

# 硫酸软骨素蛋白聚糖的研究进展

司雨<sup>1</sup>, 房俊强<sup>2</sup>, 高向东<sup>1</sup>, 刘玮<sup>1\*</sup>

(1. 中国药科大学生命科学与技术学院 江苏省生物药物成药性研究重点实验室, 江苏 南京 211198; 2. 山东大学山东省糖化学与生物学重点实验室, 山东 青岛 266200)

**[摘要]** 硫酸软骨素蛋白聚糖 (CSPGs) 是硫酸软骨素 (CS) 和核心蛋白共价连接的糖复合物, 存在于细胞表面和结缔组织中。近年来, CSPGs 领域快速发展, CSPGs 不仅作为软骨、椎间盘、脑和角膜等复杂基质的结构成分发挥作用, 还可作用于多种生物活性分子, 参与血管生成、炎症反应、肿瘤发生以及神经的发育和修复等生理病理过程。研究表明, CS 糖链的种类、相对分子量以及硫酸化程度等均会影响 CSPGs 的生物学功能。此外, CSPGs 已被认为是肿瘤、中枢神经系统损伤等疾病治疗的靶点以及诊断潜在的生物标志物。按照 CSPGs 在细胞中的定位, 对典型 CSPGs 的结构、功能及其作为疾病诊断和治疗靶点等生物学意义的最新研究进展进行综述, 旨在为 CSPGs 在疾病治疗中的应用提供参考。

**[关键词]** 硫酸软骨素蛋白聚糖; 糖胺聚糖; 肿瘤发生; 神经发育

**[中图分类号]** Q539

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 02-0125-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.02.007

## Research Progress of Chondroitin Sulfate Proteoglycans

SI Yu<sup>1</sup>, FANG Junqiang<sup>2</sup>, GAO Xiangdong<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>

(1. Jiangsu Key Laboratory of Druggability of Biopharmaceuticals, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Shandong Key Laboratory of Carbohydrate Chemistry and Glycobiology, Shandong University, Qingdao 266200, China)

**[Abstract]** Chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs), which are glycoconjugates covalently linked by chondroitin sulfate (CS) and core protein, exist on the cell surface and connective tissues. With the rapid development of the field of CSPGs in recent years, CSPGs are not only considered as structural components of complex matrix such as cartilage, intervertebral discs, brain, and cornea, they can also interact with various bioactive molecules and participate in physiopathological processes such as angiogenesis, inflammatory responses, tumorigenesis, and neurodevelopment. Studies have shown that the type, molecular weight, and sulfation degree of CS glycans would affect the biological function of CSPGs. In addition, CSPGs have been considered as therapeutic targets and potential diagnostic biomarkers of diseases such as cancer and central nervous system injury. According to the location of CSPGs in cells, this article reviews the recent advances in the structure and function of typical CSPGs as well as their biological significance as targets for disease diagnosis and treatment, aiming to provide reference for promoting the application of CSPGs in disease therapy.

**[Key words]** chondroitin sulfate proteoglycan; glycosaminoglycan; tumorigenesis; neurodevelopment

蛋白聚糖 (proteoglycans, PGs) 是一类高度糖基化的蛋白质, 其结构为一个或多个糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 共价连接到核心蛋白。根据 GAG 的重复二糖单元的不同 (见图 1),

PGs 主要分为肝素 (heparin, HP) / 硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate, HS) 连接的蛋白聚糖 (HSPGs) 和硫酸软骨素 (chondroitin sulfate, CS) 连接的蛋白聚糖 (CSPGs), 少部分 PGs 还连接硫酸角质素 (keratan sulfate, KS)。PGs 参与多种生理、病理过程, 如维持组织稳态、细胞信号转导、形态发生、免疫反应、组织修复、血管生成和疾病等。特别指出, PGs 被认为是重症急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的附着受体, 保持上皮和内皮糖萼的

**接受日期:** 2022-04-18

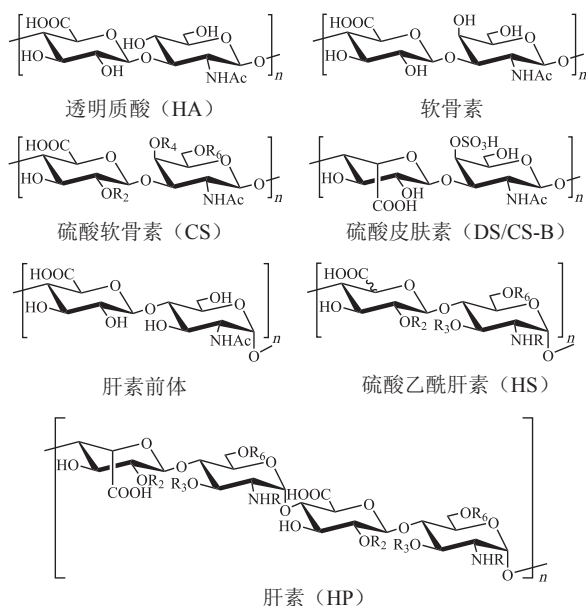
**项目资助:** 国家重点研发计划 (No. 2018YFA0902000); 江苏省自然科学基金 (No. BK20191317); 山东大学山东省糖化学与生物学重点实验室开放课题 (No. 2021CCG04)

**\* 通信作者:** 刘玮, 副教授, 博士生导师;

**研究方向:** 糖类创新药物的研发;

**Tel:** 025-86185742; **E-mail:** liuwei@cpu.edu.cn

完整性对预防和治疗 2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-19) 十分重要<sup>[1]</sup>。PGs 作为糖萼的重要组成部分, 可成为衡量 COVID-19 患者病情进展或严重程度的诊断和预后潜在标志物<sup>[2]</sup>。实际上, 糖复合物 (糖蛋白、PG 和糖脂) 形成的密集糖萼包围人体内的每个细胞, 是提供保护和相互作用的屏障。CS 作为糖复合物的主要 GAG 成分, 也是人体内最丰富的 GAG, 在人体内通常以 CSPGs 的形式存在。



