

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.008  
文章编号: 1005-8982(2018)27-0039-06

综述

## 血清硫脑苷脂在心血管疾病和肾功能不全发生发展中的作用\*

王静娜<sup>1</sup>, 李刚<sup>2</sup>

(1. 河北工程大学附属医院心内科, 河北 邯郸 056002; 2. 河北省人民医院老年心脏科, 河北 石家庄 050051)

**摘要:** 硫脑苷脂广泛存在于神经系统、肾脏、肝脏、脾脏、胃、小肠和血清中, 血清硫脑苷脂在动脉粥样硬化发病和影响血小板凝血中发挥重要作用。心血管疾病是肾功能不全患者最主要的死亡原因, 慢性肾功能不全患者的血清硫脑苷脂水平随肾小球滤过功能下降而逐渐降低。早期根据血清硫脑苷脂水平, 对心血管疾病及肾功能不全高风险患者及时采取有效干预措施, 或可延缓心、肾功能不全的发生和进展。为此, 此文综述血清硫脑苷脂在心血管疾病和肾功能不全发生、发展中的研究进展。

**关键词:** 血清硫脑苷脂; 肾小球滤过率; 心血管疾病; 心功能不全; 肾功能不全

**中图分类号:** R34

**文献标识码:** A

## Role of sulfatide in development of cardiovascular diseases and renal dysfunction\*

Jing-na Wang<sup>1</sup>, Gang Li<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056002, China; 2. Department of Geriatrics, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

**Abstract:** Sulfatide is expressed extensively in the nervous system, kidney, liver, spleen, stomach, small intestine and serum. Sulfatide is reported to play an important role in atherosclerosis, blood clotting and platelet function. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in patients with renal failure. The levels of sulfatide in patients with chronic kidney diseases gradually decreases alongside with glomerular filtration rate deterioration. Early monitoring of serum sulfatide in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency promotes early interventions, which help delay the proceeding of heart and renal insufficiency. This article reviews the action of sulfatide on the occurrence and development of cardiovascular diseases and renal failure, and discusses the potential mechanisms.

**Keywords:** serum sulfatide; glomerular filtration rate; cardiovascular disease; cardiac insufficiency; renal failure

心血管疾病是慢性肾功能不全 (chronic renal failure, CRF) 患者的主要死亡原因, 与正常人群相比 CRF 患者的心血管疾病发病率和病死率更高。已有研究证明, 中度 CRF 及终末期肾病 (end stage renal

disease, ESRD) 行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的患者住院死亡率增高, 且常存在其他并发症, 如非致死性卒中、非致死性心梗及长期住院<sup>[1]</sup>。CRF 患者心血管风险增加可能与一些

收稿日期: 2017-12-06

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (No: 81601858)

[通信作者] 李刚, E-mail: 936770315@qq.com

传统危险因素有关,如高血压、糖尿病、血脂异常、高龄、左室肥厚和代谢综合征<sup>[2]</sup>。一些非传统危险因素同样发挥重要作用,如尿毒症毒素、贫血、骨代谢异常和慢性系统性炎症反应、蛋白尿、及估测肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 ml/(min 1.73 m<sup>2</sup>)等<sup>[3-4]</sup>。既然肾功能异常与心血管疾病关系如此密切,那么可能任何可以逆转或改善肾功能的方法也可以降低心血管事件和死亡风险。

eGFR 通常被认为是反映肾功能的最好指标,但其对慢性肾脏病患者心血管疾病风险的评估价值有限。此时,血清硫脑苷脂作为可以反映动脉硬化和肾功能改变的一项十分敏感的指标,可能对监测心肾功能不全的发生和进展有重要意义。

