

# 鞘磷脂类信号通路与动脉粥样硬化的研究进展

郑晓阳

(河南圣德医院, 河南省信阳市 464000)

[关键词] 鞘磷脂类信号通路; 鞘磷脂; 神经酰胺; 1-磷酸鞘氨醇; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化是临床常见的冠心病和脑梗死等缺血性心脑血管疾病的主要病理基础, 其病因复杂, 发病机制尚未完全阐明。近年来, 越来越多的研究显示鞘磷脂类信号通路可通过调节脂代谢、炎症和血管内皮功能等影响动脉粥样硬化的发生发展。文章综述了鞘磷脂类信号通路关键分子鞘磷脂、神经酰胺和 1-磷酸鞘氨醇与动脉粥样硬化的关系, 旨在为防治疾病提供新思路。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Research progress on the relationship between sphingomyelin signaling pathway and atherosclerosis

ZHENG Xiaoyang

(Shengde Hospital of Henan Province, Xinyang, Henan 464000, China)

[KEY WORDS] sphingomyelin signaling pathway; sphingomyelin; ceramide; sphingosine-1-phosphate; atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis(As) is the main pathological basis of ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases such as coronary heart disease and cerebral infarction. Its etiology is complicated and the pathogenesis has not been fully clarified. In recent years, more and more studies revealed that sphingomyelin signaling pathway can affect the occurrence and development of atherosclerosis by regulating lipid metabolism, inflammation and vascular endothelial function. This paper reviews the relationship between sphingomyelin, ceramide and sphingosine-1-phosphate, the key molecules of sphingomyelin signaling pathway, and atherosclerosis in order to provide new ideas for the prevention and treatment of As.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是临床常见的冠心病(coronary heart disease, CHD)和脑梗死等缺血性心脑血管疾病的主要病理基础。我国的心脑血管疾病患病率和死亡率逐年上升, 心血管疾病死亡位居城乡居民总死亡原因的首位<sup>[1]</sup>, 防治 As 具有重要意义。As 的发病机制复杂, 涉及血管内皮功能障碍、脂代谢紊乱、炎症、氧化应激和血流动力学改变等多种因素<sup>[2-3]</sup>。近年来越来越多的研究显示鞘磷脂类信号通路可通过调节脂代谢、炎症和血管内皮功能等影响 As 的发生发展。本文主要综述了近年来关于鞘磷脂、神经酰胺、1-磷酸鞘氨醇等鞘磷脂类信号通路的重要分子与 As 关系的研究, 旨在为防治 As 提供新思路。

### 1 鞘磷脂类信号通路

鞘磷脂类信号通路是指鞘磷脂(sphingomyelin, SM)、神经酰胺(ceramide, Cer)、鞘氨醇(sphingosine, Sph)和 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, SIP)等鞘脂类代谢物质在鞘磷脂酶、鞘磷脂合酶(sphingomyelin synthase, SMS)、神经酰胺酶、神经酰胺合酶、鞘氨醇激酶、磷酸化酶等的作用下相互转换, 将细胞外信号分子经细胞膜传入细胞内发挥效应, 调节细胞的生长、增殖、凋亡和分化的一系列酶促反应通路<sup>[4]</sup>。如图 1 所示<sup>[5]</sup>, SM 是鞘磷脂类信号通路重要的起始底物, 可在鞘磷脂酶的作用下水解生成 Cer; Cer 在 SMS 的作用下生成 SM, 或经神经酰胺酶水解代谢为 Sph 和游离脂肪酸, 也可经其他途径代谢为脑苷脂、糖鞘脂、神经酰胺-1-磷酸盐; Sph 在

鞘氨醇激酶的作用下磷酸化生成 S1P, 而 S1P 在一定条件下也可反向转化为 Sph 和 Cer。SM、Cer 和 S1P 是鞘磷脂类信号通路的重要分子, 它们通过酶的作用不断合成和分解形成动态平衡, 从而调节机体的生理生化反应, 维持机体的正常生理功能。近年来, 越来越多的证据表明鞘磷脂类信号通路参与心力衰竭、高血压、糖尿病、脂肪肝、阿尔兹海默症等多种疾病的发生发展, 其在 As 的病理生理学的作用也备受关注。Edsfeldt 等<sup>[6]</sup>检测了 200 例颈动脉

