· 基础研究 ·

鞘脂代谢紊乱介导的 SPHK1/S1P/S1PR1 通路激活在大动脉炎发病中的作用

李凤娟[1,2],孔祥悦[1,2],崔璟[1,2],仲柏宁[1,2],蒋宏峰[1,2],王绿娅[2],王媛[1,2*]

([1]首都医科大学附属北京安贞医院心血管基础与转化医学中心,北京 100029; [2]北京市心肺血管疾病研究所,北京 100029)

【摘 要】 **目的** 探讨鞘脂代谢紊乱及其关键调控通路在大动脉炎(TA)发病中的作用。**方法** 纳入 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在北京安贞医院风湿免疫科就诊的 60 例 TA 患者为 TA 组;同期选取 60 例年龄、性别匹配的健康体检者作为健康对照(HC)组。采集两组受试者血浆样本,采用靶向鞘脂代谢组学技术检测鞘磷脂(SM)、神经酰胺(Cer)及鞘氨醇-1-磷酸(S1P)水平。分离外周血单个核细胞(PBMCs),检测 S1P 合成酶(SPHK1)及其受体(S1PR1)的基因表达水平;采用免疫组化染色检测 TA 患者及 HC 动脉组织中 SPHK1 和 S1PR1 的蛋白表达;利用炎症因子白细胞介素-6(IL-6)刺激巨噬细胞进行体外实验,采用实时荧光定量 PCR(qPCR)和免疫蛋白印记实验分别检测 SPHK1 和 S1PR1 的 mRNA 及蛋白表达水平。采用 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验及 χ^2 检验。**结果** 与 HC 组相比,TA 组患者血浆中 S1P 水平显著升高[(3.23±0.81)和(2.78±0.53)μmol/L,$P<0.01$],而 SM 及多种 Cer(C16、C24)水平普遍降低($P<0.05$)。TA 患者 PBMCs 及动脉组织中 SPHK1 和 S1PR1 的表达水平均显著增加($P<0.05$)。体外实验表明,IL-6 可显著诱导巨噬细胞中 SPHK1 和 S1PR1 在 mRNA 和蛋白水平的表达上调($P<0.05$)。**结论** TA 患者存在明显的鞘脂代谢稳态失衡,S1P 水平升高与 SPHK1/S1P/S1PR1 信号通路异常激活密切相关。该通路可能成为 TA 发病机制研究及靶向治疗干预的重要代谢靶点。

【关键词】 大动脉炎;鞘脂代谢;鞘氨醇-1-磷酸;鞘氨醇激酶 1;1-磷酸鞘氨醇受体 1

【中图分类号】 R543;R593.9 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.07.108

Sphingolipid metabolism disorder mediates the activation of the SPHK1/S1P/S1PR1 pathway in pathogenesis of Takayasu arteritis

Li Fengjuan[1,2], Kong Xiangyue[1,2], Cui Jing[1,2], Zhong Baining[1,2], Jiang Hongfeng[1,2], Wang Lyuya[2], Wang Yuan[1,2*]

([1]Center for Basic and Translational Cardiovascular Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; [2]Beijing Institute of Heart Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the role of sphingolipid metabolism disorder and its key regulatory pathways in the pathogenesis of Takayasu arteritis (TA). **Methods** A total of 60 TA patients admitted to Department of Rheumatology and Immunology of Beijing Anzhen Hospital from January 2016 to December 2020 were enrolled as the TA group, while 60 age- and gender-matched healthy individuals taking routine physical examinations during the same period were selected as the health control (HC) group. Plasma samples were collected from both groups, and targeted sphingolipid metabolomics was performed to measure the levels of sphingomyelin (SM), ceramide (Cer), and sphingosine-1-phosphate (S1P). Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated to detect the expression levels of S1P synthase (SPHK1) and its receptor (S1PR1). Immunohistochemical staining was used to detect the protein expression of SPHK1 and S1PR1 in the arterial tissues from both groups. In vitro experiments were conducted by stimulating macrophages with the inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6). Quantitative real-time PCR (qPCR) and Western blotting were applied to detect the mRNA and protein expression levels of SPHK1 and S1PR1, respectively. GraphPad Prism 8 was employed for statistical analysis. Data comparison between two groups was carried out using t test or χ^2 test depending on data type. **Results** Compared with the HC group, the TA group exhibited significantly higher plasma S1P levels [(3.23±0.81 *vs* (2.78±0.53) μmol/L, $P<0.01$], whereas obviously lower levels of SM and several Cer species (C16, C24) ($P<0.05$). The expression levels of SPHK1 and S1PR1 in PBMCs and arterial tissues were significantly increased in the TA patients than health controls ($P<0.05$). In vitro experiments demonstrated that IL-6 significantly induced the upregulation of SPHK1 and S1PR1 expression in macrophages at both mRNA and protein levels ($P<0.05$). **Conclusion** TA patients exhibit obvious dysregulation

