

· 综述 ·

基底膜蛋白多糖在神经及运动系统疾病中作用机制的研究进展

张婷^{1,2} 许卓² 杨寿君² 石洪峰² 齐英斌³¹ 吉林大学护理学院康复治疗教研室, 长春 130021; ² 吉林大学中日联谊医院康复医学科, 长春 130033; ³ 吉林省人民医院神经内科, 长春 130021

通信作者: 许卓, Email: xuzhuo@jlu.edu.cn

【摘要】 基底膜蛋白多糖 (PL) 作为一种广泛存在于生物体内的多功能蛋白多糖, 对神经或运动系统的发生、发育及稳态维持至关重要。文章从 PL 分子结构与信号通路的角度, 对其在神经和运动系统的生理及病理过程中的相关作用进行剖析和阐述, 旨在为基础研究、临床评估与康复治疗提供新的思路与方向。

【关键词】 基底膜蛋白多糖; 神经系统疾病; 运动系统疾病

基金项目: 吉林省科技发展计划项目 (20180414044G H)

Funding: Jilin Provincial Science and Technology Development Plan Project (20180414044G H)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.05.022

基底膜蛋白多糖 (perlecan, PL) 是一种大分子多结构域的硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG)^[1], Hassell 等^[2]于 1980 年在小鼠肿瘤细胞系中首次发现 PL, 并证明其存在于所有细胞外基质的原生基底膜中; 而后在无基底膜组织中也测出 PL 表达, 如运动系统中的透明软骨^[3]与骨骼等^[4]。PL 不仅能作为结构蛋白, 参与构成基底膜; 还能作为修饰调控细胞内信号的功能分子, 调节多种生长因子, 维持细胞与组织稳态, 通过多种信号通路介导阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、缺血性脑卒中、致死性软骨营养不良性疾病 (dyssegmental dysplasia silver-handmaker type, DDSH)、软骨营养不良性肌强直 (Schwartz-Jampel syndrome, SJS) 等神经与运动系统疾病^[5-6]。本文旨在阐述 PL 在神经及运动系统疾病中功能与作用机制的研究进展, 为相关康复领域的治疗与研究提供理论基础。

PL 在神经系统疾病中的作用机制

一、PL 对神经发育的影响

PL 作为神经细胞外基质的重要成分之一, 不仅是神经组织生长发育过程中细胞因子附着和基质沉积的支架, 同时也是诱导神经祖细胞迁移, 形成神经网络的信号来源^[7]。神经元微环境是成年哺乳动物大脑新神经元产生的特点区域, 是神经干细胞特有的调节性微环境。妊娠期 6 周时 PL 就存在于人脑神经外胚层和毛细血管基底膜中, 通过基底膜结构提供有利于细胞粘附和迁移的环境, 促进神经元微环境中生长因子的获取并增强其活性, 参与神经干细胞的增殖与分化, 粘附血管细胞群诱导血管生成, 促进神经微血管发育^[8-9]。

研究表明, PL 结构域 I 和 II 能分别与骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 和 Wnt 信号蛋白结合, 影响其转运, 调节神经嵴细胞迁移, 促成早期外胚层组织^[10-11]。PL 还能与成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 家族分子相互作用, 介导多种信号通路, 以调节血管化和神经组织发育^[12]。而缺乏 PL 的 Hspg2 基因敲除小鼠 (Hspg2^{-/-}小鼠) 神

经细胞增殖减少, 发育性神经元迁移受阻, 神经发生受损, 最终发展为脑萎缩^[13]。

二、PL 对神经系统变性疾病的影响

除与神经发育密切相关, PL 对血脑屏障损伤后的神经发生与修复也至关重要^[14], 它能保障血脑屏障的选择通透性与正常功能, 参与异常蛋白质清除与毒性抑制^[15]。血脑屏障破坏是神经变性疾病的主要病理改变, 这一现象几乎发生在所有啮齿动物和人类的神经变性疾病中^[16-18]。

