

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-003

· 专家论坛 ·  
· EXPERT FORUM ·

## 1-脱氧鞘脂的特性、功能及在相关疾病中的作用

杨谋杰<sup>1abc, 2</sup>, 王俊楠<sup>1abc, 2</sup>, 邬慧贤<sup>1abc, 2</sup>, 金俊飞<sup>1abc, 2</sup>, 潘志雄<sup>1abc, 2</sup>

(1. 桂林医学院附属医院 a. 广西肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, b. 广西神经鞘脂代谢相关疾病基础研究重点实验室, c. 肝胆胰外科实验室, 桂林 541001; 2. 桂林医学院中美健康与疾病脂质研究中心, 桂林 541001)

**专家简介** 潘志雄, 男, 博士, 肿瘤生物学博士后, 副教授, 美国康奈尔大学人类营养系访问学者, 硕士研究生导师; 主要研究方向为鞘脂代谢稳态与炎症相关疾病的发生发展机制及防治措施; 主持国家自然科学基金项目 3 项、江苏省自然科学基金项目 1 项、广西自然科学基金项目 1 项, 参与省部级以上课题及平台项目 10 余项; 以第一作者或通信作者在 *Frontiers in Pharmacology* 等期刊发表研究论文 10 余篇; 获四川省科技进步奖一等奖 1 项; 担任国家自然科学基金项目函评专家、教育部学位中心博士/硕士学位论文评审专家、*Frontiers in Microbiology* 等期刊审稿专家。



**摘要** 鞘脂是细胞膜脂的重要组成部分, 在多种疾病中起重要作用。当鞘脂合成路径被干扰时, 鞘脂代谢重编程, 导致合成产物转变为 1-脱氧鞘脂(DoxSL)。在梳理已有文献的基础上, 介绍了 DoxSL 的生物合成、代谢及相关功能, 特别是 DoxSL 在细胞毒性、神经突的影响及膜疏水性方面的作用。此外, DoxSL 水平异常与多种人类疾病有关, 丝氨酸含量降低会导致 DoxSL 病理性升高, 而升高的 DoxSL 与糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)以及遗传性感觉自主神经病 1 型(HSAN1)相关。DoxSL 可用作预测糖尿病的生物标志物, 参与 NAFLD 的肝细胞脂肪变性。丝氨酸棕榈酰转移酶亚基的突变导致 DoxSL 增加是形成 HSAN1 的重要原因, 故监测、调控 DoxSL 含量可能为临床相关疾病的诊断与治疗提供新思路。

**关键词:** 1-脱氧鞘脂; 生物合成; 糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 遗传性感觉自主神经病 1 型

中图分类号: R363

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)02-0018-07

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81960520); 广西科技厅中央引导地方科技发展资金项目(桂科 ZY21195024); 广西自然科学基金重点项目(2020GXNSFDA238006); 桂林市第三批漓江学者(2022-5-07)支持计划项目; 广西医学高层次骨干人才“139”计划资助项目(G202002005); 广西壮族自治区卫生健康委员会广西神经鞘脂代谢相关疾病基础研究重点实验室建设经费项目(ZJC2020005); 广西医疗卫生重点学科建设项目(2021-8-4-3); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(20210102-1); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2023KY0504)。

**第一作者:** 杨谋杰, 硕士研究生, 研究方向为肝脏疾病的诊治。

**通信作者:** 金俊飞, jinjunfei@glmc.edu.cn; 潘志雄, pzhi217@glmc.edu.cn。

## Characteristics, functions, and roles of 1-deoxysphingolipids in related diseases

YANG Moujie<sup>1abc,2</sup>, WANG Junnan<sup>1abc,2</sup>, WU Huixian<sup>abc,2</sup>, JIN Junfei<sup>abc,2</sup>, PAN Zhixiong<sup>1abc,2</sup>

(1. a. Guangxi Key Laboratory of Molecular Medicine in Liver and Repair, b. Guangxi Key Laboratory of Basic Research in Sphingolipid Metabolism Related Diseases, c. Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China; 2. China-USA Lipids in Health and Disease Research Center, Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

