

## · 综述 ·

## 1-磷酸鞘胺醇与胰岛素抵抗

黄祺 程海燕 卜瑞芳

【摘要】 1-磷酸鞘胺醇(S1P)是神经酰胺代谢产生的一种生物活性脂质。它不仅是细胞外介质,也是细胞内第二信使,参与细胞的增殖、分化等生理过程。S1P与不同的受体结合产生的作用各异。研究表明其可以通过不同的途径参与胰岛素信号的调节,对胰岛素信号产生不同的影响,与肝脏、骨骼肌、胰岛等组织胰岛素抵抗的发生密切相关。

【关键词】 1-磷酸鞘胺醇;神经酰胺;胰岛素抵抗

**Sphingosine-1-phosphate and insulin resistance** Huang Qi, Cheng Haiyan, Bu Ruifang. Department of Endocrinology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China  
Corresponding author: Bu Ruifang, Email: brfang2003@163.com

【Abstract】 Sphingosine-1-phosphate(S1P) is a bioactive lipid metabolite of ceramide. It is not only the extracellular mediator, but also the intracellular second messenger involved in cell proliferation, differentiation, and other physiological processes. S1P has various effects when combining to different receptors. Studies have showed that it plays a role in insulin signaling regulation by diverse ways resulting in different influence. It is closely correlated with insulin resistance in liver, skeletal muscle, islet and so on.

【Key words】 Sphingosine-1-phosphate; Ceramide; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 348-350)

1-磷酸鞘胺醇(S1P)作为神经酰胺代谢产生的一种生物活性脂质,广泛存在于各种细胞中<sup>[1]</sup>。它与神经酰胺之间的反向调节作用称为“鞘酯变阻器”<sup>[2]</sup>。大量研究表明,当S1P的活性占主导地位时,细胞趋向于存活和增殖,并且其在多种生物反应中起保护作用<sup>[1]</sup>。S1P通过与其受体结合后发挥调节胰岛素信号的作用,与胰岛素抵抗(IR)的发生、发展紧密相关。

### 1 S1P及鞘胺醇激酶(SphK)的功能

S1P作为鞘脂类代谢的中间产物,既可以作为第二信使又可以作为细胞间信号分子传递信息<sup>[3]</sup>。细胞膜上S1P发挥作用依赖其G蛋白耦联受体家族,目前发现的S1P受体有5个,分别为S1P受体1~5,在不同组织中这些受体的分布不同。这些受体与其异源三聚体G蛋白的多元 $\alpha$ 亚单位结合后,可诱导激活细胞外信号调节激酶、c-Jun氨基末端激酶、腺苷酸环化酶及磷脂酶C等,从而发挥抗氧化、抗血栓、抗炎等生物学效应<sup>[4]</sup>。

SphK是鞘胺醇磷酸化形成S1P过程中的关键

酶,有SphK1和2两种亚型,两者在结构上非常相似,但分布却不同<sup>[5]</sup>。SphK2主要存在于内质网或细胞核中,与细胞凋亡有关,而SphK1由于缺乏疏水区 and 特异性信号肽而主要存在于细胞质中。与SphK1相比,目前对SphK2在生物反应中所起的调节作用及其机制了解甚少,有实验证明表皮生长因子和佛波酯能将其激活,并且在缺氧环境中SphK2蛋白水平会增加<sup>[6]</sup>。至于其在IR及糖尿病的发生、发展中是否发挥作用还有待进一步研究。

### 2 S1P与各组织IR的关系

2.1 S1P与肝脏IR 肝脏IR的发生与大量肝糖的合成有关。当胰岛素对抑制肝糖异生及肝糖原分解的作用减弱,同时胰岛素依赖的肝糖原合成受损时,会导致肝葡萄糖清除率下降,长期处于此状态下肝脏IR便会形成甚至进一步发展。

有研究显示S1P参与了体内、外肝脏IR的形成过程<sup>[7]</sup>。棕榈酸刺激肝细胞生成神经酰胺和S1P, S1P分泌到胞外后与S1P受体2结合,导致胰岛素介导的蛋白激酶B(Akt)磷酸化及葡萄糖激酶表达下降,糖原合酶激酶-3(GSK-3)失活,导致糖原合成下降。而Akt、GSK-3等是胰岛素转导通路的重要信号分子,当这些信号分子的活性发生改变时就会引起胰岛素信号传递异常,导致IR的产生。当S1P

