

文章编号: 1001-6325(2024)08-1175-05

短篇综述

SphK/S1P 在心血管疾病中的作用

唐丽鸿, 陈春玲*

新疆医科大学第一附属医院 麻醉科, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: 磷酸鞘氨醇(S1P)是一种活性高的膜磷脂类代谢物,对心血管系统具有重要的生理作用。鞘氨醇激酶(SphK)是一种脂肪酶,对维持体内S1P水平的稳定非常重要。S1P通过催化调节与细胞表面的G蛋白偶联受体(S1PR1-5)的结合,从而在心血管疾病中发挥不同的生理学效应,如参与调控动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、心肌梗死、心力衰竭等疾病的发生发展,维持血管内皮细胞屏障功能,保护内皮糖萼层,白细胞黏附以及炎症反应等生理病理过程。

关键词: 1-磷酸鞘氨醇;鞘氨醇激酶;心血管疾病;内皮糖萼层

中图分类号:R34 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.08.1175

Role of SphK/S1P in cardiovascular diseases

TANG Lihong, CHEN Chunling*

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Sphingosine-1-phosphate (S1P) is a highly active membrane phospholipid metabolite with important physiological roles in the cardiovascular system. Sphingosine kinase (SphK) is a lipase that is important for maintaining stable S1P levels *in vivo*. S1P exerts different physiological effects in cardiovascular diseases by catalytically regulating the binding of S1P to G protein-coupled receptors (S1PR1-5) on the cell surface, thus exerting different physiological effects in cardiovascular diseases. For example, they are involved in regulating the development of diseases such as atherosclerosis, myocardial ischemia-reperfusion injury, myocardial infarction, heart failure and other diseases, maintaining the barrier function of vascular endothelial cells, protecting the endothelial glycocalyx layer, leukocyte adhesion, inflammatory reactions and other pathophysiologic processes.

Key words: sphingosine-1-phosphate; sphingosine kinase; cardiovascular diseases; endothelial glycocalyx layer

1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)作为一种重要的生物活性鞘氨醇脂代谢产物,是近年来发现具有重要生物学功能的小分子化合物^[1]。通过结合体内G蛋白偶联受体激活下游信号通路而调控许多心血管疾病的发生发展。鞘氨醇的合成

方式主要有两种:一种是由丝氨酸与软脂酰辅酶A合成;另一种由神经酰胺酶催化神经酰胺合成。鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SphK)作为限速酶和关键酶,将鞘氨醇(sphingosine, Sph)转化为S1P,动态调节体内S1P平衡。但是SphK/S1P在心血管系

收稿日期:2023-12-13 修回日期:2024-05-08

基金项目:新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(2022D04020)

*通信作者(corresponding author):1527693169@qq.com

统中的作用十分复杂,故本文对 SphK/S1P 在心血管系统中的调节机制做一综述。

1 SphK/S1P 简介

磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)是备受关注的一种溶血磷脂,主要来源于磷脂,鞘磷脂酶催化鞘磷脂代谢生成神经酰胺(Cer),神经酰胺酶催化裂解 Cer 形成鞘氨醇(sphingosine, Sph),在鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SphK)催化下, Sph 磷酸化产生 S1P^[2]。S1P 通过结合细胞膜上的 G 蛋白偶联受体后激活下游信号转导通路,从而发挥其生理学效应;S1P 一方面作为第二信使,调节细胞内外钙离子浓度,从而激活下游 Ca²⁺活化的钙调磷酸酶/活化 T 细胞的核因子(NFAT)信号转导^[3],另一方面通过结合细胞膜表面上的特异性受体,激活细胞内 AKT、NF- κ B、RhoC 等相关信号转导通路,在调控细胞增殖与凋亡、抑制黏附分子表达、促进新血管形成、保护血管内皮、心肌缺血再灌注损伤等方面发挥重要生理作用^[1]。SphK 分为 SphK1 和 SphK2 两种同工型, SphK1 通过心肌成纤维细胞中的 S1P 自分泌机制促进心肌纤维化, SphK2 通过组蛋白乙酰化的 S1P 依赖性调节来决定心肌细胞增殖^[4]。