**Abstract** Sphingolipids are important components of cell membrane lipids and play an important role in many diseases. When the sphingolipid synthesis pathway is disturbed, sphingolipid metabolism is reprogrammed, resulting in the transformation of synthetic products into 1-deoxysphingolipid (DoxSL). This article introduces the biosynthesis, metabolism and related functions of DoxSL, with emphasis on the effects of DoxSL on cytotoxicity, neurite effect and membrane hydrophobicity. In addition, abnormal DoxSL level has been associated with a variety of human diseases, with lower serine level leading to pathological increases in DoxSL, and elevated DoxSL has been associated with diabetes, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and hereditary Sensory Autonomic Neuropathy type 1 (HSAN1). DoxSL can be used as a biomarker to predict diabetes, hepatocyte steatosis involved in NAFLD, and the increase of DoxSL caused by mutation of serine palmitoyl transferase subunit is an important reason for the formation of HSAN1. Monitoring and regulating DoxSL content may provide new ideas for the diagnosis and treatment of clinically related diseases. This review will briefly discuss the characteristics and functions of DoxSL and its role in the occurrence and development of related diseases.

**Keywords:** 1-deoxysphingolipid; biosynthesis; diabetes; non-alcoholic fatty liver disease; hereditary sensory autonomic neuropathy type 1

鞘脂是一组具有生物活性的复杂脂质,在多种生理病理过程中扮演着重要的角色。当“经典”鞘脂代谢路径被干扰或阻断时,鞘脂代谢通路发生重编程,导致 1-脱氧鞘脂(1-deoxysphingolipid, DoxSL)的合成与积累。随着人们对 DoxSL 认识的加深,发现 DoxSL 在细胞毒性、神经突形成和细胞膜流动性等方面起着重要作用<sup>[1-3]</sup>。DoxSL 的结构与“经典”鞘脂区别在于,DoxSL 缺乏第一位碳原子的羟基(C1-OH),而就是这一微小的变化导致生物学功能发生改变。DoxSL 的代谢途径与“经典”鞘脂代谢通路相似,都要经过神经酰胺合成酶(ceramide synthase, CerS)合成 1-脱氧二氢神经酰胺(1-deoxydihydroceramide, DoxDHCer),但是合成其他复杂脱氧鞘脂酶是否与“经典”鞘脂类似,还有待进一步研究。由于 DoxSL 缺乏羟基,无法通过鞘氨醇-1-磷酸裂解酶 1(sphingosine-1-phosphate lyase 1, SGPL1)降解,只能通过羟基化转化

为 1-脱氧鞘氨醇(1-deoxysphingosine, DoxSo)的多不饱和、多羟基形式被机体排泄掉。DoxSL 的特殊性能在各种疾病中发挥着重要作用,例如通过细胞毒性抑制肿瘤,成为糖尿病的新兴生物标志物,参与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的脂肪变性,导致遗传性感觉自主神经病 1 型(hereditary sensory autonomic neuropathy type 1, HSAN1)的发生。因此,更好地去掌握 DoxSL 结构功能及代谢酶与各种疾病之间的关系,有助于理解各种疾病的发生发展机制,从而为疾病的防治提供新思路 and 对策。

### 1 鞘脂简述

1884 年,德国医生 Thudichum 在大脑组织中发现一种新的脂质,命名为鞘脂。在鞘脂代谢网络中,神经酰胺(ceramide, Cer)被认为是鞘脂代谢的中心

枢纽<sup>[4]</sup>。神经酰胺在细胞生命活动中发挥双重作用,一是作为前体合成复杂鞘脂进一步发挥功能,二是作为第二信使参与各种生理和病理过程。在鞘脂的从头合成途径中,丝氨酸-棕榈酰转移酶(serine palmitoyl-transferase, SPT)作为关键酶,以丝氨酸和软脂酰辅酶 A 为底物,合成 3-酮基鞘氨醇,后者在一系列催化酶的作用下合成二氢神经酰胺和神经酰胺,神经酰胺进一步在一些催化酶的作用下合成复杂鞘脂及分解代谢为下游产物。鞘脂合成与分解流程如图 1 所示。