的合成受抑制时肝细胞的存活量可以从 28% 增加到 100%, 说明 S1P 会像神经酰胺一样抑制细胞增殖分化, 促进凋亡<sup>[8]</sup>。使用 S1P 受体 2 拮抗剂 JTE-013 后, 其对胰岛素信号的干扰能力削弱, 由此说明 S1P 通过 S1P 受体 2 对胰岛素信号产生干扰作用, 促进肝脏 IR 的产生<sup>[7]</sup>。

然而有研究却发现 S1P 可以抵消神经酰胺的作用, 改善肝脏 IR, 起保护肝细胞的作用。神经酰胺激活非典型蛋白激酶 C, 通过胰岛素受体丝氨酸/苏氨酸磷酸化抑制胰岛素受体的激活, 使胰岛素信号下传受限。用丝氨酸棕榈酸转移酶 1 的抑制剂多球壳菌素处理肥胖小鼠, 发现神经酰胺的合成减少, 同时肥胖小鼠葡萄糖的耐受性得到了改善<sup>[9]</sup>。脂联素可以降低神经酰胺水平, 增加小鼠肝脏 S1P 的合成, 改善组织对胰岛素的敏感性<sup>[10]</sup>。

S1P 在肝脏 IR 中的作用机制尚未明确, 虽然有实验证明其具有保护肝细胞的作用, 但近期大量实验数据显示 S1P/S1P 受体 2 轴会削弱胰岛素信号进而促进 IR 的形成, 那么抑制 S1P 受体 2 是否能成为治疗 IR 及 2 型糖尿病的新靶点还需进一步研究。

### 2.2 S1P 与骨骼肌 IR

餐后产生的葡萄糖中 80% 以上需要骨骼肌处理利用。骨骼肌 IR 主要与葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 摄取葡萄糖减少及葡萄糖利用受损有关<sup>[11]</sup>。

骨骼肌细胞内胰岛素受体信号介导胰岛素刺激的葡萄糖转运至肌细胞中, 当胰岛素与其受体结合后, 能激活酪氨酸激酶, 胰岛素受体发生磷酸化反应, 然后通过酪氨酸磷酸化激活骨骼肌细胞上胰岛素受体底物 1 及胰岛素受体底物 2, 后者再与磷脂酰肌醇 3 激酶的 p85 及 p110 亚基相互作用, 激活 3-磷酸肌醇依赖的 Akt 的苏氨酸 308 磷酸化, 使 GLUT4 能够完成葡萄糖的摄取。血浆中游离脂肪酸的增加, 导致甘油三酯、二酰甘油及鞘脂类等骨骼肌细胞沉积, 而二酰甘油及神经酰胺是抑制骨骼肌细胞中胰岛素信号的必须信号分子<sup>[12]</sup>。神经酰胺通过激活非经典的蛋白激酶 C, 使 Akt 活性下降, 导致胰岛素信号转导异常, 促进骨骼肌 IR 的产生。

S1P/SphK1 轴被认为在胰岛素信号调节中有协同作用。SphK1 过表达会使 C2C12 细胞基础葡萄糖摄取及胰岛素刺激的葡萄糖摄取明显增加, 同时血浆胰岛素、游离脂肪酸、甘油三酯及神经酰胺减少, 骨骼肌胰岛素敏感性改善, 而当 SphK1 表达受抑制后葡萄糖摄取明显减少<sup>[13]</sup>。研究表明, 使用神经酰胺的抑制剂 FTY720 能够抑制神经酰胺的合