收稿日期: 2026-05-07; **接受日期**: 2026-06-10

基金项目: 国家自然科学基金(82270499)

通信作者: 王媛, E-mail: wangyuan980510@163.com

of sphingolipid metabolism and disruption in sphingolipid homeostasis, and elevated S1P levels are closely associated with aberrant activation of the SPHK1/S1P/S1PR1 signaling pathway. This pathway may serve as an important metabolic target for investigating the pathogenesis of TA and developing targeted therapeutic interventions.

【Key words】 Takayasu arteritis; sphingolipid metabolism; sphingosine-1-phosphate; sphingosine kinase 1; sphingosine-1-phosphate receptor 1

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82270499).

Corresponding author: *Wang Yuan*, *E-mail*: *wangyuan980510@ 163.com*

大动脉炎(takayasu arteritis, TA)是一种累及主动脉及其主要分支的慢性大血管炎[1,2],好发于育龄期女性。TA患者受累血管因内膜增厚导致管腔狭窄、闭塞;部分患者因炎症破坏动脉壁中层,致弹力纤维及平滑肌纤维坏死,进而形成动脉瘤或动脉夹层,严重时可因血管破裂而危及生命[3,4]。TA患者受累血管壁中有多种免疫细胞浸润,包括巨噬细胞、T细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等,提示免疫细胞介导的炎症反应在TA发病过程中起关键作用[5]。然而,TA的病因及发病机制仍未完全阐明,临床缺乏有效的防治靶点。脂质不仅是机体能量存储的重要分子,还可作为信号转导介质调控细胞增殖、分化、凋亡、炎症和衰老等生物学过程[6,7]。近年来,脂质代谢紊乱在自身免疫性疾病中的作用备受关注。脂质代谢异常与免疫细胞活化、分化和效应功能相关[8,9]。在TA患者中,血脂异常的比例高达19%~47%,且脂质谱的变化与疾病活动性相关。鞘脂是一类重要的生物活性脂质,其代谢产物如神经酰胺(ceramide, Cer)、鞘磷脂(sphingomyelin, SM)和鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)在调节细胞存活、增殖、迁移及炎症反应中发挥关键作用[10,11]。其中,S1P作为一种强效的促炎和促血管生成信号分子,可通过结合1-磷酸鞘氨醇受体1(sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1)调控淋巴细胞归巢、血管内皮屏障功能和炎症介质的释放[12,13]。然而,鞘脂代谢及其关键调控通路在TA发病中的作用尚不清楚。本研究通过靶向代谢组学检测TA患者血浆中鞘脂代谢产物的变化谱,结合分子生物学方法分析外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中关键酶鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SPHK1)及其受体S1PR1的表达水平,并通过体外细胞实验探讨炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)对SPHK1/S1PR1的调控作用,旨在揭示鞘脂代谢紊乱在TA发病中的作用及其潜在机制,为TA的发病机制研究和治疗靶点探索提供新视角。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2016年1月至2020年12月在北京安贞医院风湿免疫科就诊的60例TA患者作为TA组。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)符合1990年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)推荐的TA诊断标准[14];(3)经影像学检查证实主动脉及其主要分支存在血管壁增厚、狭窄或扩张等典型表现。排除标准:(1)各种病原体感染所致的心脏和(或)大血管病变,包括结核病、梅毒、莱姆病及艾滋病等;(2)动脉粥样硬化;(3)糖尿病、高血压及高尿酸血症等代谢性疾病;(4)链球菌感染后的心脏和(或)大血管病变;(5)外伤所致的心脏和(或)大血管病变;(6)先天性心脏和(或)大血管病变;(7)巨细胞动脉炎和(或)风湿性多肌痛;(8)白塞病;(9)Cogan综合征;(10)合并其他自身免疫性疾病;(11)过敏性疾病;(12)肿瘤;(13)各种感染性疾病。同期选取60名年龄、性别匹配的健康体检者作为健康对照(health control, HC)组,其排除标准与TA组一致。本研究获得北京安贞医院医学伦理委员会批准(批准号:2018002X)。本研究所有研究对象均签署知情同意书。研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.1.1 临床血清样本采集 60例TA患者和60名HC均在清晨空腹采集静脉血于乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝管中,室温静置30 min,5 000 转/min,离心10 min,分离得到血浆上清液,立即分装并保存于-80℃超低温冰箱中备用。

