皮糖萼的结构稳定性及其屏障功能。内皮糖萼的理化结构受损不仅影响其物理屏障功能，还会改变表面电荷分布和空间构象，从而可能削弱内皮屏障并增加微血管通透性。ROS 的过量产生还可以打破体内蛋白酶与抗蛋白酶系统的平衡，间接促进内皮糖萼降解酶活性升高[35]。此外，ROS 可能会减少 MMP 抑制剂的活性，使内皮糖萼核心蛋白更容易被剪切[36]。ROS 还可影响 HPSE 等关键降解酶，增加局部损伤扩展至系统性内皮糖萼脱落的风险。已有研究提示，通过抗氧化干预降低 ROS 水平，能够在一定程度上维持内皮糖萼结构的完整性[37]。

3.3 机械应力与微循环障碍的物理破坏（图 2）：机械应力异常和微循环障碍可能通过机械转导通路，影响内皮糖萼的结构和完整性[14]。内皮糖萼位于血管内皮表面，是血流动力学作用最先接触的结构之一[38]。在正常状态下，内皮糖萼的结构和功能与局部剪切力环境保持着动态平衡。然而，在 ARDS 发生发展及机械通气治疗过程中，过度机械牵张和异常的机械应力可进一步促进内皮糖萼降解，加重肺微血管屏障功能障碍[39]。Lai 和 Huang[40]发现，在大潮气量或高气道压产生的异常机械应力作用下，血小板内皮细胞黏附分子-1（platelet endothelial cell adhesion molecule-1，PECAM-1）、机械敏感离子通道蛋白 1（Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1，Piezo1）等机械感受相关分子可参与机械信号转导，激活下游信号通路并诱导细胞骨架重构，进而增加肺血管内皮通透性[14]。微血栓、灌注不均及毛细血管阻塞通常会打乱原本的层流状态，部分区域呈现低剪切力或振荡剪切状态[41-42]。内皮糖萼对血流动力学变化较为敏感，当剪切力异常时，可导致内皮糖萼结构和功能受损，并进一步诱导内皮功能障碍、细胞骨架重构及炎症反应异常[7]。机械应力异常还可能促进炎症介质释放和ROS生成，进一步影响内皮糖萼结构的稳定性。由此可见，微循环障碍、剪切力变化与内皮糖萼损伤相互作用，可能导致血管屏障功能下降和微循环异常[43]。

综合上述机制可见，ARDS 中内皮糖萼损伤并非由单一因素引起，而是炎症-酶轴、氧化应激及机械应力异常合并微循环障碍共同作用的结果。炎症因子可激活多种降解酶，破坏内皮糖萼结构，并通过增强氧化应激进一步加重损伤。过量的 ROS 可损害内皮糖萼的理化结构，间接调节降解酶活性，促进糖胺聚糖和蛋白聚糖的脱落。异常的机械应力和剪切力可能直接影响内皮糖萼，同时通过力学信号通路调节炎症因子释放和 ROS 生成，形成生化与物理交互作用。三者之间的相互作用构成相互关联的病理机制，加速内皮糖萼脱落和血管屏障功能改变，继发微循环失常、炎症瀑布爆发与



注：ARDS 为急性呼吸窘迫综合征，TNF-α 为肿瘤坏死因子-α，IL 为白细胞介素，HPSE 为乙酰肝素酶，MMP 为基质金属蛋白酶，ADAM17 为解整合素金属蛋白酶 17，SDC-1 为多配体蛋白聚糖-1，ROS 为活性氧

图 2　ARDS 中内皮糖萼损伤与脱落机制

肺泡水肿。因此，单一靶点难以实现内皮糖萼保护，同时针对多重病理环节的干预可能更有助于 ARDS 早期保护和治疗策略的探索。

4　内皮糖萼损伤相关生物标志物与临床干预意义

4.1　内皮糖萼降解相关生物标志物：内皮糖萼覆盖血管内表面。构成内皮糖萼支架的结构与细胞膜相连，而各种介质也储存在这些分支结构中。内皮糖萼降解产物包括 SDC-1、硫酸乙酰肝素与透明质酸，是目前评估内皮损伤及 ARDS 病情演变的重要生物标志物[16]。