CS-A:  $R_2=H, R_4=SO_3H, R_6=H$ ; CS-C:  $R_2=H, R_4=SO_3H, R_6=SO_3H$ ; CS-D:  $R_2=SO_3H, R_4=H, R_6=SO_3H$ ; CS-E:  $R_2=H, R_4=SO_3H, R_6=SO_3H$ ; HS: 含 90% 葡萄糖醛酸和 10% 艾杜糖醛酸,  $R_2=OH/SO_3H, R_3=OH/SO_3H, R_6=OH/SO_3H, R=Ac(Ac=COCH_3)/H/SO_3H$ ; HP: 含 80% 艾杜糖醛酸和 20% 葡萄糖醛酸;  $R=SO_3H/Ac/H, R_2=SO_3H/H, R_3=H/SO_3H, R_6=SO_3H/H$

图 1 糖胺聚糖的重复二糖单元

Figure 1 Disaccharide unit of glycosaminoglycan

CSPGs 的 CS 糖链是由葡萄糖醛酸 (glucuronic acid, GlcA) 和 *N*-乙酰半乳糖胺 (*N*-acetylgalactosamine, GalNAc) 交替连接而成, 根据其硫酸化程度以及位置的不同, CS 可分为 CS-A[GlcA $\beta$ 1-3GalNAc(4S)]、CS-C[GlcA $\beta$ 1-3GalNAc(6S)]、CS-D[GlcA(2S) $\beta$ 1-3GalNAc(6S)] 和 CS-E[GlcA $\beta$ 1-3GalNAc(4S, 6S)], 以及含有 L-艾杜糖醛酸 (L-iduronic acid, IdoA) 而不是 GlcA 的 CS 的立体异构体即硫酸皮肤素 (dermatan sulfate, DS) 或称 CS-B。糖链的类型、相对分子质量和硫酸化程度等均会影响 CSPGs 的生物学功能。CSPGs

参与调控机体多种生理病理过程, 尤其是在中枢神经系统 (central nervous system, CNS)、血管和软骨中。CSPGs 作为软骨和其他结缔组织中的重要组成部分, 参与调节多种细胞信号传导过程, 包括神经发育、血管生成、生长因子信号传导和炎症反应等。CNS 受损后, CSPGs 参与神经修复过程, 不同的 CSPGs 家族成员由于 CS 硫酸化基序的不同, 在胶质瘢痕中受到不同的调节<sup>[3]</sup>。特定的 CS 硫酸化基序参与神经元和神经胶质细胞之间的相互作用, 以调节 CNS 的发育和再生, 磷酸聚糖 (phosphacan) 的 CS-D 基序促进神经轴突生长, 而多功能蛋白聚糖 (versican)、神经蛋白聚糖 (neurocan) 和短蛋白聚糖 (brevican) 的 CS-A 和 CS-C 基序抑制神经轴突生长, 并调节神经组织形态发生<sup>[4]</sup>。此外, CSPGs 在肿瘤的发生、发展中的作用也是其生物学功能研究的重点。核心蛋白聚糖 (decorin) 作为一种富含亮氨酸的细胞外基质小蛋白聚糖, 可以结合并拮抗各种受体酪氨酸激酶, 从而抑制下游致癌信号传导并减少肿瘤生长<sup>[5]</sup>。近期研究表明, CSPGs 家族成员 (如 CSPG4、CD44、versican 等) 也可以作为疾病治疗的靶点以及疾病诊断潜在的生物标志物, 进一步阐述了 CSPGs 的生物学意义。

随着糖蛋白组学相关技术的发展, 迄今为止鉴定出 77 种 PGs, 58 种 CSPGs<sup>[6]</sup>, 其中一些是含有 CS 和 HS/KS 糖链的混合 PGs。本文按照 PGs 的分类方式, 将 CSPGs 主要分为 3 类 (见表 1), 即细胞表面 CSPGs、细胞周质 CSPGs 和细胞外基质 CSPGs, 对各类 PGs 中典型 CSPGs 的结构、功能及重要的生物学意义的最新研究进展进行概述, 重点介绍 CSPGs 新的生物学功能, CS 糖链对其生物学功能的影响及 CSPGs 作为诊断和治疗靶点在疾病中的潜在应用, 为 CSPGs 的临床应用提供参考。

## 1 细胞表面的硫酸软骨素蛋白聚糖

细胞表面 PGs 是细胞行为的重要调节剂, 其中细胞表面的 CSPGs 主要有 3 种即 CSPG4/神经/胶质抗原 2 (nerve/glia antigen 2, NG2)、phosphacan 和 CD44, 其余大多为 HSPGs, 如跨膜 PGs syndecan 和糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定

的 PGs glypican 等。CSPG4/NG2、phosphacan 均为单次跨膜 PGs, 可介导细胞相互作用、信号转导等多种生理病理过程。CD44 作为肿瘤干细胞的标志

物, 是上皮细胞间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 关键调节因子, 参与肿瘤的发生、发展和转移。

表 1 典型硫酸软骨素蛋白聚糖的分类

Table 1 Classification of typical chondroitin sulfate proteoglycans

定位	分类	名称	糖胺聚糖类型
细胞表面		CSPG4	CS
		磷酸聚糖 (phosphacan)	CS
		CD44	CS, HS
细胞周质	胶原蛋白	XV 型胶原蛋白	CS
细胞外基质	透凝蛋白聚糖 (hyalectans)	聚集蛋白聚糖 (aggrecan)	CS, KS
		多功能蛋白聚糖 (versican)	CS
		神经蛋白聚糖 (neurocan)	CS
		短蛋白聚糖 (brevican)	CS
		核心蛋白聚糖 (decorin)	CS, DS
	SLRP	双糖链蛋白聚糖 (biglycan)	CS, DS
其他		乌司他丁 (bikunin)	CS
		激素原	CS, HS

CSPG4: 硫酸软骨素蛋白聚糖 4; CS: 硫酸软骨素; HS: 硫酸乙酰肝素; KS: 硫酸角质素; DS: 硫酸皮肤素; SLRP: 富含亮氨酸的小蛋白聚糖

### 1.1 硫酸软骨素蛋白聚糖 4

CSPG4 于 1983 年因在人黑色素瘤中高表达被发现, 也被称为黑色素瘤相关硫酸软骨素蛋白聚糖 (melanoma-associated chondroitin sulfate proteoglycan, MCSP), 是具有高度免疫原性的黑色素瘤细胞抗原<sup>[7]</sup>。CSPG4 是由核心蛋白和一条 CS 链共价连接形成的单次 I 型跨膜 PGs, 胞外结构由 D1、D2、D3 3 个亚结构组成, 其 N 端 (D1) 包含 2 个层黏连蛋白样球状 (laminin-like globular, LG) 重复序列, 介导配体结合、细胞-基质和细胞-细胞间相互作用。

