

硫脑苷脂病理生理作用的研究进展

谷晟源¹, 李刚^{1,2}

(1.河北医科大学研究生院, 2.河北省人民医院老年病一科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 硫脑苷脂; 动脉粥样硬化; 促凝; 抗凝

[摘要] 硫脑苷脂是一种在人体中大量存在的糖脂,它作为神经系统的重要组成成分,一直以来被认为在神经系统的病理生理作用中具有重要作用。但是,随着硫脑苷脂检测手段的发展以及硫脑苷脂相关研究的进展,发现硫脑苷脂不仅在神经系统发挥着独特的作用,而且在其它系统的病理生理的发生机制中同样具有不可替代的作用。新近研究发现,硫脑苷脂在人类心血管疾病(如动脉粥样硬化)的发生过程中起着重要作用,同时,它还具有着抗凝和促凝“双重功能”。硫脑苷脂的生物学作用逐渐被重视起来,现就近些年硫脑苷脂在各个系统中的病理生理作用的研究进展做一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Progress in the Pathophysiology Role of Sulfatide

GU Sheng-Yuan¹, and LI Gang^{1,2}

(1.Hebei Medical University, 2.Department of Geratology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] Sulfatide; Atherosclerosis; Procoagulant; Anticoagulation

[ABSTRACT] Sulfatide is a major component in the nervous system and is found in many systems generally, which is believed to play an important role in the pathophysiology of nervous system. However, Sulfatide plays a unique role in the physiologic mechanism not only in the nervous system but also in other systems with the development of the detection means and related research on sulfatide. Sulfatide has been found to be involved in the mechanism of human cardiovascular diseases such as atherosclerosis in recent research. And it also has the “dual function” on procoagulant and anticoagulation. The biological function of sulfatide comes to be valued, and the research progress in recent years on the role of sulfatide in pathophysiology of various systems is reviewed.

随着近代与医学相关的科学技术的发展,对各类疾病发病机制的认识由基因组学、蛋白质组学逐步过渡到了脂类组学。硫脑苷脂作为一种脂类,它在心血管疾病、内分泌疾病、免疫疾病、消化疾病的发病机制中所起的作用也被大家重视起来。本综述将着重介绍近几年来它在凝血、动脉粥样硬化、糖尿病及细菌与病毒感染等方面的相关研究及进展。

1 硫脑苷脂概述

硫脑苷脂是第一个发现的与人类大脑相关的硫酸糖脂。在 1884 年, Johann Ludwig Wilhelm Thudichum 发表的一篇名为“大脑化学组成论述”中它

被第一次命名为硫脑苷脂。1962 年 Yamakawa 完成了对硫脑苷脂化学结构的校正与完善。硫脑苷脂是一种酸性鞘糖脂,它由神经酰胺、半乳糖和硫酸盐三部分构成。半乳糖基神经酰胺是硫脑苷脂的直接前体。半乳糖基神经酰胺是由硫酸基结合于半乳糖基的第三个炭环上而形成的。硫脑苷脂的合成开始于二磷酸尿苷-半乳糖与 2-羟基化或非羟基化神经酰胺的合成反应,这一过程发生于内质网小叶上,半乳糖转移酶(galactosyltransferase, CGT)是其关键酶,产物为神经酰胺(也叫半乳糖脑苷脂),然后被转移到高尔基体上,神经酰胺与 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸酯(3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate, PAPS)反应后生成硫脑苷脂。这一反应通过脑苷脂磺基转移酶(cerebroside sulfotransferase,

[收稿日期] 2015-12-13

[修回日期] 2016-01-31

[作者简介] 谷晟源,硕士研究生,研究方向为冠状动脉血管病学,E-mail 为 hbgsgsy@sina.com。通讯作者李刚,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管病脂类组学,E-mail 为 hrlg2002@hotmail.com。