1.1.2 PBMCs分离 从7例TA患者和3名HC中分别收集约7 ml的EDTA抗凝外周血,采用密度梯度离心法分离PBMCs。具体操作如下:取15 ml离心管加入等量人全血单个核细胞分离液(中国TBD灏洋);将血液样本加于分离液液面上,室温下采用400 *g*,离心25 min。吸取乳白色PBMCs层至新离心管,加入10 ml清洗液混匀,250 *g*,离心10 min,弃上清;重复洗涤两次,每次使用5 ml磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)重悬细胞后离心。

PBMCs 沉淀用 0.5 ml 相应液体重悬,置于液氮中冷冻,并转移至-80℃保存备用。

1.2 方法

1.2.1 靶向鞘脂代谢物检测 Cer、SM 和 S1P 的检测均在 Waters Xevo TQS MS ACQUITY UPLC 系统上进行。使用 Waters ACQUITY UPLC BEH Phenyl 色谱柱,柱温 40 ℃,流动相流速为 300 ml/min。S1P 流动相:初始为 50%溶剂 A(H_2O,含 0.2%甲酸和 1 mmol/L甲酸铵)和 50%溶剂 B(乙腈,含 0.2%甲酸和 1 mmol/L 甲酸铵),2 min 后溶剂 B 升至 95%,维持至 4 min,随后降至 50%并持续至 6 min。S1P 在 4.7~4.9 min 洗脱。Cer 和 SM 分析的流动相初始为 20%溶剂 A(H_2O,含 0.2%甲酸和 1 mmol/L 甲酸铵)和 80%溶剂 B(乙腈,含 0.2%甲酸和 1 mmol/L 甲酸铵)。2 min 后溶剂 B 升至 95%,维持至 7.5 min,随后降至 80%并持续至 8.5 min。Cer 与 SM 在 3.5~6.0 min 洗脱。质谱采用正离子 ESI-MS/MS 模式,参数为毛细管电压 3.8 kV,源温 150 ℃,脱溶剂温度 500 ℃,脱溶剂气流量 1 000 L/h,碰撞气流量 0.18 ml/min,锥电压 22 V,碰撞能量 26 eV。

1.2.2 人单核细胞株 THP-1 培养和巨噬细胞诱导分化 人单核细胞株 THP-1 细胞株(武汉普诺赛生命科技有限公司)接种于含 10%胎牛血清、1%谷氨酰胺、1%双抗(青霉素和链霉素)的 RPMI-1640 培养基中,置于 37℃、5% CO_2、湿度 60%~70%的孵箱内培养。取 2~8 代细胞用于实验。按 1×10^6 个/孔的细胞密度接种至 6 孔板,加入 60 μg/L 的佛波醇 12-十四酸酯 13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate,PMA;美国 Sigma-Aldrich)诱导 48 h,使 THP-1 细胞分化为巨噬细胞。PBS 洗涤 2 次后更换新鲜培养基。

1.2.3 细胞实验分组与处理 巨噬细胞诱导分化后,分为未处理对照组和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6;0.2 μg/ml,中国义翘神州)刺激组。处理 24 h 后,收集细胞提取 RNA、蛋白用于检测 SPHK1 和 S1PR1 的表达变化。

1.2.4 RNA 提取和实时荧光定量 PCR(quantitative real-time PCR,qPCR) 依照 FreeZol Reagent 试剂盒(中国 诺唯赞)说明书提取总 RNA。以 1 μg 总 RNA 为模板,按照 PrimeScript^{RT} Master Mix(日本 Takara)说明书进行反转录,得 cDNA。参考 TB Green® Premix Ex Taq™ GC(Perfect Real Time)(日本 Takara)说明书配制扩增反应体系进行扩增。引物序列如下。SPHK1 的上游:5′-GCTGGCAGCTTCCTTGAACCAT-3′,下游:5′-GTGTGCAGAGACAGCAGGTTCA-3′;S1PR1 的上游:5′-CACAACGGGAGCAATAAC-3′,下游:5′-AAGACGCTCAGGACGATA-3′;扩增内参 β 肌动蛋白(β-actin)上游:5′-GGTCGGAGTCAACGGATTTG-3′,下游 5′-ATGAGCCCAGCCTTCTCCAT-3′。以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 SPHK1 和 S1PR1 相对表达。