在功能上, CSPG4 促进肿瘤血管生成, 并促进生长因子信号传导和 EMT 相关的多种致癌途径的激活<sup>[8]</sup>。CSPG4 的 CS 糖链通过促进与整合素、纤维连接蛋白的相互作用, 以及在激活基质金属蛋白酶中发挥作用, 参与黑色素瘤的迁移和侵袭<sup>[4]</sup>, 且进一步研究表明, 只有 CS-A 显著增强了基质金属蛋白酶的活化<sup>[9]</sup>。此外, CSPG4 中 CS 糖链的硫酸化基序在原发性和转移性黑色素瘤细胞之间具有明显变化, 表明在癌细胞的不同阶段观察到的 CSPGs 的特征聚糖可能是确定肿瘤细胞恶性程度的标志物<sup>[10]</sup>。研究表明, CSPG4 表达水平亦可作为上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 中潜在的诊断生

物标志物, CSPG4 通过刺激间充质转录因子 ZEB1 的表达, 体外促进 EOC 细胞的生长、侵袭、顺铂抗性、EMT、球体的形成以及体内肿瘤的发展, 靶向表达 CSPG4 的 EOC 细胞可以抑制患者的肿瘤复发和改善不良预后<sup>[11]</sup>。大鼠体内存在 CSPG4 的同源蛋白——NG2, 其在多种病理环境下发挥着重要作用, 如脑中的伤口闭合和髓鞘再生等。

此外, 最新的研究表明 CSPG4 与艰难梭菌导致的重症伪膜性结肠炎的发病机制相关。艰难梭菌是一种革兰阳性、产芽孢厌氧菌, 是胃肠道感染和致死的最常见病因, 其关键的毒力因子艰难梭菌毒素 B (*Clostridium difficile* toxin, TcdB) 的一级结构存在约 11% 的变异, 对开发广谱的有效治疗性抗体、疫苗提出了重大挑战<sup>[12]</sup>。CSPG4 和 Wnt 受体卷曲蛋白 (frizzled protein, FZD) 被确定为 TcdB 的 2 个候选受体, 然而, 目前临床上重要的 TcdB 变体 TcdB2, 只结合 CSPG4 而不结合 FZD, 而且在多种 TcdB 亚型中 CSPG4 的结合位点具有高度保守性, 这表明 CSPG4 可能是多种 TcdB 变体的广谱受体, 可作为治疗艰难梭菌感染的潜在靶点进行深入研究<sup>[13]</sup>。

### 1.2 磷酸聚糖/受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 $\beta$

Phosphacan 最初是从大鼠脑中分离出来, 是

由 *Ptprz1* 基因编码的单个 I 型跨膜 PGs<sup>[14]</sup>, 是受体型蛋白酪氨酸磷酸酶  $\beta$  (receptor protein tyrosine phosphatase  $\beta$ , RPTP $\beta$ ) 的胞外另一种表达形式, 为具有细胞内酪氨酸磷酸酶活性的跨膜受体, 主要由神经元和胶质细胞产生。Phosphacan 胞外域包含与  $\alpha$ -碳酸酐酶同源的 N 端模块、远端的 III 型纤连蛋白结构域以及 6 个 Ser-Gly 重复序列 (潜在的糖基化位点)。

Phosphacan 是脑基质的主要成分, 在不同的神经元谱系中可抑制或促进轴突生长。研究表明, phosphacan 的截短型和非 GAG 取代形式具有促进神经轴突生长的活性, 这种特性可能是由于 phosphacan 的核心蛋白, 也可能是由于 phosphacan 中的硫酸化 CS 糖链导致<sup>[15]</sup>。在功能上, phosphacan 的存在对于神经周围网络 (perineuronal net, PNN) 的结构至关重要, PNN 是 CNS 细胞外基质中的神经元特异性亚结构, 在发育和成人脑的可塑性中发挥关键作用, 如无 phosphacan 则 PNN 的网状结构消失<sup>[16]</sup>。相对于在 CNS 创伤后可能上调的其他 CSPGs, phosphacan 的变化比较显著。研究显示, 在单侧内嗅皮层病变诱导的突触重组的前 2 周, 整个海马 sRPTP $\beta$  蛋白和 mRNA 水平持续升高, 表明 phosphacan 参与反应性突触发生的长期再生阶段, 且跨膜 sRPTP $\beta$  酪氨酸磷酸酶活性的增加对该过程至关重要, 而细胞外 phosphacan 的局部升高亦影响突触形成过程中的树突组织<sup>[17]</sup>。此外, RPTP $\beta$  在调节中枢和外周炎症过程中具有重要作用, 肾损伤相关的炎症过程中 RPTP $\beta$  的表达水平增加, 其中白细胞介素 34 (IL-34) 可以增加其磷酸酶活性并促进肾脏中的单核细胞和巨噬细胞浸润, 从而导致慢性肾损伤<sup>[18]</sup>。

### 1.3 CD44

CD44 最初被鉴定为软骨连接蛋白家族的一员<sup>[19]</sup>, 现已被认为是最常见的肿瘤干细胞标志物, 其过度表达与肿瘤转移、耐药和复发相关。CD44 作为结构复杂、功能多样的跨膜 PGs, 其在不同的细胞或组织中以不同的形式存在, 如标准 CD44 (CD44 standard, CD44s) 和变体 CD44 (CD44 variant, CD44v)。CD44 基因主要位于人类 11 号染色体和

小鼠 2 号染色体上, 人类 CD44 基因由 19 个外显子组成<sup>[20]</sup>。然而小鼠 CD44 基因则由 20 个外显子组成, 其中外显子 1~5 和 16~20 高度保守, 分别编码 CD44 蛋白的 N 端结构域和 C 端结构域, 共同构成最基础的异构体即 CD44s。其余位于中间的 10 个外显子可以进行剪接替换, 以多种排列方式连接外显子 1~5 和 16~20, 编码形成多种 CD44v, 人类中尚未发现外显子 6。根据 CD44 变体的不同, CD44 通常会被 HS 或 CS 链进行修饰。相较于 CD44s, 不含有 HS 链修饰的 CD44v8-10 的表达在胃癌干细胞中显著上调, 且在正常组织中的表达较低, 表明 CD44v8-10 是胃癌干细胞潜在的癌症特异性标志物<sup>[21]</sup>。