CST)催化。硫脑苷脂在溶酶体上分解,芳基硫酸酯酶 A 水解硫酸盐成分^[1-2]。然而,为了确保水解反应的发生,必须有一类具有激活作用的蛋白(如鞘脂激活蛋白 B)。鞘脂激活蛋白 B 能将硫脑苷脂从细胞膜中分离出来,进而被芳基硫酸酯酶 A 水解^[3]。

研究发现,在神经系统、肝脏、胃、肾脏、脾脏、小肠和血清中,硫脑苷脂是普遍存在的。许多研究表明,硫脑苷脂作为一种广泛存在的脂类,在体内的组织和器官中有着重要的病理生理作用。

2 硫脑苷脂的病理生理作用

2.1 硫脑苷脂与凝血、冠状动脉粥样硬化

血清硫脑苷脂所特有的凝血和抗凝双重作用决定了它在心血管系统中发挥重要的病理生理作用。1961 年, Wago 的研究揭示了硫脑苷脂之所以具有抗凝抗血栓作用是由于它能够抑制凝血因子 Xa 的功能。此外,当硫脑苷脂与纤维蛋白原结合时亦能发挥抗凝作用,是由于它能够阻止纤维蛋白原转化为纤维蛋白。因此,硫脑苷脂在血栓形成时也有一个直接的抑制效应^[4]。Merten 等^[5]研究发现,脑硫苷脂作为配体能够与 L-选择素和 P-选择素结合,从而可以与血小板竞争性结合,进而抑制血小板的聚集。

然而,硫脑苷脂也能够促进血液凝固和血栓形成。首先,硫脑苷脂可以通过与凝血因子 XII 的相互作用促进血栓形成;其次,硫脑苷脂结合于膜联蛋白 V 促进凝血过程;第三,硫脑苷脂与表达在血小板上的 P-选择素相互作用而促进血小板的稳定黏附和聚集^[4]。Kyogashima 等^[6]研究也证实了这一观点,他将大量的硫脑苷脂注入结扎腹部深静脉的小鼠中,最终发现大量血栓在深静脉结扎处生成,但是将硫脑苷脂注入未结扎腹部深静脉的小鼠中却未发现此类现象。从而得出结论:生理状态下的血清硫脑苷脂之所以能够抗凝抗血栓是由于它可以竞争性抑制血小板聚集以及抑制凝血因子 Xa 活性,并能够抑制血浆中纤维蛋白的生成。但是,在病理状态下(如血管内皮破损),机体内电离环境发生改变,作为阴离子的硫脑苷脂就能够激活凝血因子 XII 从而发挥促凝作用。

需要提出的是, Hara 等^[7]研究发现,在人类家族性动脉粥样硬化模型动物中,硫脑苷脂的血清浓度为正常兔的 40 倍左右。此外,硫脑苷脂大量聚集于增厚的血管内膜以及动脉粥样硬化斑块中。这

就预示着硫脑苷脂极有可能在动脉粥样硬化形成的病理过程中发挥着重要的作用。

但是,这些结果大部分都是通过外源性硫脑苷脂得出的。总之,针对内源性硫脑苷脂的额外研究和实验对于完整地了解硫脑苷脂在凝血和血栓形成方面的作用是很有必要的。

以前由于血清硫脑苷脂检测法需要样本量大,并且耗时长、效率低、准确度低、不能定性测定等缺陷而受到了限制。但是,随着 Li 等^[8]改进了血清硫脑苷脂检测法,使之更有效地适用于临床研究,这一限制得到了巨大突破。随后 Hu 等^[9]观察分析了长期肾透析患者血清中硫脑苷脂的水平,其结果证实了与传统的心血管危险因素指标相比,血清硫脑苷脂很可能是一种更为准确的新奇因子。该项研究首次直观地揭示了血清硫脑苷脂与人类心血管疾病可能存在着密切的关系。尽管此项研究为小样本观察性的回顾研究,但它却迈出了硫脑苷脂与人类心血管疾病相关性研究的第一步。近些年来,研究陆续发现在家族性高胆固醇血症患者中硫脑苷脂与动脉内膜厚度息息相关;同时,在原发性高血压患者中硫脑苷脂与冠状动脉粥样硬化密切相关;更值得注意的是,还通过临床观察总结后提出了“血清硫脑苷脂可能是阵发性心房颤动的新奇生物标记物”这一全新的观点^[10-12]。