1.2.5 免疫蛋白印记实验(Western blotting,WB) 处理后,在 THP-1 细胞中加入含有蛋白酶抑制剂混合物(Sigma-Aldrich)的细胞裂解液提取蛋白。使用 Pierce™ BCA 蛋白定量试剂盒(Thermo Fisher)测定蛋白浓度。将等量的蛋白裂解液在含有 2-巯基乙醇的 1XSDS 缓冲液中煮沸 5 min 变性,采用 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,并在电转液中转印至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜,200 mA,120 min,孔径 0.45 mm。利用含 0.1%Tween 的 Tris 缓冲盐水(Tris-buffered saline with Tween 20,TBST)配制的 5%脱脂牛奶,于室温下封闭 1 h。使用一抗包括:SPHK1 抗体(1∶1 000,Proteintech:10670-1-AP)、S1PR1 抗体(1∶1 000,Abcam:ab137467)、GAPDH 抗体(1∶1000,Abcam:ab8245),4°C 孵育过夜,二抗室温孵育 1 h。使用 SuperSignal™ West Dura Extended Duration Substrate(Thermo Fisher)LI-COR Odyssey 系统检测,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)为内参计算相对表达量。

1.2.6 组织切片免疫组化染色 取经 4%多聚甲醛固定、石蜡包埋的 TA 患者及 HC 的动脉组织标本,制备 6 mm 厚度的切片。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,用枸橼酸盐缓冲液进行抗原修复。采用含 0.5%牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)和 0.1% Tween-20 的 PBS 于室温封闭非特异度位点30 min。一抗 SPHK1(1∶200,Proteintech,10670-1-AP)和 S1PR1(1∶200,Abcam,ab137467)4℃孵育过夜。洗涤后辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase,HRP)标记二抗室温孵育 1 h,3,3′-二氨基联苯胺(3,3′-diaminobenzidine,DAB)显色。每张切片随机取 3 个高倍视野(×400),采用 ImageJ 软件分析阳性染色面积百分比。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8 统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TA 患者血浆鞘脂代谢谱改变情况

靶向鞘脂代谢组学检测显示,与 HC 组相比,TA 患者血浆中多种链长的 SM(C14、C16、C20∶1、C20、C22∶1、C22、C24∶1、C24、C26∶1、C26;图 1A)和 Cer(C16、C24;图 1B)水平均显著下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);TA 组 S1P 水平显著升高,差异有统计学意义[(3.23±0.81)和(2.78±0.53)μmol/L,$P<0.01$;图 1C]。

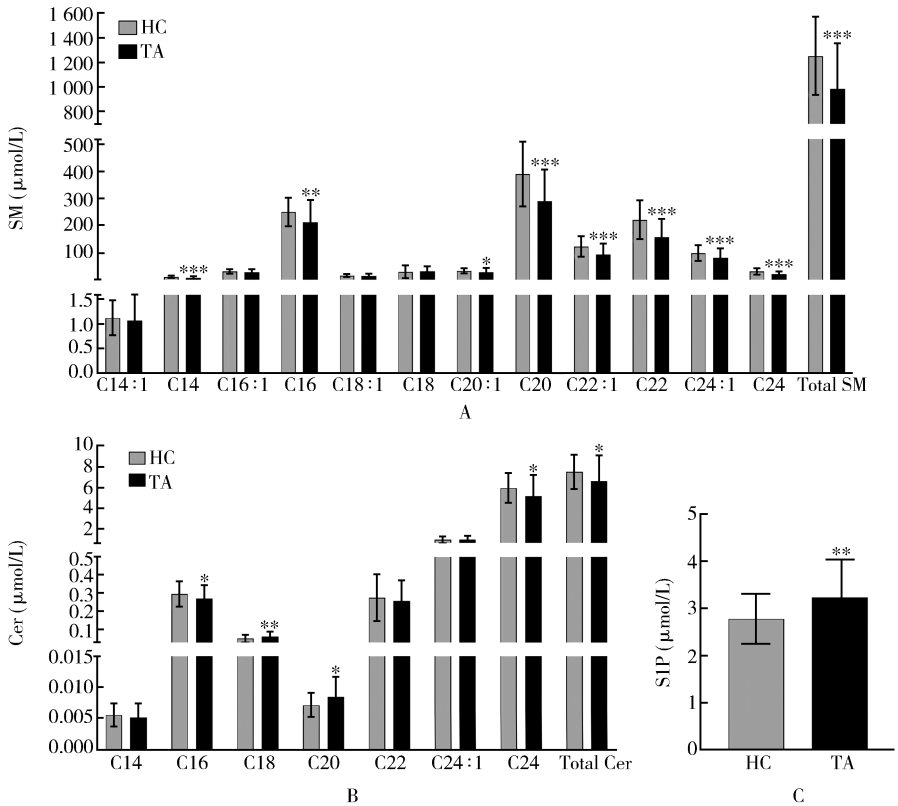


图1 靶向鞘脂代谢组学检测TA患者与健康对照者血浆中鞘脂代谢物的水平

Figure 1 Plasma levels of sphingolipid metabolites of patients with TA and HC controls detected by targeted sphingolipid metabolomics

Comparison of different chain length SM (A), Cer (B) and S1P (C) in plasma between HC and TA group. HC: healthy control; TA: Takayasu arteritis; SM: sphingomyelin; Cer: ceramide; S1P: sphingosine-1-phosphate. Compared with HC group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.