粥样硬化斑块中 SM、Cer 和 S1P 的含量, 结果显示三者水平均明显增加, 其与斑块中炎症细胞因子及 caspase-3 相关, 并可诱导人冠状动脉平滑肌细胞的炎症反应; SM 和 Cer 还与斑块不稳定的组织学标志物相关, Cer 可诱发冠状动脉平滑肌细胞凋亡, 这提示 SM、Cer 和 S1P 可能诱导 As 斑块的炎症和不稳定性, 鞘磷脂类信号通路可能成为治疗 As 的重要靶点。

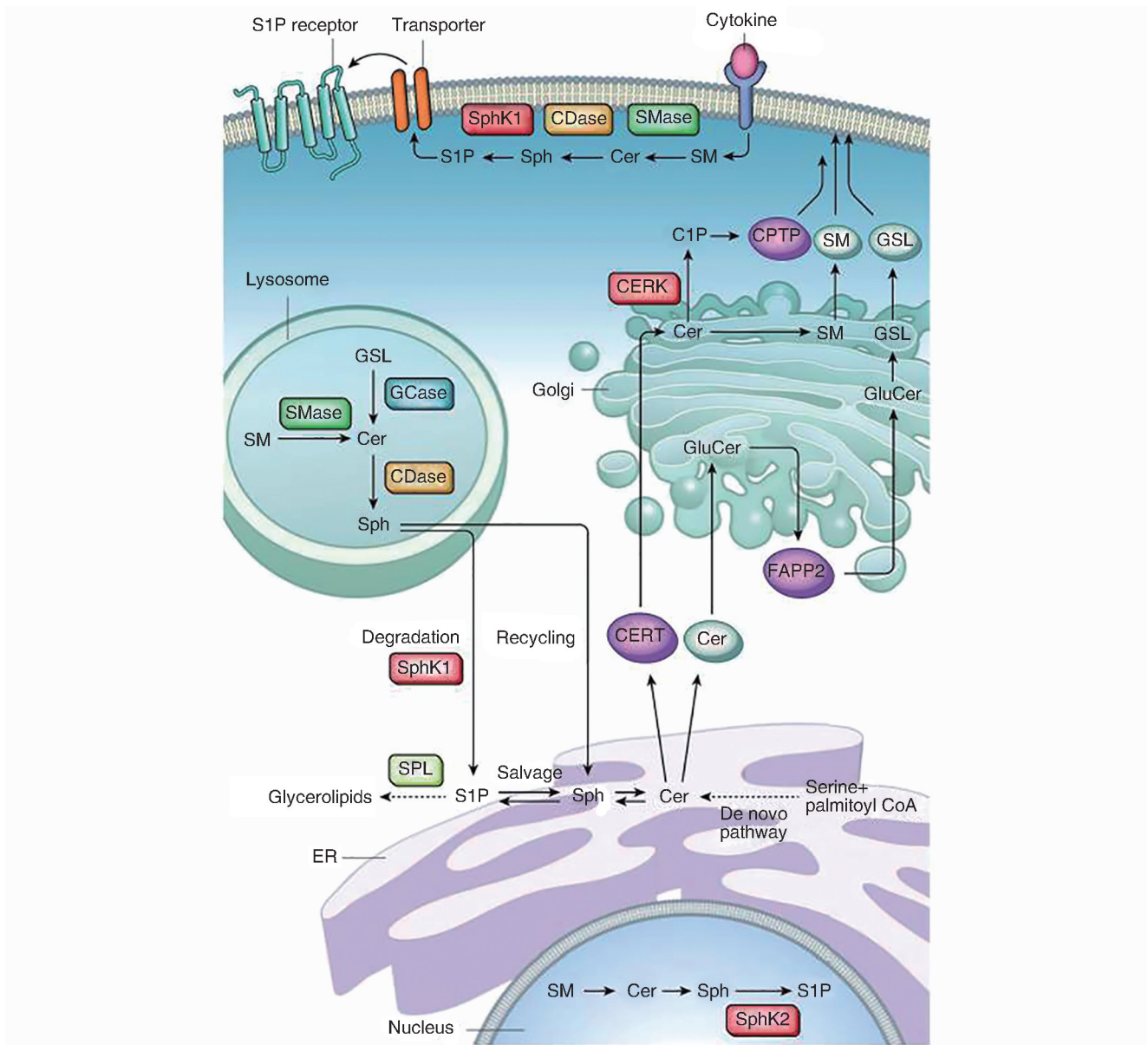


图 1. 鞘脂代谢路径

Figure 1. Sphingolipid metabolic pathway

## 2 鞘磷脂与动脉粥样硬化

鞘磷脂(SM)是由脂肪酸、鞘氨醇和磷酸胆碱构

成的一种脂质, 主要位于细胞膜、细胞器膜、血浆脂蛋白和其他富含脂类的组织中, 在维持细胞膜的结构和功能方面具有十分重要的作用。血浆 SM 主要

存在于致粥样硬化脂蛋白中,如极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)<sup>[7]</sup>。与血浆 LDL 比较,从动脉粥样斑块中提取的 LDL 中 SM 水平显著升高,人和动物的 As 斑块中有大量的 SM 蓄积,As 病变中 SM 的含量也高于正常人群的动脉组织<sup>[8]</sup>。血脂异常是 As 和 CHD 发生的危险因素,高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)与 CHD 发生呈负相关,总胆固醇、LDL 与 As 和 CHD 发生呈正相关。SM 的水平可影响致粥样硬化脂蛋白的含量,嗜菌斑试验显示鞘磷脂合成酶基因敲除小鼠(SMS2<sup>-/-</sup>)的 As 病变处较野生小鼠有更多的胶原蛋白(35%,  $P<0.05$ ),而核心坏死区和巨噬细胞中较少(分别为 71% 和 37%,  $P<0.01$ );且 SMS2<sup>-/-</sup>小鼠的头动脉中游离胆固醇和胆固醇酯含量明显低于对照组<sup>[9]</sup>。