2.2 硫脑苷脂与神经退行性疾病

硫脑苷脂在神经系统中是一个主要组成成分^[3],当缺乏硫脑苷脂时,鞘磷脂仍然能够在轴突周围产生,但是横环及部分郎氏结节不能产生,因此,鞘磷脂不能很好的发挥作用^[13]。所以,缺乏硫脑苷脂会导致肌无力、震颤及共济失调^[2]。然而,研究表明硫脑苷脂有着比简单地构成膜成分更为重要的作用^[1]。

硫脑苷脂在构成膜成分之前,其表达已经上调,也就是硫脑苷脂含量升高;CST 缺乏的小鼠实验也表明了硫脑苷脂作为少突胶质细胞分化的抑制剂而起着调控作用。在施万细胞中,硫脑苷脂似乎也促进了鞘磷脂的生成。这种促进作用是通过以下的相互作用而实现的。硫脑苷脂在细胞外基质中连接于腱糖蛋白-R 或层粘连蛋白上,然后继续连接于胶质细胞膜上的信号分子如 F3 或整联蛋白上,再通过 C-SCR/fyn 激酶引起信号传导。需要指出的是,层粘连蛋白 $\alpha 6\beta 1$ -整联蛋白与 fyn 激酶和局部的粘附激酶形成了一个复合物,这一复合物加强了信号传导。这些反应反过来会启动鞘磷脂的生成。硫脑苷脂连接于层粘连蛋白上也会导致 C-scr/

fyn 激酶的活化以及启动基底膜的形成^[1]。

硫脑苷脂也与鞘磷脂和淋巴细胞蛋白的转运功能相关。研究表明,髓鞘和淋巴细胞蛋白质(myelin and lymphocyte protein, MAL)参与硫脑苷脂和相关鞘磷脂蛋白及脂类小泡转运到鞘磷脂膜上^[4]。同时, MAL 也参与形成膜微小区域,在该区域,脂类如硫脑苷脂形成脂排而进入稳定状态,从而使神经胶质-轴突的连接稳定。硫脑苷脂在鞘磷脂维护及神经胶质轴突的信号传导方面具有作用^[14]。这一作用在 CST 缺乏大鼠的研究中得到证实。这些小鼠具有空泡变性、疏松的鞘磷脂、中度的脊髓脱髓鞘炎。这些病变的发生是由于不正确的神经胶质-轴突信号传导和连接以及不正确的结旁神经胶质-轴突连接分布所导致的。这些错误引起了在郎飞氏结的轴突 K^+ - Na^+ 通道的不正确分布及不稳定性。结果,由于在郎飞结上的 Na^+ 通道数量增加而使 Nav1.6 通道的稳定性受到干扰。另外, Kv1.2 通道从结旁位置转移至近结旁位置,从而导致了这些通道的损害;这些变化也与神经束蛋白 155 及 Caspr 簇的丢失有关,它们是神经胶质-轴突连接的重要成分^[1,4]。

硫脑苷脂在外周神经系统中的神经胶质-轴突连接中也很重要。在缺乏 CST 的外周神经中,郎飞结形成扩大的轴突突起,其中包含有扩大的囊泡。同时神经束蛋白及 Caspr 簇是减少或者缺失的。为了形成结旁连接, Caspr 簇和接触蛋白与神经束蛋白 155 形成一个复合物。这表明硫脑苷脂在脂排中肯定参与了神经束蛋白 155 的募集与形成;然后神经束蛋白 155 蛋白簇将 Caspr 和接触蛋白带至胞膜上形成复合物,这些复合物促进了稳定的神经胶质-轴突连接的形成。总之,硫脑苷脂在保持结旁神经胶质-轴突连接方面起着重要作用。这也促进了正确的神经胶质-轴突相互作用与信号传导。硫脑苷脂也被证明是有关鞘磷脂轴突生长的抑制剂,小剂量的硫脑苷脂存在于星形胶质细胞和神经元中,这也提示了它在神经胶质-轴突连接上的重要作用^[1,4]。

