

1-磷酸鞘氨醇在急性肺损伤中的作用研究进展

王梦琰^{1,2} 崔培² 辛海明²

¹广西师范大学生命科学学院, 桂林 541002; ²解放军联勤保障部队第 924 医院烧伤整形科, 广西代谢性疾病研究重点实验室肺损伤学组, 桂林 541002

通信作者: 辛海明, Email: xinhm123@163.com

【摘要】 1-磷酸鞘氨醇(S1P)是磷脂代谢过程中的主要产物,具有促进细胞增殖、迁移、凋亡,维持血管内皮屏障功能等作用。最新研究显示,S1P能够减轻急性肺损伤(ALI)及其引起的炎症等,但在使用剂量上仍需斟酌。间充质干细胞(MSC)因具有自我复制、多向分化等特点,且在造血、免疫调控、组织修复方面具有优势,已成为新兴疗法,对ALI有潜在治疗作用。S1P能促进MSC分化,并参与免疫调节,而MSC能够调节体内S1P的稳态,二者的协同作用为ALI提供新的治疗方法。该文对S1P的产生及生物学功能、S1P受体及信号通路、S1P对ALI的治疗效果及S1P与MSC联合治疗ALI的研究进展进行综述,以期开发S1P靶点药物治疗ALI及寻找新的ALI联合治疗方案提供理论参考。

【关键词】 急性肺损伤; 间充质干细胞; 1-磷酸鞘氨醇; 生物学功能

基金项目: 广西科技基地和人才专项(桂科AD18126016); 桂林市科技计划(20170109-35); 漓江学者专项基金; 解放军联勤保障部队第924医院院内科技计划(GS2020CZ06、GS2020FH08)

Research advances of the roles of sphingosine-1-phosphate in acute lung injury

Wang Mengyan^{1,2}, Cui Pei², Xin Haiming²

¹College of Life Sciences, Guangxi Normal University, Guilin 541002, China; ²Lung Injury Group of Guangxi Key Laboratory of Metabolic Diseases, Department of Burns and Plastic Surgery, the 924th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Guilin 541002, China

Corresponding author: Xin Haiming, Email: xinhm123@163.com

【Abstract】 Sphingosine-1-phosphate (S1P) is the main metabolite produced in the process of phospholipid metabolism, which can promote proliferation, migration, and apoptosis of cells, and maintain the barrier function of vascular endothelium. The latest researches showed that S1P can alleviate acute lung injury (ALI) and the inflammation caused by

ALI, while the dosage of S1P is still needed to be considered. Mesenchymal stem cells (MSCs) have been an emerging therapy with potential therapeutic effects on ALI because of their characteristics of self-replication and multi-directional differentiation, and their advantages in hematopoiesis, immune regulation, and tissue repair. S1P can promote differentiation of MSCs and participate in immune regulation, while MSCs can regulate the homeostasis of S1P in the body. The synergistic effect of S1P and MSC provides a new treatment method for ALI. This article reviews the production and biological function of S1P, receptor and signal pathway of S1P, the therapeutic effects of S1P on ALI, and the research advances of S1P combined with MSCs in the treatment of ALI, aiming to provide theoretical references for the development of S1P targeted drugs in the treatment of ALI and the search for new combined treatment schemes for ALI.

【Key words】 Acute lung injury; Mesenchymal stem cells; Sphingosine-1-phosphate; Biological function

Fund program: Guangxi Science and Technology Base and Talent Special Program (AD18126016); Science and Technology Planning Program of Guilin (20170109-35); Special Fund of Lijiang Scholars; Science and Technology Program of the 924th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army (GS2020CZ06, GS2020FH08)

急性肺损伤(ALI)主要表现为进行性低氧血症和急性呼吸衰竭,常由肺炎、脓毒症、重大创伤等因素导致,发展至严重阶段可致ARDS,病死率高达30%~40%^[1]。呼吸支持是目前临床治疗ALI必不可少的手段之一,而机械通气在提供有效呼吸支持的同时,可引起肺部损伤,因此临床也使用一些非常规的新型通气方法,如俯卧位通气、液体通气、体外膜肺氧合等,这些方法也显示出较好的应用前景。临床中常使用糖皮质激素、表面活性物质、他汀类药物等治疗ALI^[2]。中医学中虽无肺损伤的分类,但在中医范畴中仍能寻到有关肺损伤的辩证理论。因此,部分学者提倡在肺损伤早期使用具有清热解毒、活血化瘀等功效的中药治疗肺损伤。同时,新兴

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210703-00234

本文引用格式: 王梦琰, 崔培, 辛海明. 1-磷酸鞘氨醇在急性肺损伤中的作用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(5): 496-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210703-00234.

