

神经酰胺与心血管疾病

刘宇 孙岩 李孟晨 孙宇阳 刘晓丽

【摘要】 胰岛素抵抗、肥胖、血管钙化等是心血管疾病的危险因素。神经酰胺作为鞘脂代谢的中心分子,可通过调节代谢、氧化应激、炎症、衰老和凋亡等调控细胞功能。该文介绍神经酰胺在动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心房颤动等心血管疾病中的作用。

【关键词】 神经酰胺;心血管疾病;危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.002

肥胖、胰岛素抵抗 (IR)、血脂异常和血压升高等是心血管疾病的危险因素,能显著增加心血管疾病发病风险^[1]。神经酰胺由鞘氨醇骨架通过酰胺键与不同长度的脂肪酸相连构成,是细胞膜的主要成分。神经酰胺不仅能通过形成脂筏平台调节细胞膜的生物物理特性,还能作为第二信使参与信号转导过程,调控细胞生理功能^[2]。血浆神经酰胺水平可以反映心血管疾病的进展及严重程度,其可作为独立于胆固醇的心血管疾病生物标志物。

1 神经酰胺概述

神经酰胺是鞘脂的基本结构单元,其酰基辅酶 A 链长度决定不同的生物学功能,在鞘脂代谢中起关键调节作用^[2]。神经酰胺可通过 3 条代谢途径在真核细胞内质网中合成:(1)从头合成途径,以棕榈酸盐和丝氨酸为原料合成神经酰胺;(2)鞘磷脂水解途径,由鞘磷脂水解生成神经酰胺;(3)补救合成途径,紧急状态下经鞘氨醇循环产生神经酰胺。

从头合成途径是细胞内神经酰胺的主要来源,而鞘磷脂水解途径和补救合成途径在维持鞘脂动态平衡中发挥重要作用。神经酰胺代谢失衡可导致细胞内神经酰胺大量堆积,进而引起脂毒性变化,诱发心血管及周围组织出现慢性炎症等病理改变,最终促进心血管疾病的发生和进展^[3]。

2 神经酰胺与心血管疾病危险因素的相关性

2.1 神经酰胺与 IR

IR 是心血管疾病的独立危险因素。有研究证

实 IR 与血管重构及内皮细胞功能障碍有关,且 IR 衍生指标三酰甘油 - 葡萄糖 (TyG) 指数可预测心血管疾病发生风险^[4]。神经酰胺可诱导胰岛 B 细胞凋亡并抑制基础胰岛素分泌,同时通过调节蛋白激酶 B (PKB) 信号通路抑制葡萄糖摄取和糖原合成过程^[5]。Błachnio-Zabielska 等^[6]在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中发现,抑制神经酰胺从头合成途径的关键酶可显著减轻 IR。1 项巢式病例对照研究发现,神经酰胺 18 (HR=1.98, 95%CI: 1.43~2.74)、神经酰胺 22 (HR=2.77, 95%CI: 1.72~4.47) 与 2 型糖尿病发病风险呈显著正相关,而神经酰胺 20 (HR=0.59, 95%CI: 0.39~0.90) 与其呈显著负相关^[7]。

2.2 神经酰胺与肥胖

肥胖易伴发脂代谢紊乱,诱导神经酰胺等脂质分子蓄积,进而降低心肌收缩力、损害血管功能^[8]。作为构成细胞膜的重要成分,神经酰胺可介导脂肪酸转位酶插入质膜,促进脂肪酸快速酯化,还能导致能量控制中枢下丘脑功能紊乱,引起代谢改变及能量平衡受损^[9]。在脂肪组织及内皮细胞中已证实神经酰胺是脂毒性的关键介质,其可作为代谢信号进入循环系统,引起肥胖相关代谢性疾病的发生^[10]。

2.3 神经酰胺与血管钙化

血管钙化是指病理性钙盐沉积在血管壁所致血管僵硬性增加和顺应性减低。作为动脉中膜的主要细胞,血管平滑肌细胞 (VSMC) 在维持血管钙平衡中起着决定性作用,而神经酰胺可通过调控溶酶体 - 神经酰胺 - 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路诱导动脉中膜钙化,同时调控糖皮质激素调节蛋白激酶 1 依赖的信号通路促进