综上所述,硫脑苷脂发挥正常生理作用的同时,异常的硫脑苷脂表达则可能导致多种神经系统疾病。一种主要的神经性疾病称为异染性脑白质营养不良,它由硫脑苷脂含量升高所引起,进而因硫脑苷脂的聚集而导致鞘磷脂的进行性流失^[15]。在小脑和上额叶的灰质白质中高水平的硫脑苷脂与帕金森疾病有关。另外,硫脑苷脂在神经系统中的聚集导致听源性癫痫,而硫脑苷脂的聚集对于大

鼠模型来说,可能是致命的^[3]。另一方面,在大脑灰质白质中,硫脑苷脂含量的降低可能与阿尔茨海默病有关^[3,16],有趣的是,硫脑苷脂的丧失只发生在该疾病的超早期阶段^[17],这就提示硫脑苷脂可以作为阿尔茨海默病亚临床阶段的一个辅助诊断指标。

2.3 硫脑苷脂与糖尿病

在胰岛 β 细胞的溶酶体、分泌颗粒、细胞膜及高尔基体中,都能检测到硫脑苷脂的存在,但胰腺外泌组织却不含有硫脑苷脂。研究证实,硫脑苷脂参与了胰岛素合成、储存和释放,并在其中起着重要作用^[18-19]。首先,硫脑苷脂为胰岛素原合成的分子伴侣,它可以快速地折叠还原型胰岛素原的两条肽链,辅助胰岛素原发生二聚化及六聚化进而恢复天然构象;相反,若缺乏硫脑苷脂,胰岛素原则不能形成二聚体和六聚体,这就为硫脑苷脂作为胰岛素原合成时的分子伴侣提供了有力证据,并直观地证明了硫脑苷脂能够促进胰岛素原的折叠和聚合。其次,胰岛素结晶状态的维持必须有硫脑苷脂的参与,并且硫脑苷脂在胰岛素释放时能够使之迅速单体化。研究表明,将胰岛素结晶放置于 pH 值为 5.5 (胰岛 β 细胞内成熟分泌颗粒内的 pH 值)的醋酸盐溶液中,若缺乏硫脑苷脂,在 24 h 内胰岛素结晶几乎全部变质;若存在硫脑苷脂,在 24 h 内胰岛素结晶可以完整地保留高达 90% 左右。但是,将胰岛素寡聚体放置于 pH 值为 7.4 (胰岛 β 细胞膜表面的 pH 值)的溶液中,若缺乏硫脑苷脂,则胰岛素寡聚体不能及时有效地形成单体化结构^[18]。以上研究有力地证实了在维持胰岛素的结晶状态以及促进胰岛素单体化的过程中硫脑苷脂起着重要作用。

硫脑苷脂在胰岛素的分泌过程中也起着重要的调节作用。首先,硫脑苷脂能够通过 ATP 敏感的 K^+ 通道调节胰岛素分泌^[19]。其次,硫脑苷脂能够通过促进钙依赖的胞吐作用调节胰岛素分泌。硫脑苷脂与 1 型糖尿病存在着密切关联,1 型糖尿病常伴有血清抗硫脑苷脂抗体 (anti-sulfatide antibody, ASA) 含量的升高,抗硫脑苷脂抗体能够阻止胰岛素分泌和胞吐作用^[4]。所以, ASA 是一种能够诊断或筛查 1 型糖尿病的新奇生物标记物。与以上结果相印证的是,当用硫脑苷脂治疗非肥胖糖尿病小鼠时,与对照组相比,能够使实验组糖尿病发病率从 85% 降低至 35%^[4]。硫脑苷脂也被认为具有抗炎特点,这些抗炎特性 (能够阻断 L-选择素) 使得硫脑苷脂能够预防非肥胖糖尿病大鼠患 1 型糖尿病以及避免胰腺炎的发生^[20]。硫脑苷脂也能够通过阻断具有促凋亡作用的白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL-