4.1.1　SDC-1：SDC-1 作为内皮糖萼的核心跨膜蛋白，可用于监测内皮糖萼剥脱情况。在风险分层方面，非肺源性脓毒症等间接型 ARDS 患者若早期血浆 SDC-1 水平升高，可能提示重症风险增加[44]。在预后评估中，血清 SDC-1 水平与氧合指数（PaO_2/FiO_2）、序贯器官衰竭评分（Sequential Organ Failure Assessment，SOFA）及肺损伤评分（Lung Injury Score，LIS）相关，可以反映患者的病情严重程度[45]；对于需要在重症监护病房（intensive care unit，ICU）治疗的疑似脓毒症患者，第 3 天血清 SDC-1 水平可能与 28 d 病死率相关，其预测价值优于常规炎症指标[46]；在脓毒性休克合并 ARDS 患者中，早期 SDC-1 动态水平与 28 d 死亡风险相关，并且联合乳酸清除率（lactate clearance rate，LCR）可提高预后评估的准确性[47]。

4.1.2　硫酸乙酰肝素：硫酸乙酰肝素是内皮糖萼中含量最丰富的糖胺聚糖成分，其释放往往早于部分核心蛋白，因此被认为是反映内皮糖萼损伤的重要指标之一[16]。近年来，随着质谱分析技术的发展，研究者逐渐认识到内皮糖萼降解过程中不同组分并非以相同比例脱落。硫酸乙酰肝素的硫酸化位点分布及各类糖胺聚糖片段的相对丰度存在差异，由此形成不同的糖胺聚糖谱特征[48]。已有研究显示，不同 ARDS 亚型呈现不同的硫酸乙酰肝素谱特征。例如：间接型 ARDS 患者循环中，高度硫酸化的硫酸乙酰肝素片段的水平往往较高[49]。应用机器学习方法分析糖胺聚糖谱特征，能够有效区分氧合不佳与预后高危的 ARDS 病例，为临床危险分层提供分子依据[50]。

4.1.3　透明质酸：透明质酸属于非硫酸化糖胺聚糖，参与血管内皮表面水合作用，并对微血管通透性发挥一定的调节作用。多项临床队列显示，血清透明质酸水平升高与血管外肺水指数、液体正平衡量及多器官功能障碍相关[51]。这些数据提示，透明质酸可能反映肺部炎性渗出情况，并有助于辅助液体管理决策。

然而，将这些标志物从实验室指标转化为临床应用指标仍存在一些限制。血清透明质酸水平可能受肝肾功能的影响，在合并急性肾损伤或肝功能障碍的患者中可能出现假性升高，从而不完全等同于肺微血管内皮损伤本身。硫酸乙酰肝素谱分型的检测仍依赖质谱等专业平台，对实验条件要求较高，也限制了其在床旁和基层医疗环境中的应用[52]。未来研究可能需要构建“内皮-上皮”联合检测体系，结合动态监测和肺部功能影像，从而改善对 ARDS 肺微血管屏障损伤的评估和分层管理。

4.2　内皮功能相关生物标志物：内皮糖萼受损后，内皮细胞暴露于炎症环境，活化过程中释放的多种分子可反映血管屏障功能状态。血管生成素-2（angiopoietin-2，Ang-2）是现阶段研究较多的内皮相关标志物之一。Ang-2 主要储存在内皮细胞的 Weibel-Palade 小体（Weibel-Palade body，WPB）中，在缺氧或炎症刺激下释放入外周循环。现有研究表明，Ang-2 通过调节酪氨酸激酶免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域受体 2（tyrosine kinase with immunoglobulin-like loops and epidermal growth factor homology domains-2，Tie2）信号通路，参与了内皮连接稳定性的变化，可能与血管屏障功能异常相关[49]。在 ARDS 患者中，循环 Ang-2 水平升高可能提示内皮功能紊乱加重。一项针对 193 例机械通气 ARDS 患者的前瞻性研究显示，Ang-2 水平可能与肺血管内皮损伤程度相关，有助于区分快速改善型 ARDS 与持续性 ARDS 患者[53]。需要指出的是，Ang-2 反映的是全身血管内皮状态，而非肺组织特异性改变。在合并全身炎症反应或多器官功能障碍时，Ang-2 水平升高未必完全来源于肺部微血管损伤。因此，在 ARDS 患者中单独应用 Ang-2 进行病情评估仍存在一定局限，未来可能需要结合其他内皮或上皮损伤标志物进行综合判断。

