

DOI: 10.13376/j.cblls/2019143

文章编号: 1004-0374(2019)11-1164-09

# 血管内皮下蛋白聚糖与低密度脂蛋白的相互作用

陆金燕<sup>1</sup>, 杨佳丽<sup>1</sup>, 邓小燕<sup>1</sup>, 康红艳<sup>2\*</sup>

(1 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 100083; 2 北京航空航天大学生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100083)

**摘要:** 研究表明, 蛋白聚糖和低密度脂蛋白相互作用而使低密度脂蛋白在血管壁滞留、沉积是动脉粥样硬化整个过程中的初发事件。蛋白聚糖通常由一个核心蛋白骨架和一个或多个共价连接的糖胺聚糖链组成, 主要有基底膜蛋白聚糖 (perlecan)、双糖链蛋白聚糖 (biglycan)、多功能蛋白聚糖 (versican)、核心蛋白聚糖 (decorin) 等。在对四类蛋白聚糖进行简要叙述的基础上, 现着重对四类蛋白聚糖与低密度脂蛋白的相互作用关系加以综述。

**关键词:** 蛋白聚糖; 低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化

**中图分类号:** Q51; R543 **文献标志码:** A

## Interaction of proteoglycans with low density lipoprotein on the vascular endothelium

LU Jin-Yan<sup>1</sup>, YANG Jia-Li<sup>1</sup>, DENG Xiao-Yan<sup>1</sup>, KANG Hong-Yan<sup>2\*</sup>

(1 Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China; 2 Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, Beijing 100083, China)

**Abstract:** Interactions between proteoglycans and low-density lipoproteins may lead to low-density lipoprotein retention and deposition in the vessel wall, which is an initial event in the entire process of atherosclerosis. Proteoglycans are usually composed of one core protein backbone with one or more glycosaminoglycan chains covalently linked, mainly including perlecan, biglycan, versican, decorin and so on. Thus, with a brief description of these four types of proteoglycans, this review presents the interactions between the four types of proteoglycans and low-density lipoproteins.

**Key words:** proteoglycan; low-density lipoprotein; atherosclerosis

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性血管疾病, 是大多数心血管疾病的病理基础, 其并发症包括: 冠状动脉疾病、中风和外周动脉疾病等<sup>[1-2]</sup>。Nakashima等<sup>[3]</sup>研究发现, 在炎症细胞流入之前, 早期动脉粥样硬化病变中存在内皮下蛋白聚糖积聚和脂质滞留。这些脂质主要来源于大量含有载脂蛋白B (apolipoprotein B, apoB) 的脂蛋白尤其是低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)<sup>[4]</sup>。LDL 从循环血液渗入血管壁往往会经历以下两步。第一步是在跨壁压的作用下, LDL 会对流到血管壁的内表面, 由于血管壁的半透膜性质, LDL 对流到内表面的速

率将超过其渗入到血管壁的速率, 使得 LDL 在血管内表面堆积, 形成浓度极化现象 (concentration polarization)<sup>[5-7]</sup>。第二步是堆积在血管内皮表面的 LDL 会通过跨内皮运输在血管壁的内皮下层 (subendothelial) 区域沉积。超长糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 链修饰的蛋白聚糖可以捕获血管中

收稿日期: 2019-06-18; 修回日期: 2019-09-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(31870940, 11772036, 11572028)

\*通信作者: E-mail: hongyankang@buaa.edu.cn

的 LDL, 糖胺聚糖链的合成和生长因子介导的糖胺聚糖链的过度伸长都可以调节蛋白聚糖的组成和大小, 从而导致 LDL 在血管壁的滞留<sup>[8]</sup>。除滞留的 LDL 外, 蛋白聚糖作为一种细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 也在动脉粥样硬化和再狭窄病变中积聚<sup>[9]</sup>。蛋白聚糖从生化的角度可以分为基底膜蛋白聚糖 (perlecan)、双糖链蛋白聚糖 (biglycan)、多功能蛋白聚糖 (versican)、核心蛋白聚糖 (decorin) 等。本文主要是针对各类蛋白聚糖的分子结构及其与 LDL 互作的研究现状进行综述。

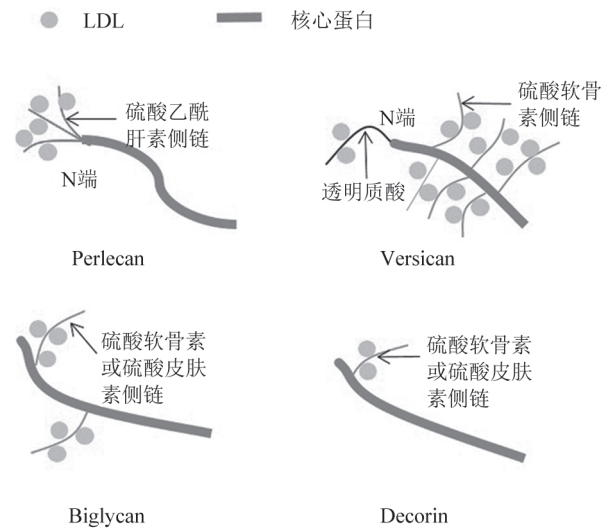
## 1 蛋白聚糖的结构概述

蛋白聚糖是一组存在于软骨、主动脉、皮肤、肌腱、胎盘和脑等几乎所有组织中的异源蛋白质, 其特征主要取决于它们的糖胺聚糖含量<sup>[10]</sup>。蛋白聚糖主要包含核心蛋白和一个或多个糖胺聚糖侧链, 后者通过 O-糖苷键与蛋白质核心中的丝氨酸残基共价连接。蛋白聚糖的蛋白质成分由核糖体合成, 转移到粗糙内质网腔内; 蛋白聚糖的糖基化发生在高尔基体中, 在多种酶的作用下发生。携带硫酸软骨素侧链的蛋白聚糖会发生聚集, 这部分蛋白聚糖的蛋白质核心的大小范围为 200~400 kDa, 它们可以包含多达 100 个共价连接至核心蛋白的硫酸软骨素 (或硫酸皮肤素) 侧链。这些大型蛋白聚糖在细胞与细胞外基质的相互作用中扮演重要角色, 因为它们的核心蛋白不仅可以与透明质酸结合, 还含有其他分子的潜在结合位点<sup>[11]</sup>。图 1 展示了 4 种蛋白聚糖的简单结构。如图所示, 蛋白聚糖主要是由核心蛋白和不同的糖胺聚糖侧链组成, 其与 LDL 的相互作用主要发生在蛋白聚糖的糖胺聚糖侧链上。