2.2 TA患者PBMCs及动脉组织中SPHK1和S1PR1的表达

与HC组相比,TA患者PBMCs中SPHK1 mRNA表达水平显著上调($P<0.05$;图2A),S1PR1 mRNA表达水平亦显著上调($P<0.01$;图2B)。免疫组化染色结果显示,TA患者动脉组织中SPHK1和S1PR1的蛋白表达水平均显著高于HC组($P<0.05$;图3)。

2.3 IL-6对巨噬细胞SPHK1和S1PR1表达的影响

与未处理对照组相比,IL-6刺激THP-1细胞24 h后,SPHK1和S1PR1的mRNA表达水平均显著升高($P<0.05$;图4);SPHK1和S1PR1的蛋白表达水平亦均显著升高($P<0.05$;图5)。

3 讨 论

TA是一种以血管炎症和纤维化为特征的慢性血管疾病,病因和发病机制尚不明确,且缺乏特异度治疗靶点。本研究通过靶向代谢组学结合分子生物学方法,首次揭示了TA患者存在鞘脂代谢稳态失衡,主要表现为血浆S1P水平显著升高及SPHK1/S1P/S1PR1信号通路的异常激活,这些发现为阐明TA的发病机制和开发靶向治疗策略提供了重要理论依据。

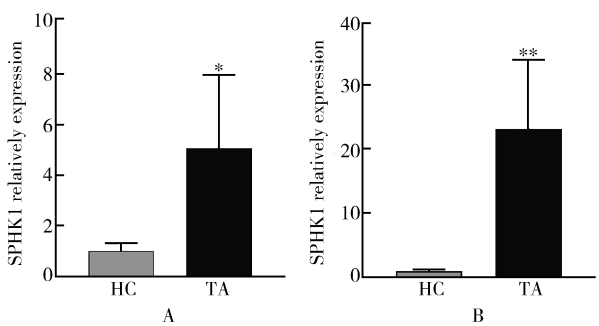


图2 健康对照组者与TA患者PBMCs中SPHK1及S1PR1 mRNA的表达

Figure 2 Expression of SPHK1 and S1PR1 mRNA in PBMCs of healthy controls and patients with TA

Relative expression levels of SPHK1 (A) and S1PR1 (B) mRNA in PBMCs of HC ($n=3$) and TA ($n=7$) detected by RT-qPCR. HC: healthy control; TA: Takayasu arteritis; PBMCs: peripheral blood mononuclear cells; SPHK1: sphingosine kinase 1; S1PR1: sphingosine-1-phosphate receptor 1; qPCR: quantitative real-time PCR. Compared with HC group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

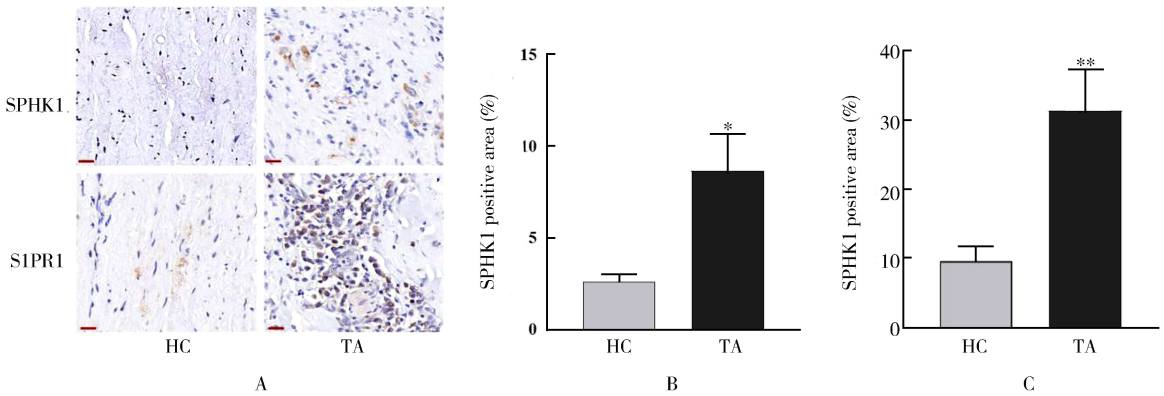


图 3 TA 患者与健康对照者动脉组织中 SPHK1 和 S1PR1 的免疫组化染色结果

Figure 3 Immunohistochemical staining of SPHK1 and S1PR1 in arterial tissues of patients with Takayasu arteritis and healthy controls