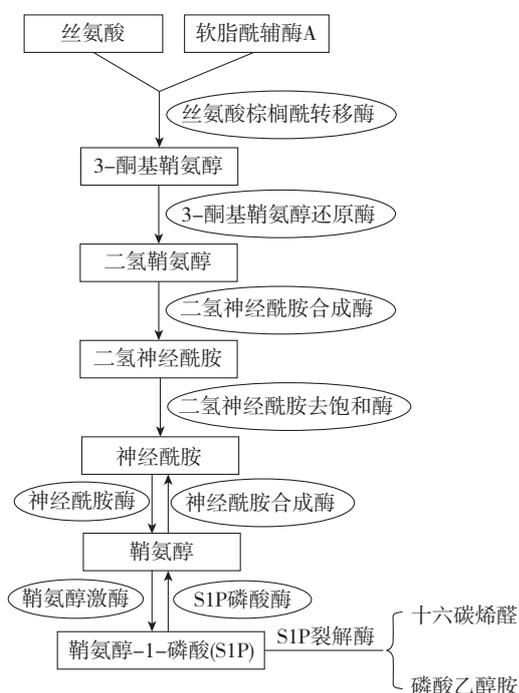


图 1 鞘脂合成与分解

## 2 1-脱氧鞘脂合成与功能

### 2.1 1-脱氧鞘脂的合成

简单来说,鞘脂分子可分为 3 类:鞘氨醇(一种长链醇氨碱)及其衍生物、神经酰胺和复杂鞘脂,其中鞘氨醇是所有鞘脂分子的结构基础<sup>[5]</sup>。DoxSL 形成的基础是 SPT 对氨基酸底物的混杂性,“经典”鞘脂代谢通路中 SPT 以丝氨酸为底物,但在特殊情况下 SPT 可以 L-丙氨酸或者甘氨酸为底物合成 DoxSL<sup>[6]</sup>。利用 L-丙氨酸为底物,SPT 合成 1-脱氧二氢鞘氨醇(1-deoxysphinganine, DoxSa);利用甘氨酸为底物,SPT 合成 1-脱氧甲基二氢鞘氨醇(1-

deoxymethylsphinganine, DoxmeSa)。这两种 DoxSL 的共同点是 C1-OH 缺失。DoxSL 的合成路径与“经典”鞘脂合成相似,在 CerS 的催化下, DoxSa 分子上的“氨基”氮酰化(N-acylation)转化为 1-脱氧二氢神经酰胺。大部分 DoxSL 以氮-酰基衍生物——DoxDHCer 的形式存在, DoxDHCer 含量相对丰富,占人血浆中 DoxSL 的 30%<sup>[7]</sup>。DoxDHCer 可进一步代谢、转化为 1-脱氧神经酰胺(1-deoxyceramide, DoxCer)。但目前催化 DoxDHCer 转化为 DoxCer 这一反应的酶还没有确定,据推测,应该类似“经典”鞘脂代谢过程,是二氢神经酰胺去饱和酶(DEGS1/2)在发挥作用。

### 2.2 1-脱氧鞘脂的分解

众所周知,“经典”鞘脂分解代谢的唯一途径是在 SGPL1 的作用下,S1P 被降解生成磷酸乙醇胺和十六碳烯醛,在最终代谢产物(磷酸乙醇胺和十六碳烯醛)的产生过程中 C1-OH 是必须的。由于 DoxSL 缺乏 C1-OH, DoxSL 无法像“经典”鞘脂一样被降解,因此普遍认为 DoxSL 本身就是最终代谢产物。但是,通过同位素标记 DoxSL 研究<sup>[8]</sup>结果表明,随着时间的推移,体内 DoxSL 浓度呈现下降趋势。这种“下降”不是因为脂质被输出到细胞外,而是因为细胞内 DoxSL 被转化成各种下游产物。ALECU 等<sup>[8]</sup>通过质谱分析,比较 0 h 和 48 h 两个时间点有差异的 DoxSL 代谢产物,发现 8 种新的 DoxSL 分解代谢下游产物。这些下游产物主要以多不饱和、多羟基的 DoxSo 形式存在。