检测血脂异常人群的血清 SM 水平,也发现其浓度随总胆固醇、甘油三酯、LDL 升高而明显升高,随 HDL 的降低而显著升高,血清 SM 浓度与 As 和 CHD 发生呈正相关。Schlitt 等<sup>[10]</sup>开展的一项随访研究显示血浆 SM 水平与脂质风险评分呈正相关( $P<0.01$ ),男性血浆 SM 高于 600 mg/L 的冠状动脉钙化评分要高于 SM 浓度小于 390 mg/L 者,这也提示血浆 SM 是 CHD 的危险因素;研究提出血浆 SM 促进 As 与富含载脂蛋白 B 和甘油三酯的脂蛋白代谢相关,血浆 SM 是急性冠状动脉综合征患者预后的预测因子。血浆 SM 水平还可能是预测冠心病患者冠状动脉狭窄程度的独立危险因素,分析 CHD 患者入院时血浆 SM 水平与冠状动脉病变程度的相关性发现,冠状动脉狭窄组的血浆 SM 水平高于冠状动脉正常组,差异具有统计学意义( $P<0.01$ );SM 与冠状动脉造影 Gensini 评分呈正相关( $r=0.155$ ,  $P<0.01$ ),多元线性回归分析在校正多个相关危险因素后仍显示血浆 SM 水平与 Gensini 评分独立相关<sup>[10]</sup>。炎症反应是 As 发病的重要环节,多种炎症细胞、细胞因子、黏附分子和趋化因子等共同参与相互作用导致炎症的发生。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappaB, NF- $\kappa$ B) 是具有转录激活功能的蛋白,可调节与 As 相关的促炎症反应基因,被认为是致 As 的前因子。以高脂饮食喂养 SMS2<sup>-/-</sup>小鼠和对照组野生小鼠 3 个月后发现,野生小鼠主动脉弓和胸腹主动脉产生的 As 斑块高于 SMS2<sup>-/-</sup>小鼠( $P<0.05$ );且高脂饮食喂养前后, SMS2<sup>-/-</sup>小鼠血清 SM 水平均显著低于对照组( $P<0.05$ );高脂饮食喂养后的 SMS2<sup>-/-</sup>小鼠腹腔巨噬细胞经脂多糖刺激产生的 NF- $\kappa$ B p65 含量也明显低于对照组,这提