成。在高脂饮食的小鼠中使用 FTY720 后不仅抑制了神经酰胺在骨骼肌中的聚集, 而且降低了二酰甘油及甘油三酯水平, 同时能改善葡萄糖稳态, 激活骨骼肌 Akt 磷酸化, 增加胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 使血浆胰岛素水平下降, 从而改善全身葡萄糖的耐受性<sup>[14]</sup>。C2C12 肌小管中的 S1P/S1P 受体 2 信号可能通过反式激活胰岛素受体, 使胰岛素受体通过蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 的磷酸化, 诱导  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的活性氧簇的产生, 增加 GLUT4 对葡萄糖的转运, 促进骨骼肌摄取利用葡萄糖, 从而发挥改善骨骼肌 IR 的作用<sup>[15]</sup>。

然而 Ross 等<sup>[16]</sup>通过实验得到了截然相反的结果。与肝细胞一样, 用棕榈酸干预 C2C12 肌小管会通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) $\alpha$ , 使 SphK1 表达增加, 细胞内 S1P 合成增加, S1P 分泌到胞外与其受体 3 结合, 促进白细胞介素 6 的生成, 使胰岛素受体底物表达下调, 导致骨骼肌 IR 的形成<sup>[17]</sup>。游离脂肪酸过量同样会激活 C2C12 细胞中转录因子 PPAR $\alpha$ , 结果 SphK1 的转录水平上调, SphK1 的增加及 S1P 的合成反而会导致 IR<sup>[16]</sup>。

S1P/SphK1 轴可以通过多种途径影响骨骼肌葡萄糖的转运及代谢, 因此需要更多的实验来明确其在骨骼肌 IR 形成中的作用, 为疾病的治疗提供依据。

### 2.3 S1P 与胰腺 IR

S1P 对  $\beta$  细胞起保护作用。研究表明鞘脂类的代谢产物在糖、脂毒性中发挥了重要的作用, 它们参与调节  $\beta$  细胞的凋亡、细胞因子的分泌、胰岛的自身免疫及胰岛素的分泌等过程<sup>[18]</sup>。增加的 S1P 水平能够分泌到细胞外与 S1P 受体结合激活 AMP 活化蛋白激酶及促进 Akt 的磷酸化, 影响  $\beta$  细胞的存活与凋亡<sup>[19]</sup>。葡萄糖引起的 S1P 水平的升高与 SphK2 的活性有关, 使用 SphK 的抑制剂或者敲除了 SphK2 基因会使葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少, S1P 水平下降<sup>[20]</sup>。而且目前的研究显示白细胞介素 1 $\beta$  及肿瘤坏死因子  $\alpha$  能够增加 SphK 的活性, 使 S1P 增多, 后者在细胞因子诱导  $\beta$  细胞凋亡的过程中起保护作用, 从而改善胰腺 IR<sup>[21]</sup>。

实验证明增加外源性的 S1P 可通过激活磷脂酶 C, 促进 HIT-T15 细胞及小鼠胰岛细胞分泌胰岛素, 缓解 IR<sup>[19]</sup>。在脂毒性的情况下 S1P 及 SphK1 对  $\beta$  细胞仍有保护作用。高脂状态下 SphK1 基因敲除小鼠胰岛细胞数量明显减少, 而过表达的 SphK1 明显减轻由棕榈酸引起的细胞凋亡<sup>[22-23]</sup>。Qi