基金项目:国家自然科学基金青年基金 (82100467);国家自然科学基金 (82270482)

作者单位:100029 首都医科大学附属北京安贞医院老年心血管病中心,北京市心肺血管疾病研究所,冠心病精准治疗北京市重点实验室,首都医科大学冠心病临床诊疗与研究中心

通信作者:刘晓丽, E-mail: liuxiaoli@ccmu.edu.cn

磷酸盐诱导的钙化^[11-12]。神经酰胺也可通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路,介导氧化型低密度脂蛋白诱导的 VSMC 钙化表型转换。抑制鞘磷脂水解途径的中性鞘磷脂酶可抑制 VSMC 外泌体释放,减轻血管钙化^[13]。与健康对照者相比,女性系统性红斑狼疮 (SLE) 患者的血浆胆固醇水平差异无统计学意义,但超长链神经酰胺水平显著升高。神经酰胺可作为独立的脂质组学标志物,预测 SLE 患者冠状动脉钙化及冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的发病风险^[14]。

3 神经酰胺与心血管疾病

3.1 神经酰胺与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (AS) 是血管慢性炎症性病变,以斑块形成、管腔狭窄为主要特征。循环系统及血管壁内蓄积的脂质可增加斑块负荷。Piccoli 等^[15]发现早期冠心病患者血清神经酰胺水平显著升高,且在不稳定斑块处升高更明显,提示神经酰胺与不稳定斑块的形成相关。

神经酰胺多由血管内皮细胞产生,可通过阻止氧化磷酸化进程及促进线粒体片段化来抑制线粒体呼吸作用,导致活性氧 (ROS) 产生增加,诱导内皮细胞功能障碍。外源性神经酰胺 16 可导致四氢生物喋呤介导的内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 解偶联和蛋白磷酸酶功能异常,促进内皮细胞分泌超氧化物,而超氧化物又进一步促进神经酰胺产生^[16]。此外, Akawi 等^[17]应用代谢组学揭示了 AS 患者中高水平的神经酰胺 16 与晚期 AS 相关的心脏死亡风险增加有关,并在人主动脉内皮细胞中再次验证了神经酰胺可促进超氧化物生成,调节血管氧化还原状态。

神经酰胺代谢通路的关键酶可能是 AS 的潜在治疗靶点,如鞘磷脂磷酸二酯酶 3 (SMPD3)、酸性鞘磷脂酶 (ASM) 等。抑制 SMPD3 可显著抑制法尼醇 X 受体 (FXR) 信号通路,调节胆固醇和胆汁酸代谢途径,减轻 AS^[18]。ASM 抑制剂可显著减轻脂多糖诱导的细胞炎症反应,改善 AS^[19]。模拟低氧条件可增强脂肪细胞缺氧诱导因子 (HIF) -2 α 转录活性,靶向激活碱性神经酰胺酶 (ACER) 2 编码基因,促进神经酰胺水解,抑制肥胖诱导的 AS^[20]。

3.2 神经酰胺与高血压

神经酰胺和 1- 磷酸鞘氨醇 (S1P) 组成的“鞘脂变阻器”在血管张力、血压调节中具有重要作用。神经酰胺可通过抑制一氧化氮合成、降低细胞膜流动性等途径介导血管收缩,而 S1P 则作为 eNOS

的激动剂介导血管舒张。敲除神经酰胺从头合成途径限速酶丝氨酸棕榈酰转移酶 (SPT) 的长链亚基可抑制神经酰胺合成,阻止小鼠高血压进展^[21]。自发性高血压大鼠的 S1P 合成减少,神经酰胺水平升高,最终导致高血压靶器官损害^[22]。内质网蛋白 Reticulon 家族中的 Reticulon3 (RTN3) 可诱导神经酰胺从头合成途径关键酶神经酰胺合成酶 (CERS) 1、CERS2 发生选择性自噬,从而降低人脐静脉内皮细胞的神经酰胺与 S1P 水平,并以降低 S1P 水平为主要效应,影响内皮细胞功能^[23]。目前,临床已建立神经酰胺评分以评估高血压患者的主要不良心血管事件风险,也开展了基于神经酰胺风险 (CERT) 2 评分的神经酰胺与新发高血压发病预测的相关研究,为高血压的预防及管理提供了新思路^[24]。