## 1 硫脑苷脂的组成与分布

硫脑苷脂(sulfatide)由半乳糖基神经酰胺(galCer)在半乳糖基的第3个碳环上结合硫酸基形成,是一种具有代表性的硫酸糖脂类。最早在1884年由Thudichum从人类脑组织中分离出来。硫脑苷脂被发现广泛存在于神经系统、肾脏、肝脏、脾脏、胃、小肠和血清中<sup>[5]</sup>。其中主要分布在神经系统的髓鞘,约占髓磷脂总量的4%<sup>[6-7]</sup>。多种血细胞表面也存在这些鞘脂类,如红细胞、中性粒细胞、血小板<sup>[8-9]</sup>。它还是血清中脂蛋白的主要成分<sup>[10]</sup>。根据其神经酰胺残基上脂肪酸链的长度和饱和度分成不同的亚型。作为一种体内正常大量存在的脂类,许多研究表明硫脑苷脂在它所在的组织和器官具有重要生理功能。硫脑苷脂不仅是细胞膜的组成成分,还参与蛋白转运,细胞黏附与聚集,轴突-髓鞘相互作用,钠-钾通道的调节、学习、记忆,以及神经可塑性。比如在神经系统中硫脑苷脂代谢异常可以引起异染性白质脑病,在肾脏可以调节Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的活性,在胃中可以调节H<sup>+</sup>的泵功能。自从血清硫脑苷脂被发现具有抑制凝血因子Xa活性<sup>[11]</sup>,能够延长血液凝固时间,而且大量存在于哺乳动物以及人体中后<sup>[5]</sup>。血清硫脑苷脂在循环系统中病理生理作用的研究,特别是它与人类心血管病的关联研究正成为科学界的热点研究领域之一。

## 2 血清硫脑苷脂影响心血管疾病发生、发展的相关研究

血清硫脑苷脂可通过血液凝固、炎症反应、氧化应激反应、内皮细胞功能、血脂等方面影响心血管疾病的发生发展,具体作用机制如下。

## 2.1 硫脑苷脂与血液凝固

一系列动物试验显示,血清和动脉粥样硬化斑块中硫脑苷脂增多,表明其参与动脉粥样硬化形成<sup>[12-13]</sup>。LI等研究也证实,血清硫脑苷脂的浓度可能对冠心病的诊治有重要参考价值,并与动脉粥样硬化斑块的稳定性相关,随冠状动脉病变的加重,血清硫脑苷脂浓度逐渐升高<sup>[14]</sup>。众多研究表明,血清硫脑苷脂影响血液凝固功能有其自身的复杂性,它在生理状态下具有抗凝、抗血小板活性;而在病理状态下,硫脑苷脂却会促进血液的凝固进程<sup>[15]</sup>。

**2.1.1 硫脑苷脂的抗凝作用** WAGO在1961年最先报道硫脑苷脂具有抗凝及抗动脉粥样硬化作用<sup>[16]</sup>。他对高胆固醇饮食喂养兔静脉注射硫脑苷脂,发现血浆凝固时间延长,同时还可以抑制血清总脂质和胆固醇的升高,减轻动脉粥样硬化。由于该报道在硫脑苷脂的结构正式确定前就已发表,一些未知的因素可能会影响研究结果的准确性。1973年BOURGIN和SIX的研究验证WAGO的结论,发现从牛大脑中提取的硫脑苷脂延长凝血时间。本研究发现,硫脑苷脂之所以具有抗血栓作用是由于能够抑制凝血因子Xa的功能。

HARA及TAKETOMI等进行的研究显示,硫脑苷脂的抗凝机制不同于华法林,与抗凝血酶Ⅲ作用无关,而是通过与纤维蛋白原结合,纤维蛋白原与硫脑苷脂相互作用后其物理特性发生改变,影响纤维蛋白凝结。

血清组织因子是一种重要的促凝因子,内皮细胞表面表达组织因子,其表达可被膜联蛋白A5抑制,而膜联蛋白A5通过与硫脑苷脂和肝素相互作用发挥抗凝特性。研究发现,动脉粥样硬化高风险患者中,组织因子水平升高,与血清硫脑苷脂水平下降存在相关性<sup>[5]</sup>,为血清硫脑苷脂的抗凝特性提供了又一佐证。

还有研究发现,血清硫脑苷脂作为L-选择素和P-选择素的配体<sup>[17-18]</sup>,能够竞争性结合血小板,抑制血小板的聚集功能。斯塔辛是水蛭分泌的一种唾液蛋白,裂解素是一种补体替代途径蛋白,两者本身均具有抗凝作用。研究发现斯塔辛和裂解素也可以与硫脑苷脂相结合<sup>[19]</sup>,发挥抗凝作用。

