
我国学者研究发现抗动脉粥样硬化新策略

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32138.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

我国学者研究发现抗动脉粥样硬化新策略。近日，由北京大学基础医学院、血管稳态与重构全国重点实验室孔炜教授团队牵头，联合北京大学基础医学院/山东大学孙金鹏教授团队、北京大学基础医学院姜长涛教授团队以及中日友好医院心脏科郑金刚教授团队研究发现了抗动脉粥样硬化新策略，相关研究成果发表于《自然》。

众所周知，动脉粥样硬化是引发心肌梗死、脑卒中等严重心血管事件的罪魁祸首，当前药物治疗策略主要以降低低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）。尽管他汀等降脂药降低了约三分之一心血管不良事件的风险，仍有相当数量的患者，即使血脂水平已降至达标，却依旧面临着残余风险而发生不良心血管事件。

尤其是慢性肾病（CKD）患者，随着肾功能逐渐衰退，通过降低胆固醇来预防心血管疾病的疗效逐渐减弱，在终末期肾病患者中几乎消失。

寻找降胆固醇之外的抗动脉粥样硬化新策略，是目前国际上共同关注的焦点问题。

神经酰胺属于鞘脂类物质，由鞘氨醇链与不同长度的脂肪酸链经酰胺键连接而成。临床研究表明，循环血中的长链神经酰胺，如C16:0、C18:0和C24:1等，其水平能够独立于胆固醇预测心血管事件的发生风险，因此被形象地称为第二胆固醇。

然而，循环中的长链神经酰胺如何加剧动脉粥样硬化性心血管疾病的发展？是否存在膜受体介导其致病信号传导？这一系列问题长期以来成为科学界亟待攻克的难题。

研究团队首次鉴定出神经酰胺C16:0的内源性膜受体为半胱氨酰白三烯受体2（CYSLTR2）和嘌呤能受体P2Y6（P2RY6）。当这两种受体识别神经酰胺后，会触发Gq蛋白的激活，进而引发炎症小体的活化，最终导致动脉粥样硬化斑块的形成显著加剧。

动物实验显示，在不影响血脂水平的前提下，敲除相关受体或使用受体拮抗剂，能够有效阻断神经酰胺的致病效应。若同时阻断这两种受体，对减轻动脉粥样硬化斑块负荷的效果更为显著。

慢性肾病（CKD）会加速动脉粥样硬化进程。为了探究神经酰胺在慢性肾病加重动脉粥样硬化中的作用，研究团队收集并分析了不同肾功能分期的冠心病患者的血浆样本，证实了神经酰胺水平与冠脉病变程度之间存在独立相关性，而通过敲除受体或使用受体拮抗剂，在不干扰血脂代谢的情况下，能够有效逆转肾病加重的动脉硬化进程。这意味着神经酰胺有望成为慢性肾病合并冠心病的新型预警标志物，而干预其受体，可能阻断疾病进程。

此外，研究团队还成功解析了神经酰胺C16:0-CYSLTR2-Gq复合物的结构，明确了神经酰胺以非经典的斜插式方式与受体结合，为未来靶向神经酰胺受体的药物开发提供了重要蓝图。

研究人员表示，此项研究成果首次鉴定出神经酰胺的内源性受体CYSLTR2和P2RY6，全面揭示了神经酰胺通过激活受体、活化炎症小体，从而加重动脉粥样硬化以及慢性肾病相关动脉粥样硬化的分子机制，这一发现为破解脂质残余风险这一医学难题提供了全新的解题思路，靶向神经酰胺受体极有可能成为未来抗动脉粥样硬化治疗的关键突破口。

北京大学基础医学院博士生张思婷、山东大学口腔医学院博士后林慧、北京大学基础医学院博士后王佳乐、博士生芮婧钰，山东大学高等医学研究院博士生王腾威，北京大学基础医学院博士后蔡泽宇以及山东大学高等医学研究院副研究员黄深明为论文共同第一作者。北京大学基础医学院为第一完成单位。孔炜、孙金鹏、姜长涛、郑金刚为论文通讯作者。该研究获得了科技部专项、国家自然科学基金委的支持。（来源：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08792-8>

作者：孔炜等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发