3.3 神经酰胺与心力衰竭

心力衰竭 (心衰) 是心脏疾病的终末状态,在心衰发生前即可出现心脏脂质代谢异常和脂质谱改变。神经酰胺通过参与炎症反应及代谢调节等过程,加速心脏重构及心衰进展。在心脏重构过程中,神经酰胺的下游产物葡萄糖神经酰胺水平升高,并伴随心肌细胞自噬缺陷,导致心脏肥大和氧化应激加重^[25]。在心衰终末期, Kruppel 样因子 (KLF) 表达水平增加, KLF5 可促进神经酰胺从头合成,参与缺血性心肌病的偏心性重构^[26]。

调节神经酰胺合成的关键酶可延缓心衰进展。中枢神经轴突生长抑制因子 Nogo-A 可抑制 SPT 活性,减少神经酰胺从头合成,抑制压力过载时的神经酰胺应激反应,从而保护有益自噬及线粒体功能^[27]。CERS 抑制剂伏马菌素 B1 可抑制胞内神经酰胺累积引起的 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路激活,发挥心肌保护作用^[28]。

神经酰胺可作为心衰恶化危险分层的标志物^[29-30]。血浆较高水平的神经酰胺与亚临床心脏结构及功能改变有关,且神经酰胺与心衰经典标志物具有相关性,可上调丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PDK4)、A 型利钠肽及脑钠肽等水平^[31]。

3.4 神经酰胺与心房颤动

神经酰胺可通过多种途径参与心房颤动 (房颤) 的发生和进展。房颤病理生理机制复杂,涉及电生理异常、结构重构及炎症反应等。心房纤维化是房颤结构重构的突出特征,表现为成纤维细胞的异常活化、增殖和分化,并伴有细胞外基质蛋

白的过度合成和不规则沉积。多球壳菌素通过靶向 SPT 负向调控神经酰胺合成,减轻心肌梗死后心室重构及巨噬细胞浸润,改善心肌纤维化^[32]。作为生物膜成分,神经酰胺可影响心脏 K⁺通道,调节静息膜电位、起搏细胞频率及心脏动作电位的形状和持续时间。与长链神经酰胺致心律失常不同的是,短链神经酰胺可通过调节离子流及氧化应激起到心肌保护作用^[33]。左心耳的肌肉组织深入肺静脉形成的肺静脉肌袖是肺静脉起源房颤的解剖学基础,神经酰胺 2 可通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 信号通路,影响肺静脉电生理,减少肺静脉相关心律失常的发生^[34]。

血浆神经酰胺可能独立于传统心血管疾病危险因素作用于房颤。含有棕榈酸神经酰胺 16 可促进细胞凋亡,增加房颤发生风险,而含有长链和超长链饱和脂肪酸的神经酰胺 20、22、24 可抑制细胞凋亡,降低房颤发生风险,提示神经酰胺与房颤的发生相关,且这种关联因脂肪酸的差异而不同^[35]。

3.5 神经酰胺与主动脉瘤及夹层

主动脉瘤及夹层的特点是炎症激活、VSMC 凋亡、过量 ROS 产生和细胞外基质降解,代谢图谱揭示了神经酰胺可作为主动脉疾病的独特脂质特征和潜在生物标志物^[36]。

神经酰胺与肿瘤坏死因子 (TNF) - α 、白细胞介素 (IL) -6 和 IL-1 β 等血清炎症细胞因子水平呈正相关,并可诱导 VSMC 凋亡,触发氧化应激^[36]。Zhang 等^[37]在血管紧张素 II 诱导的腹主动脉瘤 (AAA) 小鼠模型及 AAA 患者血小板中发现,水解神经酰胺的 ACER1 水平显著降低且活性下降,可引起血小板神经酰胺蓄积,进而促进血小板促炎细胞因子的分泌和 P-选择素介导的血小板-白细胞聚集形成,加重血管炎症反应,促进血管紧张素 II 诱导的 AAA 进展。Meher 等^[38]发现,抑制神经酰胺合成可减轻 IL-1 β 诱导的中性粒细胞胞外陷阱形成的 AAA。Yang 等^[39]研究表明,外源性神经酰胺 18 可通过调控核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) / 半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 1 信号通路,促进基质金属蛋白表达,加重巨噬细胞炎症反应,导致主动脉夹层进展。使用多球壳菌素抑制神经酰胺从头合成途径可减轻 β -氨基丙腈诱导的小鼠主动脉炎症反应。此外,神经酰胺在不同 Stanford 分型的急性主动脉夹层患者血清中表达水平存在差异,其水平对区分不同分型急性主动脉夹层患者具