**2.1.2 硫脑苷脂的促凝作用** 大量研究报道,血清硫脑苷脂可通过激活血液凝固因子Ⅻ发挥促凝作用<sup>[20]</sup>,这种作用主要是由于硫脑苷脂表面所带的负电荷。此外,硫脑苷脂可以与层黏连蛋白、血小板反应蛋白、vWF、P-选择素等黏附蛋白相结合,影响血小板的聚集<sup>[12, 21]</sup>。层黏连蛋白是基底膜的重要组成成分,血小

板的层黏连蛋白受体 GP I c/ II a ( $\alpha 6 \beta 1$ ) 调节血小板黏附;血小板反应蛋白是细胞外基质的组成成分,在血小板颗粒中含量较高,可以促进血小板黏附;vWF 由内皮细胞和巨噬细胞产生,储存在内皮细胞 Weibel-Palade 小体和血小板  $\alpha$ -颗粒中,vWF 分泌到血浆中用于携带促凝因子 VIII,内皮下基质中的 vWF 通过血小板受体 GP I b 使血小板产生聚集;P-选择素同样储存在内皮细胞 Weibel-Palade 小体和血小板  $\alpha$ -颗粒中,在血小板和内皮细胞激活时表达,内皮细胞的 P-选择素与白细胞表面的 P-选择素糖蛋白配体相结合,促进白细胞迁移,而血小板表达的 P-选择素可以吸收促凝微粒形成血栓。血小板表面表达的硫脑苷脂就是通过与这些多分子化合物相互作用,参与血栓形成及止血。

尽管如此,有更多的报道支持硫脑苷脂的抗血栓作用,而不是促血栓形成。

## 2.2 硫脑苷脂与炎症反应

血清硫脑苷脂也是一种重要炎症因子,可以通过调节 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子水平参与冠心病的形成和发展<sup>[22-23]</sup>。研究发现<sup>[23]</sup>,C16:0 亚型硫脑苷脂可以使 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 下降 20%~30%,主要通过激活胰腺  $\beta$  细胞上的钾通道,而胰腺组织中近 50% 的硫脑苷脂是由 C16:0 亚型构成的。体外试验显示,硫脑苷脂可以减少炎症细胞(如单核细胞)释放的细胞因子及趋化因子,其中 C16:0 亚型效率最高。人类脂肪组织和脂肪细胞中的 C16:0 亚型硫脑苷脂同样具有抗炎作用,主要通过升高脂联素及降低基础和脂多糖刺激的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 的释放。选择性钾通道阻断剂格列苯脲可以抑制 C16:0 亚型硫脑苷脂所引起的脂多糖刺激的脂肪组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-8 释放减少。

## 2.3 硫脑苷脂与氧化应激反应

氧化应激是心血管疾病的一个很强的危险因素,丙二醛(malondialdehyde,MDA)是氧化应激反应的一种血清学标志物<sup>[13,24-25]</sup>。多元回归分析结果显示,MDA 是血清硫脑苷脂的重要影响因素,氧化应激反应减退与血清硫脑苷脂水平恢复密切相关,其也受脂蛋白代谢的影响。有研究显示,慢性中等量[1.5 g/(kg·d)]或大量饮酒[3.0 g/(kg·d)]的心血管病高危小鼠可通过增加氧化应激,降低肝脏分泌脑苷脂磺基转移酶,来降低血清硫脑苷脂水平,从而增加血栓事件的风险<sup>[26]</sup>。本研究还发现,病例组小鼠肝脏过氧化氢酶和超氧化

物歧化酶产生减少,导致脂质过氧化物增多。进一步分析发现,肝脏内活性氧产生所需的酶类、NADPH 氧化酶亚基 NCF1 和 CYBB 没有变化,然而,参与活性氧清除的 3 种酶-过氧化氢酶、SOD1、SOD2 含量降低。因此,这 3 种活性氧清除酶类水平下调,可能与病例组小鼠肝脏脂质过氧化物增多有关。