正常细胞表面的 CD44 处于静止状态, 而受到炎症刺激后会被活化, 与透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 结合并内化。同样, 由于特定状态的肿瘤微环境与炎症环境类似, 肿瘤细胞通常以能够结合和内化 HA 的活性状态表达 CD44<sup>[22]</sup>。此外, CD44 的表达还可以增强肿瘤细胞的耐药性, 如 CD44 可以通过调节 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、迁移相关蛋白和凋亡相关蛋白的表达, 增强慢性粒细胞白血病细胞 K562 对阿霉素的耐药性<sup>[23]</sup>。

## 2 细胞周质中的硫酸软骨素蛋白聚糖

细胞周质中的 PGs 主要分为 2 个模块: HSPGs [基底膜 PGs (perlecan) 和集聚蛋白 (agrin)] 以及胶原蛋白超家族的 2 个成员, 即 XV 型胶原蛋白 (collagen XV) 和 XV III 型胶原蛋白。XV III 型胶原蛋白具有 3 个用于连接 HS 链的 Ser-Gly 结合位点, 而 XV 型胶原蛋白具有 CS 链。XV 型胶原蛋白与其同源胶原蛋白 XV III 在发育、组织稳态、修复和疾病发生等方面的作用表现出功能多样性。

XV 型胶原蛋白结构复杂, 结构特征中包括 CS 糖链修饰、C 末端包含与 XV III 型胶原蛋白同源的三聚体结构域和含有抗血管生成内皮抑素及内皮抑素样模块的非胶原结构域, 还包含多个插入非胶原序列的三螺旋结构域。CS 糖链通过调节信号通路传导, 参与多种生物过程, 尤其是轴突生长和血管生成, 对 XV 型胶原蛋白的功能有重大贡献。此外, 由于

CS 链具有高水合系数, 可以通过改变基质网络的生物力学特性和基质网络的孔隙大小来改变细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的结构。因此, CS 链可影响 XV 型胶原蛋白的功能<sup>[24]</sup>。

在人类中, XV 型胶原蛋白在多种细胞中表达, 包括结缔组织细胞、成纤维细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞以及上皮细胞、内皮细胞、神经元细胞等。在小鼠体内, XV 型胶原蛋白主要定位于外周神经。在发育过程中, XV 型胶原蛋白在人和小鼠的心肌和骨骼肌中高表达, 表明其在这些组织、器官的形成中发挥重要的作用。XV 型胶原蛋白相关基因敲除后, 小鼠骨骼肌和心脏的血管出现内皮细胞变性、血管通透性增加和毛细血管塌陷等多种异常, 小鼠体内 XV 型胶原蛋白还会影响神经成熟和髓鞘形成异常。研究表明, XV 型胶原蛋白与内质网应激和脂肪组织的炎症有关。XV 型胶原蛋白通过激活整合素  $\beta 1$ /黏附斑激酶通路, 破坏细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡来诱导脂肪细胞中的内质网应激反应。同时, XV 型胶原蛋白也通过促进需肌醇酶 1 $\alpha$  (inositol requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )/X-Box 结合蛋白 1 信号传导来调节脂肪细胞中由内质网应激诱导的炎症反应<sup>[25]</sup>。

### 3 细胞外基质中的硫酸软骨素蛋白聚糖

PGs 主要存在于细胞外基质中, 其中 CSPGs 主要分为 2 类: 一类是 hyalactans, 其能与透明质酸和凝集素相互作用, 是软骨、血管和 CNS 的关键结构成分; 另一类是富含亮氨酸的小蛋白聚糖, 作为最大的 PGs 亚家族, 由 18 种成员及众多衍生物组成。

#### 3.1 hyalactans

Hyalactan 类 PGs 包含 4 种不同的 CSPGs, 分别为 aggrecan、versican、neurocan 和 brevican。除 aggrecan 存在 KS 糖链修饰外, 其余 3 种 PGs 主要被 CS 修饰。这 4 种 PGs 结构类似, 均包含可结合 HA 的 N 端结构域、被 GAG 修饰的中间结构域和结合凝集素的 C 端结构域。

**3.1.1 aggrecan** Aggrecan 是软骨中最丰富的 PGs, 常与 HA 和蛋白质聚集, 形成相对分子质量超过  $2 \times 10^8$  的大型复合物, 为软骨组织的主要承重

PGs, 对于骨骼的发育至关重要。Aggrecan 核心蛋白相对分子质量约 250 000, 具有 3 个球状结构域 (G1、G2 和 G3), GAG 糖链以 3 个簇的形式连接到 G2 和 G3 结构域之间的 GAG 结合区域 (包含 > 100 个潜在的糖基化位点)。由于 GAG 侧链的功能, aggrecan 在生物多样性环境中表现出多功能性。CS 糖链的硫酸化基序对 aggrecan 的功能有较大影响, 青少年软骨中 aggrecan 的 CS 糖链的非还原性末端是 GalNAc(4S), 而在成人中, 约一半的非还原性末端是二硫酸化的 GalNAc(4S, 6S), 表明 aggrecan 硫酸化程度随着软骨组织的成熟而增加<sup>[26]</sup>。Aggrecan 的核心蛋白以高密度组装的 CS 和 KS 链提供了其吸水特性, 且 CS 的硫酸化基序促进了 aggrecan 与其配体的相互作用 (一般来说硫酸化程度高, 吸水能力越强, 能够承受的载荷更高)。此外, aggrecan 的 KS 和 CS 糖链显示出抑制神经生长的活性, CS 也参与了 aggrecan 相关的信号传导, CS 链的正确硫酸化对其与生长因子相互作用至关重要, 高度硫酸化的 CS-E 可以与 HS 结合的生长因子相互作用<sup>[27]</sup>。

功能上, aggrecan 对心脏瓣膜和心血管发育也具有重要的作用, 在主动脉瘤、动脉粥样硬化、损伤后的血管和静脉曲张的心血管组织中均存在 aggrecan 表达上调的现象<sup>[28]</sup>。此外, aggrecan 的基因中 *ACAN* 的重复序列的突变与身高密切相关, 且 *ACAN* 缺陷的患者常常表现为显性遗传的身材矮小, 骨骼成熟较晚且生长停止过早, 给予该类患病儿童重组人生长激素治疗, 可有效改善患者的身高发育状况<sup>[29]</sup>。此外, 通过模拟 aggrecan 等 PGs 的结构, 利用自组装肽材料, 将 GAG 进行包裹或结合, 改变其剪切弹性, 模拟一系列软组织的机械变异性, 可以达到组织工程或再生医学的应用要求<sup>[30]</sup>。