有指导意义^[40]。

4 小结

神经酰胺与 IR、肥胖、血管钙化等心血管疾病危险因素相关,并参与 AS、高血压、心衰、房颤、主动脉瘤及夹层等疾病的发生和进展。作为代谢障碍的主要驱动因子,神经酰胺可能成为心血管疾病潜在的生物标志物,为评估心血管疾病相关风险提供新思路。然而,神经酰胺的代谢网络复杂,不同种类的神经酰胺分子具有不同的生物学功能和意义,还需建立更加适合的细胞及动物模型以明确其具体的调控机制。目前临床上神经酰胺的检测应用仍相当局限,需要构建更具敏感度和特异性的质谱平台,提高其在临床实践中的应用。

参考文献

- [1] Sun JH, Qiao YN, Zhao M, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15-39 years in 204 countries/territories, 1990-2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019[J]. BMC Med, 2023, 21(1):222.
- [2] Di Pietro P, Izzo C, Abate AC, et al. The dark side of sphingolipids: searching for potential cardiovascular biomarkers[J]. Biomolecules, 2023, 13(1):168.
- [3] Chaurasia B, Summers SA. Ceramides in metabolism: key lipotoxic players[J]. Annu Rev Physiol, 2021, 83:303-330.
- [4] Chen JQ, Wu KX, Lin YN, et al. Association of triglyceride glucose index with all-cause and cardiovascular mortality in the general population[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):320.
- [5] Diaz-Vegas A, Madsen S, Cooke KC, et al. Mitochondrial electron transport chain, ceramide, and coenzyme Q are linked in a pathway that drives insulin resistance in skeletal muscle[J]. Elife, 2023, 12:RP87340.
- [6] Błachnio-Zabielska AU, Roszczyc-Owsiejczuk K, Imierska M, et al. CerS1 but not CerS5 gene silencing, improves insulin sensitivity and glucose uptake in skeletal muscle[J]. Cells, 2022, 11(2):206.
- [7] Wittenbecher C, Cuadrat R, Johnston L, et al. Dihydroceramide and ceramide-profiling provides insights into human cardiometabolic disease etiology[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):936.
- [8] Ma XM, Geng K, Law BYK, et al. Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(1):277-299.
- [9] Hammerschmidt P, Steculorum SM, Bandet CL, et al. CerS6-dependent ceramide synthesis in hypothalamic neurons promotes ER/mitochondrial stress and impairs glucose homeostasis in obese mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):7824.
- [10] Luo YH, Yang SM, Wu X, et al. Intestinal MYC modulates obesity-related metabolic dysfunction[J]. Nat Metab, 2021,