## 2.4 硫脑苷脂与内皮细胞功能

内皮细胞中也含有硫脑苷脂,在血管受损的病理状态下,硫脑苷脂增加中性粒细胞表达巨噬细胞抗原复合物 1 (macrophage antigen complex-1,MAC-1),可以导致内皮损伤后内膜增生的发展<sup>[27]</sup>。SHMAZAWA 等证明了外源性硫脑苷脂通过刺激血小板表面的 P-选择素,引起中性粒细胞表面的 MAC-1 表达增加<sup>[18]</sup>。进一步研究发现,硫脑苷脂可以促进血管损伤后新生内膜增生,最终导致动脉粥样硬化。静脉注射硫脑苷脂引起受损血管部位的白细胞聚集,加剧内膜增生。MERTEN 等研究发现,硫脑苷脂作为 P-选择素的配体,通过竞争性结合 P-选择素激活血小板,增强血小板与白细胞的聚集性;另一方面,活化的中性粒细胞释放的硫脑苷脂也可竞争性作为 P-选择素配体,促进 P-选择素与 MAC-1 联结<sup>[28]</sup>。

肝脏及小肠内合成的循环中的硫脑苷脂可以在动脉粥样硬化斑块中聚集,研究发现<sup>[26]</sup>,冠脉支架损伤血管壁时,冠状动脉斑块中累积的硫脑苷脂会释放到冠脉循环中,参与后期新生内膜增厚及管腔再狭窄。因此,依赖于硫脑苷脂的这条途径可以作为预防和治疗动脉粥样硬化及再狭窄的新靶点。

## 2.5 硫脑苷脂与血脂

多元回归分析结果显示,总胆固醇含量是血清硫脑苷脂的重要影响因素<sup>[24]</sup>,血清硫脑苷脂与总胆固醇水平呈正相关,总胆固醇和低密度脂蛋白呈正相关。WAGO 等研究发现,对高胆固醇饮食兔静脉注射硫脑苷脂可以抑制血清总脂类和总胆固醇的升高,减轻动脉粥样硬化。总胆固醇水平反映肝脏分泌脂蛋白的能力,而血清硫脑苷脂是脂蛋白的组成成分。有些动物实验显示,外源性血清硫脑苷脂被注入体内后能够使血清中三酰甘油的浓度降低<sup>[11]</sup>。造成血清中三酰甘油的浓度降低的原因可能为血清硫脑苷脂具有激活脂蛋白脂酶和肝中甘油三酯脂酶的功能<sup>[29]</sup>。该研究均表明血清硫脑苷脂是心血管疾病的一种内部抑制因素。

### 3 血清硫脑苷脂影响肾功能不全发生、发展的相关机制

血清中硫脑苷脂的鞘氨醇组成与肝脏极为相似<sup>[30]</sup>, 这表明血清硫脑苷脂水平取决于肝脏分泌硫脑苷脂的能力。研究发现, 肾功能障碍时, 由于肝脏分泌硫脑苷脂能力下降, 导致血清硫脑苷脂水平改变, 且随着肾功能的恶化, 血清硫脑苷脂水平逐渐下降<sup>[13, 30-31]</sup>。终末期肾病维持性血液透析治疗患者血清硫脑苷脂水平低于年龄匹配的健康人群<sup>[31]</sup>。这可能是由于肾功能障碍引起的系统性氧化应激, 导致肝脏产生的硫脑苷脂合成过程中的关键酶 - 脑苷脂磺基转移酶 (cerebroside sulfotransferase, CST) 减少, 从而引起血清硫脑苷脂水平下降。终末期肾病患者常会出现剧烈氧化应激和高细胞因子血症, 与各种尿毒素积聚、胰岛素抵抗、激素水平改变、肾素 - 血管紧张素系统激活等有关, 随着该毒素作用不断增强, 将影响肝脏 CST 基因表达。有研究显示, 肾脏移植前患者血清硫脑苷脂水平较正常人群降低, 移植后血清硫脑苷脂水平升高<sup>[13]</sup>。可能由于肾移植减轻氧化应激反应, 提高肝脏分泌硫脑苷脂的能力。由于血清硫脑苷脂是脂蛋白的组成成分, 其也可能是通过改变脂蛋白的代谢来实现的<sup>[26]</sup>。此外, 脑苷脂磺基转移酶的表达受一种转录因子 - 过氧化物酶体增殖激活物受体  $\alpha$  (peroxysome proliferator activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 的调节, 当肾功能不全时, PPAR $\alpha$  表达减少<sup>[32]</sup>。已有研究表明, CST 基因通过活化的 PPAR $\alpha$  刺激转录, 可直接升高小鼠体内硫脑苷脂水平, 人体器官如肝脏及肾脏包含少量的 PPAR $\alpha$ , PPAR $\alpha$  可发挥抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡作用。