**3.1.2 versican** Versican 也称多功能蛋白聚糖, 是由 *VCAN* (亦称 *CSPG2*) 基因编码, 包含有 15 个外显子, 其核心蛋白相对分子质量为 372 820, 也是 hyalactans 类最大的蛋白分子。Versican 的结构与 aggrecan 类似, 但其 N 端只存在一个球状结构域。*VCAN* 基因通过外显子 7 和外显子 8 的交替剪接产生 4 种亚型, 即 V0、V1、V2 和 V3。2 个最大的外显子 7 和外显子 8 分别编码糖胺聚糖附着位点

GAG $\alpha$  和 GAG $\beta$ 。不同 versican 异构体的 CS 链的数量、大小和组成存在差异, 人 aggrecan 核心蛋白上 CS 附着位点的共有序列显示, V0 有 17~23 个位点, V1 有 12~15 个位点, V2 有 5~8 个位点, V3 有 0 个位点<sup>[31]</sup>。

Versican 功能复杂, 参与调节细胞黏附、迁移和炎症反应。在炎症反应期间, versican 与其他 ECM 分子一起形成临时基质, 辅助炎症细胞的侵袭, 因此 versican 的增加常与炎症早期白细胞的侵袭同时发生。Versican 通过透明质酸或通过 CD44、P-选择素糖蛋白配体-1、Toll 样受体等受体与炎症细胞相互作用, 激活信号通路, 促进炎症因子的合成和分泌。硫酸基团修饰的 CS 糖链可以影响 versican 与趋化因子、生长因子和蛋白酶等许多其他分子相互作用的能力, CS 糖链还可以促进巨噬细胞和脾细胞释放促炎因子, 调节组织相容性复合体 II (MHC II) 细胞内运输、抗原呈递和 T 细胞活化<sup>[32]</sup>。

此外, versican 在癌症发展中也具有关键作用, 可促进肿瘤血管形成、局部侵袭和转移。研究表明, versican 及其生物活性蛋白水解片段均可参与癌症、炎症和抗肿瘤免疫反应的调节<sup>[33]</sup>。Versican 可通过 G3 结构域中的 2 个表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 样基序, 或通过 G1 结构域破坏细胞黏附, 从而促进肿瘤生长, 同时 versican 可通过增强细胞-基质相互作用、增加细胞附着以及纤连蛋白的表达来保护细胞免受氧化应激诱导的死亡, 从而发挥抗凋亡作用<sup>[34]</sup>。因此, versican 有望成为治疗炎症和癌症的靶点以及开发新型预测和预后的生物标志物。

**3.1.3 neurocan** Neurocan 最早是从大鼠脑中的神经元中发现<sup>[35]</sup>, 同其他 hyalactans 类似, N 端结构域包含一个 G1 结构域和一个 Ig 重复序列, 其 C 端结构域与 aggrecan、versican 的 G3 结构域具有高度同源性, 可与多种糖蛋白如神经胶质细胞黏附分子 (neuron-glia cell adhesion molecule, Ng-CAM)、神经细胞黏附分子 (neural-cell adhesion molecule, N-CAM) 等受体相互作用。

Neurocan 是神经损伤中轴突再生的主要抑制分子之一, 可通过影响 PNN 分子的 mRNA 和蛋白质水平来调节 PNN 的发育, 而 PNN 精细结构的改

变对于 PNN 功能至关重要<sup>[36]</sup>。人类遗传研究已将 neurocan 确定为精神分裂症、双相情感障碍和阅读障碍的潜在风险因素。研究编码 neurocan 的 NCAN 基因组精神病风险变异对年轻健康志愿者的记忆表现、海马功能和皮质形态的潜在影响发现, NCAN rs1064395 A 等位基因与较低的海马依赖性记忆功能、前额叶皮层结构和 ECM 组成的变化有关, 表明 neurocan 在精神类疾病中发挥关键作用<sup>[37]</sup>。此外, neurocan 可以抑制信号素 3F 诱导的皮质神经元中的脊柱重塑, 并在小鼠新皮质成熟期间定位于神经元质膜和细胞外基质, 且 neurocan 的 CS 糖链是抑制信号素 3F 诱导的脊柱重塑所必需的<sup>[38]</sup>。在癌症方面, NCAN 基因高表达与神经母细胞瘤的早期病变和终末期密切相关, CS 糖链以及 neurocan 的核心蛋白的存在对于肿瘤的形成均是必不可少的, 采用 neurocan 处理可以促进细胞进行分裂, 并促使细胞进入未分化状态, 为肿瘤细胞提供生长优势<sup>[39]</sup>。

**3.1.4 brevican** Brevican 是 CNS 最重要的 PGs 之一, 由研究者在大脑中寻找与 HA 结合的 PGs 和突触相关蛋白时发现<sup>[40]</sup>。Brevican 也被称为 BEHAB, N 端和 C 端结构域与其他 hyalactan 蛋白聚糖的同源性较高, 但 GAG 结合区域较短。

Brevican 在胶质瘤的肿瘤微环境中高表达, 对肿瘤的侵袭具有重要影响。恶性胶质瘤作为 CNS 中最常见也最致命的肿瘤, 其侵入周围神经组织的能力依赖于其肿瘤微环境的组成, 可以使肿瘤克服 CNS 中的典型抑制环境。Brevican 结构复杂, 具有多种剪接变体、切割产物和糖型, 结构的复杂多变性为其在肿瘤中所具有的复杂功能提供了基础, 同时也成为肿瘤治疗的独特靶点<sup>[41]</sup>。此外, brevican 和 neurocan 均为 CNS 特异性的细胞外基质 PGs, 可被基质金属蛋白酶 9 等进行降解, 通过对比阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 患者与对照组的人类脑脊液中 brevican 和 neurocan 的蛋白水解肽, 能将 VaD 与 AD 分开, 证明 brevican 和 neurocan 水解肽可能是 VaD 的潜在诊断生物标志物<sup>[42]</sup>。