示 SMS2 基因缺失具有抗炎及抗 As 的作用<sup>[12]</sup>。这可能是因为 SMS2 缺乏通过减少脂筏组分 SM 的含量影响脂筏的功能,从而抑制 Toll 样受体 4 由非脂筏区域向脂筏区域募集,减少 Toll 样受体 4/髓样分化因子 2 复合体的形成,进而抑制下游 Toll 样受体 4/NF- $\kappa$ B 炎症通路的激活<sup>[13]</sup>。

### 3 神经酰胺与动脉粥样硬化

神经酰胺(Cer)是炎症、血管内皮屏障、免疫细胞运输、应激反应、凋亡和自噬等多种细胞基本生理生化反应的重要信号分子<sup>[5]</sup>。炎症和脂代谢紊乱与 As 的发展相关, Cer 的胞内积聚参与这一过程, IL-1 等多种促炎细胞因子都可增加不同类型细胞中 Cer 的水平, Cer 可通过 Toll 样受体依赖性和非依赖性机制诱导巨噬细胞发生促炎反应<sup>[14-15]</sup>。As 斑块形成的关键事件之一是致粥样硬化脂蛋白聚集,脂蛋白的积聚显著增加泡沫细胞中脂蛋白的含量,而鞘磷脂酶水解 SM 生成 Cer 和磷酸胆碱是脂蛋白聚集的启动环节, SM 由致粥样硬化脂蛋白运送到动脉壁,经动脉壁鞘磷脂酶作用生成 Cer,促进脂蛋白聚集。分析腹主动脉瘤斑块发现,在 LDL 聚集处 Cer 含量明显增高,是血浆 LDL 中 Cer 的 10~50 倍,比心脏捐献者早期动脉粥样硬化斑块中的 Cer 高 2~3 倍。Cer 还参与调节血管内皮结构功能紊乱,与对照组相比,2 型糖尿病模型大鼠的血清及主动脉中 Cer 含量明显增加,内皮下脂质沉积增加,血管内皮细胞的磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶信号分子的磷酸化和 NO 的释放均降低,内皮依赖性血管舒张功能下降,电镜下内皮细胞结构紊乱,有 As 斑块形成;用 Cer 基础合成途径的药理学抑制剂多球壳菌素干预后上述情况均明显改善,无明显 As 斑块形成,这提示组织内 Cer 积聚与血管内皮细胞结构功能紊乱及 As 斑块形成相关,抑制 Cer 合成可能是治疗糖尿病血管病变的新方向<sup>[16]</sup>。Kasumov 等<sup>[17-18]</sup>的研究也表明多球壳菌素可预防非乙醇性脂肪肝及胰岛素抵抗相关的 As 的发生。动脉结构和功能随着年龄的改变是心血管疾病发生风险增加的危险因素,年龄相关的大动脉重塑和 As 与胶原沉积、炎症增加以及内皮功能障碍有关, Cer 作为鞘磷脂类信号通路的中心分子在细胞和组织的衰老过程中具有举足轻重的作用。研究发现老年羊的肠系膜小动脉发生向外肥厚性重塑,其动脉内膜增厚,胶原总量增加,胶原沉积增多,且动脉血管内长链神经酰胺(C14-C20)



较年轻羊明显增加,并伴有酸性鞘磷脂酶和中性鞘磷脂酶含量的增加,但 Sph 和 S1P 的水平与年轻羊无明显不同,这表明衰老小动脉的重塑伴有长链神经酰胺的积累,Cer 可能是 As 的重要介质<sup>[19]</sup>。对失重模型大鼠的颈总动脉孵育 C6-神经酰胺后发现,其血管平滑肌细胞增殖活性降低且凋亡活性增强,而对照组无明显改变;给予对照组大鼠颈总动脉酸性鞘磷脂酶的特异性抑制剂地昔帕明后,Cer 含量明显减低,其血管平滑肌细胞增殖活性增加且凋亡减弱,这提示 Cer 水平降低可促进血管平滑肌细胞增殖、抑制凋亡,参与颈总动脉的功能与结构重塑<sup>[20]</sup>。此外,Cheng 等<sup>[21]</sup>研究了 581 例行冠状动脉造影术后的急性冠状动脉综合征或稳定性冠心病患者的冠状动脉粥样硬化斑块特性、191 例患者的冠状动脉脂质负荷指数及冠心病患者 1 年心血管结局与 Cer 之间的关系,结果 Cer 与三者均呈线性相关,尤其是神经酰胺(d18:1/16:0)与核心坏死组织分数及冠状动脉粥样硬化的脂质核心负担显著相关,可较准确地预测患者冠状动脉造影术 1 年后的临床结局,提示 Cer 可能改善冠心病的危险分层,是治疗 As 疾病的重要努力方向。