1 β)、干扰素 1 β (interferon-1 β , IFN-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的作用而阻止胰岛素分泌细胞凋亡^[4]。

硫脑苷脂不仅参与 1 型糖尿病的发生,也参与 2 型糖尿病的发生。需要注意的是,硫脑苷脂能够抑制 TNF- α 分泌。当 2 型糖尿病患者血清中硫脑苷脂含量较低时,TNF- α 含量就较高,而以上这一过程通常与胰岛素抵抗有关。并且,硫脑苷脂能够通过 K 蛋白通道的激活而减少 2 型糖尿病的发生^[4]。

2.4 硫脑苷脂与免疫调节

硫脑苷脂能够通过与自然杀伤 T 细胞相互作用而发挥免疫调节作用^[21]。巨噬细胞、树突状细胞、肝细胞、B 细胞、肿瘤细胞、胸腺细胞等细胞都表达抗原决定簇 1 (cluster of differentiation 1 molecules, CD1) 分子。CD1 分子有 5 种亚型,分别为 CD1a、CD1b、CD1c、CD1d 和 CD1e,其中 a 到 d 亚型能够与硫脑苷脂相连接。CD1a、CD1b 和 CD1c 亚型能够将脂类抗原提呈给自然杀伤 T 细胞,而 CD1d 能够提呈脂类、糖脂和脂蛋白抗原。CD1a 通过 c 细胞亚型启动 1 型和 2 型辅助细胞应答,并能促使硫脑苷脂载荷于这些细胞的表面。1 型和 2 型自然杀伤 T 细胞能够与 CD1d 细胞发生相互反应^[3-4]。另外,2 型自然杀伤 T 细胞能够识别硫脑苷脂/CD1d 四聚体^[21],所以它们能够被不同组织中的具有特定形式的硫脑苷脂所激活。与硫脑苷脂相互作用的 2 型自然杀伤 T 细胞能够预防自身免疫性疾病的发生以及预防缺血再灌注损伤^[4]。它们有这样的保护作用是因为 1 型自然杀伤 T 细胞能够通过 2 型自然杀伤 T 细胞调节,而 2 型自然杀伤 T 细胞又通过与硫脑苷脂相互作用而调节树突状细胞的功能,进而起到免疫调节的作用^[4,22]。

硫脑苷脂也是 L-选择素和 P-选择素的配体,但它不是 E-选择素的配体。选择素是黏附分子,它能够促进循环中白细胞的黏附。硫脑苷脂也表达于很多类型肿瘤细胞以及组织表面。因此,硫脑苷脂能够作为 P-选择素的配体,促进癌症的转移。另外,当 L-选择素与硫脑苷脂结合时,趋化因子共受体的表达上调,尤其是在白细胞表面。硫脑苷脂也可能作为趋化因子的受体而发挥作用(趋化因子是小的化学静态细胞因子),能够为白细胞的移动提供直接信号。趋化因子与下列过程明确相关:血管生成、HIV-1 感染、肿瘤转移、血细胞生成、移植排斥反应、胚胎发育。硫脑苷脂能够结合在巨噬细胞的清道夫蛋白上,这样的结合能够增加巨噬细胞对