AD 又称老年痴呆, 以脑淀粉样斑块、神经纤维缠结等为特征^[19], 是临床最常见神经变性疾病之一。Snow 等^[20]1989 年首次提出 PL 是 AD 病理过程启动关键之一, 这一假设也已得到证实。1994 年, 在 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 前体转基因小鼠出现之前, Snow 等^[21]在大鼠脑内持续输注 PL 和 A β 1-40, 成功创造了第一个脑内淀粉样斑块稳定持续存在的大鼠动物模型。1997 年 Castillo 等^[22]发现, PL 结构域 I 上的硫酸肝素 (heparan sulfate, HS) 链不仅能与 A β 的主要亚型结合, 还能显著促进 A β 纤维形成, 并提高 A β 稳定性。且硫酸化程度高的 HS 链与 A β 亲和力更高, 而脱硫酸化的 HS 链几乎丧失结合 A β 的能力^[23]。与结构完整 PL 相反, 分离的 PL 结构域 V 具有抗 A β 神经保护作用, 体外实验发现结构域 V 能够阻断 A β 和整合素 α 2B1 相互作用, 抑制神经毒性信号通路^[15], 逆转 A β 对内皮细胞的毒性作用, 恢复血管生成^[24]。

三、PL 对缺血性脑卒中的影响

除神经变性疾病外, 缺血性脑卒中患者血脑屏障完整性与功能也发生损害, 使脑部梗死体积增大, 出现脑水肿和出血性转化, 影响神经系统功能^[25]。小鼠 PL 基因敲除具有致死性, Costell 等^[26]和 Arikawa-Hirasawa 等^[27]在 Hspg2^{-/-}小鼠中通过软骨特异性 II 型胶原 α 1 增强子和启动子使 PL 基因重新在软骨中表达, 成功创建了一种 PL 基因敲除后挽救的可存活小鼠模型 (Hspg2^{-/-}-Tg 小鼠)。Nakamura 等^[14]研究表明, 自然发育的 Hspg2^{-/-}-Tg 小鼠血脑屏障完整性良好, 而短暂大脑中动脉闭塞诱导 Hspg2^{-/-}-Tg 小鼠发生缺血性脑卒中后, 小鼠血脑屏障损伤加重。在无病理改变的条件下, PL 可能不是血脑屏障形成所

必需的,但它在疾病过程中对血脑屏障正常形态与功能维持意义重大。与野生型小鼠相比,Hspg2^{-/-}-Tg 小鼠缺血性脑卒中后体重减轻更显著,神经功能评分与存活率低、出血性转化发生率高^[14]。Trout 等^[28]研究表明,PL 结构域 V 在缺血性脑卒中患者梗死灶中水平升高,研究发现结构域 V 能以整合素 $\alpha 2\beta 1$ 依赖性机制诱导星形胶质细胞增生后的神经元增长与分化,增强神经突延伸,加速神经修复。PL 结构域 V 虽促进急性期星形胶质细胞增生,但其长期效果抑制星形胶质细胞瘢痕形成,通过 α -肌养蛋白聚糖和细胞外信号调节激酶通路诱导神经生长因子分泌^[29]。Clarke 等^[30]发现,结构域 V 能通过介导整合素 $\alpha 5\beta 1$ 与细胞外信号调节激酶信号通路,增强脑内皮细胞中 VEGF 的表达。给予光敏缺血性脑卒中小鼠 PL 结构域 V 进行治疗后,小鼠脑部梗死面积减小,且运动功能改善^[31]。此外,研究证明即使在术后 7d 延迟给药情况下,PL 结构域 V 也具有显著神经修复作用,表明其治疗时间窗较长,可能弥补目前治疗方法的不足^[28]。