4.3　靶向内皮糖萼的潜在干预与修复策略：鉴于内皮糖萼在维持肺微血管屏障稳态中的关键作用，靶向抑制其降解并促进结构修复的干预策略正受到广泛关注。现有的研究根据转化成熟度，可归纳为基础研究探索与临床转化评价两个阶段。

4.3.1　基础研究探索阶段：针对“炎症-酶轴”这一核心机制，HPSE 抑制剂，如非抗凝肝素衍生物、透明质酸酶抑制剂及 MMP 调节剂的应用，可从源头抑制内皮糖萼组分的酶解脱落[36]。此外，新兴的代谢表观调控研究揭示，ARDS 微环境中高浓度乳酸可诱导内皮细胞组蛋白乳酰化修饰 H3K18la，进而上调 HPSE 转录，从而驱动内皮糖萼脱落[54]。在脓毒症急性肺损伤模型中，特异性阻断乳酸生成或敲除转录因子 EGR1 基因，可展现出显著的屏障保护效应[54]。尽管此类方案在实验中疗效显著，但其临床转化仍受限于干预靶点的非特异性及潜在的系统性代谢干扰。

4.3.2　临床转化与评价阶段：近年来，重组人血栓调节蛋白（recombinant human thrombomodulin，rhTM）显示出一定的内皮保护效果，与其抗凝作用相对独立。在内毒素血症动物模型中，rhTM 处理可降低血清 SDC-1 水平，减轻毛细血管内皮糖萼脱落并改善微循环功能；该研究转录组分析显示，rhTM 可以调节炎症因子释放，在基因水平上调磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1（glypican-1，GPC1）等内皮糖萼骨架蛋白、蛋白聚糖编码基因，参与修复受损的内皮糖萼结构和功能[55]。在动物实验中，rhTM 处理可改善内皮糖萼的结构完整性，并提高实验动物存活率[55-56]。然而，rhTM 的临床效果可能依赖于干预时机：早期给药可能改善内皮功能及器官灌注，而在多器官功能衰竭形成后的补救性治疗则效果有限[57]。此外，rhTM 的

抗凝特性在临床应用中仍需权衡潜在出血风险。相比之下，大剂量维生素 C 在多中心随机对照试验中未显示出能够改善 ARDS 患者远期预后，表明单一干预策略在复杂临床环境下存在一定局限[58]。

总体来看，靶向内皮糖萼的干预研究目前仍处于早期阶段，基础机制已有一定理解，但高水平临床证据仍有限。目前尚无高质量随机对照试验显示特定内皮糖萼靶向策略可被纳入 ARDS 常规指南。未来研究可以关注将实验发现转化为临床应用的途径，如探索药物干预与常规肺保护通气及液体管理相结合的干预组合。此外，确定干预的最佳时间窗口，并进一步积累临床数据，有助于提高这些策略的实际应用价值。

5　结　论

本文针对 ARDS 中内皮糖萼损伤的机制、相关生物标志物及潜在干预策略进行了综述。内皮糖萼降解在 ARDS 早期发生，并不同于传统对内皮细胞整体损伤的认识。作为肺微血管内皮表面的动态屏障，内皮糖萼完整性变化与血管通透性、炎症水平及微循环稳态密切相关。在 ARDS 进程中，炎症-酶轴、氧化应激和机械应力异常可能相互作用，加速内皮糖萼脱落，并与肺泡-毛细血管屏障渗漏、炎症级联反应及微循环异常相关。内皮糖萼降解产物，如 SDC-1、硫酸乙酰肝素、透明质酸及 Ang-2，可以反映内皮糖萼损伤程度，并为高危筛查及病情分层提供参考。乳酸乳酰化调控、rhTM 等干预策略在基础研究中显示出一定的保护和修复作用，但仍缺乏高质量的临床证据。当前的研究尚存在诸多不足之处，如不同 ARDS 亚型内皮糖萼损伤差异未明确、生物标志物肺特异性有限。未来需要关注肺特异性评估体系的建立，并结合多组学技术筛选指标，从而推动内皮糖萼靶向策略向临床应用的转化。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cusack R, Bos LD, Povoa P, et al. Endothelial dysfunction triggers acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis: a narrative review[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1203827. DOI: 10.3389/fmed.2023.1203827.

[2] 李美玲，徐喜媛. 从基础到临床：急性呼吸窘迫综合征中线粒体自噬的研究现状 [J]. 中国生物化学与分子生物学报，2025, 41(12): 1781-1788. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2025.08.1177.