### 3.2 富含亮氨酸的小蛋白聚糖

作为最大的 PGs 家族, 富含亮氨酸的小蛋白聚

糖 (small leucine-rich proteoglycans, SLRPs) 包括 18 种不同的基因产物和众多衍生形式, 其主要特征在于具有一个 36 000~42 000 相对分子质量的核心蛋白, 含有由富含亮氨酸的重复序列构成的中间结构域。SLRPs 普遍存在于细胞外基质中, 并在发育过程中在所有主要器官的薄膜中如脑膜、胸膜、骨膜、软骨膜、周围膜和内膜等高表达。SLRPs 的生物学功能非常广泛, 可以影响胶原纤维生成、调节酶和生长因子的生物活性等。

Decorin 作为研究最多的 I 类 SLRP, 是 ECM 的主要成分, 最初是从成纤维细胞 cDNA 文库中克隆出来<sup>[43]</sup>, 其 N 端具有一条共价连接的 GAG 链, 该链为 DS 或 CS, 在骨组织和软骨组织中主要是 CS 型, 在其他组织中主要是 DS 型, 此外 decorin 核心蛋白分子上还连有 3 条 N-糖链 (Asn211、Asn262 和 Asn303)。Decorin 是受体酪氨酸激酶的天然配体, 可以与表皮生长因子受体、胰岛素样生长因子-1 受体、成纤维细胞生长因子受体和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等相互作用, 发挥抗肿瘤、调节血管生成及抗纤维化等功能。TGF- $\beta$  是肿瘤微环境的重要组成部分, 可以与多种生长因子调节启动下游信号通路, 在胚胎发育和维持正常动态平衡过程中起至关重要的作用。Decorin 作为 TGF- $\beta$  的高特异性体内抑制剂, 可以显著降低 TGF- $\beta$  的基质生物利用度, 从而发挥抗肿瘤作用<sup>[44]</sup>。此外, decorin 的典型结构功能是调节胶原纤维的直径和纤维间的间隔。在软骨中, ECM 由 II 型胶原原纤维、aggrecan 组成。Decorin 可在纳米尺度上增加 aggrecan 及 II 型胶原原纤维的疏水作用, 通过介导 aggrecan 网络的分子相互作用和组装, 协同稳定软骨中的 aggrecan 网络, 影响软骨生物力学功能<sup>[45]</sup>。Biglycan 是与 decorin 最接近的 PGs, 其 N 端区域包含 2 个 Ser-Gly 附着位点, 可含有 2 条 GAG 链 (CS/DS)。与 decorin 类似, biglycan 也可结合 TGF- $\beta$  并调节其生物活性。

## 4 其他

### 4.1 bikunin

Bikunin 作为一种重要的 CSPGs, 已广泛应用

于临床, 是从人尿中提取出来的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 又被称为尿胰蛋白酶抑制剂 (urinary trypsin inhibitor, UTI)、乌司他丁等。Bikunin 于 1985 年在日本上市, 1999 年在中国国内上市, 商品名为天普洛安, 临床上可用于治疗急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎, 亦可用于急性循环衰竭的抢救辅助用药。Bikunin 由 147 个氨基酸组成, 具有 2 个发挥蛋白酶抑制活性的 Kunitz 结构域, 其核心蛋白分子上连接 2 条糖链, 一条是 N 端第 10 位丝氨酸 (Ser10) 上连接的 CS 糖链, 其相对分子质量为 6 000~7 000; 另一条是 N 端第 45 位天冬酰胺 (Asn45) 上的复杂型 N 糖链, 其相对分子质量约为 2 000。Bikunin 核心蛋白相对分子质量小, 只连接一条 CS 糖链, 属于结构简单的 CSPGs。然而基于此 CS 糖链组成和大小, bikunin 糖链序列理论上具有多种可能性, Linhardt 团队采用串联质谱技术鉴定出了 bikunin 上 150 种不同的 CS 糖链的结构, 发现只有 GalNAc 4 位被硫酸化<sup>[46]</sup>。研究表明, CS 糖链对于 bikunin 的生物学活性具有重要的意义。Ramadan 等<sup>[47]</sup>测定了 bikunin 和首次化学合成的结构均一的含有 12 个二糖重复单元的 24-CS 糖链的抗炎活性, 结果表明, 24-CS 糖链对 bikunin 的抗炎作用非常重要, 而没有 CS 链的核心蛋白会增强脂多糖诱导的巨噬细胞分泌的炎性细胞因子的水平。

Bikunin 作为一种蛋白酶抑制剂, 对胰蛋白酶、纤溶酶等多种蛋白酶有强抑制作用, 还可抑制肿瘤坏死因子、IL-6 等炎症因子的释放, 从而发挥抗炎、抗肿瘤的作用。Bikunin 主要通过尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 的表达以及对 uPA 受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 的减量调节作用来阻止肿瘤细胞的侵袭、转移。另外, 随着研究的深入, bikunin 除发挥抗炎、抗肿瘤作用外, 也被认为是一种有前景的生物标志物, 可用于多种遗传性疾病的筛查和诊断。Bikunin 促进细胞的有丝分裂, 调节细胞的生长, 可对排卵进行调控, 在生殖活动 (如怀孕和分娩) 中发挥关键作用, 并且与最常见的妊娠并发症相关, 据报道其阴道内给药可降低早产风险并改善新生儿情况。Bikunin 在血清、

尿液、羊水或脑脊液中的水平可作为早产、先兆子痫 (pre-eclampsia, PE) 和妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 的标志物<sup>[48]</sup>。蛋白聚糖遗传性代谢紊乱 (PG inherited metabolic disorders, PG-IMD) 是一组严重的骨骼异常的罕见病, 常伴随多器官损伤, 然而由于 PG-IMD 高度可变的临床症状、难以进行相关功能性实验以及缺乏方便的血液生物标志物, 导致鉴定这些病理的基因变异非常困难, 血清中的 bikunin 可作为一种潜在的生物标志物, 对 bikunin 进行异构体分析可以快速且高效的诊断多种 PG-IMD<sup>[49]</sup>。

#### 4.2 激素原

近年来, 随着糖蛋白组学的发展, 激素原被鉴定作为一类新型 PGs, 其中一些激素原为 CSPGs, 包括嗜铬粒蛋白-A (chromogranin-A, CgA)、胆囊收缩素、神经肽 W、分泌粒蛋白 1 (secretogranin-1)、分泌粒蛋白 3 (secretogranin-3) 等, 通常在内分泌细胞颗粒进行储存和分泌。CgA 是内分泌细胞分泌