S1P 发挥生物效应最重要的一个方式就是结合特异性受体-S1P 受体(S1PRs), S1PRs 是具有高亲和力的细胞表面 G 蛋白偶联受体, S1P 通过与内皮细胞表面的 S1PR1 和 S1PR3 结合,激活 PI3K/AKT 信号通路,促进 eNOS 的磷酸化和活化,进而增加 NO 的产生,起到调节内皮细胞屏障功能、舒张血管、抑制炎症反应和促进血管生成等作用。

在血管系统的发育及稳定的调节中, S1P 一方面诱导周细胞增殖、成熟、迁移和募集到毛细血管,另一方面促进内皮细胞之间以及内皮细胞与平滑肌细胞之间的相互作用来维持内皮屏障功能,从而减少毛细血管通透性^[5]; S1P 的另一个重要作用是调节血管张力,该作用主要通过激活内皮细胞 S1PR1,部分通过激活 eNOS-NO 信号的 S1PR3 来促进内皮依赖性血管松弛。内皮细胞缺乏 S1PR1 会导致血管内皮细胞成熟受限、血管屏障功能破坏、内皮间黏附连接不稳定以及血流紊乱等多种内皮功能紊乱的情况;激活 S1P 信号通路后会延缓心血管相关的内膜病变的发生和发展,表明其在血管平滑肌细胞对

心血管系统具有保护作用。

2 SphK/S1P 在心血管疾病中的作用

2.1 SphK/S1P 在冠状动脉粥样硬化中的作用

S1P 在动脉粥样硬化的发生发展中具有双重特性,即抗动脉粥样硬化和促动脉粥样硬化特性。S1P 结合 S1PR1 或 S1PR3 主要通过刺激 eNOS 发挥抗动脉粥样硬化和保护血管的特性,而结合 S1PR2 后,增强炎症因子的分泌,如白介素-1 等,发挥促动脉粥样硬化特性^[6], S1P 发挥上述不同生理学效应,可能是因其受体与 G 蛋白亚基偶联位点不同,导致不同的下游信号通路被激活。S1P 在动脉粥样硬化中的双重特性可能还与结合的载体不一样有关,载脂蛋白 M(ApoM),作为 S1P 结合率最高的载体,与 S1P 结合后,会增强 S1P 的生物学特性,使 S1P 发挥抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化和抗血栓形成等作用;相反,如果 S1P 与血清中白蛋白结合后可能发挥促动脉粥样硬化的作用^[7]。NF- κ B 信号通路具有激活炎症细胞、诱导细胞因子的产生和促进细胞粘附, S1P 可能激活该信号通路发挥其促动脉粥样硬化特性,相反, SphK/S1P/S1PR2 通过激活 PI3K/AKT 通路抑制 NF- κ B 易位并降低炎症介质水平,减轻炎症介质对内皮细胞的损伤,从而发挥抗动脉粥样硬化的特性,但是因为 S1P 有 5 种受体,所以 S1P 发挥作用具体是结合哪一个受体或者哪几个受体还有待进一步研究。

冠状动脉粥样硬化形成过程中, NO 活性降低会导致内皮水平上的氧化应激,从而加重内皮功能障碍^[8], S1P 与 S1PR2 结合,从而激活 PI3K/AKT/eNOS 信号通路,内皮细胞的损伤和炎症反应减轻,从而发挥抗动脉粥样硬化和内皮屏障的保护作用^[9],与 S1PR3 结合后激活 H₂O₂,进而在动脉粥样硬化患者中的血管扩张中发挥作用^[10]。内质网膜蛋白 NOGO-B 抑制丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyl transferase, SPT)介导鞘脂的生物合成,当体内该蛋白缺失或者合成受到抑制时,鞘脂代谢向 S1P 合成方向进行,保护内皮细胞在血流动力学应激下不被激活,使 S1P 发挥抗冠状动脉粥样硬化的作用^[11]。目前在干扰动脉粥样硬化的发生发展过程中的研究颇多,而 S1P 作为其过程中的靶点之

