

本文引用: 廖思聪, 邱志东, 金俊飞. 神经鞘脂在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 661-668. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.003.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0661-08

· 专家论坛 ·

## 神经鞘脂在动脉粥样硬化中的研究进展

廖思聪<sup>1,3</sup>, 邱志东<sup>3,5</sup>, 金俊飞<sup>1,2,3,4</sup>

(1. 桂林医学院附属医院广西神经鞘脂代谢相关疾病基础研究重点实验室, 2. 桂林医学院“中美健康与疾病脂质研究中心”, 3. 桂林医学院附属医院广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, 4. 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室, 广西桂林市 541001; 5. 深圳市盐田区人民医院普外科, 广东省深圳市 518081)

[专家简介] 金俊飞, 遗传学博士, 留美博士后, 研究员(二级岗), 博士研究生导师。桂林医学院学术委员会副主任, 桂林医学院附属医院副院长, 广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室主任。主要从事神经鞘脂代谢通路与细胞行为及相关疾病的研究。主持国家自然科学基金项目 3 项, 广西自然科学基金重大项目 1 项、重点项目 1 项。获 2019 年广西科学技术奖“自然科学类一等奖”(排名第 1)。以重要作者在 *Hepatology* 等国际学术期刊发表高水平论文 30 余篇。担任中国生物物理学会代谢生物化学分会第二届理事。入选国家百千万人才工程, 被授予“有突出贡献中青年专家”称号, 享受国务院政府特殊津贴, 广西壮族自治区特聘专家, 桂林市漓江学者。



[关键词] 神经鞘脂; 动脉粥样硬化; 神经酰胺; 生物标志物

[摘要] 动脉粥样硬化是引起大多数心血管疾病的主要原因, 但其发病机制复杂, 目前尚未完全阐明。越来越多的研究表明, 脂质代谢紊乱可能在动脉粥样硬化的形成和发展中发挥重要作用。神经鞘脂作为一类参与机体结构组成、具有信号转导功能的生物活性脂质, 在心血管疾病患者的血液和病变血管中水平异常, 某些神经鞘脂分子可能是心血管疾病潜在的生物标志物和治疗靶点。文章综述神经鞘脂对动脉粥样硬化的影响和调控机制, 为防治动脉粥样硬化寻找新的思路 and 分子靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of sphingolipids in atherosclerosis

LIAO Sicong<sup>1,3</sup>, QIU Zhidong<sup>3,5</sup>, JIN Junfei<sup>1,2,3,4</sup>

(1. Guangxi Key Laboratory of Basic Research in Sphingolipid Metabolism Related Diseases, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. China-USA Lipids in Health and Disease Research Center, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 3. Guangxi Key Laboratory of Molecular Medicine in Liver Injury and Repair, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 4. Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 5. Department of General Surgery, Shenzhen Yantian District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518081, China)

[KEY WORDS] sphingolipids; atherosclerosis; ceramide; biomarkers

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the main cause of most cardiovascular diseases, but its pathogenesis is complicated and has not been fully understood. More and more studies have shown that the disorder of lipid metabolism may play an important role in the initiation and development of atherosclerosis. As a group of bioactive lipids participating in cell structure component and signal transduction, sphingolipids have been proved to be abnormal in blood and vascular lesion in

[收稿日期] 2021-12-03

[修回日期] 2022-01-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960520); “广西特聘专家”专项经费资助项目(2019B12); 广西科技厅中央引导地方科技发展资金项目(ZY21195024); 广西医学高层次骨干人才“139”计划资助项目(G202002005); 广西壮族自治区卫生健康委员会广西神经鞘脂代谢相关疾病基础研究重点实验室建设经费(ZJC2020005); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(20190206-1)

[作者简介] 廖思聪, 助理研究员, 研究方向为神经鞘脂代谢及相关疾病, E-mail: liaosc6828@163.com。通信作者金俊飞, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为神经鞘脂代谢及相关疾病, E-mail: junfeijin@glmc.edu.cn。

patients with cardiovascular diseases. Some sphingolipids may be potential biomarkers and therapeutic targets in cardiovascular diseases. This review is focused on the influences and regulatory mechanisms of sphingolipids on the initiation and development of atherosclerosis trying to find new ideas and molecular targets for the prevention and treatment of atherosclerosis.

心血管疾病是严重影响人类身体健康的疾病,而大多数心血管疾病的根本原因是动脉粥样硬化(atherosclerosis)。动脉粥样硬化的形成机制相当复杂,尽管脂质代谢障碍学说、内皮损伤学说以及免疫炎症学说等从不同角度阐述了动脉粥样硬化可能发生、发展过程,但其发病机制至今仍不清楚<sup>[1-2]</sup>。虽然如此,学术界认为脂质累积和氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)在动脉粥样硬化的发病机制中起重要作用。血管内皮功能障碍后,循环血液中的单核细胞迁移至动脉壁吞噬 ox-LDL,诱导泡沫细胞形成。来自泡沫细胞、巨噬细胞、内皮细胞和血小板的细胞因子,可造成血管组织局部炎症并参与动脉斑块的形成,进而导致动脉狭窄和斑块稳定性下降。一旦斑块破裂,会引起动脉栓塞,发生急性心肌梗死<sup>[3-4]</sup>。神经鞘脂(sphingolipid)是一类具有生物活性的脂质,早在 19 世纪 Thudicum 等人首次从脑组织中分离出神经鞘脂<sup>[5]</sup>。但直到近几十年,人们才逐渐认识到神经鞘脂在肿瘤<sup>[6]</sup>、糖尿病<sup>[7]</sup>、心血管疾病<sup>[8]</sup>、阿尔茨海默病<sup>[9]</sup>等疾病中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。因此,本文将对神经鞘脂代谢参与动脉粥样硬化发生、发展的最新研究进展作一综述,为心血管疾病寻找潜在的生物标志物和治疗靶点提供参考。