Wang MY, Cui P, Xin HM. Research advances of the roles of sphingosine-1-phosphate in acute lung injury[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(5): 496-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210703-00234.



的抗 TNF- α 抗体等免疫疗法能够改善肺损伤过程中爆发的炎症反应,也逐渐成为治疗 ALI 的有效切入点^[3]。但这些药物的有效性及安全性仍需大规模的研究进行验证。近年来,随着对干细胞应用优势的深入研究,研究者观察到间充质干细胞(MSC)对肺损伤也有潜在治疗作用,然而 MSC 的治疗途径、剂量、频次,干细胞的标准分离、培养、鉴定方法以及体外移植细胞活性的不确定等在一定程度上限制了其临床应用^[4]。研究表明,具有生物活性的鞘脂——1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)及其受体是肺损伤及其引发的炎症的重要调节剂, S1P 对中性粒细胞、肺血管内皮细胞和肺上皮细胞屏障功能的调节起重要作用^[5]。S1P 还可促进 MSC 增殖,诱导 MSC 募集至损伤部位,使其定向分化为肺血管内皮细胞,并分泌大量抑炎因子,改善局部炎症环境^[6-7], 这为 S1P 联合 MSC 治疗肺损伤奠定了理论基础。本文就 S1P 及其受体在 ALI 治疗中的作用及 S1P 与 MSC 联合治疗 ALI 的最新研究进展进行综述。

1 S1P 的产生与其生物学功能

S1P 是磷脂代谢过程中的主要产物,广泛存在于哺乳动物的红细胞与循环血浆中^[8]。神经酰胺是多种鞘脂合成的关键前体,可在神经酰胺酶的作用下,在溶酶体与质膜中生成鞘氨醇。鞘氨醇在还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和黄素腺嘌呤二核苷酸等辅酶的作用下,由细胞内的鞘氨醇激酶(SphK)磷酸化形成 S1P^[9]。在结构上, S1P 被归类为溶血磷脂,具有丝氨酸极性头基和疏水性酰基尾基,这种两性特征使 S1P 能够离开质膜,与细胞间的蛋白载体结合,通过旁分泌或内分泌途径转运至细胞膜外^[10]。研究表明, S1P 主要通过 3 种代谢途径来发挥其生物学功能:(1) S1P 通过内分泌或旁分泌途径被运输至细胞膜外,与细胞膜上 S1P 受体(S1PR)结合,促进血管内皮细胞增殖,保护内皮细胞屏障完整性,维持血管通透性。(2) S1P 被裂解酶降解为磷酸乙醇胺与十六烯醛,磷酸乙醇胺合成磷脂酰乙醇胺,十六烯醛转化为软脂酸,进入甘油酯合成途径,参与脂质代谢。(3) 一半以上的 S1P 会被磷酸酶去磷酸化,形成鞘氨醇,再循环合成神经酰胺,生成新的 S1P,维持机体内 S1P 的动态平衡^[11-12]。

2 S1PR 及 S1P 信号通路

2.1 S1PR

S1P 作为细胞外配体,可与特定的 G 蛋白偶联受体相互作用。目前已被证实的 S1PR 共有 5 种(S1PR1~S1PR5),均隶属于 G 蛋白中的磷脂类信号分子与内皮分化基因家族。S1PR1、S1PR2、S1PR3 在哺乳动物中分布广泛,主要通过 S1P 特异性结合的方式,在血管内皮细胞的形成、增殖与迁移中发挥重要作用^[13]; S1PR4 则多在淋巴组织和造血组织中表达,参与免疫调节; S1PR5 主要分布在神经系统中,与神经调节作用相关^[14]。