PL 在运动系统疾病中的作用机制

一、PL 对骨与软骨的影响

小鼠胚胎发育期间,PL 沉积最显著部位即长骨生长板内的软骨化骨^[32]。PL 可作为一种早期软骨形成标记物,小鼠胚胎期 13~17.5 d 的萌芽软骨中即可检测到 PL mRNA^[33]。PL 缺乏将导致软骨与骨生长发育障碍,造成骨形态异常。使 Hspg2^{-/-}小鼠软骨中重新表达 PL 后的 Hspg2^{-/-}-Tg 小鼠能够成功存活,这一模型的建立对研究 PL 在机体中的生物活性功能意义重大^[27]。Sadatsuki 等^[34]研究发现,PL 能调控 Y 染色体性别决定区盒转录因子 9 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 基因表达促进成骨分化。Ishijima 等^[35]研究表明,PL 调节 VEGF 信号能够促进成骨细胞向生长板迁移。Smith 等^[36]发现,PL 能通过其 HS 链与软骨细胞周基质中的 VI 型和 XI 型胶原蛋白和 FGF-2 相互作用,促进生长板软骨细胞增殖。

适宜的应力刺激是骨生长发育所必需的。PL 可作为生物传感器促进软骨细胞和基质信号转导,使细胞感知和响应生物力学微环境中的扰动,调节细胞承重时的负荷能力并保护细胞^[3]。骨细胞是骨的力学感受器,通过 Ca^{2+} 通道和 G 蛋白偶联的机械受体调控骨组织稳态^[37]。PL 能介导 Ca^{2+} 和蛋白激酶 A 信号通路促进离子流动以调节骨量^[38]。此外,PL 能显著提高成骨细胞早期增殖活性,促进分泌 BMP-2,加快成骨细胞分化、诱导成骨;在骨髓干细胞分化为成骨细胞过程中,BMP-2 还能够上调 PL 表达,两种分子相互促进,形成正向反应环^[39]。

二、PL 对骨骼肌的影响

肌细胞基底膜中的 PL 能作为骨骼肌的应力传感器,调节机械应力及相关信号通路,维持肌肉形态与功能。根据肌肉类型不同,PL 的作用存在差异。PL 缺乏可使快肌(如跖肌、胫骨前肌)对机械应力的敏感性增加,肌生成抑制素表达降低、胰岛素样生长因子-1 mRNA 表达增加,快肌纤维横截面积增大,造成肌肉肥大^[40]。PL 通过激活雷帕霉素靶蛋白复合物 1 信号通路抑制肌腱切断的比目鱼肌(慢肌为主)自噬^[41]。相反,研究发现,无应力条件下,PL 通过激活叉头框 O 信号和泛素-蛋白酶体系统,促进神经元型一氧化氮合酶离域,诱导蛋白质降解,加重腓肠肌(慢肌与快肌混合)萎缩^[42]。PL 还能够影响骨骼肌

纤维类型以调节代谢,PL 缺乏通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体共激活因子 1- α ,导致小鼠四头肌(快肌)肌纤维从糖酵解型转变为氧化型,使肌肉耗氧量增加,促进脂质与葡萄糖分解代谢^[43]。

三、人类 PL 基因突变相关疾病

1.PL 基因突变对 DDSH 的影响:DDSH 以新生儿致死性软骨发育不良、脊椎发育异常、四肢不对称性短小畸形等为显著特征,上述特征在影像学、临床和软骨骨形态学上均与 Hspg2^{-/-}小鼠类似^[44]。DDSH 患者的 HSPG2 基因外显子重复、移码突变或点突变造成外显子跳跃,产生提前终止密码子,导致 PL 全长无法完整表达,PL 截短且功能缺失^[45]。特异性 PL 抗体染色发现,DDSH 患者软骨基质中基本无染色,但细胞内包涵体中有染色。截断的蛋白可被合成但稳定性差,在细胞内将降解为碎片,导致 PL 无法分泌到细胞外基质中而丧失功能,进而造成 FGF 信号失调、软骨结构受损和软骨细胞增殖能力下降等^[27,44]。