DoxSo 下游代谢途径高度分支,类似于细胞对疏水分子的解毒/消除过程。该过程分为两个阶段:第 1 阶段,由细胞色素 P450 对 DoxSL 羟基化,羟基化的 DoxSL 利于磺基转移酶(sulfo-transferases, SULT)或 UDP 葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyltransferases, UGT)结合;第 2 阶段,在 SULT 或 UGT 作用下,使 DoxSL 硫酸化或葡萄糖醛酸化从而导致 DoxSL 亲水性增加,利于从尿中排出<sup>[9]</sup>。目前,尚不清楚哪些酶参与 DoxSo 的下游代谢。但有研究<sup>[8]</sup>结果表明, CYP4A/F 同工酶可能参与 DoxSo 的下游代谢,其中同工酶 CYP4F 酶的可能性更大,因为小鼠同源基因 CYP4F13 的过表达可增加 DoxSL 下游产物的形成。

### 2.3 1-脱氧鞘脂的功能

2.3.1 DoxSL 的细胞毒性 对于不同类型的细胞, DoxSL 的细胞毒性差异比较大, 对神经细胞的毒性最强, 对成纤维细胞的毒性较小。DoxSL 通过不同的机制引起细胞毒性, 包括 DoxSL 直接作用于线粒体引发线粒体断裂<sup>[10]</sup>。DoxSL 上调基质金属蛋白酶-1 (MMP-1), 下调金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) 诱导细胞毒性<sup>[11]</sup>, 通过激活 Caspase-3 和 Caspase-12 非经典细胞死亡程序引起细胞凋亡以及内质网应激等<sup>[12]</sup>。HARIBOWO 等<sup>[13]</sup>通过全基因组遗传筛选和脂质组学证明, C26-1-脱氧二氢神经酰胺 (C26-DoxDHCer) 对细胞有剧毒, 而 C16-DoxDHCer 和 C18-DoxDHCer 毒性较小。

2.3.2 DoxSL 对神经突的影响 DoxSL 可缩短神经突长度和减少神经突分支<sup>[2]</sup>, 发生机制与 Rho 家族 GTP 酶有关, 后者是对肌动蛋白细胞骨架起关键调节作用的单体鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (guanine nucleotide-binding proteins, 简称 G 蛋白), 包括 RhoA、Rac1 和 Cdc42 等。对成纤维细胞 (NIH3T3) 的研究<sup>[14]</sup>结果表明, 1-脱氧二氢鞘氨醇 (DoxSa) 能消除

Rho 活性, 而 RhoA 可诱导肌动蛋白应激纤维和局灶性黏附的形成, Rac1 刺激片状足和膜褶皱的突起形成, Cdc42 促进丝状足和肌动蛋白微棘的延伸。这些变化最终导致神经突长度缩短和分支数量减少。

2.3.3 DoxSL 对生物膜的影响 在生物膜表面, C1-OH 可以作为氢键形成的供体或者受体, 在膜脂质之间、以及膜脂质与周围水性环境之间的沟通和交流中起重要作用<sup>[15]</sup>, 因此 C1-OH 的缺失将对生物膜的功能产生很大影响。与“经典”鞘脂不同, DoxSL 缺少 C1-OH。为了证明 C1-OH 缺乏, 是否能改变膜的流动性, SANTOS 等<sup>[16]</sup>研究 DoxSo 对 POPC (1-palmitoyl-2-oleoyl-glycero-3-phosphocholine) 膜生物物理特性的影响, 表明 DoxSo 能有效降低膜上疏水内核的流动性。在哺乳动物细胞中, 相关研究<sup>[3]</sup>表明, 1-脱氧甲基二氢神经酰胺呈现出高疏水性, 能阻碍单层脂质的形成。由此可见, DoxSL 能对膜的生物物理性质和完整性产生较大影响。DoxSL 有望成为改变生物膜结构和调节生物膜物理、化学特性的新分子。1-脱氧鞘脂合成与功能如图 2 所示。