#### 4 1-磷酸鞘氨醇与动脉粥样硬化

神经酰胺(Cer)和鞘氨醇在调节细胞生理生化反应中具有重要作用,可抑制细胞生长和促进凋亡,其代谢产物 S1P 的功能却恰好相反,具有促进细胞生长和抑制凋亡的作用,Cer、Sph 和 S1P 通过不断合成与分解形成动态平衡,被称为“鞘磷脂变阻器”<sup>[22]</sup>。S1P 分布于细胞内外,在细胞内直接产生生物学效应,在细胞外通过与其特异性受体 S1PR 结合发挥生物学功能。S1PR 有 5 种亚型(S1PR1-5),S1PR1-3 存在于脑、心脏、肝脾等多个组织器官中,在内皮细胞中均有表达,S1PR1 主要结合于 Gi、G12/13,而 S1PR2 和 S1PR3 主要与 Gi、G12/13 和 Gq 偶联,除产生 Gi 信号途径的作用外,还产生 Gq 信号途径的作用。通过结合不同的 G 蛋白,S1P 激活细胞内信号转导通路影响血管内皮功能、黏附分子表达、血栓形成、炎症反应、血管生成、创伤恢复等<sup>[23]</sup>。S1PR4 主要表达于淋巴及造血组织,S1PR5 主要表达于脑白质,在血管内皮中表达较少,目前对 As 的作用尚未阐明。血浆中 S1P 主要来源于血小板、红细胞和内皮细胞,与 HDL 和白蛋白结合而被转运,载脂蛋白 M (apolipoprotein M, ApoM) 是

HDL 中 S1P 的载体<sup>[24]</sup>。Ruiz 等<sup>[25]</sup>用肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 刺激主动脉或人脑原代内皮细胞产生炎症反应,发现细胞表面黏附分子如内皮细胞选择素、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 含量明显升高,用人工重组的 ApoM-S1P 或 ApoM-HDL 同时作用于细胞,结果显示细胞表面黏附分子的表达显著减少,而仅用 ApoM 或缺少 HDL 结合的 ApoM 均无此作用,这表明 ApoM-S1P 是 HDL 的一个关键组成部分,HDL/ApoM/S1P 可抑制单核细胞黏附到内皮细胞,保持内皮细胞屏障的完整性,具有抗 As 的作用。S1P 促进内皮细胞屏障功能的作用依赖于 S1PR1 介导的信号转导通路,并与蛋白激酶 B 和 eNOS 信号通路持续活化及下游一氧化氮(nitric oxide, NO)的靶分子可溶性鸟苷酸环化酶的活性有关<sup>[26]</sup>。内皮细胞中 S1PR1 含量十分丰富,可调节血管的发育和微血管屏障功能,在动脉血管发生炎症的区域,S1PR1 信号显著增强。用 S1PR1 受体激动剂 ASP4058 可显著减少血管壁的通透性,抑制巨噬细胞跨内皮迁移,体外试验也显示给予激动剂可降低血管通透性、减轻巨噬细胞浸润程度<sup>[27]</sup>。S1PR1 过表达的大鼠血管内皮黏附分子 ICAM-1 含量减少,而敲除 S1PR1 基因的大鼠血管内 ICAM-1 表达则增加,同时敲除载脂蛋白 E 和 S1PR1 基因后,大鼠 As 斑块中 ICAM-1 水平升高,这提示 As 斑块增大与 S1PR1 表达减少直接相关,S1PR1 的活化具有抗 As 的作用<sup>[28]</sup>。与 S1PR1 的作用不同,S1PR2 促进 As 的发生发展。研究显示 S1PR2 可增加内皮细胞的通透性并诱导炎症,用 S1PR2 特异性拮抗剂 JTE013 可有效抑制由 TNF- $\alpha$  诱导的内皮细胞炎症反应<sup>[29]</sup>。S1P/S1PR2 信号可引起 TNF- $\alpha$  介导的 NF- $\kappa$ B 活化,使 ICAM-1 和 VCAM-1 表达升高,导致内皮炎症反应,而敲低 S1PR2 或用其药理学抑制剂则可完全消除因 TNF- $\alpha$  刺激引起的血管内皮细胞中 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达<sup>[30]</sup>。在高糖作用下,人冠状动脉内皮细胞主要表达 S1PR2 受体,细胞内 NO 和 eNOS 活性显著降低,S1P 处理可减少多形核中性粒细胞-内皮细胞黏附,升高 VCAM-1 和 ICAM-1 蛋白水平;而阻断 S1PR2 后,NO 和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性下降,S1P 诱导的多形核中性粒细胞-内皮细胞黏附、VCAM-1 和 ICAM-1 蛋白水平均降低,提示 S1P/S1PR2 在一定程度上通过抑制高糖条件下 PI3K/Akt 信号通路介导内皮功