一,未来可以通过更多临床研究来干预 S1P 合成与分解代谢等信号通路,从而使 Sphk/S1P 在冠状动脉粥样硬化中发挥其有利作用。

2.2 SphK/S1P 在心力衰竭中的作用

临床上 S1P 与心力衰竭之间关系的研究相对较少,且国内外研究结果不一。在心力衰竭的进展过程中,存在一种称为心肌细胞外基质重塑和纤维化的现象。当 SphK1 在体内过度表达时,会通过激活 S1P 信号通路导致心肌变性和纤维化的发生,这加剧了心力衰竭的整个过程;虽然 S1P 对心力衰竭和缺血再灌注等情况下的冠脉内皮细胞以及心肌细胞具有保护作用,但同时它可能会加重心力衰竭过程中的心脏重塑。

AKT/eNOS/NO 信号通路参与心脏成纤维细胞增殖、迁移和肌成纤维细胞分化的调控,从而在慢性心力衰竭的发生发展过程中保护心脏免受心脏纤维化的影响;内皮 S1P/S1PR1 激活 AKT/eNOS 信号转导,表明 S1P/S1PR1 通过其对 AKT/eNOS/NO 途径的调节来调节心脏纤维化,在体外抑制 AKT/eNOS 逆转了 S1PR1 过表达对成纤维细胞增殖和肌成纤维细胞活化的抑制作用,证明 S1P/S1PR1 可能是预防心力衰竭发展的潜在分子机制^[12]。相反,血清中 S1P 及其类似物磷酸二氢鞘胺醇 (sphingasine dihydrogen phosphate, dpS1P) 有诱导的心脏纤维化和心肌细胞肥大的作用,从而加重心力衰竭等疾病的进展。PI3K/AKT-mTOR 信号通路在细胞增殖和脂质代谢等过程中发挥重要作用,在心力衰竭过程中,抑制该信号通路可以减轻 S1P 及外源性 dpS1P 介导的心肌细胞肥大等作用^[13-14]。S1P 在心力衰竭中发挥的不同作用是否与血清中 S1P 的含量或结合受体不同有关目前仍不清楚。

S1P 与心力衰竭的预后有关系,S1P 水平在缺血性心力衰竭患者的心肌中表达量明显下降,循环血液中的 S1P 水平降低与心力衰竭患者心功能严重程度相关,并在预测缺血性心力衰竭患者心功能受损方面存在一定价值。血浆 S1P 在缺血性心脏病合并收缩性心力衰竭患者中表达显著下降,且与心衰分级相关,具有良好的临床预测价值^[15]。综上,目前临床中 S1P 与心力衰竭之间的研究还存在争议,仍需要更多的研究数据进一步证实。

2.3 SphK/S1P 在心肌梗死及缺血再灌注损伤中的作用

在心肌梗死和缺血后,SphK1/S1P/S1PRs 信号通路被激活,血清 S1P 水平升高,SphK 活性增加,促进心肌缺血后功能的恢复^[16];此外,用 S1P 预处理后会加快缺血后心脏功能的恢复。S1P 类似物 FTY720 通过激活 PI3K 和 AKT 信号通路,增加 eNOS 磷酸化,促进 NO 释放,使 I/R 相关的心律失常事件的发生率降低,起到对心肌细胞的保护作用,用 S1PRs 拮抗剂处理后,消除了缺血预处理对 I/R 的保护作用,表明 S1P 是缺血预处理过程中重要内源性心脏保护因子。

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 对冠脉血管和心肌细胞造成严重损伤,导致梗死区域的血管崩解、毛细血管稀疏和心肌细胞凋亡甚至死亡^[17]。在心肌梗死后,随着舒张末期直径的增加,S1P 与 S1PRs 结合后激活相关信号通路,改善心脏功能。给予外源性 S1P 后可预防多个器官的 I/R 损伤,调控内源性 S1P 的产生或降解决定了 I/R 后心肌损伤的程度,结合 S1PR1 后可改善 AMI 后的心脏功能和心肌愈合,而这种改善作用与初始梗死面积无关^[18],S1PR1 可能是作为血运重建的辅助治疗以及不符合标准介入手术条件的患者梗死后心肌重塑的一个有前途的靶点。SphK 的过表达主要通过激活 PI3K/AKT 通路诱导内皮细胞存活,通过调节 eNOS 的表达来发挥对心脏的保护作用。