等<sup>[22]</sup>以高脂饮食诱导的肥胖小鼠作为研究对象,对比发现缺乏 SphK1 能促进  $\beta$  细胞凋亡,从而增加罹患糖尿病的风险。

综上所述,S1P 在人体各组织中表达,并且参与体内多种重要的病理生理反应,但 S1P/S1P 受体及 S1P/SphK 轴发挥的作用仍存在争议,具体的机制也尚未完全阐明,在各组织 IR 形成中,它们起到了促进还是改善作用,或者哪种作用更占优势需要进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Natarajan V, Dudek SM, Jacobson JR, et al. Sphingosine-1-phosphate, FTY720, and sphingosine-1-phosphate receptors in the pathobiology of acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(1): 6-17.
- [2] Boslem E, Meikle PJ, Biden TJ. Roles of ceramide and sphingolipids in pancreatic  $\beta$ -cell function and dysfunction[J]. *Islets*, 2012, 4(3): 177-187.
- [3] Bektas M, Allende ML, Lee BG, et al. Sphingosine 1-phosphate lyase deficiency disrupts lipid homeostasis in liver[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10880-10889.
- [4] Spiegel S, Milstien S. The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(16): 403-415.
- [5] Pyne S, Lee SC, Long J, et al. Role of sphingosine kinases and lipid phosphate phosphatases in regulating spatial sphingosine 1-phosphate signaling in health and disease[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(1): 14-21.
- [6] Schnitzer SE, Weigert A, Zhou J, et al. Hypoxia enhances sphingosine kinase 2 activity and provokes sphingosine-1-phosphate-mediated chemoresistance in A549 lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(3): 393-401.
- [7] Fayyaz S, Henkel J, Japtok L, et al. Involvement of sphingosine 1-phosphate in palmitate-induced insulin resistance of hepatocytes via the S1P2 receptor subtype[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(2): 373-382.
- [8] Shi Y, Rehman H, Ramshesh VK, et al. Sphingosine kinase-2 inhibition improves mitochondrial function and survival after hepatic ischemia-reperfusion[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 137-145.
- [9] Liu Y, Saiyan S, Men TY, et al. Hepatopoietin Cn reduces ethanol-induced hepatotoxicity via sphingosine kinase 1 and sphingosine 1-phosphate receptors[J]. *J Pathol*, 2013, 230(4): 365-376.
- [10] Park SW, Kim M, Chen SW, et al. Sphinganine-1-phosphate attenuates both hepatic and renal injury induced by hepatic ischemia and reperfusion in mice[J]. *Shock*, 2010, 33(1): 31-42.
- [11] Chiu TT, Jensen TE, Sylow L, et al. Rac1 signalling towards GLUT4/glucose uptake in skeletal muscle[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1546-1554.
- [12] Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 585-594.
- [13] Mastrandrea LD, Sessanna SM, Del Toro A, et al. ATP-independent glucose stimulation of sphingosine kinase in rat pancreatic islets[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(8): 2171-2180.
- [14] Bruce CR, Risis S, Babb JR, et al. The sphingosine-1-phosphate analog FTY720 reduces muscle ceramide content and improves glucose tolerance in high fat-fed male mice[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(1): 65-76.
- [15] Rapizzi E, Taddei ML, Fiaschi T, et al. Sphingosine 1-phosphate increases glucose uptake through trans-activation of insulin receptor[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(19): 3207-3218.
- [16] Ross JS, Hu W, Rosen B, et al. Sphingosine kinase 1 is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in response to free fatty acids and is essential for skeletal muscle interleukin-6 production and signaling in diet-induced obesity[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(31): 22193-22206.
- [17] Hu W, Bielawski J, Samad F, et al. Palmitate increases sphingosine-1-phosphate in C2C12 myotubes via upregulation of sphingosine kinase message and activity[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(9): 1852-1862.
- [18] Zhu Q, Shan X, Miao H, et al. Acute activation of acid ceramidase affects cytokine-induced cytotoxicity in rat islet beta-cells[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(12): 2136-2141.
- [19] Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic  $\beta$  cells and adipocytes[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(1): 43-58.
- [20] Cantrell Stanford J, Morris AJ, Sunkara M, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(16): 13457-13464.
- [21] Laychock SG, Sessanna SM, Lin MH, et al. Sphingosine 1-phosphate affects cytokine-induced apoptosis in rat pancreatic islet beta-cells[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(10): 4705-4712.
- [22] Qi Y, Chen J, Lay A, et al. Loss of sphingosine kinase 1 predisposes to the onset of diabetes via promoting pancreatic  $\beta$ -cell death in diet-induced obese mice[J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 4294-4304.
- [23] Véret J, Coant N, Gorshkova IA, et al. Role of palmitate-induced sphingoid base-1-phosphate biosynthesis in INS-1  $\beta$ -cell survival[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(2): 251-262.

(收稿日期:2015-03-02)