### 1.1 Perlecan 的结构

Perlecan 是一种大型的多结构域硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, 它的核心蛋白由几种不同的基底蛋白重复序列组成, 这些基序也存在于 LDL 受体和其他 ECM 蛋白中; 其 N 末端含有 3 个糖胺聚糖附着位点, 这些位点通常通过硫酸乙酰肝素侧链进行修饰<sup>[12]</sup>。Perlecan 最初在基底膜中被发现, 主要存在于各种基底膜和其他细胞外基质结构中, 可以与细胞外基质蛋白、生长因子和受体相互作用, 进而影响细胞的生长与信号传递<sup>[13-15]</sup>。

目前对小鼠、人类和线虫体内 perlecan 的互补脱氧核糖核酸 (complementary DNA, cDNA) 序列的研究<sup>[13,16-17]</sup> 以及人类 perlecan 基因的完整结构特征<sup>[18]</sup> 表明, perlecan 主要由离散的分子域 (discrete molecular



●代表 LDL, —代表糖胺聚糖侧链, ■代表核心蛋白。左上为 perlecan, 其核心蛋白的 N 端与硫酸乙酰肝素侧链结合; 右上为 versican, 其核心蛋白的两侧与硫酸软骨素侧链结合, N 端与透明质酸相连; 左下为 biglycan, 其核心蛋白的两侧与硫酸软骨素侧链或硫酸皮肤素侧链结合; 右下为 decorin, 其核心蛋白的一侧与硫酸软骨素侧链或硫酸皮肤素侧链结合。

图1 四种蛋白聚糖与 LDL 的相互作用

domains) 组成。Perlecan 中的某一个离散域 (discrete domain) 与 LDL 受体的配体结合部分同源<sup>[19]</sup>, 该离散域由 3 个不同的外显子编码, 含有 4 个富含半胱氨酸的基序, 其整体基因组结构 (genomic organization) 与 LDL 受体非常相似。例如, 该离散域中前两个富含半胱氨酸的基序和 LDL 受体中的相应重复序列都由一个几乎相同大小的外显子编码而成。

### 1.2 Versican 的结构

Versican 是一种硫酸软骨素蛋白聚糖, 主要存在于正常血管的 ECM 中, 是众多在血管组织中发现或由血管细胞合成的蛋白聚糖之一, 与 biglycan、decorin 和 perlecan 一起构成了组织间隙中蛋白聚糖的主体。动脉平滑肌细胞是动脉和静脉中 versican 的主要来源<sup>[20-23]</sup>, 此外, 内皮细胞<sup>[24-25]</sup> 和来自于外膜成纤维细胞的肌成纤维细胞<sup>[26]</sup> 也被证实可以合成 versican。Versican 的基因和蛋白质的结构遵循一种结构域模板: N 末端球状结构域 (G1) 结合透明质酸, 透明质酸是一种存在于血管细胞外基质 (ECM) 中的长链高分子量糖胺聚糖, 在炎症反应的各个阶段都起着重要的调节作用, 影响内皮细胞和平滑肌细胞的行为<sup>[27]</sup>; C 末端球状结构域 (G3) 与选择蛋白家族类似, 由 2 个表皮生长因子 (EGF)

结构域相邻的 C 型凝集素 (C-type lectins) 和 1 个补充调节区域 (complement regulatory region) 组成, 其中 C 型凝集素是一类可以和糖类结合的蛋白质; 核心蛋白的中间区域由 2 个大的外显子编码而成, 决定了硫酸软骨素的附着区域。以上高度互动的区域是 versican 分子活动的基础<sup>[28]</sup>。

通常, 附着于核心蛋白的硫酸软骨素链的大小和组成会随着组织来源或培养条件的不同而不同。从相对分子质量的角度来看, 从 25 kDa 到 80 kDa 不等; 从组成成分来讲, 6- 硫酸软骨素与 4- 硫酸软骨素的比率存在差异<sup>[29]</sup>。Versican 一般存在至少 4 种不同的亚型, 这些亚型是通过选择性剪接 mRNA 形成的, RNA 剪接发生在 2 个大的外显子 7 和 8 之间, 重新编码了糖胺聚糖的附着位点, 产生 V0、V1、V2 和 V3 共 4 种亚型<sup>[30]</sup>。

### 1.3 Biglycan的结构

Biglycan 是一种富含亮氨酸的小型蛋白聚糖, 在正常人体主动脉中很丰富, 几乎遍布整个脉管系统。它可以调节胶原纤维的形成, 并且与许多组织 (包括主动脉) 中的弹性蛋白纤维有关, 除此之外, 还与其他 ECM 分子一起参与细胞信号传递<sup>[31]</sup>。Biglycan 含有 45 kDa 的核心蛋白<sup>[32]</sup>, 并且携带 2 种硫酸软骨素或硫酸皮肤素侧链, 具有组织特异性的硫酸软骨素或硫酸皮肤素 GAG 链与核心蛋白 N 端的氨基酸残基相连<sup>[33]</sup>。目前可以确定人体中 LDL 中的 apoB 与 versican 和 biglycan 的结合位点都位于 GAG 侧链上, 但是 versican 和 biglycan 这两个蛋白聚糖上的 LDL 结合位点的具体位置不同。