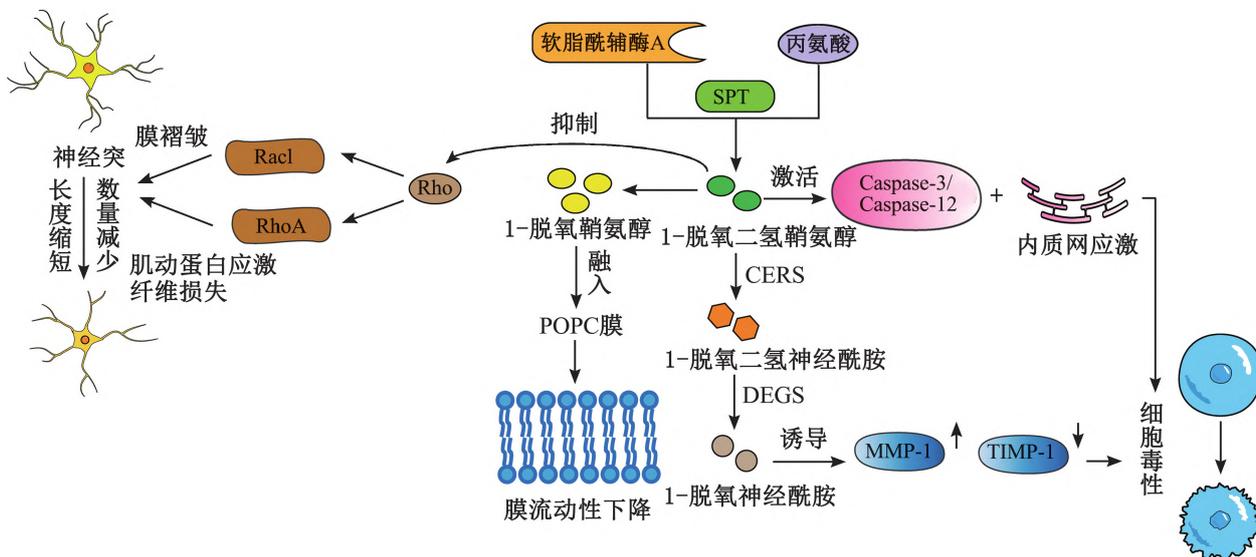


图 2 1-脱氧鞘脂合成及功能

## 3 1-脱氧鞘脂在疾病中的作用

### 3.1 在糖尿病中的作用

相关研究<sup>[17-18]</sup>表明, 糖尿病发生发展与鞘脂代

谢有关, 鞘脂代谢中枢分子神经酰胺通过激活外源性凋亡通路、增加细胞色素 C 释放、增加自由基生成、诱导内质网应激、抑制 Glut-4 等多种胰岛素信

号,引起胰岛素抵抗,以及抑制胰岛素基因表达、减少胰岛素合成,最终促进糖尿病的发生。MWINYI 等<sup>[19]</sup>的一项前瞻性研究结果表明,DoxSL 是预测肥胖、非糖尿病人群发生 2 型糖尿病(T2DM)的生物标志物。该研究小组认为葡萄糖、甘油三酯、DoxSa 和 DoxSo 对 T2DM 的发展及预后具有预测价值。经多元线性回归分析显示,DoxSa、DoxSo 是 2 型糖尿病(T2DM)的重要独立预测因子。当把 BMI 纳入二元逻辑分析之后发现,DoxSa 在 BMI = 25 kg/m<sup>2</sup>的“瘦子”组别中仍然具有预测 T2DM 的价值,但在 BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>的“肥胖”组别中,只有葡萄糖具有预测 T2DM 的价值。因此,DoxSL 可能成为预测非肥胖糖尿病进展为糖尿病的生物标志物。值得注意的是,DoxSL 的变化仅仅在 T2DM 中观察到,在 1 型糖尿病(T1DM)中没有观察到<sup>[20]</sup>。