## 1 神经鞘脂的代谢

神经鞘脂是一类含有神经鞘氨醇骨架的两性脂,一端为一个长链的脂肪酸,另一端连接有极性的醇类结构。神经酰胺(ceramide)是神经鞘脂代谢通路的中心分子,是神经鞘脂的母体结构<sup>[11]</sup>,也是绝大多数复杂神经鞘脂的前体。目前发现三条途径参与神经酰胺的产生<sup>[12]</sup>(图 1):(1)从头合成发生在内质网的胞质表面,丝氨酸和棕榈酰辅酶 A 经过多步缩合反应生成二氢神经酰胺,二氢神经酰胺在二氢神经酰胺去饱和酶作用下引入双键生成神经酰胺,从头合成途径是细胞中神经酰胺的主要来源,所有真核细胞都能以这种方式产生神经鞘脂<sup>[13]</sup>;(2)神经鞘磷脂酶水解神经鞘磷脂或者糖苷酶水解鞘糖脂产生神经酰胺,该水解过程发生在溶酶体中;(3)神经酰胺酶催化神经酰胺水解生成神

经鞘氨醇,通过神经酰胺合成酶再循环神经鞘氨醇生成神经酰胺,这种神经酰胺产生方式称为补救途径,至少一半的神经鞘氨醇通过这种途径再利用,在保持神经鞘脂稳态中起到重要作用<sup>[14]</sup>。

神经酰胺也可转变为其他神经鞘脂。在内质网中,神经酰胺可以脱乙酰基形成神经鞘氨醇,神经鞘氨醇又通过神经鞘氨醇激酶磷酸化为 1-磷酸神经鞘氨醇<sup>[13]</sup>。神经酰胺经非囊泡途径从内质网转运至高尔基体,并从磷脂酰胆碱获得磷脂酰胆碱基团,在神经鞘磷脂合成酶的作用下生成神经鞘磷脂(sphingomyelin, SM)。通过囊泡从内质网转运时,神经酰胺可发生糖基化,生成葡萄糖基神经酰胺或半乳糖基神经酰胺,进一步生成更为复杂的鞘糖脂。在高尔基体中,神经酰胺可以在神经酰胺激酶作用下发生磷酸化生成 1-磷酸神经酰胺(ceramide-1-phosphate)。神经鞘脂代谢是一个受精密调节的复杂过程,可产生数百种脂类分子,其功能根据其分子组成、空间结构以及亚细胞定位的不同而变化<sup>[5,10,15]</sup>。本文重点介绍神经酰胺、神经鞘磷脂和 1-磷酸神经鞘氨醇这三类分子在动脉粥样硬化中的重要作用。