### 1.4 Decorin的结构

Decorin 和 biglycan 一样都是富含亮氨酸的蛋白聚糖<sup>[31]</sup>。在功能上, 富含亮氨酸的蛋白聚糖可以通过结合不同类型的胶原蛋白来调节细胞外基质的组装; 除此之外, 它们还在控制细胞的黏附、迁移、增殖和生长因子的可用性和功能上具有相似之处。这两种蛋白聚糖在结构上也有很多相似之处, 例如它们各自具有独特的 45 kDa 的同源核心蛋白<sup>[32]</sup>, 其中 decorin 携带一种硫酸软骨素侧链或硫酸皮肤素侧链与核心蛋白相连<sup>[33]</sup>。但与其他富含亮氨酸的蛋白聚糖不同, decorin 内的所有 N- 糖基化位点都位于蛋白质的 C 末端。与 biglycan 相似, decorin 呈马蹄形状并与胶原纤维结合以控制其形状、大小和分布。Decorin 和 biglycan 中超过 50% 的序列具有同源性, 并且在大多数其他位置具有化学上相似的氨基酸替代物。

## 2 蛋白聚糖与LDL的相互作用

目前普遍认为蛋白聚糖和 LDL 的相互作用机制是于 1995 年提出的“滞留反应”假说 (“response to retention” hypothesis), 该假说认为动脉粥样硬化是由含有 apoB 的脂蛋白, 尤其是 LDL 通过与血管中的蛋白聚糖相互作用而在血管壁的内皮下区域沉积所导致的。这种相互作用主要是 LDL 中 apoB 和 apoE 上带正电荷的残基, 如赖氨酸、精氨酸等, 与蛋白聚糖的糖胺聚糖链上带负电荷的硫酸盐和羧基基团之间的离子相互作用<sup>[34]</sup>。脂蛋白在血管壁的长期滞留会使它们容易被化学修饰, 如氧化、脂肪酶修饰和糖化等, 导致它们在巨噬细胞和血管平滑肌细胞中聚集, 从而引发动脉粥样硬化病变。因此, 蛋白聚糖在血管完整性和动脉粥样硬化中起到了重要作用, 鉴于蛋白聚糖的结构和功能具有多样性, 阐明蛋白聚糖在动脉粥样硬化中的作用及其机制至关重要。接下来将结合以往对于动脉粥样硬化的实验研究, 详细介绍 perlecan、versican、biglycan 和 decorin 这 4 种蛋白聚糖与 LDL 以及动脉粥样硬化的关系。

### 2.1 蛋白聚糖与LDL的作用机制研究现状

1987 年, Weisgraber 等<sup>[35]</sup>利用溴化氰或金黄色葡萄球菌 V-8 蛋白酶将 apoB-100 消化成不同的片段, 接着使用配体印迹法或肝素-琼脂糖亲和层析法评估这些片段与肝素的结合亲和力。结果表明, 位点 E (残基 3134—3209) 和位点 F (残基 3356—3489) 可能是 apoB-100 与肝素结合的关键结合域。随后, Camejo 等<sup>[36]</sup>利用亲和层析研究了 LDL 与富含 6- 硫酸软骨素的蛋白聚糖 (chondroitin-6-SO<sub>4</sub> rich proteoglycans, CSPG) 的相互作用。结果表明, 与残基 3359—3377、4230—4254、2106—2121 具有相似序列和电荷分布的 apoB 区域是 LDL 与内膜中层 CSPG 相互作用的主要区域。Borén 等<sup>[37]</sup>对 LDL 中主要蛋白聚糖结合位点进行鉴定, 发现位点 B (残基 3359—3369) 是主要的蛋白聚糖结合位点, 具有与蛋白多糖结合所必需的带正电荷的赖氨酸和精氨酸残基。有趣的是, 由于突变的 LDL 与蛋白聚糖之间的相互作用减少, LDL 缺陷的小鼠比 LDL 正常小鼠更不易患动脉粥样硬化疾病。除此之外, 一些桥联分子, 如鞘磷脂酶、脂蛋白脂肪酶, 也可能参与 LDL 和蛋白聚糖的相互作用。脂蛋白脂肪酶位于内皮细胞腔表面, 是血浆脂肪转运系统的主要酶<sup>[38]</sup>, 可以催化脂蛋白中甘油三酯的水解,

并将脂肪酸转移到组织中。已有研究表明, 在细胞表面和细胞外基质中, 脂蛋白脂肪酶有利于脂蛋白与硫酸肝素结合, 使脂蛋白接近细胞表面, 促进其在细胞表面的代谢<sup>[39]</sup>。Tabas等<sup>[40]</sup>将LDL与牛主动脉平滑肌细胞在脂蛋白脂肪酶和鞘磷脂酶的存在下进行孵育, 观察到LDL颗粒大量聚集, 直径可达100 nm, 这些颗粒与蛋白聚糖结合, 从而加速脂蛋白的沉积; 而脂蛋白脂肪酶、LDL和蛋白聚糖之间的相互作用也需要鞘磷脂酶的参与, 这种酶存在于动脉壁上, 尤其是动脉粥样硬化病变中的动脉壁上<sup>[41]</sup>。

## 2.2 Perlecan与LDL的相互作用

目前一般认为基底膜可以为细胞提供定向锚(directional anchors), 并为细胞组织形态的形成提供支架。研究表明, 基底膜是由“质量作用”驱动的细胞组装而形成的<sup>[42]</sup>, 因此基底膜中任一重要成分的失调都可能会导致严重的并发症, 最终导致人体病理表型。作为基底膜的重要组成部分, perlecan中的LDL受体A类模块结构域与LDL受体的结合结构域具有同源性, 从而能够结合LDL使其在血管内皮下沉积<sup>[43]</sup>, 与动脉粥样硬化的产生有一定关系。LDL从循环血液渗入血管壁后, 与由平滑肌细胞和内皮细胞合成的perlecan结合, 从而在血管壁的内皮下层区域沉积。

