

SMase 在血管钙化中的作用及机制研究

程添乐 金京春^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林省延吉市 133000)

【摘要】血管钙化作为心血管疾病重要的病理生理基础,其发生发展与脂质代谢紊乱、炎症反应及细胞表型转化密切相关。SMase (Sphingomyelinase, SMase) 作为鞘脂代谢通路的关键限速酶,通过催化鞘磷脂水解生成神经酰胺 (Ceramide) 等生物活性脂质,参与调控血管平滑肌细胞 (Vascular Smooth Muscle Cells, VSMCs) 成骨/软骨样转分化、钙磷代谢平衡及血管炎症反应,已经成为血管钙化机制研究的核心靶点之一。本文系统综述了酸性鞘磷脂酶 (Acid Sphingomyelinase, ASMase)、中性鞘磷脂酶 (Neutral Sphingomyelinase, NSMase) 等亚型在血管钙化中的作用机制,重点阐述其通过调控血清和糖皮质激素诱导激酶1 (SGK1) 信号通路、影响脂蛋白运输及介导炎症因子释放等途径的调控作用,并总结了鞘磷脂酶抑制剂在疾病干预中的研究进展。同时结合动脉粥样硬化,慢性肾脏病等临床关联疾病,探讨SMase作为诊断生物标志物和治疗靶点的应用前景,为血管钙化相关疾病的防治提供新的理论依据和研究方向。

【关键词】鞘磷脂酶; 血管钙化; 血管平滑肌细胞; 信号通路; 治疗靶点

Research on the Role and Mechanisms of SMase in Vascular Calcification

Cheng Tianle Jin Jingchun^(Corresponding Authors)

(Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji City, Jilin Province 133000)

[Abstract] As a fundamental pathophysiological basis of cardiovascular diseases, vascular calcification is closely associated with dyslipidemia, inflammatory responses, and cellular phenotypic transformation. SMase (Sphingomyelinase) serves as a key rate-limiting enzyme in the sphingolipid metabolism pathway, catalyzing the hydrolysis of sphingophospholipids to produce bioactive lipids such as ceramides. It plays a pivotal role in regulating osteogenic/ochondrocyte-like transdifferentiation of vascular smooth muscle cells (VSMCs), maintaining calcium-phosphate metabolic homeostasis, and modulating vascular inflammatory responses, making it one of the central targets in studies on vascular calcification mechanisms. This review systematically examines the mechanisms of action of acid sphingomyelinase (ASMase) and neutral sphingomyelinase (NSMase) subtypes in vascular calcification, focusing on their regulatory effects through modulation of the serum and glucocorticoid-induced kinase 1 (SGK1) signaling pathway, influence on lipoprotein transport, and mediation of inflammatory cytokine release. Additionally, it summarizes recent advances in the use of sphingomyelinase inhibitors for disease intervention. Furthermore, by integrating clinically relevant conditions such as atherosclerosis and chronic kidney disease, this study explores the potential applications of SMase as a diagnostic biomarker and therapeutic target, providing new theoretical foundations and research directions for the prevention and treatment of vascular calcification-related diseases.

[Key words] sphingolipase; vascular calcification; vascular smooth muscle cells; signaling pathway; therapeutic target

1.引言

血管钙化是血管壁基质中钙磷结晶异常沉积的病理过程,涉及血管平滑肌细胞表型转化、细胞外基质重塑及炎症微环境失衡等多个环节,常见于衰老、动脉粥样硬化、慢性肾脏病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 等多种疾病状态。研

究已证实,钙化是一个主动过程,部分由血管壁内血管平滑肌细胞 (VSMC) 的转分化驱动。历史上, VSMC 表型转换被视为二元过程,即细胞在损伤应答中可呈现生理收缩表型或替代“合成”表型^[1]。血管钙化是指动脉壁内羟基磷灰石矿物质的沉积,与心脏病、中风及动脉粥样硬化斑块破裂风险升高密切相关^[2]。传统的干预手段对钙化进展的抑制效果