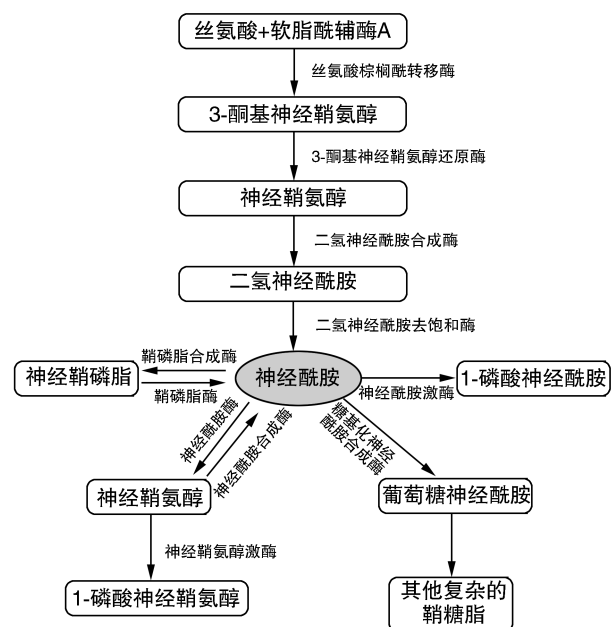


图 1. 神经鞘脂代谢通路

Figure 1. Metabolic pathway of sphingolipids

## 2 神经酰胺与动脉粥样硬化

血浆神经酰胺被推荐为预测心血管事件的生物标志物之一,测定血浆中的神经酰胺种类及其比率可预测主要急性心血管事件和死亡风险<sup>[16]</sup>。近期一项来自中国冠心病患者的前瞻性研究表明,血浆神经酰胺与心血管事件风险以及全因死亡率之间密切相关<sup>[16]</sup>。该研究共纳入 1 704 例中国冠心病患者,平均随访时间为 9 年,结果显示血浆 C16:0 神经酰胺、C18:0 神经酰胺、C24:1 神经酰胺与心血管事件、全因死亡率的增加呈正相关。并且经过多变量调整后,神经酰胺 C16:0/C24:0 比率、C18:0/C24:0 比率和 C24:1/C24:0 比率增加一个标准差,心血管事件死亡风险分别增加 27%、35% 和 21%,而全因死亡风险分别增加 29%、28% 和 24%。与神经酰胺风险评分较低的患者相比,评分较高的患者心血管事件死亡风险和全因死亡风险分别增加 1.81 倍和 1.95 倍。研究表明,在动脉硬化性心血管疾病患者中预测心血管事件发生率及死亡风险方面,血浆神经酰胺水平比传统的生物标志物可能具有更高的预测价值<sup>[17-19]</sup>。循环血液中的神经酰胺大部分由脂蛋白携带,其通过与载脂蛋白、未酯化的胆固醇和磷脂相互作用,主要富集在低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)表面。神经酰胺在脂蛋白颗粒中的累积使颗粒不稳定,诱导载脂蛋白 B100 的构象变化,促使形成更大的 LDL 聚集体<sup>[20]</sup>。如果循环血液中的 LDL 颗粒含有高比例的神经酰胺和其他鞘脂,将进一步加剧上述过程<sup>[20]</sup>。此外,巨噬细胞摄取含有 LDL 聚集体的神经酰胺可诱导细胞分泌一种与斑块破裂相关的酶,即基质金属蛋白酶 7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)<sup>[20]</sup>。再者,巨噬细胞吸收聚集的 LDL 颗粒后,可参与形成泡沫细胞和激活炎症小体<sup>[21]</sup>。泡沫细胞和炎症小体都可导致动脉粥样硬化斑块的稳定性下降,增加动脉粥样硬化血栓并发症的发生风险。斑块局部炎症可诱导斑块内细胞发生凋亡甚至坏死,进而增加不稳定性斑块的破裂风险。一旦机体对血管局部凋亡细胞的胞葬(efferocytosis)功能失调,凋亡细胞未能及时清除可能会进一步坏死,甚至演变为泡沫细胞,成为动脉粥样硬化后期坏死核心的重要基础<sup>[22]</sup>。有研究表明在人类冠状动脉粥样硬化斑块内,神经酰胺在具有典型薄纤维帽结构的不稳定性斑块内富集,且主要聚集在坏死核心附近的巨噬细胞<sup>[23]</sup>。总之,目前的证据表明血浆神经酰胺水平与动脉粥样硬化形成、斑块破裂以及心血管事件密

切相关。

糖尿病和肥胖等代谢性疾病是公认的心血管疾病危险因素,与动脉粥样硬化密切相关。来自多中心的大样本临床数据表明,循环血液中的神经酰胺与胰岛素抵抗甚至 2 型糖尿病具有明显的相关性,且不同碳链长度的神经酰胺在不同靶器官中的作用可能不同<sup>[24]</sup>。研究人员通过检测 2 086 例无糖尿病受试对象的血浆神经鞘脂谱,发现高水平血浆 C16:0、C18:0、C20:0 和 C22:0 神经酰胺与高血浆胰岛素和高胰岛素抵抗稳态模型评分(homeostatic model of insulin resistance scores, HOMA-IR)有关<sup>[25]</sup>。此外,在炎症背景下神经酰胺可能加剧胰岛素抵抗。例如,神经酰胺可通过激活 Nod 样受体 3(Nod-like receptor 3)炎症小体,诱导巨噬细胞和脂肪组织中的 Caspase-1 裂解,抑制 Akt/PKB 激活并导致胰岛素抵抗<sup>[26]</sup>。作为肥胖相关的一类重要细胞类型,脂肪细胞通过代谢神经酰胺,可能参与调控动脉粥样硬化的形成。研究显示,冷刺激可诱导脂肪细胞分泌缺氧诱导因子 2 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-2 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ ),后者促进神经酰胺分解代谢,增加肝脏胆固醇的清除以及热量的产生,最终减少西方饮食(western diet)诱导的动脉粥样硬化<sup>[27]</sup>。但是,神经酰胺如何影响糖尿病和肥胖等代谢性疾病,相关机制依然不是很清楚。

在动脉粥样硬化的早期形成阶段,神经酰胺对血管内皮可能具有保护作用。内皮细胞通过内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)产生大量一氧化氮(nitric oxide, NO),内皮来源的 NO 作用于血管平滑肌细胞、血小板和白细胞,可引起平滑肌舒张、抑制血小板激活和白细胞黏附。因此,血管内皮功能失调在动脉粥样硬化早期发挥至关重要的作用。研究证实,内皮细胞的神经鞘脂从头合成是血浆中神经酰胺的重要来源之一,且内皮细胞从头合成的神经酰胺对维持血管张力和血压稳态是必需的<sup>[28]</sup>。在维持内皮细胞介导的血管舒张功能方面,C16:0 神经酰胺在保护酪氨酸激酶(tyrosine kinase)和 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors)诱导的血管舒张中起主要作用,而 C24:0 和 C24:1 神经酰胺则主要调控血流介导的血管舒张。此外,在高脂饮食背景下小鼠离体动脉血管的研究发现,神经酰胺能以组织自主调节的方式损害血管内皮细胞功能。神经酰胺诱导蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A)与 eNOS 共定位,进而抑制内皮细胞合成 NO,导致血管内皮功能紊