为了研究动脉粥样硬化病变中蛋白聚糖与载脂蛋白的相互作用关系, Kunjathoor等<sup>[44]</sup>利用目前动脉粥样硬化研究中普遍使用的两种小鼠模型——apoE基因敲除小鼠和LDL受体基因敲除小鼠, 分别观察它们在10、52和73周龄时近心端主动脉中perlecan和3种载脂蛋白(apoB、apoA-I和apoE)的分布。在该研究中, 科学家们检测到在动脉粥样硬化病变的两类基因敲除小鼠中的蛋白聚糖主要是perlecan和biglycan, 其中perlecan在小鼠血管中的含量很高。研究结果表明, 蛋白聚糖可能在小鼠动脉粥样硬化的早期就对脂蛋白的沉积起作用: perlecan作为基底膜的重要组成部分, 其LDL受体A类模块结构域与LDL受体的结合结构域具有同源性, 导致LDL受体缺陷小鼠血管中的LDL更多地与perlecan结合, 使得更多脂蛋白(如LDL和VLDL残留物)在血管中沉积。除此之外的几项研究表明, 小鼠体内biglycan表达的增加会导致脂质沉积和患动脉粥样硬化的几率增大<sup>[45-46]</sup>。另外有研究表明, 在患有高胆固醇血症的非人灵长类动物的中晚期病变, 以及来自人体动脉粥样硬化组织的内

侧平滑肌细胞的培养物中, 都可以检测到perlecan, 但遗憾的是, 有关perlecan在人类相关病变中的表达尚未见报道<sup>[47-49]</sup>。

2015年的研究表明, perlecan中与LDL受体相似的离散域具有糖基化的特性, 对受体介导的脂蛋白沉积也有一定的作用<sup>[50]</sup>。Perlecan还可以结合促进血管生成和肿瘤恶化的生长因子<sup>[15]</sup>。还有研究表明, 作为一种硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, perlecan具有血管保护作用, 可以有效抑制平滑肌细胞的增殖, 增加perlecan因子可以抑制细胞生长, 而减少perlecan因子则刺激细胞生长<sup>[51]</sup>。

## 2.3 Versican与LDL的相互作用

Versican是一种细胞外基质分子, 其合成很大程度上受特定生长因子和细胞因子的调节, 有研究表明它会在动脉粥样硬化和再狭窄的病变过程中逐渐积聚<sup>[52]</sup>。Versican独特的结构特征导致了其各个区域高度互动, 因此可以结合生长因子、酶、脂蛋白和各种其他ECM成分, 进而对血管产生影响, 甚至导致血管疾病<sup>[53]</sup>。例如, ECM中versican的富集会减少参与ECM组装的细胞相关受体停留的时间, 如弹性蛋白结合蛋白(elastin binding protein, EBP), 从而破坏弹性纤维的组装并影响动脉平滑肌细胞的增殖和内膜的机械性质, 其中最具破坏性的是由特定的生长因子和细胞因子引起的versican的硫酸软骨素链的改变, 这会导致血管中的脂蛋白沉积<sup>[9]</sup>。Versican也是血管损伤后选择性上调的基因之一, 大量免疫组织化学研究结果表明, 它与人和实验动物的天然动脉粥样硬化显著相关<sup>[47,54-56]</sup>; versican往往会在容易患动脉粥样硬化的人体血管中积累, 如它会在冠状动脉和隐静脉的移植过程中逐渐积聚。Versican与血管内膜增厚的早期过程有关, 一项有关移植物愈合过程中新内膜形成的基因阵列研究发现, 新内膜中有13个基因上调, versican是其中之一<sup>[57]</sup>。此外, versican也存在于动脉粥样硬化晚期病变的坏死核心边缘, 并且与沉积的脂蛋白非常接近, 间接证明了versican在血管壁中促进脂蛋白沉积的作用<sup>[58]</sup>。

研究表明, 从发生动脉粥样硬化病变的人类动脉中的硫酸软骨素蛋白聚糖中可以分离出大型硫酸软骨素-脂蛋白复合物<sup>[58-59]</sup>; 对病变中的硫酸软骨素蛋白聚糖“亲和系数”进行分析, 可以评估多个LDL颗粒与单个硫酸软骨素单链的结合程度<sup>[60-62]</sup>。血管损伤使大血管硫酸软骨素蛋白聚糖上产生细长GAG链从而促进与LDL的结合<sup>[60]</sup>。Versican的硫

酸软骨素链组成也会影响与 LDL 的相互作用,与富含 4-O 硫酸盐异构体的硫酸软骨素链相比,富含 6-O 硫酸盐异构体的硫酸软骨素链与 LDL 的结合程度更高<sup>[63]</sup>。其次,通过促进细胞增殖或者用氧化的 LDL 和转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 处理细胞来促进硫酸软骨素链的延伸,也会导致 versican 与 LDL 的结合率增加。对 versican 与 LDL 的体外研究表明,这种蛋白聚糖可以与 LDL 结合,并且 LDL 对 versican 的“亲和系数”为  $2.3 \times 10^{-8}$  mol/L<sup>[37,64]</sup>。有意思的是,虽然大量体外研究均表明 versican 能够与 LDL 结合,但是通常在富含脂质的坏死核心并未检测到 versican;另外,在人和小鼠动脉粥样硬化病变中,也没有检测到 versican 与 apoB 和 apoE 存在共定位 (co-localization)。相反,在富含脂质的坏死细胞中,其他蛋白聚糖在对 LDL 的结合中往往占主导地位,如 biglycan、perlecan 等<sup>[44]</sup>。

最近的研究表明,主动脉平滑肌细胞 (aortic smooth muscle cells, ASMCs) 会通过 LDL 受体摄取 versican-LDL 复合物<sup>[65]</sup>,这种摄取可导致脂质的积累和泡沫细胞的形成,提示了 versican 在动脉粥样硬化形成、脂蛋白在细胞内外的沉积中发挥了基础性作用。除与 LDL 相互作用外,versican 在低剪切力下可促进血小板黏附,并与胶原蛋白配合,促进血小板聚集。同时,在这些部位,versican 与透明质酸形成复合物,作为血小板的辅助配体,与血小板表面的 CD44 受体结合,进而影响动脉粥样硬化斑块破裂后的血小板沉积。此外,斑块血栓界面处的 versican 可以在一定程度上调节病变区域的水含量进而促进凝血。从易患血栓的晚期 IV 型动脉粥样硬化病变中分离出来的 versican 是低硫酸化的,揭示了通过破坏渗透调节和限制抗凝血酶活性来减少 versican 的硫酸化,可能使病变易于发生,血栓更易生成。