另外,ZUELLIG 等<sup>[21]</sup>使用不同浓度的 DoxSa 对 INS-1 细胞进行处理,结果表明,1 μmol/L 的 DoxSa 对 INS-1 细胞生长只有轻微的抑制作用,但 5 μmol/L 的 DoxSa 有强烈的细胞毒作用,细胞死亡比例与 DoxSa 浓度呈明显正相关。1 μmol/L DoxSa 处理导致细胞 β-半乳糖苷酶活性增加和细胞核内 P21 表达上调,这两者是细胞衰老的标志物,说明低浓度 DoxSa 抑制 INS-1 细胞生长的机制可能是通过诱导 P21 上调激活细胞衰老信号,进而对细胞生长产生抑制作用。而 5 μmol/L DoxSa 处理可引起细胞不同酰基链长度的 DoxDHCer 水平增加,提示高浓度 DoxSa 发挥细胞毒作用的部分原因,是细胞内 DoxSL 转化为 DoxDHCer 导致的。具体机制为 DoxSa 处理引起 INS-1 细胞肌动蛋白分布发生变化,促使肌动蛋白骨架发生重组,影响胰岛细胞的结构和功能。多项研究<sup>[22-23]</sup>证实,L-丝氨酸补充会缓解或者预防糖尿病及其并发症,提示通过丝氨酸补充降低体内 DoxSL 含量,可能成为治疗糖尿病及其并发症的新方法。

### 3.2 在非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 中的作用

测定血浆及肝脏组织中的 DoxSL 种类和含量变化可预测 NAFLD 的发生,DoxSL 被确定为预测 NAFLD 发生、发展的生物标志物<sup>[24]</sup>。NAFLD 呈现逐步发展的趋势,包括非酒精性脂肪肝、非酒精性脂

肪性肝炎(NASH)和肝硬化,部分严重者可发展成肝细胞癌<sup>[24-25]</sup>。相关研究<sup>[26]</sup>表明,神经酰胺和 S1P (1-磷酸-鞘氨醇)比例失调与 NAFLD 的发展阶段有关,但有关 DoxSL 与 NAFLD 之间的研究比较少。GORDEN 等<sup>[24]</sup>研究结果表明,肝脏 DoxSL 水平变化与 NAFLD 的发生、发展密切相关。该研究共纳入 88 例患者,包括肝脂肪变性患者 17 例,脂肪性肝炎患者 20 例,肝硬化患者 20 例,以及正常对照 31 例,对肝脏、血浆和尿液进行脂质组学分析。该研究<sup>[24]</sup>结果显示,血浆中磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰肌醇(PI)和鞘脂(包括 DoxSL 和二氢神经酰胺)在 4 组病例中存在显著性差异,DoxSL 中差异最明显的是 C18-、C20-、C22-、C24-DoxDHCer,而且超长链 DHCer(二氢神经酰胺)和 DoxDHCer 可用来鉴别 NASH 和脂肪变性。在另一项纳入 288 例 NAFLD 患者的研究<sup>[27]</sup>中,脂肪变性与 DoxSa 和 DoxSo 的浓度有显著的相关性,但 DoxSL 不影响脂肪性肝炎以及肝纤维化。上述研究结果表明,DoxSL 可能在 NAFLD 肝细胞脂肪变性阶段起重要作用。血浆 DoxSL 可能成为 NAFLD 的诊断标志物或治疗靶点。

### 3.3 在遗传性感觉自主神经病 1 型(HSAN1)中的作用

HSAN1 是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病。SPT 家族基因 SPTLC1 和 SPTLC2 的突变<sup>[28]</sup>是导致 HSAN1 发生的遗传学基础。SPT 催化 L-丝氨酸和软脂酰辅酶 A 的缩合,是鞘脂从头合成的第 1 步,也是鞘脂从头合成的限速步骤。HSAN1 患者 SPTLC1/2 基因突变,导致 SPT 底物从 L-丝氨酸转变为 L-丙氨酸和甘氨酸,最终形成 DoxSa 和 1-脱氧甲基二氢鞘氨醇<sup>[29]</sup>,尤其是 SPTLC1p. C133W 和 SPTLC1p. C133Y,这两种 SPTLC1 突变体导致 DoxSL 增加最明显<sup>[30-31]</sup>。如前文所述,由于缺乏相应化学基团,比如 C1-OH 的缺失,这类 DoxSL 在体内不容易被转化和降解,导致 DoxSL 累积,最终引起 HSAN1 的发生<sup>[32]</sup>。DoxSL 在患者体内积累,导致 L-丝氨酸升高、丙氨酸降低<sup>[33]</sup>。多项研究<sup>[34-35]</sup>结果表明,补充 L-丝氨酸,可降低 DoxSL 水平,对 HSAN1 有治疗作用,提示通过调整饮食中特定氨基酸含量可用来