A: expression of SPHK1 and S1PR1 in arterial tissues of HC and patients with TA (×400); B-C: quantitative analysis of SPHK1 (B) and S1PR1 (C) positive staining area percentages. HC: healthy control; TA: Takayasu arteritis; SPHK1: sphingosine kinase 1; S1PR1: sphingosine-1-phosphate receptor 1. Compared with HC group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

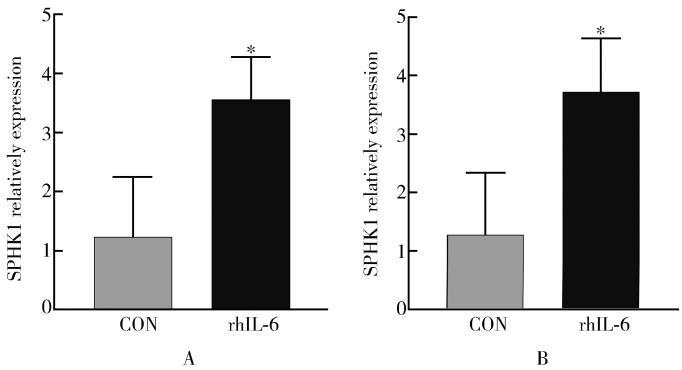


图 4 IL-6 刺激对巨噬细胞中 SPHK1 和 S1PR1 基因表达的影响

Figure 4 Effect of IL-6 stimulation on SPHK1 and S1PR1 mRNA expression in macrophages

Macrophages were treated with IL-6 (0.2 μg/ml) or untreated for 24 h, and the mRNA expression levels of SPHK1 and S1PR1 were detected by qPCR. A-B: relative expression levels of SPHK1(A) and S1PR1 (B) mRNA. IL-6: interleukin-6; SPHK1: sphingosine kinase 1; S1PR1: sphingosine-1-phosphate receptor 1; qPCR: quantitative real-time PCR; CON: untreated control group; rhIL-6: recombinant human IL-6 protein. Compared with untreated control group, $^{*}P<0.05$.

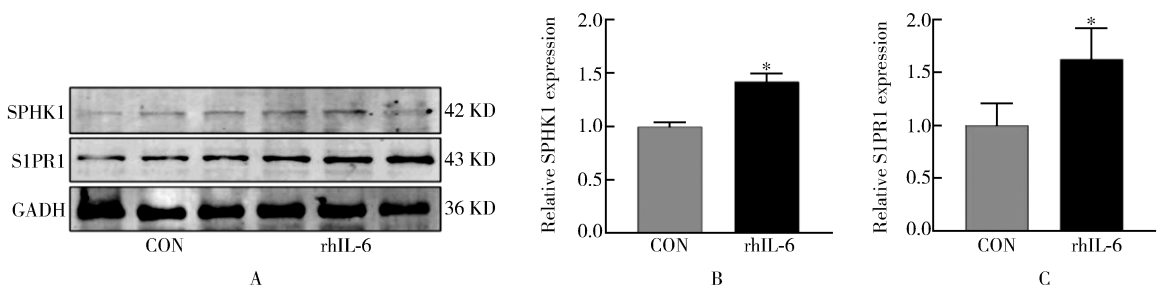


图 5 IL-6 刺激对巨噬细胞中 SPHK1 和 S1PR1 蛋白表达的影响

Figure 5 Effect of IL-6 stimulation on SPHK1 and S1PR1 protein expression in macrophages

A: representative Western blotting bands of SPHK1 and S1PR1 protein expression; B-C: quantitative analysis of relative SPHK1 (B) and S1PR1 (C) protein expression levels. IL-6: interleukin-6; SPHK1: sphingosine kinase 1; S1PR1: sphingosine-1-phosphate receptor 1; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. CON: untreated control group; rhIL-6: recombinant human IL-6. Compared with untreated control group, $^{*}P<0.05$.