## 2.4 Biglycan与LDL的相互作用

“滞留反应”假说表明动脉粥样硬化是由导致动脉粥样硬化的脂蛋白与血管壁蛋白聚糖的相互作用使脂蛋白在内皮下沉积而引发的,而动脉粥样硬化是心肌梗塞等心血管疾病的主要原因。2014年,Neufeld 等<sup>[66]</sup>利用免疫组织化学、蛋白质组学和 LDL 亲和柱层析等原理和方法,将血管中提取出的蛋白液流经 LDL 亲和柱,对流经液和洗脱液进行分析,首先证实了 biglycan 在动脉粥样硬化血管中的存在,其次证明了 biglycan 等蛋白聚糖是 LDL 在血管中沉积的主要媒介。除此之外,有研究表明

biglycan 是通过静电作用吸附在 LDL 亲和柱上,说明 biglycan 可以与 LDL 发生静电相互作用,进而使 LDL 滞留在血管中<sup>[66-67]</sup>。

蛋白聚糖与载脂蛋白的共定位研究表明,无论是在小鼠还是人类动脉粥样硬化血管中, biglycan 是与 apoB 共定位最多的蛋白聚糖<sup>[3,44-45,49]</sup>。同时,体外实验研究表明, biglycan 可以结合含有 apoB 和 apoE 的颗粒。由于 apoB 和 apoE 是 LDL 受体的主要配体,是细胞识别和 LDL 摄取的主要介质,因此 biglycan 与 LDL 的结合主要是通过 apoB 和 apoE 相结合。另外到目前为止,体外研究未能证明 apoA-I 与 biglycan 的相互作用<sup>[49]</sup>,但是,已经有研究证实了 biglycan 和 HDL 的 apoE 成分之间的相互作用<sup>[68]</sup>。

为了研究 biglycan 与动脉粥样硬化的关系,Thomopson 等<sup>[69]</sup>通过平滑肌肌动蛋白启动子来控制 biglycan 使其过表达,然后将过表达的 biglycan 与 LDL 受体缺陷的动脉粥样硬化小鼠模型杂交开发转基因小鼠,给转基因小鼠和非转基因对照小鼠喂食可致动脉粥样硬化的西方饮食 4~12 周,对两组小鼠血管中的 LDL 含量和动脉粥样硬化发病率进行研究。结果表明,在平滑肌肌动蛋白启动子控制下,LDL 受体缺陷小鼠组中,LDL 受体缺陷可导致更多的 apoB 和 apoE 与 biglycan 结合,含有 apoB 和 apoE 的 LDL 在动脉中的沉积增加,小鼠动脉粥样硬化患病率增加,进一步表明 biglycan 可以通过与 LDL 中的载脂蛋白尤其是 apoB 和 apoE 结合使 LDL 在血管内皮沉积。此外,研究也表明 biglycan 的过度表达会加速 LDL 在动脉中的沉积,进而导致动脉粥样硬化的产生和恶化。

LDL 氧化和脂肪酸都可以上调血管中 biglycan 的表达水平。例如,转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 可以显著上调 biglycan 的表达水平并增加其糖胺聚糖链的长度,促进其与 LDL 的体外结合<sup>[70]</sup>。虽然 TGF- $\beta$  可以影响 LDL 的体外结合,但是最近的研究表明 biglycan 缺陷小鼠动脉粥样硬化发病率增加的主要原因并不是 TGF- $\beta$  水平的升高<sup>[71]</sup>。其他研究表明,急性反应物血清淀粉样蛋白 A 含量在慢性炎症如糖尿病、肥胖症和类风湿性关节炎等(均与心血管疾病增加有关)疾病的情况下持续升高,也能上调血管中 biglycan 的表达水平,同时可以增强 biglycan 与 LDL 的结合水平<sup>[72]</sup>。

## 2.5 Decorin与LDL的相互作用

由于 decorin 与 biglycan 在结构上有很多相似

的地方, 所以两者与 LDL 的相互作用也比较相似<sup>[73]</sup>。Neufeld 等<sup>[66]</sup>的研究表明, 与 biglycan 类似, decorin 引发的 LDL 在血管内的沉积主要也是由于它与 LDL 发生静电相互作用导致 LDL 在血管内滞留, 从而加速了动脉粥样硬化病变。研究表明, 转化生长因子 TGF- $\beta$ 1 可以增强 biglycan 的表达, 同时下调 decorin 的表达<sup>[67]</sup>。例如, 在肺和肝纤维化实验模型中进行的体内研究表明, TGF- $\beta$ 1 和 biglycan 在肺和肝纤维化的早期阶段均被上调; 相反, decorin 仅仅在纤维化的慢性阶段出现; 并且 biglycan 和 decorin 均能与 TGF- $\beta$  结合, 能够中和 TGF- $\beta$  的部分作用<sup>[74]</sup>。因此, biglycan 和 decorin 可能是调节和触发 TGF- $\beta$  生物活性和信号的天然反馈机制的一部分<sup>[75-77]</sup>。通过培养包括动脉平滑肌细胞在内的细胞进行体外研究, 发现 TGF- $\beta$  可调节细胞生长、影响纤维化及炎症反应等<sup>[78]</sup>, 进而参与多种心血管疾病的病理过程, 包括高血压、血管再狭窄、动脉粥样硬化、心肌肥厚和心力衰竭。而在这个过程中, biglycan 和 decorin 也可能参与其中<sup>[79]</sup>。

### 3 总结和展望

目前针对动脉粥样硬化疾病的主要疗法是服用可以降低血管中胆固醇含量的药物, 然而 LDL 是血管中的必需脂蛋白, 所以这种方法能起到一定作用, 但是作用有限。蛋白聚糖与 LDL 相互作用使得 LDL 在血管内皮下区域积聚是动脉粥样硬化病变的显著特征, 基于此, 蛋白聚糖介导的脂蛋白沉积可以成为预防动脉粥样硬化的新的突破点。