治疗 HSAN1。

#### 4 结束语

L-丝氨酸、甘氨酸和丙氨酸水平变化在 DoxSL 的形成过程中起重要作用,当 L-丝氨酸底物缺乏时,“经典”鞘脂代谢通路发生重编程,引起“非经典”鞘脂 DoxSL 的合成和累积。作为“非经典”鞘脂, DoxSL 可能参与糖尿病、NAFLD、HSAN1 等疾病的发生、发展过程,但目前对其具体的代谢机制及其在疾病中的作用知之甚少。因此,深入研究 DoxSL 在疾病中的作用,将有助于理解鞘脂代谢在细胞生理病理中的价值,为疾病防治提供新的依据。

#### 参考文献

- [1] MUTHUSAMY T, CORDES T, HANDZLIK M K, et al. Serine restriction alters sphingolipid diversity to constrain tumour growth[J]. *Nature*, 2020, 586(7831):790–795.
- [2] JUN B K, CHANDRA A, KULJIS D, et al. Substrate availability of mutant SPT alters neuronal branching and growth cone dynamics in dorsal root Ganglia[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(40):13713–13719.
- [3] JIMÉNEZ-ROJO N, SOT J, BUSTO J V, et al. Biophysical properties of novel 1-deoxy-(dihydro) ceramides occurring in mammalian cells[J]. *Biophys J*, 2014, 107(12):2850–2859.
- [4] 朱彩玉, 廖思聪, 金俊飞. 神经鞘脂代谢在肿瘤耐药中的研究进展[J]. *华夏医学*, 2023, 36(2):168–173.
- [5] QUINVILLE B M, DESCHENES N M, RYCKMAN A E, et al. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5793.
- [6] FERREIRA C R, GOORDEN S M I, SOLDATOS A, et al. Deoxysphingolipid precursors indicate abnormal sphingolipid metabolism in individuals with primary and secondary disturbances of serine availability[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 124(3):204–209.
- [7] GAROFALO K, PENNO A, SCHMIDT B P, et al. Oral L-serine supplementation reduces production of neurotoxic deoxysphingolipids in mice and humans with hereditary sensory autonomic neuropathy type 1[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(12):4735–4745.
- [8] ALECU I, OTHMAN A, PENNO A, et al. Cytotoxic 1-deoxysphingolipids are metabolized by a cytochrome P450-dependent pathway[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(1):60–71.
- [9] RUSHMORE T H, KONG A N. Pharmacogenomics, regulation and signaling pathways of phase I and II drug metabolizing enzymes[J]. *Curr Drug Metab*, 2002, 3(5):481–490.
- [10] ALECU I, TEDESCHI A, BEHLER N, et al. Localization of 1-deoxysphingolipids to mitochondria induces mitochondrial dysfunction[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(1):42–59.
- [11] SEMLER A, HAMMAD S, LOPES-VIRELLA M F, et al. Deoxysphingolipids upregulate MMP-1, downregulate TIMP-1, and induce cytotoxicity in human schwann cells[J]. *Neuromolecular Med*, 2022, 24(3):352–362.
- [12] ESAKI K, SAYANO T, SONODA C, et al. L-serine deficiency elicits intracellular accumulation of cytotoxic deoxysphingolipids and lipid body formation[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(23):14595–14609.
- [13] HARIBOWO A G, HANNICH J T, MICHEL A H, et al. Cytotoxicity of 1-deoxysphingolipid unraveled by genome-wide genetic screens and lipidomics in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(22):2814–2826.
- [14] LINSEMAN D A, LOUCKS F A. Diverse roles of Rho family GTPases in neuronal development, survival, and death[J]. *Front Biosci*, 2008, 13:657–676.
- [15] ALONSO A, GOÑI F M. The physical properties of ceramides in membranes[J]. *Annu Rev Biophys*, 2018, 47:633–654.
- [16] SANTOS T C B, VAZ A, VENTURA A E, et al. Canonical and 1-deoxy (methyl) sphingoid bases: tackling the effect of the lipid structure on membrane biophysical properties[J]. *Langmuir*, 2020, 36(21):6007–6016.
- [17] PILANE C M, LABELLE E F. NO induced apoptosis of vascular smooth muscle cells accompanied by ceramide increase[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 199(2):310–315.
- [18] VÉRET J, COANT N, BERDYSHEV E V, et al. Ceramide synthase 4 and de novo production of ceramides with specific N-acyl chain lengths are involved in glucolipotoxicity-induced apoptosis of INS-1  $\beta$ -cells[J]. *Biochem J*, 2011, 438(1):177–189.
- [19] MWINYI J, BOSTRÖM A, FEHRER I, et al. Plasma 1-deoxysphingolipids are early predictors of incident type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0175776.