2.PL 基因突变对 SJS 的影响:SJS 又称骨-软骨-肌营养不良或软骨营养不良肌强直,患者以永久性肌强直、软骨及骨骼发育不良为主要特征^[46]。与 DDSH 不同的是,SJS 中 HSPG2 基因发生错义或选择性剪切突变,导致 PL 的羧基端完全或部分切除,患者体内的 PL 分泌水平降低、以多种不同类型的截短片段存在,但能发挥部分功能,故 SJS 为非致死性疾病^[47]。Nicole 等^[46]和 Iwata 等^[48]研究发现,SJS 中 HSPG2 基因突变多影响 PL 的结构域 III,表明结构域 III 是 PL 分泌至细胞外重要的分子结构。PL 水平与结构异常导致 SJS 患者骨与软骨发育异常,且患者骨中 PL 缺乏使其骨骼系统对应力负荷的合成代谢反应降低,骨质疏松风险增高^[49]。正常情况下,PL 存在于肌肉基底膜中并在神经肌肉接头处富集,而 PL 缺陷可能会影响神经肌肉接头多蛋白受体复合物(如乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)、乙酰胆碱受体、骨骼肌特异性受体酪氨酸激酶等)^[50]的聚集与定位,干扰与邻近蛋白多糖支架(如聚集蛋白)的关联^[51]。研究表明,PL 与 AChE 结合是 AChE 正常定位的关键所在,PL 缺乏使神经肌肉接头处无 AChE 表达,导致乙酰胆碱兴奋肌肉后无法被灭活,造成肌肉持续兴奋^[52]。

总结与展望

尽管随着研究技术与理论体系的成熟,PL 在神经与运动系统生理与病理过程中的作用越来越清晰,但仍有许多难点尚待突破。目前,许多神经变性疾病的发病机制尚不明确,虽然转基因动物模型具有疾病的多数表型,但遗传模型仅代表家族性病例,而实际中患者疾病的发生往往是散发性疾病,除遗传因素外还由多种不明的内源性因素诱导;而此类疾病通常是多基因突变导致的,现有的动物模型大多只干预单个基因,难以准确模拟人类疾病的复杂变化。

其次,尽管神经系统疾病早期血脑屏障就已被破坏,但大分子物质如 PL 仍无法穿过血脑屏障发挥作用,导致治疗的靶向成为一项挑战。鉴于这一问题,似乎可以将 PL 的短片段,即某个具有关键治疗作用的结构域作为切入点,或使用小分子化合物调节 PL 的表达以达到治疗目的。基于病毒的方法也能特异性地调节 PL 的水平,但仍需大量的研究去探索与证实这种方法的安全性。

虽然研究已提出 PL 改善多种疾病的可行性,但大部分均为体外实验与动物模型研究。PL 在生物体内所处的环境十分复杂,体外实验难以准确模拟 PL 所处的复杂环境与功能;而编码 PL 的基因虽在物种间高度保守,但人源 PL 与其他物种 PL 的分子结构仍稍有差异,这使得准确阐明人体内 PL 在生理病理过程中的具体作用成为一项挑战。

在运动系统方面,PL 对肌肉的影响与力学信号密切相关,表明 PL 可能是骨骼肌的机械应力感受器之一,进行研究时,诱导模型肌肉应力改变的方法不同可能会导致结果出现偏差,对此应采用标准统一的实验方案进行研究;其次,PL 对快肌和慢肌的作用与调节机制有所不同,故应注意区分 PL 对不同肌肉种类和肌纤维类型的影响。

基于其微观结构,由于 PL 蛋白核心可分为 5 个结构域,每个结构域都能与多种不同的分子作用并参与不同信号通路,导致 PL 功能较为复杂。多数研究表明,完整的 PL 主要通过结构域 I 上的 HS 侧链与其它分子结合发挥功能;而当 PL 的结构域 V 单独分离时,与前者相比往往起到相反的作用。故有必要进一步深入探讨 PL 发挥作用的具体分子位点,以及不同结构域影响的通路之间是否存在嵌套关系,未来仍需要更多文章验证现有结论的准确性并发掘新的机制。