肾功能障碍时, 血清中硫脑苷脂减少, 但肾脏中硫脑苷脂水平升高。SHIKATA 等<sup>[33]</sup>用大量鼠肾小管间质损伤模型进行研究显示, 肾小管细胞中含有丰富的硫脑苷脂, 与肾脏的离子转运功能有关, 当肾小管间质受损时, 硫脑苷脂由远端小管迁移至管周毛细血管网, 或产生新的硫脑苷脂。在管周毛细血管网中可以检测到大量单核细胞浸润及硫脑苷脂的存在。主要由于硫脑苷脂是肾脏的一种生理性 L- 选择素配体, 白细胞表达 L- 选择素, 肾小管损伤后, 硫脑苷脂和相关分子迁移至肾间质, 被白细胞 L- 选择素所识别, 导致间质白细胞浸润。静脉注射硫脑苷脂可以减少肾小管损伤后的单核细胞浸润, 而注射半乳糖基神经酰胺并不影响单核细胞浸润, 表明硫脑苷脂中对单核细胞

浸润起抑制作用的是硫酸根。另外有研究证实, 随着慢性肾脏病疾病的进展, 肝脏和小肠硫脑苷脂水平与血清中一样较原始水平下降约 60%, 而肾脏中浓度则增加了约 1.4 倍<sup>[31]</sup>。此外, 硫脑苷脂还与肾脏的尿液产生及尿液浓缩功能有关。

由于肾功能障碍时同样存在炎症因子活化、血小板聚集、交感神经系统激活及血脂异常等, 硫脑苷脂也可能通过上述途径影响肾功能进展, 但需进一步研究证实。

### 4 肾功能不全与心血管疾病关系

心血管疾病是 CRF 和 ESRD 患者最主要的死亡原因。心血管疾病发生率和死亡率随肾脏疾病的严重程度而增加。有证据表明, 心血管事件更常发生于 CRF 早期阶段, 早期肾脏病患者相较于进展为尿毒症, 更有可能发生心血管疾病<sup>[34]</sup>。

慢性肾脏病发生动脉粥样硬化性心血管疾病的病理生理机制可能与以下因素有关: 首先, 慢性肾脏病加速动脉粥样硬化斑块钙化, 同时也加重动脉中层钙化, 这在肾功能保留患者中是看不到的。通过直接血管造影或正电子放射断层扫描评估慢性肾脏病患者的冠脉血流储备能力, 结果显示肾小球滤过率下降时, 冠脉血流储备下降<sup>[35]</sup>。其次, 晚期慢性肾脏病患者通常存在其他的心血管疾病危险因素: 如蛋白尿及炎症标志物升高。再次, 心肌纤维化在慢性肾脏病或终末期肾病患者中的作用非常重要。最后, 肾移植, 也就是改善尿毒症微环境, 在减少动脉粥样硬化性心血管疾病事件方面的作用比冠脉血流重建更为显著<sup>[36-37]</sup>。其他机制还包括: 继发性甲状旁腺功能亢进、交感神经系统过度激活以及高同型半胱氨酸血症。

在慢性肾脏病合并心血管疾病患者中进行的关于硫脑苷脂的研究还比较少, HU 等发现维持性血液透析患者, 合并心血管疾病与不存在心血管疾病者相比, 前者硫脑苷脂水平降低<sup>[30]</sup>。关于慢性肾脏病早期患者血清硫脑苷脂水平与心血管疾病风险的关系尚需进一步研究证实。

综上所述, 血清硫脑苷脂在动脉粥样硬化性心血管疾病患者中水平增高, 但随着慢性肾脏病的进展可逐渐下降, 且终末期肾病合并心血管疾病患者血清硫脑苷脂水平降低。此时, 评估心血管疾病及肾功能不全风险似乎难以选择 1 个很好的截断值。但联合监测肾小球滤过率或可弥补这一缺陷, 因为硫脑苷脂是随