用 S1P 预处理心脏或心肌细胞后,通过抑制 S1P 裂解酶,增强血管生成、心肌细胞增殖,从而减轻梗死面积,预防心肌细胞缺血/再灌注损伤。用 S1P 后处理心脏或心肌细胞后,通过激活 AKT 后促进糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 磷酸化,降低心肌梗死面积和细胞凋亡,减轻心肌缺血再灌注损伤^[19]。在临床中应用较多的右美托咪定通过抑制 SphK/S1P 信号通路可以发挥对大鼠脑缺血/再灌注损伤中神经元细胞的保护作用^[20],在临床过程中右美托咪定是否能通过调控 SphK/S1P 信号通路发挥对缺血心肌细胞的保护作用值得进一步研究。松弛素是一种可以通过调节炎症反应、纤维化和心律失常发生的多效性激素,在心肌梗死和缺血性心力衰竭的动物模型中发挥心脏保护作用,并且该作用的信号传导与 S1P 生成之间存在

在关系^[21],但它们之间的信号转导关系需要进一步的实验研究来证明。不管是预处理还是后处理,S1P在心肌缺血再灌注过程中都会激活不同信号通路发挥对心肌细胞的保护作用,那么通过靶向干扰相关信号通路在预防心肌缺血再灌注对心肌细胞的损伤中具有重要研究意义。

3 问题与展望

S1P作为一种具有重要生物活性的鞘氨醇脂代谢产物,密切参与动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤和心力衰竭等疾病的发生发展,其中S1P在动脉粥样硬化的病理过程中发挥着双重作用,可能与S1P结合的受体或载体不同相关,进一步阐明S1P的双重特性的潜在机制,为冠状动脉粥样硬化的药物靶点研究提供新思路。在心力衰竭中,S1P一方面能够结合S1PR1激活下游AKT信号通路保护心脏,避免心脏纤维化发生,另一方面也可能促进心脏重塑,加重心力衰竭

程度;在心肌梗死和缺血再灌注损伤中,S1P的预处理和后处理都能减轻心肌梗死面积,维持内皮糖萼稳定,保护心肌细胞。

SphK/S1P在心血管疾病的发生发展中的作用机制十分复杂,因为SphK和S1PR在心血管系统中的表达存在差异,S1P与不同受体结合后发挥的作用也不同,深入了解S1P在心血管疾病中的作用以及相关信号通路,可能为心血管疾病诊断提供新的早期标志物 and 治疗的潜在靶点,对缺血缺氧性心血管疾病的治疗具有非常重要的意义。目前,S1P激动剂和抑制剂、SphK激动剂等各种药物已进入临床前试验阶段,但应用于临床的药物种类仍较少,并且对S1P与不同受体结合后发挥不同生理作用的详细机制尚不明确,还需要进一步研究;未来,可以通过调控SphK/S1P通路的信号转导,利用S1P在心血管系统中的生理学效应,从而维持血管内皮细胞屏障稳定、保护内皮糖萼层以及靶向治疗心血管相关疾病。

参考文献:

- [1] Dixit D, Hallisey VM, Zhu EY, *et al.* S1PR1 inhibition induces proapoptotic signaling in T cells and limits humoral responses within lymph nodes[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134:e174984. doi:10.1172/JCI174984.
- [2] Zhao T, Ding T, Sun Z, *et al.* SPHK1/S1P/S1PR pathway promotes the progression of peritoneal fibrosis by mesothelial-mesenchymal transition[J]. *FASEB J*, 2024, 38:e23417. doi:10.1096/fj.202301323R.
- [3] Li JJ, Zhao XY, Wang Y, *et al.* Endothelial KCa3.1 and KCa2.3 mediate S1P (sphingosine-1-phosphate)-dependent vasodilation and blood pressure homeostasis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43:726-738. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318820.
- [4] Ji X, Chen Z, Wang Q, *et al.* Sphingolipid metabolism controls mammalian heart regeneration[J]. *Cell Metab*, 2024, 36:839-856.e8.
- [5] Karam M, Auclair C. Sphingosine-1-phosphate as lung and cardiac vasculature protecting agent in SARS-CoV-2 infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 2413088. doi:10.3390/ijms241713088.
- [6] Therond P, Chapman MJ. Sphingosine-1-phosphate: metabolism, transport, atheroprotection and effect of statin treatment[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2022, 33:199-207. doi:10.1097/MOL.0000000000000825.
- [7] Sawashita Y, Kazuma S, Tokinaga Y, *et al.* Albumin protects the ultrastructure of the endothelial glycocalyx of coronary arteries in myocardial ischemia-reperfusion injury *in vivo*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 666:29-35. doi:10.1016/j.bbrc.2023.04.110.
- [8] Piccoli M, Cirillo F, Ghiroldi A, *et al.* Sphingolipids and atherosclerosis: the dual role of ceramide and sphingosine-1-phosphate[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12:143. doi:10.3390/antiox12010143.
- [9] Yu FC, Yuan CX, Tong JY, *et al.* Protective effect of sphingosine-1-phosphate for chronic intermittent hypoxia-induced endothelial cell injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498:1016-1021. doi:10.1016/j.bbrc.2018.03.106.
- [10] Katunaric B, SenthilKumar G, Schulz ME, *et al.* S1P (sphingosine-1-phosphate)-induced vasodilation in human

- resistance arterioles during health and disease[J]. *Hypertension*, 2022, 79:2250-2261. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19862.
- [11] Manzo OL, Nour J, Sasset L, *et al.* Rewiring endothelial sphingolipid metabolism to favor S1P over ceramide protects from coronary atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2024, 134: 990-1005. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323826.
- [12] Liu X, Wu J, Zhu C, *et al.* Endothelial S1pr1 regulates pressure overload-induced cardiac remodelling through AKT-eNOS pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24:2013-2026. doi:10.1111/jcmm.14900.
- [13] 陈铿铨,王忠芹,刘超等.1-磷酸鞘胺醇通过其受体 3 改善压力超负荷诱导的病理性心肌肥厚[J].*中国心血管杂志*, 2022, 27:459-467.
- [14] Magaye RR, Savira F, Hua Y, *et al.* Attenuating PI3K/Akt- mTOR pathway reduces dihydrosphingosine 1 phosphate mediated collagen synthesis and hypertrophy in primary cardiac cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 134:105952. doi:10.1016/j.biocel.2021.105952.
- [15] 贺淘莹,杜雄兵.血浆 1-磷酸神经鞘氨醇和鞘磷脂在缺血性心肌病收缩性心力衰竭的预测价值[J].*广东医学*, 2018, 39: 3487-3490. doi: 10.13820/j.cnki.gdyx.20181221.011.
- [16] Mihanfar A, Nejabati HR, Fattahi A, *et al.* The role of sphingosine 1 phosphate in coronary artery disease and ischemia reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 2083-2094. doi:10.1002/jcp.27353.
- [17] Wu X, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, *et al.* Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117:1257-1273. doi:10.1093/cvr/cvaa287.
- [18] Polzin A, Dannenberg L, Benkhoff M, *et al.* Sphingosine-1-phosphate improves outcome of no-reflow acute myocardial infarction via sphingosine-1-phosphate receptor 1[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10:334-341. doi:10.1002/ehf2.14176.
- [19] Fang R, Zhang LL, Zhang LZ, *et al.* Sphingosine 1-phosphate postconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via mitochondrial signaling and Akt-Gsk3 β phosphorylation [J]. *Arch Med Res*, 2017, 48:147-155. doi:10.1016/j.arcmed.2017.03.013.
- [20] Cong D, Yu Y, Meng Y, *et al.* Dexmedetomidine (Dex) exerts protective effects on rat neuronal cells injured by cerebral ischemia/reperfusion via regulating the Sphk1/S1P signaling pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32: 106896. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106896.
- [21] Devarakonda T, Valle Raleigh J, Mauro AG, *et al.* Chronic treatment with serelaxin mitigates adverse remodeling in a murine model of ischemic heart failure and modulates bioactive sphingolipid signaling[J]. *Sci Rep*, 2022, 12:8897. doi:10.1038/s41598-022-12930-x.