有限,需要挖掘新的调控靶点和治疗策略。鞘脂代谢是细胞信号传导和膜生物学功能调控的核心通路之一,而 SMase 作为该通路的关键酶类,其功能异常与多种代谢性疾病密切相关。鞘脂长期以来一直被认为是细胞膜的结构成分,近期,研究揭示了它们在调节生理机能以及病理过程方面的关键作用。在宿主-细菌相互作用中,鞘脂在调节宿主与微生物的生理过程中发挥重要功能^[3, 4]。SMase 可分为酸性、中性等亚型,其中 ASMase 和 NSMase 在血管组织中高表达,通过水解鞘磷脂生成 Ceramide、鞘氨醇等活性脂质,参与调控细胞增殖、分化、凋亡以及炎症反应等多种生物学过程。值得注意的是,ASMase 生成的 Ceramide 会显著改变细胞膜的生物物理特性,形成富含 Ceramide 的大型独特膜结构域,能够聚集、聚合多种活化受体分子,进而促进并放大特定受体的信号传导^[5]。近年来的研究表明,鞘脂代谢紊乱在血管钙化的发生发展中扮演了关键角色。人类基因组编码五种 SMase,其中 NSMase 2 (nSMase2) 由 SMPD3 基因编码,是人类中占主导地位的 NSMase,也是该组中唯一被充分表征的酶,其在血管组织中表达丰富,且表达水平会因细胞应激进一步升高^[6]。

2 SMase 的分类及生物学功能

2.1 SMase 的亚型分类与分布

SMase 是一类催化鞘磷脂水解生成 Ceramide 和磷酸胆碱的酶家族,根据其最适反应 pH 值可分为酸性鞘磷脂酶 (ASMase)、中性鞘磷脂酶 (NSMase) 和碱性鞘磷脂酶 (Alk-SMase) 三大类,各亚型在组织分布、亚细胞定位和功能特性上存在显著差异。ASMase 主要在肝脏、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞中高表达,是生理状态下鞘磷脂水解的主要执行者。NSMase 进一步分为 NSMase1、NSMase2 和 NSMase3 三个亚型,其中 NSMase2 (又称 nSMase2) 在血管组织中表达最为丰富。nSMase2 由 Smpd3 基因编码,广泛存在于细胞浆,可参与骨骼发育的调控过程^[7]。

2.2 SMase 的核心生物学功能

SMase 的核心功能是通过调控鞘脂代谢网络维持细胞稳态。生理状态下,SMase 介导的鞘磷脂水解产物 Ceramide 作为第二信使,广泛参与细胞信号转导过程,影响细胞生长、增殖、分化、凋亡及损伤等多种生理、病理过程。例如,Ceramide 参与调控了 MAPK、PI3K/Akt 等信号通路,进而影

响细胞的增殖、分化和凋亡过程。当病理因素如高磷、炎症因子等刺激时,SMase 活性异常升高,导致 Ceramide 等促炎脂质大量积累,进而触发血管细胞功能紊乱,促进血管钙化等病理进程的发生。

3 SMase 在血管钙化中的作用机制

3.1 调控血管平滑肌细胞成骨/软骨样转分化

SMase 通过生成 Ceramide,抑制血清依赖的 SGK1 信号通路,最终促进血管钙化。血清和糖皮质激素诱导激酶 1 (serum and glu-corticoid induced protein kinase 1, SGK1) 是 1 种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于环核苷酸调节的蛋白激酶家族,受多种因素的调控,参与多种病理生理功能的调节。SGK1 在糖尿病、心血管疾病等疾病发展中扮演着重要角色,其功能异常与炎症反应、细胞凋亡和代谢紊乱等病理过程密切相关。血清中胰岛素样生长因子 (IGF-1)、表皮生长因子 (EGF) 等是激活 SGK1 的关键上游信号,而 SMase 通过 Ceramide 阻断这一激活过程。PI3K/AKT 信号通路是一种重要的胞内信号通路,可被多种细胞刺激或毒性损伤所激活,并通过磷酸化一系列底物来调控细胞内的多种生物过程^[8]。首先,血清信号需通过 PI3K/Akt 通路磷酸化 SGK1 (Ser422 位点) 使其激活;Ceramide 可直接抑制 Akt 活性,导致 SGK1 无法被磷酸化,活性显著降低。其次,Ceramide 激活泛素-蛋白酶体系统,促进 SGK1 蛋白降解,进一步减少细胞内功能性 SGK1 的总量。SGK1 也是血管钙化的“保护因子”,其活性被抑制后,会通过以下途径推动钙化;首先启动成骨分化,SGK1 活性下降会解除对成骨转录因子 Runx2 的抑制,促使 VSMC 向成骨样细胞转化,启动钙化程序。其次会增强氧化应激,SGK1 可激活抗氧化的 Nrf2 通路;其功能异常会导致 Nrf2 通路受抑,氧化应激加剧,加速钙化进展,钙磷代谢随之紊乱。

3.2 介导钙磷代谢平衡紊乱

钙磷代谢失衡是血管钙化发生的关键诱因。当 VSMC 受到血管钙化促进因子如钙磷代谢紊乱的作用时,VSMC 会出现成骨样分化,表现为骨相关蛋白如 Runx2 和 BMP2 的表达上调。尤其在慢性肾脏病患者中,高磷血症是促进血管钙化的重要危险因素。SMase 通过调控血管细胞的磷转运功能参与钙化调控,研究发现,ASMase 可通过 Ceramide 依赖的方式,上调血管平滑肌细胞表面钠依赖的磷共转运体表达,