- 3(7):923-939.
- [11] Bhat OM, Yuan X, Kukreja RC, et al. Regulatory role of mammalian target of rapamycin signaling in exosome secretion and osteogenic changes in smooth muscle cells lacking acid ceramidase gene[J]. *FASEB J*, 2021, 35(7):e21732.
- [12] Luong TTD, Tuffaha R, Schuchardt M, et al. Acid sphingomyelinase promotes SGK1-dependent vascular calcification[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(3):515-534.
- [13] Liao LZ, Zhou Q, Song Y, et al. Ceramide mediates Ox-LDL-induced human vascular smooth muscle cell calcification via p38 mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82379.
- [14] Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(8):999-1014.
- [15] 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(1):143.
- [16] Gaggini M, Ndreu R, Michelucci E, et al. Ceramides as mediators of oxidative stress and inflammation in cardiometabolic disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2719.
- [17] Akawi N, Checa A, Antonopoulos AS, et al. Fat-secreted ceramides regulate vascular redox state and influence outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(20):2494-2513.
- [18] Wu Q, Sun LL, Hu XM, et al. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(9):e142865.
- [19] Yang K, Nong KY, Xu F, et al. Discovery of novel N-Hydroxy-1,2,4-oxadiazole-5-formamides as ASM direct inhibitors for the treatment of atherosclerosis[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(4):2681-2698.
- [20] Zhang XZ, Zhang YM, Wang PC, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 α suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5):937-951. e5.
- [21] Cantalupo AN, 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.
- [22] Pepe G, Cotugno M, Marracino F, et al. Differential expression of sphingolipid metabolizing enzymes in spontaneously hypertensive rats: a possible substrate for susceptibility to brain and kidney damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3796.
- [23] Jin JY, Chang SH, Chen YQ, et al. Reticulon 3 regulates sphingosine-1-phosphate synthesis in endothelial cells to control blood pressure[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(2):e480.
- [24] Yin WJ, Li FJ, Tan X, et al. Plasma ceramides and cardiovascular events in hypertensive patients at high cardiovascular risk[J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34(11):1209-1216.
- [25] Cui SY, Zhang XT, Li YH, et al. UGCG modulates heart hypertrophy through B4GalT5-mediated mitochondrial oxidative stress and the ERK signaling pathway[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):71.
- [26] Kyriazis ID, Hoffman M, Gaignebet L, et al. KLF5 is induced by FOXO1 and causes oxidative stress and diabetic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2021, 128(3):335-357.
- [27] Sasset L, Manzo OL, Zhang Y, et al. Nogo-A reduces ceramide de novo biosynthesis to protect from heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(2):506-519.
- [28] Leonardini A, D'Oria R, Incalza MA, et al. GLP-1 receptor activation inhibits palmitate-induced apoptosis via ceramide in human cardiac progenitor cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11):4136-4147.
- [29] Lemaitre RN, Jensen PN, Hoofnagle A, et al. Plasma ceramides and sphingomyelins in relation to heart failure risk[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(7):e005708.
- [30] Peterson LR, Xanthakis V, Duncan MS, et al. Ceramide remodeling and risk of cardiovascular events and mortality[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(10):e007931.
- [31] Nwabuo CC, Duncan M, Xanthakis V, et al. Association of circulating ceramides with cardiac structure and function in the community: the Framingham heart study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19):e013050.
- [32] Ji R, Akashi H, Drosatos K, et al. Increased de novo ceramide synthesis and accumulation in failing myocardium[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(14):e96203.
- [33] Golaszewska K, Harasim-Symbor E, Polak-Iwaniuk A, et al. Serum fatty acid binding proteins as a potential biomarker in atrial fibrillation[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(1):25-35.
- [34] Huang SY, Lu YY, Lin YK, et al. Ceramide modulates electrophysiological characteristics and oxidative stress of pulmonary vein cardiomyocytes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(4):e13690.
- [35] Jensen PN, Fretts AM, Hoofnagle AN, et al. Plasma ceramides and sphingomyelins in relation to atrial fibrillation risk: the cardiovascular health study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(4):e012853.
- [36] Okrzeja J, Karwowska A, Błachnio-Zabielska A. The role of obesity, inflammation and sphingolipids in the development of an abdominal aortic aneurysm[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12):2438.
- [37] Zhang X, Gong Z, Shen YC, et al. Alkaline ceramidase 1-mediated platelet ceramide catabolism mitigates vascular inflammation and abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, 2(12):1173-1189.
- [38] Meher AK, Spinosa M, Davis JP, et al. Novel role of IL (interleukin)-1 β in neutrophil extracellular trap formation and abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4):843-853.
- [39] Yang H, Yang FF, Luo MY, et al. Metabolomic profile reveals that ceramide metabolic disturbance plays an important role in thoracic aortic dissection[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:826861.
- [40] Zhou XS, Wang RP, Zhang T, et al. Identification of lysophosphatidylcholines and sphingolipids as potential biomarkers for acute aortic dissection via serum metabolomics[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 57(3):434-441.

(收稿:2024-05-11 修回:2024-11-10)

(本文编辑:王群)