[3] Bardají-Carrillo M, López-Herrero R, Aguilar G, et al. Epidemiological trends of mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome in the twenty-first century: a nationwide, population-based retrospective study[J]. J Intensive Care, 2025, 13(1): 9. DOI: 10.1186/s40560-025-00781-3.

[4] Long B, Lentz S, Gottlieb M. Emergency medicine updates: acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Emerg Med, 2025, 96: 208-216. DOI: 10.1016/j.ajem.2025.06.066.

[5] Sepsis Genomics Collaborative and the Children's Hospital of Philadelphia Sepsis Investigators. Derivation and validation of a clinical and endothelial biomarker risk model to predict persistent pediatric sepsis-associated acute respiratory dysfunction[J]. CHEST Crit Care, 2025, 3(1): 100120. DOI: 10.1016/j.chstcc.2024.100120.

[6] Askari H, Sadeghinejad M, Fancher IS. Mechanotransduction and the endothelial glycocalyx: interactions with membrane and cytoskeletal proteins to transduce force[J]. Curr Top Membr, 2023, 91: 43-60. DOI: 10.1016/bs.ctm.2023.02.003.

[7] Diaz JA, Gianesini S, Khalil RA. Glycocalyx disruption, endothelial dysfunction and vascular remodeling as underlying mechanisms and treatment targets of chronic venous disease[J]. Int Angiol, 2024, 43(6): 563-590. DOI: 10.23736/S0392-9590.24.05339-2.

[8] Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, et al. Endothelial glycocalyx[J]. Compr Physiol, 2022, 12(4): 3781-3811. DOI: 10.1002/cphy.c210029.

[9] Kavezou F, Soulioti E, Kapetanakis EI, et al. Endothelial glycocalyx shedding and hemodynamic variables during hepatic and pancreatic resection surgery[J]. Medicina (Kaunas), 2025, 61(11): 1938. DOI: 10.3390/medicina61111938.

[10] Suzuki K, Miura T, Okada H. The endothelial glycocalyx-all the same? No, it is not[J]. Acute Med Surg, 2023, 10(1): e896. DOI: 10.1002/ams2.896.

[11] Hernández-Espinosa LC, Hernández-Muñoz R. Blood flow-bearing physical forces, endothelial glycocalyx, and liver enzyme mobilization: a hypothesis[J]. J Gen Physiol, 2024, 156(3): e202313462. DOI: 10.1085/jgp.202313462.

[12] Moore KH, Murphy HA, George EM. The glycocalyx: a central regulator of vascular function[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2021, 320(4): R508-R518. DOI: 10.1152/ajpregu.00340.2020.

[13] Wang H, Michels EHA, Cai MY, et al. Endothelial glycocalyx degradation and its association with clinical outcomes and host response aberrations in community-acquired pneumonia across different care settings[J]. Crit Care, 2026, 30(1): 60. DOI: 10.1186/s13054-025-05719-7.

[14] Vittum Z, Cocchiaro S, Mensah SA. Basal endothelial glycocalyx's response to shear stress: a review of structure, function, and clinical implications[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1371769. DOI: 10.3389/fcell.2024.1371769.

[15] Ma W, Tang SL, Yao P, et al. Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 75. DOI: 10.1038/s41392-025-02127-9.

[16] 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.mbplus.2021.100094.

[17] Cao JJ, Ding CJ, Huang JE, et al. Pulmonary vascular endothelial glycocalyx degradation contributes to acute lung injury in experiencing heatstroke[J]. Shock, 2023, 59(6): 966-972. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002130.

[18] Yang JC, Zhou X, Qiao XR, et al. Friend or foe: the role of platelets in acute lung injury[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1556923. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1556923.

[19] Çakir MU, Karduz G, Aksu U. Experimental and clinical perspectives on glycocalyx integrity and its relation to acute respiratory distress syndrome[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(4): 167745. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.167745.

[20] Rizzo AN, Haeger SM, Oshima K, et al. Alveolar epithelial glycocalyx degradation mediates surfactant dysfunction and contributes to acute respiratory distress syndrome[J]. JCI Insight, 2022, 7(2): e154573. DOI: 10.1172/jci.insight.154573.

[21] Rizzo AN, Schmidt EP. The role of the alveolar epithelial glycocalyx in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 324(4): C799-C806. DOI: 10.1152/ajpcell.00555.2022.