相信随着研究不断深入,PL 在神经与运动系统疾病中的功能与作用机制能够逐渐清晰,为相关疾病基础研究、临床诊治与康复提供一个新的思路和方向。

参 考 文 献

- [1] Cohen IR,Grässel S,Murdoch AD, et al. Structural characterization of the complete human perlecan gene and its promoter[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(21): 10404-10408. DOI: 10.1073/pnas.90.21.10404.
- [2] Hassell JR, Robey PG, Barrach HJ, et al. Isolation of a heparan sulfate-containing proteoglycan from basement membrane[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980, 77(8): 4494-4498. DOI: 10.1073/pnas.77.8.4494.
- [3] Wilusz RE, Defrate LE, Guilak F. A biomechanical role for perlecan in the pericellular matrix of articular cartilage[J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(6): 320-327. DOI: 10.1016/j.matbio.2012.05.002.
- [4] Hassell J, Yamada Y, Arikawa-Hirasawa E. Role of perlecan in skeletal development and diseases[J]. *Glycoconj J*, 2002, 19(4-5): 263-267. DOI: 10.1023/A:1025340215261.
- [5] Gubbiotti MA, Neill T, Iozzo RV. A current view of perlecan in physiology and pathology: a mosaic of functions[J]. *Matrix Biol*, 2017, 58: 285-298. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.09.003.
- [6] Nguyen B, Bix G, Yao Y. Basal lamina changes in neurodegenerative disorders[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 81. DOI: 10.1186/s13024-021-00502-y.
- [7] Yu C, Griffiths LR, Haupt LM. Exploiting heparan sulfate proteoglycans in human neurogenesis-controlling lineage specification and fate[J]. *Front Integr Neurosci*, 2017, 11: 28. DOI: 10.3389/fnint.2017.00028.
- [8] Sato Y, Kiyozumi D, Futaki S, et al. Ventricular-subventricular zone fractones are speckled basement membranes that function as a neural stem cell niche[J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(1): 56-68. DOI: 10.1091/mbc.E18-05-0286.
- [9] Lord MS, Chuang CY, Melrose J, et al. The role of vascular-derived

perlecan in modulating cell adhesion, proliferation and growth factor signaling[J]. *Matrix Biol*, 2014, 35: 112-122. DOI: 10.1016/j.matbio.2014.01.016.

- [10] Pegge J, Tatsinkam AJ, Rider CC, et al. Heparan sulfate proteoglycans regulate BMP signalling during neural crest induction[J]. *Dev Biol*, 2020, 460(2): 108-114. DOI: 10.1016/j.ydbio.2019.12.015.
- [11] Häcker U, Nybakken K, Perrimon N. Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(7): 530-541. DOI: 10.1038/nrm1681.
- [12] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 17-42. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
- [13] Girós A, Morante J, Gil-Sanz C, et al. Perlecan controls neurogenesis in the developing telencephalon[J]. *BMC Dev Biol*, 2007, 7: 29. DOI: 10.1186/1471-213X-7-29.
- [14] Nakamura K, Ikeuchi T, Nara K, et al. Perlecan regulates pericyte dynamics in the maintenance and repair of the blood-brain barrier[J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(10): 3506-3525. DOI: 10.1083/jcb.201807178.
- [15] Parham CL, Shaw C, Auckland LD, et al. Perlecan domain V inhibits amyloid- β induced activation of the $\alpha 2 \beta 1$ integrin-mediated neurotoxic signaling cascade[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(4): 1629-1647. DOI: 10.3233/JAD-160290.
- [16] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.188.
- [17] Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 21-78. DOI: 10.1152/physrev.00050.2017.
- [18] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders[J]. *Neuron*, 2008, 57(2): 178-201. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
- [19] Graff-Radford J, Yong KX, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 222-234. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30440-3.
- [20] Snow AD, Cummings JA, Lake T. The unifying hypothesis of Alzheimer's disease: heparan sulfate proteoglycans/glycosaminoglycans are key as first hypothesized over 30 years ago[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 710683. DOI: 10.3389/fnagi.2021.710683.
- [21] Snow AD, Sekiguchi R, Nochlin D, et al. An important role of heparan sulfate proteoglycan (Perlecan) in a model system for the deposition and persistence of fibrillar A β in rat brain[J]. *Neuron*, 1994, 12(1): 219-234. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90165-1.
- [22] Castillo GM, Ngo C, Cummings J, et al. Perlecan binds to the beta-amyloid proteins (a β) of Alzheimer's disease, accelerates a β fibril formation, and maintains a β fibril stability[J]. *J Neurochem*, 1997, 69(6): 2452-2465. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1997.69062452.x.
- [23] Lindahl B, Westling C, Giménez-Gallego G, et al. Common binding sites for beta-amyloid fibrils and fibroblast growth factor-2 in heparan sulfate from human cerebral cortex[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(43): 30631-30635. DOI: 10.1074/jbc.274.43.30631.
- [24] Parham C, Auckland L, Rachwal J, et al. Perlecan domain V inhibits amyloid- β induced brain endothelial cell toxicity and restores angiogenic function[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(2): 415-423. DOI: 10.3233/JAD-130683.