增强细胞对磷的摄取,进而促进钙磷结晶沉积和钙化结节形成。在慢性肾脏病模型中,ASMase 活性的升高被发现会抑制肾脏中 FGF23 的排泄,导致循环中 FGF23 水平的升高。这种变化与血管钙化的进展有关,因为 FGF23 水平的增加可能促进血管钙化。相反,抑制 ASMase 活性可以恢复 FGF23 的正常代谢,从而减轻血管钙化的程度。

3.3 调控血管炎症微环境

炎症反应在血管钙化的起始和进展阶段均发挥重要作用,而 SMase 是血管炎症微环境的关键调控者。临床研究发现,血管钙化患者血清中 ASMase 活性与炎症因子水平呈正相关,且与钙化程度密切相关。NSMase 可通过调控巨噬细胞极化参与血管炎症反应。NSMase2 缺陷能够抑制巨噬细胞向促炎的 M1 型极化,降低促炎因子的释放,并促进抗炎的 M2 型巨噬细胞的生成,从而有助于减轻血管炎症和抑制动脉粥样硬化的钙化进程。

3.4 细胞外基质重塑的调控

SMase 可通过影响细胞外基质成分与结构,调控钙化进程。S-SMase 通过与细胞外基质中的胶原蛋白、层粘连蛋白结合,在局部维持高酶活性,持续水解 LDL 生成 Ceramide,后者可促进胶原蛋白交联减少,增加基质对钙盐的亲合力。

此外,ASMase 可通过调控基质金属蛋白酶 (MMPs) 表达与活性,促进细胞外基质降解与重塑,为钙盐沉积提供空间结构。研究发现,敲除 ASMase 的小鼠血管壁胶原蛋白含量显著增加,钙化程度显著降低,这证实了 ASMase 在基质调控中的作用。

4 研究展望

后续针对 SMase 与血管钙化的研究,可重点围绕以下方向展开探索:首先,深入阐明不同 SMase 亚型在血管钙化中的特异性作用机制,明确其下游关键信号分子,尤其需关注 nSMase2 的多重调控机制,如磷酸化修饰、亚细胞定位变化等对其在血管钙化中功能的影响,为开发高选择性抑制剂提供理论基础;其次,探索 SMase 与其他钙化调控通路如 Wnt/ β -catenin、BMP/Smad 等的交互作用,构建完整的调控网络;我们仍需开展大样本临床研究,明确并验证 SMase 活性作为血管钙化诊断及预后评估的生物标志物的临床价值;最后,推进新型 SMase 抑制剂的研发和临床转化,尤其是亚型特异性抑制剂和靶向递送系统的开发,参考 D-DPTIP 的靶向策略,提高治疗效果并降低不良反应。

参考文献:

- [1].Durham AL, Speer MY, Scatena M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*.2018;114(4):590-600.
- [2].Nicoll R, Henein MY. The predictive value of arterial and valvular calcification for mortality and cardiovascular events. *IJC Heart Vessel* 2014;3:1 - 5.
- [3].Heung LJ, Luberto C, Del Poeta M: Role of sphingolipids in microbial pathogenesis. *Infect Immun* 2006;74:28-39.
- [4].McQuiston TJ, Haller C, Del Poeta M: Sphingolipids as targets for microbial infections. *Mini Rev Med Chem* 2006;6:671-680.
- [5].Kornhuber J, Hoertel N, Gulbins E. The acid sphingomyelinase/ceramide system in COVID-19. *Mol Psychiatry*.2022;27(1):307-314.
- [6].ZHuang M, Stremlau M, Zavras J, et al. Neutral sphingomyelinase 2: A promising drug target for CNS disease. *Adv Pharmacol*. 2025;102:65-101.
- [7].梁青春,宋艳,陈燕亭,等.NSMase2/Ceramide 调节高磷高钙诱导的血管平滑肌细胞成骨样分化和钙化[J].中山大学学报(医学版), 2018,39(03):329-334.
- [8].朱依伊,殷勋.成纤维细胞生长因子 23、klotho 蛋白在慢性肾脏病心血管并发症中作用的研究进展[J]. 中国血液净化, 2022, 21(1): 55-58.

作者简介:程添乐(出生年 2002-11),女,汉族,籍贯(吉林省-松原市),研究生,规培医师,研究方向:风湿免疫。

*通讯作者:金京春(1968-09),男,朝鲜族,籍贯(吉林省延吉市),博士,主任医师,研究方向:风湿免疫疾病的中西医结合治疗。