乱<sup>[29]</sup>。因此,动脉粥样硬化早期斑块形成可能与神经酰胺调控的血管内皮功能紊乱有关。

### 3 神经鞘磷脂与动脉粥样硬化

Jiang 等<sup>[30]</sup>通过一种高通量酶学法测定人血脂谱,首次系统评估了血浆神经鞘磷脂水平。该团队的研究发现,血浆神经鞘磷脂在冠心病患者中呈高水平状态,是冠心病的独立危险因素。此外,相比正常血管组织,通过冠状动脉手术获取的人动脉粥样硬化病变血管组织中神经鞘磷脂水平显著增高<sup>[31]</sup>。Nelson 等<sup>[32]</sup>发现神经鞘磷脂水平与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关,而后者厚度增加被认为是动脉粥样硬化性疾病的早期亚临床状态。事实上,神经鞘磷脂在家族性高胆固醇血症患者的异常 HDL 颗粒中富集,具有促进动脉粥样硬化的作用,比如促使巨噬细胞胆固醇外流能力降低、抗炎和抗氧化活性受损等<sup>[33]</sup>。但是,Yeboah 等<sup>[34]</sup>在一项队列研究中评估血浆神经鞘磷脂水平对心血管疾病的预测价值,经过 5 年的随访,结果显示高血浆神经鞘磷脂水平与冠心病发病风险的增加并无关联。Sigruener 等<sup>[35]</sup>发现 C23:0 和 C24:0 等长链饱和神经鞘磷脂与心血管疾病导致的死亡率下降相关。而近期一项关于长期饮食补充神经鞘磷脂对小鼠动脉粥样硬化影响的研究发现,高脂饮食背景下的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因缺陷小鼠给予饮食补充神经鞘磷脂,既不能影响循环血液中神经鞘磷脂水平,也不增加动脉粥样硬化病变形成。而在普通饮食条件下的 ApoE 缺陷小鼠,饮食补充神经鞘磷脂反而减少动脉粥样硬化病变,推测可能与肠道菌群改变有关<sup>[36]</sup>。因此,血浆神经鞘磷脂水平增加是否提示患动脉粥样硬化风险增加,目前尚存在争议。

神经鞘磷脂由神经酰胺在神经鞘磷脂合成酶 (sphingomyelin synthase, SMS) 的作用下转变而来。神经鞘磷脂合成酶是一类膜蛋白,包括三个成员,即 SMS1、SMS2 和 SMS 相关蛋白 (SMS related protein, SMSr)。SMS1 和 SMS2 都具有合成神经鞘磷脂的活性,其中 SMS1 主要定位于高尔基,而 SMS2 则主要分布在细胞膜。SMSr 主要位于内质网,参与神经酰胺磷酸乙醇胺 (ceramide phosphoethanolamine) 的合成<sup>[37]</sup>。在小鼠模型中, SMS2 过表达后可增加神经鞘磷脂水平,并促进动脉粥样硬化的发生发展<sup>[38]</sup>。此外,抑制 SMS2 活性可降低神经鞘磷脂水平,并能

有效抑制炎症刺激下核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的激活,而 NF- $\kappa$ B 是多种致动脉粥样硬化相关炎症基因的关键调控因子<sup>[39]</sup>。动物实验也表明, ApoE 缺陷小鼠敲除 SMS2 基因后,在降低炎症反应的同时,也能有效减少动脉粥样硬化病变<sup>[40]</sup>。尽管 SMS1 缺陷在小鼠模型中显示出类似 SMS2 缺陷的抗动脉粥样硬化作用<sup>[41]</sup>,但 SMS1 可能不是理想的治疗靶点。因为 SMS1 缺陷小鼠可出现多种严重的功能异常,包括胰岛素分泌缺陷<sup>[42]</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞功能障碍<sup>[43]</sup>、脂肪细胞脂质储存功能障碍<sup>[44]</sup>、精子发育缺陷<sup>[45]</sup>、肾乳头状集合管上皮细胞的间质转化<sup>[46]</sup>等。因此,与 SMS1 和 SMSr 相比, SMS2 可能是一个更具前景的动脉粥样硬化治疗靶点,但开发与 SMS1 发生交叉反应的 SMS2 特异性抑制剂仍是目前面临的一个重大挑战<sup>[47]</sup>。