颗粒中的主要蛋白质之一, 也是几种生物活性肽的前体, CgA 与正常人胰岛 B 细胞中的胰岛素共同储存和释放, 可稳定并防止高尔基体中的颗粒蛋白降解。人类的 CgA 在其核心蛋白的 C 末端 (Ser<sup>424</sup>) 中携带一条 CS 链, 而啮齿动物中的 CgA 在 C 末端位点携带 HS 糖链<sup>[50]</sup>。

## 5 结语与展望

CSPGs 在神经系统、心血管、骨关节以及肿瘤的发生发展等中发挥着至关重要的作用。在神经系统中, CSPGs 指导轴突发育、限制突触可塑性并防止 CNS 损伤后的轴突再生。在肿瘤的发生发展过程中, CSPGs 可作为肿瘤治疗及诊断的潜在靶点, 部分 CSPGs 具有抗肿瘤作用。随着糖蛋白组学的发展, 未来会有越来越多的 CSPGs 被鉴定, 同时对 CSPGs 的结构、功能以及生物学意义均将得到进一步的阐述, 为 CSPGs 作为疾病治疗和诊断的靶点、药物开发奠定理论基础。

### [ 参考文献 ]

- [1] du Preez H N, Aldous C, Hayden M R, *et al.* Pathogenesis of COVID-19 described through the lens of an undersulfated and degraded epithelial and endothelial glycocalyx[J]. *FASEB J*, 2022, 36(1): e22052. DOI: 10.1096/fj.202101100RR.
- [2] Zhang D, Li L, Chen Y, *et al.* Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 151. DOI: 10.1186/s10020-021-00412-1.
- [3] 何富林, 杨东, 朱庆棠. 硫酸软骨素蛋白多糖对周围神经有序再生作用的研究进展 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2019, 21(12): 1097-1100.
- [4] Hayes A, Sugahara K, Farrugia B, *et al.* Biodiversity of CS-proteoglycan sulphation motifs: chemical messenger recognition modules with roles in information transfer, control of cellular behaviour and tissue morphogenesis[J]. *Biochem J*, 2018, 475(3): 587-620.
- [5] Hu X, Villodre E S, Larson R, *et al.* Decorin-mediated suppression of tumorigenesis, invasion, and metastasis in inflammatory breast cancer[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 72. DOI: 10.1038/s42003-020-01590-0.
- [6] Toledo A G, Pihl J, Spliid C B, *et al.* An affinity chromatography and glycoproteomics workflow to profile the chondroitin sulfate proteoglycans that interact with malarial VAR2CSA in the placenta and in cancer[J]. *Glycobiology*, 2020, 30(12): 989-1002.
- [7] Wilson B S, Ruberto G, Ferrone S. Immunochemical characterization of a human high molecular weight--melanoma associated antigen identified with monoclonal antibodies[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 1983, 14(3): 196-201.
- [8] Yang J, Price M A, Wanshura L E C, *et al.* Chondroitin sulfate proteoglycan 4 enhanced melanoma motility and growth requires a cysteine in the core protein transmembrane domain[J]. *Melanoma Res*, 2019, 29(4): 365-375.
- [9] Iida J, Wilhelmson K L, Ng J, *et al.* Cell surface chondroitin sulfate glycosaminoglycan in melanoma: role in the activation of pro-MMP-2 (pro-gelatinase A)[J]. *Biochem J*, 2007, 403(3): 553-563.
- [10] Kinoshita M, Mitsui Y, Kakoi N, *et al.* Common glycoproteins expressing poly-lactosamine-type glycans on matched patient primary and metastatic melanoma cells show different glycan profiles[J]. *J*

- Proteome Res*, 2014, 13(2): 1021–1033.
- [11] Yang J, Liao Q, Price M, *et al.* Chondroitin sulfate proteoglycan 4, a targetable oncoantigen that promotes ovarian cancer growth, invasion, cisplatin resistance and spheroid formation[J]. *Transl Oncol*, 2022, 16: 101318. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101318.
- [12] Kordus S L, Thomas A K, Lacy D B. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(5): 285–298.
- [13] Chen P, Zeng J, Liu Z, *et al.* Structural basis for CSPG4 as a receptor for TcdB and a therapeutic target in *Clostridioides difficile* infection[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3748. DOI: 10.1038/s41467-021-23878-3.
- [14] Maurel P, Rauch U, Flad M, *et al.* Phosphacan, a chondroitin sulfate proteoglycan of brain that interacts with neurons and neural cell-adhesion molecules, is an extracellular variant of a receptor-type protein tyrosine phosphatase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(7): 2512–2516.
- [15] Hayes A J, Melrose J. Neural tissue homeostasis and repair is regulated via CS and DS proteoglycan motifs[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 696640. DOI: 10.3389/fcell.2021.696640.
- [16] Eill G J, Sinha A, Morawski M, *et al.* The protein tyrosine phosphatase RPTPzeta/phosphacan is critical for perineuronal net structure[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(4): 955–968.
- [17] Harris J L, Reeves T M, Phillips L L. Phosphacan and receptor protein tyrosine phosphatase beta expression mediates deafferentation-induced synaptogenesis[J]. *Hippocampus*, 2011, 21(1): 81–92.
- [18] Herradon G, Ramos-Alvarez M P, Gramage E. Connecting meta-inflammation and neuroinflammation through the PTN-MK-RPTPβ/ζ axis: relevance in therapeutic development[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 377. DOI: 10.3389/fphar.2019.00377.
- [19] Stamenkovic I, Amiot M, Pesando J M, *et al.* A lymphocyte molecule implicated in lymph node homing is a member of the cartilage link protein family[J]. *Cell*, 1989, 56(6): 1057–1062.
- [20] Xu H, Tian Y, Yuan X, *et al.* The role of CD44 in epithelial-mesenchymal transition and cancer development[J]. *Oncotargets Ther*, 2015, 8: 3783–3792. DOI: 10.2147/OTT.S95470.
- [21] Lau W M, Teng E, Chong H S, *et al.* CD44v8-10 is a cancer-specific marker for gastric cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9): 2630–2641.
- [22] Guo Q, Yang C, Gao F. The state of CD44 activation in cancer progression and therapeutic targeting[J]. *FEBS J*, 2021. DOI: 10.1111/febs.16179.
- [23] Li J, Zhang Y, Cui Y, *et al.* CD44 enhances adriamycin resistance in chronic myelogenous leukaemia cells K562[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(5): 983–989.
- [24] Bretau S, Guillon E, Karppinen S M, *et al.* Collagen XV, a multifaceted multiplexin present across tissues and species[J]. *Matrix Biol Plus*, 2020, 6/7: 100023. DOI: 10.1016/j.mbplus.2020.100023.
- [25] Li C, Liu Y, Li Y, *et al.* Collagen XV promotes ER stress-induced inflammation through activating integrin β1/FAK signaling pathway and M1 macrophage polarization in adipose tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9997. DOI: 10.3390/ijms22189997.
- [26] Hayes A J, Melrose J. Aggrecan, the primary weight-bearing cartilage proteoglycan, has context-dependent, cell-directive properties in embryonic development and neurogenesis: aggrecan glycan side chain modifications convey interactive biodiversity[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9): 1244. DOI: 10.3390/biom10091244.
- [27] Hering T M, Beller J A, Calulot C M, *et al.* Contributions of chondroitin sulfate, keratan sulfate and N-linked oligosaccharides to inhibition of neurite outgrowth by aggrecan[J]. *Biology(Basel)*, 2020, 9(2): 29. DOI: 10.3390/biology9020029.
- [28] Koch C D, Lee C M, Apte S S. Aggrecan in cardiovascular development and disease[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(11): 777–795.
- [29] Muthuvel G, Dauber A, Alexandrou E, *et al.* Treatment of short stature in aggrecan deficient patients with recombinant human growth hormone: one-year response[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 107(5): e2103–e2109. DOI: 10.1210/clinem/dgab904.
- [30] Warren J P, Miles D E, Kapur N, *et al.* Hydrodynamic mixing tunes the stiffness of proteoglycan-mimicking physical hydrogels[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(11): e2001998. DOI: 10.1002/adhm.202001998.
- [31] Hirani P, Gauthier V, Allen C E, *et al.* Targeting versican as a potential immunotherapeutic strategy in the treatment of cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 712807. DOI: 10.3389/fonc.2021.712807.
- [32] Wight T N, Kang I, Evanko S P, *et al.* Versican—a critical extracellular matrix regulator of immunity and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 512. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00512.