本研究发现 TA 患者血浆中 S1P 水平显著升高，而 SM 和多种 Cer（如 C16、C24）水平降低，提示 TA 患者鞘脂代谢存在稳态失衡。S1P 作为一种强效促炎和促血管生成信号分子[12]，已被证实参与多种血管炎症性疾病（如动脉粥样硬化）的病理过程，本研究结果进一步明确了 S1P 在系统性血管炎症中的作用。

SPHK1 是催化鞘氨醇生成 S1P 的关键限速酶[13]，可被多种促炎细胞因子激活。S1P 主要通过与其特异度受体 S1PR（包括 S1PR1-S1PR5）结合发挥作用，其中 S1PR1 在调控淋巴细胞从胸腺、次级淋巴器官和骨髓的迁移过程中具有关键作用[15,16]。近年来，SPHK1/S1P/S1PR1 信号通路在免疫介导性疾病中的重要作用已得到广泛关注[17]，新近的研究发现该信号轴的激活促进炎症反应，增加巨噬细胞的转移浸润，加剧疾病损伤，抑制该通路是多种疾病的潜在的治疗靶点[16,18,19]。本研究结果发现，TA 患者 PBMCs 中 SPHK1 和 S1PR1 的 mRNA 表达水平显著上调，表明 SPHK1/S1P/S1PR1 信号通路在 TA 中的激活状态，提示 SPHK1 表达升高可能是导致患者体内 S1P 水平升高的直接原因。

巨噬细胞浸润是 TA 血管壁的重要病理特征，IL-6 是其核心促炎因子之一。本研究证实 IL-6 能够诱导巨噬细胞中 SPHK1 和 S1PR1 的表达上调。这一发现提示：在疾病过程中，浸润于血管壁的巨噬细胞通过分泌 IL-6 等促炎因子，诱导 SPHK1 表达上调，进而促进 S1P 生成；S1P 进一步促使 S1PR1 表达上调，增强信号灵敏性，从而激活 SPHK1/S1P/S1PR1 信号轴。该信号轴的激活一方面招募免疫细胞向血管壁聚集，另一方面促进炎症因子的释放，二者协同作用放大局部炎症反应，并形成正反馈循环，最终导致血管炎症、组织损伤，进而推动 TA 的疾病进展（机制模式图，详见图 6）。这一发现不仅深化了对 TA 发病机制的认识，也为开发针对 SPHK1/S1P/S1PR1 信号通路的靶向治疗策略提供了理论依据。

本研究首次揭示了 TA 患者鞘脂代谢紊乱及 SPHK1/S1P/S1PR1 信号轴的异常激活，为解析 TA 的发病机制提供了新的视角。然而，本研究存在以下局限性：（1）本研究为单中心研究，研究结论的普适性尚需多中心、大样本研究验证；（2）以相关性分析和体外细胞实验为主，鞘脂代谢变化是否直接参与 TA 的血管损伤仍需通过体内功能实验进一步验证；（3）采用 IL-6 单因子刺激巨噬细胞，虽能反映

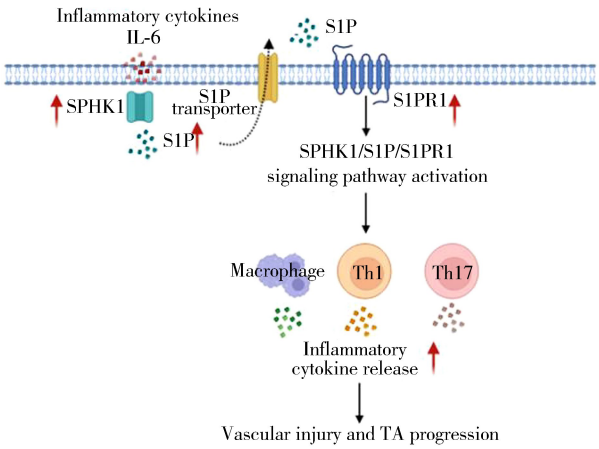


图 6　鞘脂代谢紊乱介导的 SPHK1/S1P/S1PR1 通路激活促进 TA 发病的机制模式图

Figure 6　Schematic diagram of the mechanism by which sphingolipid metabolism disorder-mediated activation of the SPHK1/S1P/S1PR1 pathway promotes the pathogenesis of TA

In the pathogenesis of TA, infiltrating macrophages in the vascular wall secrete IL-6, which upregulates SPHK1 and promotes S1P production. S1P in turn upregulates S1PR1, enhancing signaling sensitivity and activating the SPHK1/S1P/S1PR1 axis. This axis recruits immune cells and promotes inflammatory cytokine release, amplifying local inflammation *via* a positive feedback loop, ultimately exacerbating vascular injury and promoting TA progression. TA: Takayasu arteritis; ↑: upregulation/increase; IL-6: interleukin-6; SPHK1: sphingosine kinase 1; S1P: sphingosine-1-phosphate; S1PR1: sphingosine-1-phosphate receptor 1.