[22] Meegan JE, Rizzo AN, Schmidt EP, et al. Cellular mechanisms of lung injury: current perspectives[J]. Clin Chest Med, 2024, 45(4): 821-833. DOI: 10.1016/j.ccm.2024.08.004.

[23] Sallee CJ, Hippensteel JA, Miller KR, 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. DOI: 10.1177/08850666231200162.

[24] Li JC, Ma WY, Tang ZL, et al. Macrophage-driven pathogenesis in acute lung injury/acute respiratory disease syndrome: harnessing natural products for therapeutic interventions (Review)[J]. Mol Med Rep, 2025, 31(1): 16. DOI: 10.3892/mmr.2024.13381.

[25] Hsieh PC, Wu YK, Yang MC, et al. Deciphering the role of damage-associated molecular patterns and inflammatory responses in acute lung injury[J]. Life Sci, 2022, 305: 120782. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120782.

[26] Schaaf KR, Landstreet SR, Putz ND, et al. Matrix metalloproteinases mediate influenza A-associated shedding of the alveolar epithelial glycocalyx[J]. PLoS One, 2024, 19(9): e0308648. DOI: 10.1371/journal.pone.0308648.

[27] Jacquet C, Gustafsson R, Patel AK, et al. Matrix metalloproteinase-9 mediates endothelial glycocalyx degradation and correlates with severity of hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. iScience, 2025, 28(9): 113262. DOI: 10.1016/j.isci.2025.113262.
[28] Lu JM, Zhao Z, Pan LL, et al. Hyaluronidase: structure, mechanism of action, diseases and therapeutic targets[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1): 50. DOI: 10.1186/s43556-025-00299-y.
[29] Yung S, Chan TM. Endothelial cell activation and glycocalyx shedding: potential as biomarkers in patients with lupus nephritis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1251876. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1251876.
[30] Li P, Si ZW, Shao YM, et al. The model of neutrophil chemotaxis participated by the vascular endothelial glycocalyx[J]. Int J Gen Med, 2025, 18: 7025-7036. DOI: 10.2147/IJGM.S549797.
[31] Gomez Toledo A, Golden GJ, Cummings RD, et al. Endothelial glycocalyx turnover in vascular health and disease: rethinking endothelial dysfunction[J]. Annu Rev Biochem, 2025, 94(1): 561-586. DOI: 10.1146/annurev-biochem-032620-104745.
[32] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军战创伤学专业委员会. 创伤后多器官功能障碍综合征临床诊疗专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(3): 225-238. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220118-00076.
[33] Jackson-Weaver O, Friedman JK, Rodriguez LA, et al. Hypoxia/reoxygenation decreases endothelial glycocalyx via reactive oxygen species and calcium signaling in a cellular model for shock[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 87(5): 1070-1076. DOI: 10.1097/TA.0000000000002427.
[34] Wang J, Ma L, Fang Y, et al. Factors influencing glycocalyx degradation: a narrative review[J]. Front Immunol, 2025, 15: 1490395. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1490395.
[35] Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a therapeutic target: insights into molecular pathways and clinical applications[J]. Pharmaceutics, 2025, 17(11): 1425. DOI: 10.3390/pharmaceutics17111425.
[36] Masola V, Greco N, Gambaro G, et al. Heparanase as active player in endothelial glycocalyx remodeling[J]. Matrix Biol Plus, 2021, 13: 100097. DOI: 10.1016/j.mbplus.2021.100097.
[37] Ćurko-Cofek B, Jenko M, Taleska Stupica G, et al. The crucial triad: endothelial glycocalyx, oxidative stress, and inflammation in cardiac surgery-exploring the molecular connections[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(20): 10891. DOI: 10.3390/ijms252010891.
[38] Power G, Ferreira-Santos L, Martinez-Lemus LA, et al. Integrating molecular and cellular components of endothelial shear stress mechanotransduction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2024, 327(4): H989-H1003. DOI: 10.1152/ajpheart.00431.2024.
[39] 颜瑶, 谢永鹏, 王言理, 等. 机械功对中重度急性呼吸窘迫综合征的诊断价值: 基于 MIMIC-Ⅲ数据库的资料分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1): 35-40. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210630-00978.
[40] Lai Y, Huang YB. Mechanisms of mechanical force induced pulmonary vascular endothelial hyperpermeability[J]. Front Physiol, 2021, 12: 714064. DOI: 10.3389/fphys.2021.714064.