一方面, 开发能够竞争或者阻断 LDL 与蛋白聚糖相互作用的小分子抑制剂来抑制 LDL 的内皮下沉积是一种可行的治疗方法。例如血清白蛋白和肝素, 这些药剂可以干扰蛋白聚糖与 LDL 的相互作用, 但是不干扰脂蛋白细胞摄取或(和)代谢。值得一提的是, 一旦血管发生动脉粥样硬化病变, LDL 与蛋白聚糖的相互作用就不再对硬化斑块的持续扩张起主要作用, 而斑块的扩张将以炎症和斑块重塑为主<sup>[80]</sup>。所以干扰蛋白聚糖与 LDL 的相互作用对于已经患有心血管或心脏瓣膜疾病的患者作用有限。因而这种小分子抑制剂主要可以用于心血管疾病的预防, 适用于发病风险比较高的人群, 例如患有家族性高胆固醇血症的人群。

另一方面, 一般血管中的蛋白聚糖含量越高, 它们所结合的 LDL 越多, 血管内皮下区域的 LDL 沉积量也就越多; 此外, 血管中存在很多种类的蛋

白聚糖, 各类蛋白聚糖的结构不同, 与 LDL 的相互作用也存在差异。由此可以推测, 控制血管中蛋白多糖的含量是一种治疗动脉粥样硬化的合理方法。令人遗憾的是, 由于血管中蛋白聚糖的含量十分丰富, 且分布广泛, 所以并不是特别适合作为动脉粥样硬化的治疗靶点。未来的发展方向可以是开发分子遗传模型, 选择性地控制各类蛋白聚糖及其变体的表达, 从而控制其与 LDL 相互作用, 达到预防动脉粥样硬化的目的。

综上所述, 阐明各类蛋白聚糖与 LDL 的相互作用, 将为寻找动脉粥样硬化的防治靶点提供新的线索, 并且可以对动脉粥样硬化的发病机制进行更清晰的阐述。然而由于血管中蛋白聚糖的种类繁多, 以及目前的检测手段和观测手段还存在不足, 尚无法完全确定各类蛋白聚糖与 LDL 的具体作用机制, 也不能确定蛋白聚糖与 LDL 相互作用的位点。相信随着显微镜技术和各类生物检测方法的不断突破, 了解蛋白聚糖和 LDL 的相互关系指日可待。

### [参 考 文 献]

- [1] Brown RA, Shantsila E, Varma C, et al. Current understanding of atherogenesis. *Am J Med*, 2017, 130: 268-82
- [2] Cichon N, Lach D, Dziedzic A, et al. The inflammatory processes in atherogenesis. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, 42: 125-8
- [3] Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, et al. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 1159-65
- [4] Wiklund O, Carew TE, Steinberg D. Role of the low density lipoprotein receptor in penetration of low density lipoprotein into rabbit aortic wall. *Arteriosclerosis*, 1985, 5: 135-41
- [5] Deng X, Marois Y, How T, et al. Luminal surface concentration of lipoprotein (LDL) and its effect on the wall uptake of cholesterol by canine carotid arteries. *J Vasc Surg*, 1995, 21: 135-45
- [6] Naiki T, Karino T. Flow-dependent concentration polarization of plasma proteins at the luminal surface of a semipermeable membrane. *Biorheology*, 1999, 36: 243-56
- [7] Wang G, Deng X, Guidoin R. Concentration polarization of macromolecules in canine carotid arteries and its implication for the localization of atherogenesis. *J Biomech*, 2003, 36: 45-51
- [8] Afroz R, Cao Y, Rostam MA, et al. Signalling pathways regulating galactosaminoglycan synthesis and structure in vascular smooth muscle: implications for lipoprotein binding and atherosclerosis. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 88-97
- [9] Wight TN, Merrilees MJ. Proteoglycans in atherosclerosis