肾小球滤过率下降而逐渐下降的。终末期肾病患者, 随着肾小球滤过率的下降, 硫脑苷脂水平降低, 心血管风险增高。关于慢性肾脏病早期患者血清硫脑苷脂水平与心血管疾病风险的关系尚需进一步研究证实。及早阐明血清硫脑苷脂与心血管疾病风险及肾功能不全的关系, 早期联合监测血清硫脑苷脂及肾小球滤过率, 有可能为临床上高血压、冠心病、心力衰竭、慢性肾功能不全患者预测心律失常和猝死的发生提供一项敏感指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] ALEXANDROS PAPACHRISTIDIS, WEI YAO LIM, CHRISTOS VOUKALIS, et al. Determinants of mortality in patients with chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *CardioRenal Medicine*, 2016, 6(1): 169-179.
- [2] US Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States[R]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2013.
- [3] FLOEGE J, KIM J, IRELAND E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(6): 1948-1955.
- [4] GONZALEZ-ESPINOZA L, ROJAS-CAMPOS E, MEDINA-PEREZ M, et al. Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and C-reactive protein in hemodialysis patients: results of a randomized double-blind, controlled clinical trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 2023-2028.
- [5] OSTMWSKI S G, SZAKAL C, KOZOLE J, et al. Secondary ion MS imaging of lipids in picoliter vials with a buckminsterfullerene ion source[J]. *Anal Chem*, 2005, 77(19): 6190-6196.
- [6] MINA MIRZAIAN, GERTJAN KRAMER, BEN J. H. M. Poorthuis. Quantification of sulfatides and lysosulfatides in tissues and body fluids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Lipid Research*, 2015, 56(4): 936-943.
- [7] ANNE S. B. OLSEN, NILS J. FARGEMAN. Sphingolipids: membrane microdomains in brain development, function and neurological diseases[J]. *Open Biol*, 2017, 7(5): 170069.
- [8] ZORYANA V. GRISHINA, GALINA M. VIRYASOVA, YULIA M. Romanova, et al. Polymorphonuclear leukocyte apoptosis is accelerated by sulfatides or sulfatides-treated salmonella typhimurium bacteria[J]. *BioMed Research International*, 2015, 2015(1): 381232.
- [9] KUSHI Y, ARITA M, ISHIZUKA I, et al. Sulfatide is expressed in both erythrocytes and platelets of bovine origin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1304(3): 254-262.
- [10] CHUNYAN W, MIAO W, XIANLIN H. Applications of mass spectrometry for cellular lipid analysis[J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(3): 698-713.
- [11] SUBRAMANIAN Y, YAJNAVALKA B, JOSÉ A F, et al. Lyso-sulfatide binds factor Xa and inhibits thrombin generation by the prothrombinase complex[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135025.
- [12] MERTEN, THIAGARAJAN P. Role for sulfatides in platelet aggregation[J]. *Circulation*, 2001, 104(24): 2955-2960.
- [13] WANG L, KAMIJO Y, MATSUMOTO A, et al. Kidney transplantation recovers the reduction level of serum sulfatide in ESRD patients via processes correlated to oxidative stress and platelet count[J]. *Glycoconjugate Journal*, 2011, 28(3-4): 125-135.
- [14] 李刚, 胡蕊, 刘惠良, 等. 血清硫脑苷脂与冠心病的相关性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(1): 16-18.
- [15] 谷晟源, 李刚. 硫脑苷脂生理生理作用的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(12): 1283-1288.
- [16] WAGO K. Antiatherosclerotic and anticoagulant activity of cerebroside sulfate[J]. *Jpn Heart J*, 1961, 2(3): 354-367.
- [17] Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki. Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues[J]. *Journal of Lipid Research*, 2012, 53(8): 1437-1450.
- [18] SHIMAZAWA M, KONDO K, HARA H, et al. Sulfatides, L- and P-Selectin ligands, exacerbate the intimal hyperplasia occurring after endothelial injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 520(1/2/3): 118-126.
- [19] ZIQIANG DING, HIROTO KAWASHIMA, MASAYUKI MIYASAKA. Sulfatide binding and activation of leukocytes through an L-selectin-independent pathway[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2000, 68(1): 65-72.
- [20] KYOGASHIMA M. The role of sulfatide in thrombogenesis and haemostasis[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2004, 426(2): 157-162.
- [21] HARA A, UEMURA K, TAKETOMI T. Sulfatide prolongs blood-coagulation time and bleeding time by forming a complex with fibrinogen[J]. *Glycoconjugate Journal*, 1996, 13(2): 187-194.
- [22] Kaptoge. S, Seshasai. SRK, Gao. P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis[J]. *European Heart Journal*, 2014, 35(9): 578-589.
- [23] BRUUN J M, ROESKE-NIELSEN A, RICHELSEN B, et al. Sulfatide increases adiponectin and decreases TNF-alpha, IL-6, and IL-8 in human adipose tissue in vitro[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2007, 263(1-2): 142-148.
- [24] KAMIJO Y, WANG L, MATSUMOTO A, et al. Long-term improvement of oxidative stress via kidney transplantation ameliorates serum sulfatide levels[J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2012, 16(6): 959-967.
- [25] Hossein Tabriziani, Michael S. Lipkowitz, Nhan Vuong. Chronic kidney disease, kidney transplantation and oxidative stress: a new look to successful kidney transplantation[J]. *Clinical Kidney Journal*, 2018, 11(1): 130-135.
- [26] KANBE H, KAMIJO Y, NAKAJIMA T, et al. Chronic ethanol consumption decreases serum sulfatide levels by suppressing hepatic cerebroside sulfotransferase expression in mice[J]. *Archives of Toxicology*, 2014, 88(2): 367-379.