- [20] HAMMAD S M, BAKER N L, EL ABIAD J M, et al. Increased plasma levels of select deoxy-ceramide and ceramide species are associated with increased odds of diabetic neuropathy in type 1 diabetes: a pilot study[J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(1):46–56.
- [21] ZUELLIG R A, HORNE MANN T, OTHMAN A, et al. Deoxysphingolipids, novel biomarkers for type 2 diabetes, are cytotoxic for insulin-producing cells [J]. *Diabetes*, 2014, 63(4):1326–1339.
- [22] HOLEČEK M. Serine metabolism in health and disease and as a conditionally essential amino acid [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9):1987.
- [23] XIA C Y, SURIYANARAYANAN S, GONG Y, et al. Long-term effects of l-serine supplementation upon a mouse model of diabetic neuropathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2023, 37(2):108383.
- [24] GORDEN D L, MYERS D S, IVANOVA P T, et al. Biomarkers of NAFLD progression: a lipidomics approach to an epidemic [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(3):722–736.
- [25] POWELL E E, WONG V W S, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290):2212–2224.
- [26] NIKOLOVA-KARAKASHIAN M. Sphingolipids at the crossroads of NAFLD and senescence [J]. *Adv Cancer Res*, 2018, 140:155–190.
- [27] WEYLER J, VERRIJKEN A, HORNE MANN T, et al. Association of 1-deoxy-sphingolipids with steatosis but not steatohepatitis nor fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(3):319–327.
- [28] CLARK A J, KUGATHASAN U, BASKOZOS G, et al. An iPSC model of hereditary sensory neuropathy-1 reveals L-serine-responsive deficits in neuronal ganglioside composition and axoglial interactions [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(7):100345.
- [29] KARSAI G, STEINER R, KAECH A, et al. Metabolism of HSN1-and T2DM-associated 1-deoxy-sphingolipids inhibits the migration of fibroblasts [J]. *J Lipid Res*, 2021, 62:100122.
- [30] BODE H, BOURQUIN F, SURIYANARAYANAN S, et al. HSN1 mutations in serine palmitoyltransferase reveal a close structure-function-phenotype relationship [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(5):853–865.
- [31] HINES T J, TADENEV A L D, LONE M A, et al. Precision mouse models of Yars/dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease type C and Sptlc1/hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 [J]. *J Anat*, 2022, 241(5):1169–1185.
- [32] LONE M A, AALTONEN M J, ZIDELL A, et al. SPTLC1 variants associated with ALS produce distinct sphingolipid signatures through impaired interaction with ORMDL proteins [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(18):e161908.
- [33] GREEN C R, BONELLI R, ANSELL B R E, et al. Divergent amino acid and sphingolipid metabolism in patients with inherited neuro-retinal disease [J]. *Mol Metab*, 2023, 72:101716.
- [34] FIORILLO C, CAPODIVENTO G, GEROLDI A, et al. The SPTLC1 p.S331 mutation bridges sensory neuropathy and motor neuron disease and has implications for treatment [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(7):e12842.
- [35] FRIDMAN V, SURIYANARAYANAN S, NOVAK P, et al. Randomized trial of l-serine in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 [J]. *Neurology*, 2019, 92(4):e359–e370.

[收稿日期:2024-01-09]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]