能障碍, S1PR2 阻断可改善内皮功能障碍<sup>[31]</sup>。S1PR2 还可调节 As 斑块中的巨噬细胞滞留, 在巨噬细胞炎症活动引起的 As 斑块形成中发挥重要作用<sup>[32]</sup>, 与敲除载脂蛋白 E 的大鼠相比, 同时敲除载脂蛋白 E 和 S1PR2 基因的大鼠巨噬细胞明显减少, 巨噬细胞中白细胞介素 6、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 1 和 VCAM-1 等炎性介质表达也明显降低, 炎症反应减轻, As 斑块面积和脂质沉积也显著减少。S1PR3 在 As 进展中的作用尚存在争议, 一说 S1PR3 具有舒张血管、抑制炎症反应、保护静脉内皮的作用, 另一说其可促进血管内皮平滑肌细胞迁移与存活, 促进炎症产生<sup>[33-34]</sup>。S1P 及其受体在 As 中的作用机制十分复杂, 尚有待下一步深入的研究。

## 5 小 结

综上, 鞘磷脂类信号通路参与 As 的发生发展并发挥重要作用, 虽然目前尚不能完全阐明鞘磷脂类信号通路在 As 疾病中的作用机制, 但改变鞘磷脂、神经酰胺和(或) 1-磷酸鞘氨醇的水平可能成为防治 As 的新突破口, 相关基础研究和流行病学调查还需进一步开展。