凋亡细胞的摄取能力^[4]。

自身免疫反过来也能够影响硫脑苷脂水平。当一个抗鞘磷脂的自身抗体增加时(也包括多发性硬化患者体内的抗硫脑苷脂抗体),脱髓鞘现象显著增加。鞘磷脂的分解是由于 T 细胞和巨噬细胞的浸润,从而导致了通过小胶质细胞和巨噬细胞对鞘磷脂的吞噬作用。这些表明了鞘磷脂脂类通过炎症位点的 CD1 分子呈递给了 T 细胞。相关研究发现,当存在硫脑苷脂和神经节苷脂时,产生细胞因子的自然杀伤 T 细胞的增殖与产生是活跃的。然而,当缺乏 CD1d 的小鼠身上却不能观察到同样的现象,这就暗示了在鞘磷脂中硫脑苷脂是一个能够调节免疫反应的糖蛋白^[23]。

2.5 硫脑苷脂与肿瘤、感染

硫脑苷脂的免疫调节作用决定了其在癌症和肿瘤、病毒感染、细菌感染过程中都具有不可忽视的作用^[24]。

首先,硫脑苷脂水平的上升在人体很多组织是很常见,包括很多的肿瘤组织和细胞都在内^[2,4]。硫脑苷脂能够聚集于癌细胞的表面。并且硫脑苷脂能够作为 P-选择素的特定配体。这可能有助于癌症的转移。然而,需要更多的实验说明硫脑苷脂表达上升与癌症的起始和转移机制之间的关系^[4]。但是,硫脑苷脂对于早期肿瘤筛查来说可能是个有用的血清标记物^[3]。

其次,硫脑苷脂的有关实验表明硫脑苷脂与多种病毒感染有关^[25],其中包括 HIV-1、A 型流感病毒、丙肝病毒和牛痘病毒。①硫脑苷脂参与了 HIV-1 感染^[3],而且,硫脑苷脂是抗原决定簇 4 (cluster of differentiation 4 molecules, CD4) 细胞的一个可选择的病毒受体,同时它能够参与转膜信号传导。然而,硫脑苷脂对 CD4 阳性细胞感染 HIV 几乎没有作用^[4]。硫脑苷脂能够通过调节与 HIV 包膜蛋白质 gp120 结合从而阻止 HIV 感染,同样,也能阻止 HIV 的融合过程;而且,硫脑苷脂疗法也被证实能够抑制 HIV-1 的复制^[26]。HIV 感染患者常常伴有中枢神经系统的鞘磷脂变形。这些患者脑脊液中的硫脑苷脂及血清中抗硫脑苷脂抗体的含量是升高的。抗硫脑苷脂抗体含量的升高能够导致脱髓鞘病变。这一病变是由于抗硫脑苷脂抗体结合于鞘磷脂或/和施万细胞的表面引起的,然后通过激活脱髓鞘的瀑布反应而致病。同样,获得性免疫缺陷病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 前期患者也能患上急性自身免疫性多神经病变,此种疾病主要累及被感染患者的外周神经系统。实验证实,抗硫脑苷脂自身免疫抗体可

能导致 AIDS 患者患急性自身免疫性多神经病变,也能够导致 HIV-1 感染患者外周神经系统的损伤^[4]。②许多与混合冷球蛋白血症相关的携带丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)的患者血浆中抗硫脑苷脂抗体的含量是升高的。然而,HCV 是如何导致冷球蛋白血症的,其机制仍然并不十分清楚。在宿主中鞘磷脂的生成被证明是 HCV 复制所必须的,这也就暗示了硫脑苷脂可能参与了 HCV 的复制过程^[4]。③A 型流感病毒(influenza A virus, IAV)与硫脑苷脂结合力强^[3]。研究证实,富含硫脑苷脂的细胞(硫脑苷脂连接于血凝素上)通过增加后代病毒的分子生成从而增加 IAV 的复制。这一过程是通过增强 IAV 形成的病毒核糖核酸蛋白质从细胞核到细胞浆的核外输出而实现的^[4]。实验也证明了,当硫脑苷脂与血凝素的结合受到抑制时,病毒颗粒的形成和复制就会受到抑制。这也就再一次证明了硫脑苷脂与血凝素的结合促进了 IAV 的复制^[27-28]。④牛痘病毒与能够引起天花的天花病毒密切相关^[29]。牛痘病毒能够通过病毒表面的膜蛋白 L5 和 A27 与硫脑苷脂结合。已经证实,在大鼠的模型中,硫脑苷脂能够阻止牛痘病毒吸附于细胞的表面,同时也能预防模型大鼠致命性的死亡。这表明了硫脑苷脂是牛痘病毒的受体之一^[3-4]。