巨噬细胞膜上的神经鞘磷脂水平与胆固醇流出和炎症反应密切相关。由于巨噬细胞介导的炎症反应以及巨噬细胞因过度累积胆固醇而演变为斑块中的泡沫细胞,在动脉粥样硬化的形成中发挥重要作用,使得巨噬细胞成为研究动脉粥样硬化病变形成的重要细胞类型,而分布于细胞膜上的神经鞘磷脂可能是巨噬细胞参与动脉粥样硬化形成的关键调控分子<sup>[48-49]</sup>。神经鞘磷脂、胆固醇、糖脂等脂质分子相互作用可在细胞膜上形成一种被称为脂筏 (lipid raft) 的特殊结构。脂筏参与细胞信号传导、脂质和蛋白质转运以及膜结构的维持。研究发现特异性敲除小鼠 SMS2 后神经鞘磷脂合成减少,脑缺血再灌注损伤引起的炎症反应减轻。其机制可能因小胶质细胞 (脑组织中的一类巨噬细胞) 膜上神经鞘磷脂水平降低,导致 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 在脂筏上的募集减少,从而有效降低炎症反应<sup>[50]</sup>。此外,小鼠缺失 SMS1 后血浆、肝脏以及巨噬细胞中的神经鞘磷脂水平显著降低,也能通过抑制巨噬细胞膜脂筏上 TLR4 介导的 NF- $\kappa$ B 和 MAP 激酶激活,减轻炎症反应,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用<sup>[41]</sup>。

丝氨酸棕榈酰转移酶 (serine palmitoyl transferase, SPT) 是神经鞘脂从头合成途径的第一个限速酶,该酶由 3 个亚单位构成,包括 SPTLC1、SPTLC2 和 SPTLC3。髓系巨噬细胞特异性敲除 SPTLC2 后,小鼠神经酰胺、磷脂酰胆碱和神经鞘氨醇等无明显改变,但细胞膜和脂筏上的神经鞘磷脂含量显著下降<sup>[49]</sup>。神经鞘磷脂含量降低不仅削弱了由 TLR4 及其下游 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号介导的炎症反应,而且增强了脂筏中 ATP 结合盒转运体 (ATP binding

cassette transporters) 介导的胆固醇逆向转运,促进巨噬细胞的胆固醇外流。在一项对高脂饮食背景下 LDL 受体缺陷小鼠的研究表明,巨噬细胞特异性敲除 SPTLC2 后细胞膜上神经鞘磷脂含量下降,表现出明显的抗动脉粥样硬化作用,包括斑块病变面积以及病变处巨噬细胞浸润减少<sup>[49]</sup>。总之,现有的证据表明神经鞘磷脂可能是动脉粥样硬化的致病因素,参与神经鞘磷脂合成的 SMS 及 SPTLC2 有望成为抗动脉粥样硬化的治疗靶点。

#### 4 1-磷酸神经鞘氨醇与动脉粥样硬化

1-磷酸神经鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 也是在心血管疾病研究中受到广泛关注的神经鞘脂分子。有研究显示<sup>[51]</sup>,血浆 S1P 水平与人类动脉粥样硬化性疾病(包括外周动脉性疾病和颈动脉狭窄)呈负相关,与 HDL 相比 S1P 预测动脉粥样硬化的准确性可能更高。此外,暴露于血管壁中的 S1P 可通过多种调控信号参与心血管疾病的病理生理过程,尤其在动脉粥样硬化的形成中发挥重要作用。S1P 作为一种生物活性脂质,主要由载脂蛋白 M (apolipoprotein M) 携带在 HDL 上,并与 S1P 受体 (S1P receptor, S1PR) 结合,进而向细胞内传递信号<sup>[52]</sup>。S1PR 包括 5 种亚型,即 S1PR1、S1PR2、S1PR3、S1PR4 和 S1PR5,它们分布在不同类型的细胞表面,发挥相应的生物学功能。血管壁中环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 衍生的前列腺素 (prostanoid),一直以来被认为是心血管疾病的重要保护因子。环氧化酶有两个亚型,即 COX-1 和 COX-2。COX-1 在大多数细胞中普遍表达,而 COX-2 则主要表达在血管平滑肌细胞等特定的细胞类型中。研究证实,在人的主动脉和冠状动脉平滑肌细胞中<sup>[53]</sup>,S1P 通过作用于 S1PR2 和 S1PR3 诱导 COX-2 表达,进而合成前列环素 (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)。PGI<sub>2</sub> 除了具有扩张血管作用外,还对血小板聚集和黏附、白细胞黏附及血管平滑肌细胞增殖、迁移具有抑制作用。值得一提的是,血管壁中 S1P 诱导 COX-2 表达增加被认为是血栓形成、动脉粥样硬化和高血压相关的局部血管损伤部位内皮 COX-1 功能缺失的一种防御和代偿机制<sup>[54]</sup>。

此外,S1P 不仅发挥抗动脉粥样硬化的功能,也具有促进动脉粥样硬化的作用,其原因可能是特定细胞类型 S1P 水平不同以及激活的 S1P 受体差异。有研究报道在 ApoE 缺陷小鼠敲除 S1PR2 基因后,可引起巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞的功能失

调,造成动脉粥样硬化斑块显著减少<sup>[55]</sup>。该团队认为,巨噬细胞中的 S1PR2 通过调节 ox-LDL 和胆固醇积累、细胞因子产生及细胞迁移等机制促进动脉粥样硬化。内皮细胞中 S1PR2 的激活则通过抑制 eNOS 的激活,引起内皮功能紊乱,并促进单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等促炎细胞因子的产生,而 MCP-1 是血管内招募和激活单核巨噬细胞强有力的趋化因子。S1PR2 在血管平滑肌中的激活可能通过抑制平滑肌细胞增殖及其向内膜迁移,进而降低平滑肌细胞的密度,造成病变血管斑块稳定性下降。但 S1PR1 激活可促进血管平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[56]</sup>,提示 S1P 参与动脉粥样硬化的调控作用与激活的 S1P 受体密切相关。