[41] Jia JJ, Zhang YY, Lu QY, et al. Dual roles of hypoxia-inducible factor 1 in acute lung injury: tissue-specific mechanisms and therapeutic modulation[J]. Cells, 2025, 14(14): 1089. DOI: 10.3390/cells14141089.
[42] Cheng CK, Wang NP, Wang L, et al. Biophysical and biochemical roles of shear stress on endothelium: a revisit and new insights[J]. Circ Res, 2025, 136(7): 752-772. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325685.
[43] Liu SW, Cai J, Chen ZZ. Vascular mechanical forces and vascular diseases[J]. J Adv Res, 2026, 84: 657-673. DOI: 10.1016/j.jare.2025.09.013.
[44] Sun T, Wang YQ, Wu XJ, et al. Prognostic value of syndecan-1 in the prediction of sepsis-related complications and mortality: a Meta-analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10: 870065. DOI: 10.3389/fpubh.2022.870065.
[45] Kajita Y, Terashima T, Mori H, et al. A longitudinal change of syndecan-1 predicts risk of acute respiratory distress syndrome and cumulative fluid balance in patients with septic shock: a preliminary study[J]. J Intensive Care, 2021, 9(1): 27. DOI: 10.1186/s40560-021-00543-x.
[46] Hatanaka K, Ito T, Madokoro Y, et al. Circulating syndecan-1 as a predictor of persistent thrombocytopenia and lethal outcome: a population study of patients with suspected sepsis requiring intensive care[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 730553. DOI: 10.3389/fcvm.2021.730553.
[47] 许瑞涛, 李双凤, 黄淑雅, 等. 乳酸清除率联合多配体聚糖-1对脓毒性休克并急性呼吸窘迫综合征预后的预测价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(5): 660-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.05.017.
[48] Pretorius D, Richter RP, Anand T, et al. Alterations in heparan sulfate proteoglycan synthesis and sulfation and the impact on vascular endothelial function[J]. Matrix Biol Plus, 2022, 16: 100121. DOI: 10.1016/j.mbplus.2022.100121.
[49] Sallee CJ, Maddux AB, Hippensteel JA, et al. Circulating heparan sulfate profiles in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. Shock, 2024, 62(4): 496-504. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002421.
[50] LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. Validation and utility of ARDS subphenotypes identified by machine-learning models using clinical data: an observational, multicohort, retrospective analysis[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(4): 367-377. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00461-6.
[51] Members of the CAPNETZ Study Group. Circulating hyaluronic acid signature in CAP and ARDS: the role of pneumolysin in hyaluronic acid shedding[J]. Matrix Biol, 2022, 114: 67-83. DOI: 10.1016/j.matbio.2022.11.003.
[52] Williams JG, Jones RL, Yunger TL, et al. Comparison of 16 pediatric acute respiratory distress syndrome-associated plasma biomarkers with changing lung injury severity[J]. Pediatr Crit Care Med, 2024, 25(1): e31-e40. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003311.
[53] Srinivas T, Bhat VR, Shwethapriya R, et al. The utility of angiopoietin-2 and blood cell-derived biomarker indices in differentiating rapidly improving acute respiratory distress syndrome (RIARDS) phenotype from persistent-ARDS: a prospective observational study[J]. Ann Med, 2025, 57(1): 2596535. DOI: 10.1080/07853890.2025.2596535.
[54] Lu ZQ, Fang P, Li S, et al. Lactylation of histone H3k18 and Egr1 promotes endothelial glycocalyx degradation in sepsis-induced acute lung injury[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(7): e2407064. DOI: 10.1002/advs.202407064.
[55] Kakino Y, Doi T, Okada H, et al. Recombinant thrombomodulin may protect cardiac capillary endothelial glycocalyx through promoting Glypican-1 expression under experimental endotoxemia[J]. Heliyon, 2022, 8(11): e11262. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11262.
[56] Watanabe E, Akamatsu T, Ohmori M, et al. Recombinant thrombomodulin attenuates hyper-inflammation and glycocalyx damage in a murine model of *Streptococcus pneumoniae*-induced sepsis[J]. Cytokine, 2022, 149: 155723. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155723.
[57] Suzuki K, Okada H, Takemura G, et al. Recombinant thrombomodulin protects against LPS-induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(17): 4021-4033. DOI: 10.1111/bph.15153.
[58] 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.

（收稿日期：2026-04-09）
（本文编辑：孙茜）