IL-6 对 SPHK1/S1PR1 信号轴的直接调控作用，但 TA 血管壁微环境包含多种炎症因子（如 TNF-α、IFN-γ 等）及细胞间相互作用，单纯 IL-6 刺激不能完全模拟 TA 复杂的病理微环境，未来研究可采用多因子联合刺激模型及免疫荧光等实验明确 SPHK1/S1PR1 的亚细胞定位表达改变；（4）未分析鞘脂代谢谱与疾病活动性的动态关联，未来可结合临床分型进行分层分析。

综上，TA 患者存在鞘脂代谢稳态失衡及 SPHK1/S1P/S1PR1 信号轴异常激活，该通路可能通过炎症因子诱导形成进而促进血管炎症与重构。本研究为 TA 发病机制提供了新的代谢证据，并揭示 SPHK1/S1P/S1PR1 信号轴可能是潜在的干预靶点。

【参考文献】

[1] Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(12): 731-740. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.161.

[2] Chasset F, Francès C. Cutaneous manifestations of medium- and

large-vessel vasculitis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2017, 53(3): 452-468. DOI: 10.1007/s12016-017-8612-9.

[3] Comarmond C, Biard L, Lambert M, *et al*. Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients[J]. Circulation, 2017, 136(12): 1114-1122. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027094.

[4] Mirouse A, Biard L, Comarmond C, *et al*. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: a multicenter study of 318 patients[J]. J Autoimmun, 2019, 96: 35-39. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.08.001.

[5] Arnaud L, Haroche J, Mathian A, *et al*. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update[J]. Autoimmun Rev, 2011, 11(1): 61-67. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.001.

[6] Cheng S, Shah SH, Corwin EJ, *et al*. Potential impact and study considerations of metabolomics in cardiovascular health and disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2017, 10(2): e000032. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000032.

[7] 陈晗瑞, 李竺苒, 王贝贝. 老年高血压住院患者脂代谢与衰弱的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2025, 24(8): 568-572. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.08.124.

[8] Tsoukalas D, Fragoulakis V, Sarandi E, *et al*. Targeted metabolomic analysis of serum fatty acids for the prediction of autoimmune diseases[J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 120. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00120.

[9] Tan S, Feng X, Liu Z, *et al*. The pro-inflammatory effect of triglyceride on human CD4(+) T cells and experimental autoimmune uveitis[J]. Clin Immunol, 2022, 240: 109056. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109056.

[10] Peters L, Kuebler WM, Simmons S. Sphingolipids in atherosclerosis: chimeras in structure and function[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11948. DOI: 10.3390/ijms231911948.

[11] Ji X, Chen Z, Wang Q, *et al*. Sphingolipid metabolism controls mammalian heart regeneration[J]. Cell Metab, 2024, 36(4): 839-856 e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.01.017.

[12] Cartier A, Hla T. Sphingosine 1-phosphate: lipid signaling in pathology and therapy[J]. Science, 2019, 366(6463): eaar5551. DOI: 10.1126/science.aar5551.

[13] 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(2): e23417. DOI: 10.1096/fj.202301323R.

[14] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis[J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(8): 1129-1134. DOI: 10.1002/art.1780330811.

[15] Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, *et al*. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic *via* small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 212. DOI: 10 212.10.3389/fphar.2019.00212.

[16] Karuppuchamy T, Tyler CJ, Lundborg LR, *et al*. Sphingosine-1-phosphate lyase inhibition alters the S1P gradient and ameliorates crohn's-like ileitis by suppressing thymocyte maturation[J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(2): 216-228. DOI: 10.1093/ibd/izz174.

[17] Li J, Huang Y, Zhang Y, *et al*. S1P/S1PR signaling pathway advancements in autoimmune diseases[J]. Biomol Biomed, 2023, 23(6): 922-935. DOI: 10.17305/bb.2023.9082.

[18] Nagahashi M, Yamada A, Katsuta E, *et al*. Targeting the SphK1/S1P/S1PR1 axis that links obesity, chronic inflammation, and breast cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2018, 78(7): 1713-1725. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1423.

[19] Zeng M, Feng A, Wang L, *et al*. Aralia saponin A isolated from Achyranthes bidentata Bl. ameliorates LPS/D-GalN induced acute liver injury *via* SPHK1/S1P/S1PR1 pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124(Pt A): 110912. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110912.

(编辑: 温玲玲)