S1P 对内皮细胞、巨噬细胞以及平滑肌细胞命运的影响,可能是其影响动脉粥样硬化的重要机制<sup>[57]</sup>。有研究表明,S1P 通过激活 PI3K/Akt 信号途径,一方面通过 S1PR3 促进内皮细胞增殖,另一方面通过 S1PR1 抑制 Caspase-3 介导的内皮细胞凋亡<sup>[58]</sup>。此外,通过激活信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3) 和刺激生存素 (survivin) 的表达,S1P 抑制巨噬细胞凋亡,而该过程主要由 S1PR2 和 S1PR3 介导<sup>[59]</sup>。S1P 的这一抗凋亡效应在动脉粥样硬化的发展过程中可能起到机体保护作用,因为后期动脉粥样硬化病变中巨噬细胞的持续死亡与斑块进展加速密切相关。再者,有研究表明 S1P 刺激自噬介导的 E-钙黏蛋白/CDH1 下调,促进血管平滑肌细胞增殖<sup>[60]</sup>。关于血管平滑肌细胞增殖与迁移对斑块稳定性的影响,目前仍存在争议<sup>[61]</sup>。尽管平滑肌细胞的存在对稳定斑块起到关键作用,但其过度增殖、迁移甚至发生表型改变可能成为降低斑块稳定性的潜在危险<sup>[62]</sup>。

#### 5 总结与展望

综上所述,作为一种具有生物活性的复杂脂类,神经鞘脂在动脉粥样硬化中发挥重要作用。动脉粥样硬化的疾病演变与脂质代谢异常密切相关,同时也与内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等细胞功能失调有关,因此探索神经鞘脂在这些细胞中的具体作用机制至关重要。目前的研究证据显示,神经鞘脂相关分子有望成为心血管疾病的生物标志物和治疗靶点<sup>[8,11,63]</sup>。循环血液中神经酰胺和神经鞘磷脂增高可能是心血管疾病较为明确的危险因素

素,它们在血管壁的局部累积可能对动脉粥样硬化具有促进作用。尽管 S1P 可能通过 S1P 受体参与动脉粥样硬化的形成,但大多数研究显示 S1P 对心血管疾病具有保护作用<sup>[55,57]</sup>。尽管神经鞘脂分子通过多种信号途径调控动脉粥样硬化的发生与发展,但神经鞘脂作用的直接靶分子及作用机制仍有待深入探究。

目前量化神经鞘脂的主流方法仍是以质谱为核心的检测手段,基于不同碳链长度的神经鞘脂可能对心血管疾病风险预测的价值有所不同,未来有必要加强对神经鞘脂亚类分子的标准化检测,以便来自不同研究的数据更具可比性<sup>[64]</sup>。此外,由于神经鞘脂代谢自身的复杂性,对其调控心血管疾病分子机制的认识目前还十分有限,神经鞘脂相关研究成果真正应用于临床仍面临诸多挑战。总之,聚焦神经鞘脂代谢为研究动脉粥样硬化提供了全新的研究思路 and 广阔的应用前景。探索靶向神经鞘脂代谢相关酶、受体或代谢物可能是未来防治动脉粥样硬化药物研发的努力方向和重要突破口。随着近年来质谱成像检测技术以及脂质组学的发展<sup>[65-66]</sup>,有望进一步明确神经鞘脂在动脉粥样硬化等心血管疾病中的重要作用,同时为防治动脉粥样硬化提供新的思路和分子靶点。