- and restenosis: key roles for versican. *Circ Res*, 2004, 94: 1158-67
- [10] Ruoslahti E. Structure and biology of proteoglycans. *Annu Rev Cell Biol*, 1988, 4: 229-55
- [11] Nastase MV, Young MF, Schaefer L. Biglycan: a multivalent proteoglycan providing structure and signals. *J Histochem Cytochem*, 2012, 60: 963-75
- [12] Tang F, Lord MS, Stallcup WB, et al. Cell surface chondroitin sulphate proteoglycan 4 (CSPG4) binds to the basement membrane heparan sulphate proteoglycan, perlecan, and is involved in cell adhesion. *J Biochem*, 2018, 163: 399-412
- [13] Noonan DM, Fulle A, Valente P, et al. The complete sequence of perlecan, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, reveals extensive similarity with laminin A chain, low density lipoprotein-receptor, and the neural cell adhesion molecule. *J Biol Chem*, 1991, 266: 22939-47
- [14] Iozzo RV, Cohen IR, Grassel S, et al. The biology of perlecan: the multifaceted heparan sulphate proteoglycan of basement membranes and pericellular matrices. *Biochem J*, 1994, 302: 625-39
- [15] Aviezer D, Hecht D, Safran M, et al. Perlecan, basal lamina proteoglycan, promotes basic fibroblast growth factor-receptor binding, mitogenesis, and angiogenesis. *Cell*, 1994, 79: 1005-13
- [16] Murdoch AD, Dodge GR, Cohen I, et al. Primary structure of the human heparan sulfate proteoglycan from basement membrane (HSPG2/perlecan). A chimeric molecule with multiple domains homologous to the low density lipoprotein receptor, laminin, neural cell adhesion molecules, and epidermal growth factor. *J Biol Chem*, 1992, 267: 8544-57
- [17] Rogalski TM, Williams BD, Mullen GP, et al. Products of the *unc-52* gene in *Caenorhabditis elegans* are homologous to the core protein of the mammalian basement membrane heparan sulfate proteoglycan. *Genes Dev*, 1993, 7: 1471-84
- [18] Cohen IR, Grassel S, Murdoch AD, et al. Structural characterization of the complete human perlecan gene and its promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 10404-8
- [19] Handler M, Yurchenco PD, Iozzo RV. Developmental expression of perlecan during murine embryogenesis. *Dev Dyn*, 1997, 210: 130-45
- [20] Evanko SP, Johnson PY, Braun KR, et al. Platelet-derived growth factor stimulates the formation of versican-hyaluronan aggregates and pericellular matrix expansion in arterial smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys*, 2001, 394: 29-38
- [21] Merrilees M, Beaumont B, Scott L, et al. Effect of TGF- $\beta$ 1 antisense S-oligonucleotide on synthesis and accumulation of matrix proteoglycans in balloon catheter-injured neointima of rabbit carotid arteries. *J Vasc Res*, 2000, 37: 50-60
- [22] Wight TN, Hascall VC. Proteoglycans in primate arteries. III. Characterization of the proteoglycans synthesized by arterial smooth muscle cells in culture. *J Cell Biol*, 1983, 96: 167-76
- [23] Chang Y, Yanagishita M, Hascall VC, et al. Proteoglycans synthesized by smooth muscle cells derived from monkey (*Macaca nemestrina*) aorta. *J Biol Chem*, 1983, 258: 5679-88
- [24] Kaji T, Yamada A, Miyajima S, et al. Cell density-dependent regulation of proteoglycan synthesis by transforming growth factor- $\beta$ 1 in cultured bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem*, 2000, 275: 1463-70
- [25] Morita H, Takeuchi T, Suzuki S, et al. Aortic endothelial cells synthesize a large chondroitin sulphate proteoglycan capable of binding to hyaluronate. *Biochem J*, 1990, 265: 61-8
- [26] Shi Y, Niculescu R, Wang D, et al. Myofibroblast involvement in glycosaminoglycan synthesis and lipid retention during coronary repair. *J Vasc Res*, 2000, 37: 399-407
- [27] Viola M, Karousou E, D'Angelo ML, et al. Extracellular matrix in atherosclerosis: hyaluronan and proteoglycans insights. *Curr Med Chem*, 2016, 23: 2958-71
- [28] Schonherr E, Jarvelainen HT, Sandell LJ, et al. Effects of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- $\beta$ 1 on the synthesis of a large versican-like chondroitin sulfate proteoglycan by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1991, 266: 17640-7
- [29] Ito K, Shinomura T, Zako M, et al. Multiple forms of mouse PG-M, a large chondroitin sulfate proteoglycan generated by alternative splicing. *J Biol Chem*, 1995, 270: 958-65
- [30] Wight TN. Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14: 617-23
- [31] Corsi A, Xu T, Chen XD, et al. Phenotypic effects of biglycan deficiency are linked to collagen fibril abnormalities, are synergized by decorin deficiency, and mimic Ehlers-Danlos-like changes in bone and other connective tissues. *J Bone Miner Res*, 2002, 17: 1180-9
- [32] Bianco P, Fisher LW, Young MF, et al. Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues. *J Histochem Cytochem*, 1990, 38: 1549-63
- [33] Roughley PJ, White RJ. Dermatan sulphate proteoglycans of human articular cartilage. The properties of dermatan sulphate proteoglycans I and II. *Biochem J*, 1989, 262: 823-7
- [34] Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15: 551-61
- [35] Weisgraber KH, Rall SC Jr. Human apolipoprotein B-100 heparin-binding sites. *J Biol Chem*, 1987, 262: 11097-103
- [36] Camejo G, Olofsson SO, Lopez F, et al. Identification of apoB-100 segments mediating the interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis*, 1988, 8: 368-77
- [37] Boren J, Olin K, Lee I, et al. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest*,