最后,硫脑苷脂与细菌感染过程密切相关。硫脑苷脂作为糖脂受体能促进诸多细菌黏附于黏膜表面,硫脑苷脂是有功能的 STB(对热稳定的肠毒素)受体,硫脑苷脂也参与了结核分枝杆菌的感染,它同时是结核分枝杆菌细胞壁的构成成分^[4]。

2.6 硫脑苷脂与自身免疫性肝病

硫脑苷脂广泛地分布于哺乳动物舌下腺、颌下腺及胃肠道中,但是在人类唾液和胆汁中却未检测到硫脑苷脂的存在。整个肠上皮组成的 1/3 是由糖脂构成,而且小肠内腔的表面几乎全部由糖脂包被。硫脑苷脂能够保护胃肠黏膜细胞免受自身消化作用,其机制可能为硫脑苷脂具有带负电荷的基团从而起到了上皮黏膜的保护作用^[30]。在哺乳动物和人类的肝脏中也存在着硫脑苷脂。在处于活动期的慢性自身免疫性肝病患者的血清中往往可以检测到大量的抗硫脑苷脂 IgG 抗体。其机制可能是自身免疫性肝病患者体内病毒糖苷脂中的巯基与硫脑苷脂的巯基发生了抗原-抗体反应。以上研究提示,硫脑苷脂可以作为慢性自身免疫活动性肝炎血清病毒的新标记物^[31]。

综上所述,硫脑苷脂存在于人体诸多系统中,

并发挥着重要的生理作用。同时,硫脑苷脂在众多疾病发生的病理生理过程中起着不可忽视的作用。对硫脑苷脂的进一步研究能够有助于对疾病的发生、发展机制有更深入的理解,也能够为疾病的诊断与防治提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Eckhardt M. The role and metabolism of sulfatide in the nervous system[J]. Mol Neurobiol, 2008, 37 (2) : 93-103.
- [2] Honke K. Biosynthesis and biological function of sulfoglycolipids[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2013, 89 (4) : 129-138.
- [3] Xiao S, Finkielstein CV, Capelluto DG. The enigmatic role of sulfatides: new insights into cellular functions and mechanisms of protein recognition [J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 991 : 27-40.
- [4] Takahashi T, Suzuki T. Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues [J]. J Lipid Res, 2012, 53 (8) : 1 437-450.
- [5] Merten M, Thiagarajan P. Role for sulfatides in platelet aggregation[J]. Circulation, 2001, 104 (24) : 2 955-960.
- [6] Kyogashima M, Onaya J, Hara A, et al. Sulfatide can markedly enhance thrombogenesis in rat deep vein thrombosis model [J]. Glycoconj J, 1998, 15 (9) : 915-22.
- [7] Hara A, Taketomi T. Characterization and changes of glycosphingolipids in the aorta of the Watanabe hereditary hyperlipidemic rabbit[J]. J Biochem, 1991, 109 (6) : 904-908.
- [8] Li G, Hu R, Kamijo Y, et al. Establishment of a quantitative, qualitative and high throughput analysis of sulfatides from small amounts of sera by MALDI-TOF MS [J]. Anal Biochem, 2007, 362 (1) : 1-7.
- [9] Li G, Hu R, Kamijo Y, et al. Serum sulfatides as a novel biomarker for cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure[J]. Glycoconj J, 2009, 14 (7) : 658-662.
- [10] Li G, Hu R. Association between serum sulfatide and carotid intima media thickness in patients with familial hypercholesterolemia[J]. Glycoconj J, 2014, 31 (8) : 587-592.
- [11] Li G, Hu R, Gu J. Relationship between carotid artery atherosclerosis and sulfatide in hypertensive patients [J]. Genet Mol Res, 2015, 14 (2) : 4 840-846.
- [12] 李刚. 血清硫脑苷脂可能是阵发性心房颤动的新奇生物标记物[C]. 中华医学会心电生理和起搏分会第十次全国学术年会会议汇编, 2012.
- [13] Schmitt S, Castelvetti LC, Simons M. Metabolism and functions of lipids in myelin [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1851 (8) : 999-1 005.
- [14] Hayashi A, Kaneko N, Tomihira C, et al. Sulfatide de-