#### [参考文献]

- [1] LIBBY P, BORNFELDT K, TALL A R. Atherosclerosis: successes, surprises, and future challenges[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 531-534.
- [2] OSSOLI A, PAVANELLO C, GIORGIO E, et al. Dysfunctional HDL as a therapeutic target for atherosclerosis prevention[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1610-1630.
- [3] GORADEL N H, NEGAHDARI B, GHORGHANLU S, et al. Lipid lowering therapy in cardiovascular disease from myth to molecular reality[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 213: 107586.
- [4] 陆闽侨, 李碧澄, 田野, 等. 血细胞对动脉粥样硬化出血斑块炎症环境及转归的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 819-824.  
LU M Q, LI B C, TIAN Y, et al. Impact of blood cells on the inflammatory environment and outcome of atherosclerotic hemorrhagic plaques[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(9): 819-824.
- [5] HANNUN Y, OBEID L M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(3): 175-191.
- [6] OGRETMEN B. Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 33-50.
- [7] DAS U N. Is there a role for bioactive lipids in the pathobiology of diabetes mellitus? [J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8: 182.
- [8] CHOI R H, TATUM S M, SYMONS J D, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10): 701-711.
- [9] FILIPPOV V, SONG M, ZHANG K, et al. Increased ceramide in brains with Alzheimer's and other neurodegenerative diseases [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(3): 537-547.
- [10] CHAURASIA B, SUMMERS S A. Ceramides in metabolism: key lipotoxic players[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83(1): 303-330.
- [11] YU Z, PENG Q, HUANG Y. Potential therapeutic targets for atherosclerosis in sphingolipid metabolism [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(6): 763-776.
- [12] LIPINA C, HUNDAL H S. Sphingolipids: agents provocateurs in the pathogenesis of insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(7): 1596-1607.
- [13] SUMMERS S A, CHAURASIA B, HOLLAND W L. Metabolic messengers: ceramides[J]. *Nat Metab*, 2019, 1(11): 1051-1058.
- [14] MACEYKA M, SPIEGEL S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease[J]. *Nature*, 2014, 510(753): 58-67.
- [15] GREEN C D, MACEYKA M, COWART L A, et al. Sphingolipids in metabolic disease: the good, the bad, and the unknown[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(7): 1293-1306.
- [16] LI Q, WANG X, PANG J, et al. Associations between plasma ceramides and mortality in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 314: 77-83.
- [17] MANTOVANI A, DUGO C. Ceramides and risk of major adverse cardiovascular events: a Meta-analysis of longitudinal studies[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(2): 176-185.
- [18] ÖÖRNI K, JAUHAINEN M, KOVANEN P T. Why and how increased plasma ceramides predict future cardiovascular events? [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 314: 71-73.
- [19] PETERSON L R, XANTHAKIS V, DUNCAN M S, et al. Ceramide remodeling and risk of cardiovascular events and mortality[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(10): e007931.
- [20] RUUTH M, NGUYEN S D, VIHHERVAARA T, et al. Susceptibility of low-density lipoprotein particles to aggregate depends on particle lipidome, is modifiable, and associates with future cardiovascular deaths[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(27): 2562-2573.
- [21] KUMAR A, GUPTA P, RANA M, et al. Role of pyruvate kinase M2 in oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation and inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(3): 351-364.
- [22] 廖思聪, 于杨, 王大新, 等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞介导胞葬作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*,



- 2018, 26(2): 201-206.
- LIAO S C, YU Y, WANG D X, et al. The research progress on macrophage mediated efferocytosis in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(2): 201-206.
- [23] UCHIDA Y, UCHIDA Y, KOBAYASHI T, et al. Detection of ceramide, a risk factor for coronary artery disease, in human coronary plaques by fluorescent angioscopy[J]. Circ J, 2017, 81(12): 1886-1893.
- [24] JENSEN P N, FRETTS A M, YU C, et al. Circulating sphingolipids, fasting glucose, and impaired fasting glucose: the strong heart family study[J]. EBioMedicine, 2019, 41: 44-49.
- [25] LEMAITRE R N, YU C, HOOFNAGLE A, et al. Circulating sphingolipids, insulin, HOMA-IR, and HOMA-B: the strong heart family study[J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1663-1672.
- [26] VANDANMAGSAR B, YOUM Y H, RAVUSSIN A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. Nat Med, 2011, 17(2): 179-188.
- [27] ZHANG X, ZHANG Y, WANG P, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J]. Cell Metab, 2019, 30(5): 937-951. e5.
- [28] CANTALUPO A, SASSET L, GARGIULO A, et al. Endothelial sphingolipid De Novo synthesis controls blood pressure by regulating signal transduction and NO via ceramide[J]. Hypertension, 2020, 75(5): 1279-1288.
- [29] ZHANG Q J, HOLLAND W L, WILSON L, et al. Ceramide mediates vascular dysfunction in diet-induced obesity by PP2A-mediated dephosphorylation of the eNOS-Akt complex[J]. Diabetes, 2012, 61(7): 1848-1859.
- [30] JIANG X C, PAULTRE F, PEARSON T A, et al. Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(12): 2614-2618.
- [31] KUMMEROW F, COOK L S, WASOWICZ E, et al. Changes in the phospholipid composition of the arterial cell can result in severe atherosclerotic lesions[J]. J Nutr Biochem, 2001, 12(10): 602-607.
- [32] NELSON J C, JIANG X C, TABAS I, et al. Plasma sphingomyelin and subclinical atherosclerosis: findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Am J Epidemiol, 2006, 163(10): 903-912.
- [33] GANJALI S, MOMTAZI A A, BANACH M, et al. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: focus on biological functions[J]. Prog Lipid Res, 2017, 67: 16-26.
- [34] YEBOAH J, MCNAMARA C, JIANG X, et al. Association of plasma sphingomyelin levels and incident coronary heart disease events in an adult population[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(3): 628-633.
- [35] SIGRUENER A, KLEBER M E, HEIMERL S, et al. Glycerophospholipid and sphingolipid species and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85724.
- [36] CHUNG R, WANG Z, BURSILL CA, et al. Effect of long-term dietary sphingomyelin supplementation on atherosclerosis in mice[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189523.
- [37] CHEN Y, CAO Y. The sphingomyelin synthase family: proteins, diseases, and inhibitors[J]. Biol Chem, 2017, 398(12): 1319-1325.
- [38] ZHAO Y R, DONG J B, LI Y, et al. Sphingomyelin synthase 2 over-expression induces expression of aortic inflammatory biomarkers and decreases circulating EPCs in ApoE KO mice [J]. Life Sci, 2012, 90 (21/22): 867-873.
- [39] HAILEMARIAM T K, HUAN C, LIU J, et al. Sphingomyelin synthase 2 deficiency attenuates NF kappaB activation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(8): 1519-1526.
- [40] FAN Y, SHI F, LIU J, et al. Selective reduction in the sphingomyelin content of atherogenic lipoproteins inhibits their retention in murine aortas and the subsequent development of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(11): 2114-2120.
- [41] LI Z, FAN Y, LIU J, et al. Impact of sphingomyelin synthase 1 deficiency on sphingolipid metabolism and atherosclerosis in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(7): 1577-1584.
- [42] YANO M, WATANABE K, YAMAMOTO T, et al. Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1-null mice[J]. J Biol Chem, 2011, 286(5): 3992-4002.
- [43] DONG L, WATANABE K, ITOH M, et al. CD4<sup>+</sup> T-cell dysfunctions through the impaired lipid rafts ameliorate concanavalin A-induced hepatitis in sphingomyelin synthase 1-knockout mice[J]. Int Immunol, 2012, 24(5): 327-337.
- [44] YANO M, YAMAMOTO T, NISHIMURA N, et al. Increased oxidative stress impairs adipose tissue function in sphingomyelin synthase 1 null mice [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61380.
- [45] WITTMANN A, GRIMM M O, SCHERTHAN H, et al. Sphingomyelin synthase 1 is essential for male fertility in mice[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164298.
- [46] BRANDÁN Y R, GUAYTIMA E, FAVALE N O, et al. The inhibition of sphingomyelin synthase 1 activity induces collecting duct cells to lose their epithelial phenotype[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(2): 1-10.