- [25] Baeten KM, Akassoglou K. Extracellular matrix and matrix receptors in blood-brain barrier formation and stroke[J]. *Dev Neurobiol*, 2011, 71(11):1018-1039. DOI:10.1002/dneu.20954.
- [26] Costell M, Gustafsson E, Aszódi A, et al. Perlecan maintains the integrity of cartilage and some basement membranes[J]. *J Cell Biol*, 1999, 147(5):1109-1122. DOI:10.1083/jcb.147.5.1109.
- [27] Arikawa-Hirasawa E, Watanabe H, Takami H, et al. Perlecan is essential for cartilage and cephalic development[J]. *Nat Genet*, 1999, 23(3):354-358. DOI:10.1038/15537.
- [28] Trout AL, Kahle MP, Roberts JM, et al. Perlecan domain-V enhances neurogenic brain repair after stroke in mice[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(1):72-86. DOI:10.1007/s12975-020-00800-5.
- [29] Al-Ahmad AJ, Lee B, Saini M, et al. Perlecan domain V modulates astrogliosis in vitro and after focal cerebral ischemia through multiple receptors and increased nerve growth factor release[J]. *Glia*, 2011, 59(12):1822-1840. DOI:10.1002/glia.21227.
- [30] Clarke DN, Al Ahmad A, Lee B, et al. Perlecan domain V induces VEGF secretion in brain endothelial cells through integrin $\alpha 5 \beta 1$ and ERK-dependent signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45257. DOI:10.1371/journal.pone.0045257.
- [31] Bix GJ, Gowing EK, Clarkson AN. Perlecan domain V is neuroprotective and affords functional improvement in a photothrombotic stroke model in young and aged mice[J]. *Transl Stroke Res*, 2013, 4(5):515-523. DOI:10.1007/s12975-013-0266-1.
- [32] Handler M, Yurchenco PD, Iozzo RV. Developmental expression of perlecan during murine embryogenesis[J]. *Dev Dyn*, 1997, 210(2):130-145. DOI:10.1002/(SICI)1097-0177(199710)210:2<130::AID-AJA6>3.0.CO;2-H.
- [33] Carson DD, Tang JP, Julian J. Heparan sulfate proteoglycan (perlecan) expression by mouse embryos during acquisition of attachment competence[J]. *Dev Biol*, 1993, 155(1):97-106. DOI:10.1006/dbio.1993.1010.
- [34] Sadatsuki R, Kaneko H, Kinoshita M, et al. Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of Sox9 gene expression[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(4):837-846. DOI:10.1002/jor.23318.
- [35] Ishijima M, Suzuki N, Hozumi K, et al. Perlecan modulates VEGF signaling and is essential for vascularization in endochondral bone formation[J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(4):234-245. DOI:10.1016/j.matbio.2012.02.006.
- [36] Smith SM, Melrose J. Type XI collagen-perlecan-HS interactions stabilise the pericellular matrix of annulus fibrosus cells and chondrocytes providing matrix stabilisation and homeostasis[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(3):285-294. DOI:10.1007/s10735-019-09823-1.
- [37] Thompson WR, Modla S, Grindel BJ, et al. Perlecan/Hspg2 deficiency alters the pericellular space of the lacunocanalicular system surrounding osteocytic processes in cortical bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(3):618-629. DOI:10.1002/jbmr.236.
- [38] Wang L. Solute transport in the bone lacunar-canalicular system (LCS)[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16(1):32-41. DOI:10.1007/s11914-018-0414-3.