- [27] INOUE T, TAGUCHI I, ABE S, et al. Sulfatides are associated with neointimal thickening after vascular injury[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 291-296.
- [28] MERTEN M, BEYTHIEN C, GUTENSOHN K, et al. Sulfatides activate platelets through P-selectin and enhance platelet and platelet-leukocyte aggregation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(25): 258-263.
- [29] RAMAKRISHNAN H, HEDAYATI K K, LULLMANN-RAUCH R, et al. Increasing sulfatide synthesis in myelin-forming cells of arylsulfatase A-deficient mice causes demyelination and neurological symptoms reminiscent of human metachromatic leukodystrophy[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(35): 9482-9490.
- [30] HU R, LI G, KAMIJO Y, et al. Serum sulfatides as a novel biomarker for cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure[J]. *Glycoconjugate Journal*, 2007, 24(9): 565-571.
- [31] LI G, HU R, KAMIJO Y, et al. Kidney dysfunction induced by protein overload nephropathy reduces serum sulfatide levels in mice[J]. *Nephrology*, 2009, 14(7): 658-662.
- [32] YUZHE H, KAMIJO Y, HASHIMOTO K, et al. Serum sulfatide abnormality is associated with increased oxidative stress in hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2015, 19(3): 629-638.
- [33] SHIKATA K, SUZUKI Y, J. W. L-selectin and its ligands mediate infiltration of mononuclear cells into kidney interstitium after ureteric obstruction[J]. *Pathol*, 1999, 188(1): 93-99.
- [34] CATENA C, COLUSSI G, NAIT F, et al. Early renal failure as a cardiovascular disease: Focus on lipoprotein (a) and prothrombotic state[J]. *World Journal of Nephrology*, 2015, 4(3): 374-378.
- [35] MOHANDAS R, SEGAL M S, T. H. Renal function and coronary microvascular dysfunction in women with symptoms/signs of ischemia[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e125374.
- [36] YILMAZ M I, SONMEZ A, M. S. A longitudinal study of inflammation, CKD-mineral bone disorder, and carotid atherosclerosis after renal transplantation[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2015, 10(3): 471-479.
- [37] HWANG J H, RYU J, JN A. Pretransplant malnutrition, inflammation, and atherosclerosis affect cardiovascular outcomes after kidney transplantation[J]. *BMC Nephrology*, 2015, 16(1): 1-12.

(王荣兵 编辑)