- crease in myelin influences formation of the paranodal axoglial junction and conduction velocity in the sciatic nerve [J]. *Glia*, 2013, 61 (4): 466-474.
- [15] Dali CÍ, Barton NW, Farah MH, et al. Sulfatide levels correlate with severity of neuropathy in metachromatic leukodystrophy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2 (5): 518-533.
- [16] Han X. The pathogenic implication of abnormal interaction between apolipoprotein E isoforms, amyloid-beta peptides, and sulfatides in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41 (2-3): 97-106.
- [17] Cheng H, Wang M, Li JL, et al. Specific changes of sulfatide levels in individuals with pre-clinical Alzheimer's disease: an early event in disease pathogenesis [J]. *J Neurochem*, 2013, 127 (6): 733-738.
- [18] Osterbye T, Jørgensen KH, Fredman P, et al. Sulfatide, promotes the folding of proinsulin, preserves insulin crystals, and mediates its monomerization [J]. *Glycobiology*, 2001, 11 (6): 473-479.
- [19] Boslem E, Meikle PJ, Biden TJ. Roles of ceramide and sphingolipids in pancreatic β -cell function and dysfunction [J]. *Islets*, 2012, 4 (3): 177-187.
- [20] Rhost S, Lofbom L, Mansson J, et al. Administration of sulfatide to ameliorate type 1 diabetes in non-obese diabetic mice[J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79 (4): 260-266.
- [21] 张固琴, 聂汉祥, 杨炯, 等. 硫酸脑苷酯负载的 CD1d 四聚体检测小鼠 II 型 NKT 细胞 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 7: 696-698.
- [22] Patel O, Pellicci DG, Gras S, et al. Recognition of CD1d-sulfatide mediated by a type II natural killer T cell antigen receptor [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (9): 857-863.
- [23] Maricic I, Halder R, Bischof F, et al. Dendritic cells and anergic type I NKT cells play a crucial role in sulfatide-mediated immune regulation in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2014, 193 (3): 1035-1046.
- [24] Marrero I, Ware R, Kumar V. Type II NKT cells in inflammation, autoimmunity, microbial immunity, and cancer [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 316.
- [25] Takahashi T. Function of glycochains in virus infection [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2014, 134 (8): 889-899.
- [26] Sundell IB, Cortado RV, Koka PS. Sulfatide—a new candidate for ART treatment in HIV-1 infection [J]. *J Stem Cells*, 2012, 7 (1): 61-72.
- [27] Takahashi T, Suzuki T. Role of sulfatide in influenza A virus replication [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38 (6): 809-816.
- [28] Takahashi T, Kawagishi S, Masuda M, et al. Binding kinetics of sulfatide with influenza A virus hemagglutinin [J]. *Glycoconj J*, 2013, 30 (7): 709-716.
- [29] Perino J, Foo CH, Spehner D, et al. Role of sulfatide in vaccinia virus infection [J]. *Biol Cell*, 2011, 103 (7): 319-331.
- [30] Osawa H, Ohnishi H, Kita H, et al. Reduced expression of sulfatides and galactosylceramide 3'-sulfotransferase in the gastric mucosa of chronic gastritis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42 (1): 23-8.
- [31] Alpa M, Ferrero B, Cavallo R, et al. Anti-neuronal antibodies in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia [J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 8 (1): 56-58.

(此文编辑 文玉珊)