### [参考文献]

- [1] 舒刘芳, 姜希娟, 杨琳, 等. 血管平滑肌细胞表型转换对动脉粥样硬化的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(1): 99-102.
- [2] 李靛, 谢巍, 姜志胜, 等. 我国动脉粥样硬化基础研究近三年进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1182-1188.
- [3] 马彩云, 柳景华, 王韶屏, 等. 内皮功能障碍与冠心病的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(6): 482-484.
- [4] 易吉平, 曾明, 何兴轩. 鞘磷脂类信号通路在肺纤维化发病机制中的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(2): 158-164.
- [5] Maceyka M, Spiegel S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease[J]. Nature, 2014, 510(7503): 58-67.
- [6] Edsfeldt A, Dunér P, Ståhlman M, et al. Sphingolipids contribute to human atherosclerotic plaque inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(6): 1132-1140.
- [7] Hammad SM, Pierce JS, Soodavar F, et al. Blood sphingolipidomics in healthy humans: impact of sample collection methodology[J]. J Lipid Res, 2010, 51(10): 3074-3087.
- [8] Zakiev ER, Sukhorukov VN, Melnichenko AA, et al. Lipid composition of circulating multiple-modified low density lipoprotein[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 134.
- [9] Liu J, Huan CM, Chakraborty M, et al. Macrophage sphingomyelin synthase 2 (SMS2) deficiency decreases atherosclerosis in mice[J]. Circ Res, 2009, 105(3): 295-303.
- [10] Schlitt A, Blankenberg S, Yan DG, et al. Further evaluation of plasma sphingomyelin levels as a risk factor for coronary[J]. Nutr Metab (Lond), 2006, 3: 5.
- [11] 王尹曼, 陈学颖, 徐磊, 等. 鞘磷脂与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. 中国临床医学, 2015, 22(3): 310-313, 317.
- [12] 秦睿, 陈明亮, 朱珂, 等. 神经鞘磷脂合成酶 2 基因的缺失有抗动脉粥样硬化及抗炎作用[J]. 生理学报, 2010, 62(4): 333-338.
- [13] 薛婧. 鞘磷脂合成酶 2 缺乏对小鼠脑缺血再灌注损伤后炎症反应的影响及其机制研究[D]. 河北医科大学, 2017.
- [14] Cal L, Oyeniran C, Biwas D D, et al. ORMDL proteins regulate ceramide levels during sterile inflammation[J]. J Lipid Res, 2016, 57(8): 1412-1422.
- [15] Boon J, Hoy A J, Stark R, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance[J]. Diabetes, 2013, 62(2): 401-410.
- [16] Li C, Zhou JL, Wang AM, et al. Inhibition of ceramide synthesis reverses endothelial dysfunction and atherosclerosis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1): 77-85.
- [17] Kasumov T, Li L, Li M, et al. Ceramide as a mediator of non-alcoholic fatty liver disease and associated atherosclerosis[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126910.
- [18] Kasumov T, Li L, Previs S, et al. Abstract 650: ceramide as a mediator of insulin resistance-associated atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34: A650.
- [19] Ohanian J, Liao AY, Ohanian SP. Age-related remodeling of small arteries is accompanied by increased sphingomyelinase activity and accumulation of long-chain ceramides[J]. Physiol Rep, 2014, 2(5): e12015.
- [20] 程耀萍. 酸性鞘磷脂酶/神经酰胺通路介导模拟失重大鼠颈总动脉功能与结构重塑[D]. 第四军医大学, 2015.
- [21] Cheng JM, Suoniemi M, Kardys I, et al. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(2): 560-566.
- [22] Taniguchi M, Kitatani K, Kondo T, et al. Regulation of autophagy and its associated cell death by "sphingolipid rheostat": reciprocal role of ceramide and sphingosine 1-phosphate in the mammalian target of rapamycin pathway[J]. J Biol Chem, 2012, 287(47): 39898-39910.
- [23] Blaho VA, Hla T. An update on the biology of sphingosine

- 1-phosphate receptors[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(8): 1596-1608.
- [24] Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(23): 9613-9618.
- [25] Ruiz M, Frej C, Holmer A, et al. High-density lipoprotein associated apolipoprotein M limits endothelial inflammation by delivering sphingosine-1-phosphate to the sphingosine-1-phosphate receptor 1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 118-129.
- [26] Wilkerson BA, Grass GD, Wing SB, et al. Sphingosine 1-phosphate(S1P) carrier-dependent regulation of endothelial barrier: high density lipoprotein (HDL)-S1P prolongs endothelial barrier enhancement as compared with albumin-S1P via effects on levels, trafficking, and signaling of S1P1[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(53): 44645-44653.
- [27] Yamamoto R, Aoki T, Koseki H, et al. A sphingosine-1-phosphate receptor type 1 agonist, ASP4058, suppresses intracranial aneurysm through promoting endothelial integrity and blocking macrophage transmigration [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(13): 2085.
- [28] Galvani S, Sanson M, Blaho VA, et al. HDL-bound sphingosine 1-phosphate acts as a biased agonist for the endothelial cell receptor S1P1 to limit vascular inflammation[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(389): ra79.
- [29] Zhang G, Yang L, Kim GS, et al. Critical role of sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) in acute vascular inflammation[J]. *Blood*, 2013, 122(3): 443-455.
- [30] Liu W, Liu B, Liu S, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 mediates endothelial cells dysfunction by PI3K-Akt pathway under high glucose condition[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 776: 19-25.
- [31] Zhang W, An J, Jawadi H, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 mediated NF- $\kappa$ B activation contributes to tumor necrosis factor- $\alpha$  induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in endothelial cells[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2013, 106: 62-71.
- [32] Wang F, Okamoto Y, Inoki I, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 deficiency leads to inhibition of macrophage proinflammatory activities and atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 3979-3995.
- [33] Tölle M, Klockl L, Wiedon A, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase activation in endothelial cells by S1P1 and S1P3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4): 627-634.
- [34] Lin CC, Lee IT, Hsu CH, et al. Sphingosine-1-phosphate mediates ICAM-1-dependent monocyte adhesion through p38 MAPK and p42/p44 MAPK-dependent Akt activation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118473.
- (此文编辑 许雪梅)