- [39] Gutierrez J, Osses N, Brandan E. Changes in secreted and cell associated proteoglycan synthesis during conversion of myoblasts to osteoblasts in response to bone morphogenetic protein-2: role of decorin in cell response to BMP-2[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 206(1):58-67. DOI:10.1002/jcp.20428.
- [40] Xu Z, Ichikawa N, Kosaki K, et al. Perlecan deficiency causes muscle hypertrophy, a decrease in myostatin expression, and changes in muscle fiber composition[J]. *Matrix Biol*, 2010, 29(6):461-470. DOI:10.1016/j.matbio.2010.06.001.
- [41] Ning L, Xu Z, Furuya N, et al. Perlecan inhibits autophagy to maintain muscle homeostasis in mouse soleus muscle[J]. *Matrix Biol*, 2015, 48:26-35. DOI:10.1016/j.matbio.2015.08.002.
- [42] Nakada S, Yamashita Y, Machida S, et al. Perlecan facilitates neuronal nitric oxide synthase delocalization in denervation-induced muscle atrophy[J]. *Cells*, 2020, 9(11):2524. DOI:10.3390/cells9112524.
- [43] Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, et al. Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7766. DOI:10.1038/s41598-018-25635-x.
- [44] Arikawa-Hirasawa E, Wilcox WR, Le A H, et al. Dyssegmental dysplasia, silverman-Handmaker type, is caused by functional null mutations of the perlecan gene[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(4):431-434. DOI:10.1038/86941.
- [45] Arikawa-Hirasawa E, Wilcox WR, Yamada Y. Dyssegmental dysplasia, silverman-Handmaker type: unexpected role of perlecan in cartilage development[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 106(4):254-257. DOI:10.1002/ajmg.10229.
- [46] Nicole S, Davoine CS, Topaloglu H, et al. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia)[J]. *Nat Genet*, 2000, 26(4):480-483. DOI:10.1038/82638.
- [47] Arikawa-Hirasawa E, Le AH, Nishino I, et al. Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(5):1368-1375. DOI:10.1086/340390.
- [48] Iwata S, Ito M, Nakata T, et al. A missense mutation in domain III in HSPG2 in Schwartz-Jampel syndrome compromises secretion of perlecan into the extracellular space[J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25(8):667-671. DOI:10.1016/j.nmd.2015.05.002.
- [49] Wang B, Lai X, Price C, et al. Perlecan-containing pericellular matrix regulates solute transport and mechanosensing within the osteocyte lacunar-canalicular system[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4):878-891. DOI:10.1002/jbmr.2105.
- [50] Cartaud A, Strohlic L, Guerra M, et al. MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction[J]. *J Cell Biol*, 2004, 165(4):505-515. DOI:10.1083/jcb.200307164.
- [51] Neill T, Schaefer L, Iozzo RV. Decoding the matrix: instructive roles of proteoglycan receptors[J]. *Biochemistry*, 2015, 54(30):4583-4598. DOI:10.1021/acs.biochem.5b00653.
- [52] Arikawa-Hirasawa E, Rossi SG, Rotundo RL, et al. Absence of acetylcholinesterase at the neuromuscular junctions of perlecan-null mice[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(2):119-123. DOI:10.1038/nn801.

(修回日期:2023-04-20)

(本文编辑:汪玲)