- [33] Papadas A, Arauz G, Cicala A, *et al.* Versican and versican-matrikines in cancer progression, inflammation, and immunity[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(12): 871–885.
- [34] Islam S, Watanabe H. Versican: a dynamic regulator of the extracellular matrix[J]. *J Histochem Cytochem*, 2020, 68(11): 763–775.
- [35] Rauch U, Karthikeyan L, Maurel P, *et al.* Cloning and primary structure of neurocan, a developmentally regulated, aggregating chondroitin sulfate proteoglycan of brain[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(27): 19536–19547.
- [36] Schmidt S, Arendt T, Morawski M, *et al.* Neurocan contributes to perineuronal net development[J]. *Neuroscience*, 2020, 442: 69–86. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.06.040.
- [37] Assmann A, Richter A, Schutze H, *et al.* Neurocan genome-wide psychiatric risk variant affects explicit memory performance and hippocampal function in healthy humans[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(12): 3942–3959.
- [38] Mohan V, Wyatt E V, Gotthard I, *et al.* Neurocan inhibits semaphorin 3F induced dendritic spine remodeling through NrCAM in cortical neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 346. DOI: 10.3389/fncel.2018.00346.
- [39] Su Z, Kishida S, Tsubota S, *et al.* Neurocan, an extracellular chondroitin sulfate proteoglycan, stimulates neuroblastoma cells to promote malignant phenotypes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(63): 106296–106310.
- [40] Yamada H, Watanabe K, Shimonaka M, *et al.* Molecular cloning of brevican, a novel brain proteoglycan of the aggrecan/versican family[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(13): 10119–10126.
- [41] Giamanco K A, Matthews R T. The role of BEHAB/brevican in the tumor microenvironment: mediating glioma cell invasion and motility[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1272: 117–132. DOI: 10.1007/978-3-030-48457-6\_7.
- [42] Minta K, Brinkmalm G, Portelius E, *et al.* Brevican and neurocan peptides as potential cerebrospinal fluid biomarkers for differentiation between vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(2): 729–741.
- [43] Krusius T, Ruoslahti E. Primary structure of an extracellular matrix proteoglycan core protein deduced from cloned cDNA[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(20): 7683–7687.
- [44] Teicher B A. TGF $\beta$ -directed therapeutics: 2020[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107666. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107666.
- [45] Robinson K A, Sun M, Barnum C E, *et al.* Decorin and biglycan are necessary for maintaining collagen fibril structure, fiber realignment, and mechanical properties of mature tendons[J]. *Matrix Biol*, 2017, 64: 81–93. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.08.004.
- [46] Ly M, Leach F E 3rd, Laremore T N, *et al.* The proteoglycan bikunin has a defined sequence[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(11): 827–833.
- [47] Ramadan S, Li T, Yang W, *et al.* Chemical synthesis and anti-inflammatory activity of bikunin associated chondroitin sulfate 24-mer[J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(6): 913–920.
- [48] Lepedda A J, De Muro P, Capobianco G, *et al.* Role of the small proteoglycan bikunin in human reproduction[J]. *Hormones(Athens)*, 2020, 19(2): 123–133.
- [49] Haouari W, Dubail J, Pous C, *et al.* Inherited proteoglycan biosynthesis defects-current laboratory tools and bikunin as a promising blood biomarker[J]. *Genes(Basel)*, 2021, 12(11): 1654. DOI: 10.3390/genes12111654.
- [50] Nikpour M, Nilsson J, Persson A, *et al.* Proteoglycan profiling of human, rat and mouse insulin-secreting cells[J]. *Glycobiology*, 2021, 31(8): 916–930.



**【专家介绍】**刘玮：博士，副教授，博士生导师，现就职于中国药科大学生命科学与技术学院。曾赴美国北卡罗来纳大学药学院、美国马里兰大学药学院访学。科研方向为糖类创新药物的研发，主持国家自然科学基金2项，国家重点研发计划子课题1项，省级项目6项，参与多项重大新药创制、863等项目，发表SCI论文45篇，授权专利5项，在糖类药物的合成及构建、结构解析、质量控制、功能评价、糖生物工程应用等方面积累了丰富的经验。入选江苏省“六大高峰”人才，江苏省“青蓝工程”优秀青年骨干教师计划。