- 309-322.
- [47] ADACHI R, OGAWA K, MATSUMOTO S I, et al. Discovery and characterization of selective human sphingomyelin synthase 2 inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 136: 283-293.
- [48] PAUL A, LYDIC T A, HOGAN R, et al. Cholesterol acceptors regulate the lipidome of macrophage foam cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3784.
- [49] CHAKRABORTY M, LOU C, HUAN C, et al. Myeloid cell-specific serine palmitoyltransferase subunit 2 haploinsufficiency reduces murine atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1784-1797.
- [50] XUE J, YU Y, ZHANG X, et al. Sphingomyelin synthase 2 inhibition ameliorates cerebral ischemic reperfusion injury through reducing the recruitment of Toll-like receptor 4 to lipid rafts[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(22): e012885.
- [51] SOLTAU I, MUDERSBACH E, GEISSEN M, et al. Serum-sphingosine-1-phosphate concentrations are inversely associated with atherosclerotic diseases in humans [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168302.
- [52] HLA T, DANNENBERG A J. Sphingolipid signaling in metabolic disorders [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(4): 420-434.
- [53] GONZÁLEZ-DÍEZ M, RODRÍGUEZ C, BADIMON L, et al. Prostacyclin induction by high-density lipoprotein (HDL) in vascular smooth muscle cells depends on sphingosine 1-phosphate receptors: effect of simvastatin [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(1): 119-126.
- [54] MACHIDA T, MATAMURA R, IIZUKA K, et al. Cellular function and signaling pathways of vascular smooth muscle cells modulated by sphingosine 1-phosphate[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(4): 211-217.
- [55] 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.
- [56] 袁咏军, 黄巧冰. 1-磷酸鞘氨醇受体 1 参与晚期糖基化终产物引起的血管平滑肌细胞增殖和迁移[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10): 845-850.
- YUAN Y J, HUANG Q B. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 participates in the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells induced by advanced glycation end products[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(10): 845-850.
- [57] JOZEF CZUK E, GUZIK T J, SIEDLINSKI M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104793.
- [58] WANG H, HUANG H, DING S F. Sphingosine-1-phosphate promotes the proliferation and attenuates apoptosis of endothelial progenitor cells via S1PR1/S1PR3/PI3K/Akt pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(11): 1492-1502.
- [59] FEUERBORN R, BRODDE M, SCHMIDT H, et al. High density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine 1-phosphate (S1P) inhibits macrophage apoptosis by stimulating STAT3 activity and survivin expression[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): E107-E108.
- [60] ZHAI C, FENG W, SHI W, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes pulmonary artery smooth muscle cells proliferation by stimulating autophagy-mediated E-cadherin/CDH1 down-regulation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884: 173302.
- [61] WOLF M P, HUNZIKER P. Atherosclerosis: insights into vascular pathobiology and outlook to novel treatments[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(5): 744-757.
- [62] FEIL S, FEHRENBACHER B, LUKOWSKI R, et al. Transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2014, 115(7): 662-667.
- [63] MCGURK K A, KEAVNEY B D, NICOLAOU A. Circulating ceramides as biomarkers of cardiovascular disease: evidence from phenotypic and genomic studies[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 327: 18-30.
- [64] SONG J H, KIM G T, PARK K H, et al. Bioactive sphingolipids as major regulators of coronary artery disease [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29(4): 373-383.
- [65] MOERMAN A M, VISSCHER M, SLIJKHUIS N, et al. Lipid signature of advanced human carotid atherosclerosis assessed by mass spectrometry imaging[J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100020.
- [66] YOU Q, PENG Q, YU Z, et al. Plasma lipidomic analysis of sphingolipids in patients with large artery atherosclerosis cerebrovascular disease and cerebral small vessel disease [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9): BSR20201519.

(此文编辑 许雪梅)