- 1998, 101: 2658-64
- [38] Beisiegel U, Weber W, Bengtsson-Olivecrona G. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 8342-6
- [39] Eisenberg S, Sehayek E, Olivecrona T, et al. Lipoprotein lipase enhances binding of lipoproteins to heparan sulfate on cell surfaces and extracellular matrix. *J Clin Invest*, 1992, 90: 2013-21
- [40] Tabas I, Li Y, Brocia RW, et al. Lipoprotein lipase and sphingomyelinase synergistically enhance the association of atherogenic lipoproteins with smooth muscle cells and extracellular matrix. A possible mechanism for low density lipoprotein and lipoprotein(a) retention and macrophage foam cell formation. *J Biol Chem*, 1993, 268: 20419-32
- [41] Portman OW, Soltys P, Alexander M, et al. Metabolism of lysolecithin *in vivo*: effects of hyperlipemia and atherosclerosis in squirrel monkeys. *J Lipid Res*, 1970, 11: 596-604
- [42] Yurchenco PD, Cheng YS, Schittny JC. Heparin modulation of laminin polymerization. *J Biol Chem*, 1990, 265: 3981-91
- [43] Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, et al. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 1011-7
- [44] Kunjathoor VV, Chiu DS, O'Brien KD, et al. Accumulation of biglycan and perlecan, but not versican, in lesions of murine models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 462-8
- [45] Huang F, Thompson JC, Wilson PG, et al. Angiotensin II increases vascular proteoglycan content preceding and contributing to atherosclerosis development. *J Lipid Res*, 2008, 49: 521-30
- [46] O'Brien KD, Lewis K, Fischer JW, et al. Smooth muscle cell biglycan overexpression results in increased lipoprotein retention on extracellular matrix: implications for the retention of lipoproteins in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2004, 177: 29-35
- [47] Evanko SP, Raines EW, Ross R, et al. Proteoglycan distribution in lesions of atherosclerosis depends on lesion severity, structural characteristics, and the proximity of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- $\beta$ . *Am J Pathol*, 1998, 152: 533-46
- [48] Kinsella MG, Tsoi CK, Jarvelainen HT, et al. Selective expression and processing of biglycan during migration of bovine aortic endothelial cells. The role of endogenous basic fibroblast growth factor. *J Biol Chem*, 1997, 272: 318-25
- [49] O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: colocalization of biglycan with apolipoproteins. *Circulation*, 1998, 98: 519-27
- [50] Xu YX, Ashline D, Liu L, et al. The glycosylation-dependent interaction of perlecan core protein with LDL: implications for atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2015, 56: 266-76
- [51] Paka L, Goldberg IJ, Obunike JC, et al. Perlecan mediates the antiproliferative effect of apolipoprotein E on smooth muscle cells. An underlying mechanism for the modulation of smooth muscle cell growth? *J Biol Chem*, 1999, 274: 36403-8
- [52] Yao LY, Moody C, Schonherr E, et al. Identification of the proteoglycan versican in aorta and smooth muscle cells by DNA sequence analysis, *in situ* hybridization and immunohistochemistry. *Matrix Biol*, 1994, 14: 213-25
- [53] Evanko SP, Chan CK, Johnson PY, et al. The biochemistry and immunohistochemistry of versican. *Methods Cell Biol*, 2018, 143: 261-79
- [54] Lin H, Wilson JE, Roberts CR, et al. Biglycan, decorin, and versican protein expression patterns in coronary arteriopathy of human cardiac allograft: distinctness as compared to native atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15: 1233-47
- [55] Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 1642-8
- [56] Luttun A, Lupu F, Storkebaum E, et al. Lack of plasminogen activator inhibitor-1 promotes growth and abnormal matrix remodeling of advanced atherosclerotic plaques in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 499-505
- [57] Geary RL, Wong JM, Rossini A, et al. Expression profiling identifies 147 genes contributing to a unique primate neointimal smooth muscle cell phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 2010-6
- [58] Halpert I, Sires UI, Roby JD, et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9748-53
- [59] Lin H, Ignatescu M, Wilson JE, et al. Prominence of apolipoproteins B, (a), and E in the intima of coronary arteries in transplanted human hearts: geographic relationship to vessel wall proteoglycans. *J Heart Lung Transplant*, 1996, 15: 1223-32
- [60] Srinivasan SR, Xu JH, Vijayagopal P, et al. Injury to the arterial wall of rabbits produces proteoglycan variants with enhanced low-density lipoprotein-binding property. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1168: 158-66
- [61] Vijayagopal P, Figueroa JE, Fontenot JD, et al. Isolation and characterization of a proteoglycan variant from human aorta exhibiting a marked affinity for low density lipoprotein and demonstration of its enhanced expression in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 1996, 127: 195-203
- [62] Srinivasan SR, Vijayagopal P, Eberle K, et al. Low-density lipoprotein binding affinity of arterial wall proteoglycans: characteristics of a chondroitin sulfate proteoglycan subfraction. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1006: 159-66
- [63] Cardoso LE, Mourao PA. Glycosaminoglycan fractions from human arteries presenting diverse susceptibilities to



- atherosclerosis have different binding affinities to plasma LDL. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 115-24
- [64] Olin KL, Potter-Perigo S, Barrett PH, et al. Lipoprotein lipase enhances the binding of native and oxidized low density lipoproteins to versican and biglycan synthesized by cultured arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 1999, 274: 34629-36
- [65] Llorente-Cortes V, Otero-Vinas M, Hurt-Camejo E, et al. Human coronary smooth muscle cells internalize versican-modified LDL through LDL receptor-related protein and LDL receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 387-93
- [66] Neufeld EB, Zadrozny LM, Phillips D, et al. Decorin and biglycan retain LDL in disease-prone valvular and aortic subendothelial intimal matrix. *Atherosclerosis*, 2014, 233: 113-21
- [67] Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes. *Physiol Rev*, 1991, 71: 481-539
- [68] Olin KL, Potter-Perigo S, Barrett PH, et al. Biglycan, a vascular proteoglycan, binds differently to HDL2 and HDL3: role of apoE. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 129-35
- [69] Thompson JC, Tang T, Wilson PG, et al. Increased atherosclerosis in mice with increased vascular biglycan content. *Atherosclerosis*, 2014, 235: 71-5
- [70] Yang SN, Burch ML, Tannock LR, et al. Transforming growth factor- $\beta$  regulation of proteoglycan synthesis in vascular smooth muscle: contribution to lipid binding and accelerated atherosclerosis in diabetes. *J Diabetes*, 2010, 2: 233-42
- [71] Thompson JC, Wilson PG, Wyllie AP, et al. Elevated circulating TGF- $\beta$  is not the cause of increased atherosclerosis development in biglycan deficient mice. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 68-75
- [72] Wilson PG, Thompson JC, Webb NR, et al. Serum amyloid A, but not C-reactive protein, stimulates vascular proteoglycan synthesis in a pro-atherogenic manner. *Am J Pathol*, 2008, 173: 1902-10
- [73] Schaefer L, Tredup C, Gubbiotti MA, et al. Proteoglycan neofunctions: regulation of inflammation and autophagy in cancer biology. *FEBS J*, 2017, 284: 10-26
- [74] Krull NB, Zimmermann T, Gressner AM. Spatial and temporal patterns of gene expression for the proteoglycans biglycan and decorin and for transforming growth factor-beta 1 revealed by in situ hybridization during experimentally induced liver fibrosis in the rat. *Hepatology*, 1993, 18: 581-9
- [75] Nikol S, Isner JM, Pickering JG, et al. Expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1582-92
- [76] Nikol S, Weir L, Sullivan A, et al. Persistently increased expression of the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene in human vascular restenosis: analysis of 62 patients with one or more episode of restenosis. *Cardiovasc Pathol*, 1994, 3: 57-64
- [77] Yan J, Stringer SE, Hamilton A, et al. Decorin GAG synthesis and TGF- $\beta$  signaling mediate Ox-LDL-induced mineralization of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 608-15
- [78] Islam A, Choudhury ME, Kigami Y, et al. Sustained anti-inflammatory effects of TGF- $\beta$ 1 on microglia/macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864: 721-34
- [79] Karamanos NK. Matrix pathobiology-central roles for proteoglycans and heparanase in health and disease. *FEBS J*, 2017, 284: 7-9
- [80] Tannock LR. Proteoglycan-LDL interactions: a novel therapeutic target? *Atherosclerosis*, 2014, 233: 232-3