2.2 S1P 信号通路

细胞内产生的 S1P 可通过机体诱导转运蛋白或转运受

体被转运至细胞膜外,从而与细胞膜表面 5 种 S1PR 结合,通过多种信号通路调节糖脂代谢、细胞增殖与迁移、炎症反应和维护血管屏障功能等^[15]。大量研究表明, S1P 可通过与载脂蛋白 M 形成复合物并附着于脂蛋白,调节甘油三酯的转换及减少胆固醇在血管壁中的积聚,同时能够通过 MAPK 级联胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,参与机体血糖调节^[16-17]。在小鼠心脏祖细胞中, S1PR2 与 S1PR3 能够与 G 蛋白 α 亚基(G α)偶联,激活血清应答因子/心肌素相关转录因子 A 信号通路中关键蛋白 Rho 激酶,调控心脏祖细胞的增殖,减轻心肌细胞的损伤^[18]。

Shi 等^[19]通过敲除或过表达乳腺癌细胞中的 SphK2 与 S1PR2,证实 SphK2/S1P 信号通路可激活下游中的 p21 活化激酶 1,使下游 LIM 激酶 1 和丝切蛋白 1 磷酸化,从而参与乳腺癌细胞迁移。人脐静脉内皮细胞中的 S1PR2 激活会导致 Rho、Rho 激酶活化其下游信号通路,破坏内皮细胞的黏附连接,抑制生长因子诱导的细胞迁移^[20]。此外,炎症激活 SphK1,诱导生成的 S1P 与 S1PR2 结合并与抑制型 G 蛋白(Gi)、Gq 和 G α 等 G 蛋白偶联,调控磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、核因子 κ B、MAPK 信号通路,促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的释放;而使用 S1PR2 抑制剂,可以减缓小鼠炎症性骨质疏松^[21]。研究表明, S1P/S1PR1 复合体与 Gi 和 O 型 G 蛋白偶联,通过活化还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶亚基 p47^{phox},激活小 G 蛋白 Rac1 并生成活性氧,从而增强肺血管屏障完整性。而在机体炎症期, S1PR2/3 与 S1P 结合后通过偶联 Gi、Gq 和 G α 等 G 蛋白,激活蛋白酶激活受体信号通路,通过 SphK1/S1P/S1PR3 信号通路增加血管通透性,导致血管屏障破坏^[22]。张森^[8]使用中医补肾化痰经典复方对多囊卵巢综合征大鼠子宫内膜容受性进行研究,证实 S1P 可与 S1PR1 结合,通过激活 SphK1/S1P/PI3K/蛋白激酶 B/细胞周期蛋白 D1 信号通路,促进子宫局部血管生成,改善子宫内膜容受性,提高雌性大鼠妊娠率。其中 SphK/S1P 信号通路在肺血管壁通透性与血管重塑及气道高反应性等中起着重要作用。Ha 等^[23]利用高氧建立支气管肺发育不良小鼠模型,观察到小鼠肺组织中 SphK1 和赖氨酸氧化酶(LOX)表达增加均与 S1P 相关,而抑制 SphK1 可降低信号转导及转录激活因子 3 磷酸化,下调 LOX 表达,减轻肺支气管发育不良。Zhao 等^[24]通过体内外实验观察到,人肺腺癌模型中的 TGF- β /Smad3 信号通路能够反式激活肺上皮细胞 S1P/S1PR3 信号通路,上调肺腺癌中 S1PR3 水平,表明 S1P/S1PR3 信号通路是调节 TGF- β 介导的肺病理变化的潜在治疗靶点,具有重要的临床和科学意义。

3 S1P 与 ALI

Punsawad 和 Viriyavejakul^[25]表示在患疟疾相关疾病的 ALI 小鼠中,其肺组织内皮细胞、肺泡上皮细胞和巨噬细胞中 SphK1 表达上调,但 S1P 下调,可能与疟疾相关的 ALI 组织中的 S1P 载体蛋白水平降低有关,提示 SphK1/S1P 信号通路可能参与疟疾相关 ALI 的病程发展,且肺损伤程度与 S1P 蛋

白水平有关。使用低剂量博来霉素刺激内皮细胞特异性敲除小鼠 S1PR1 后,小鼠血管通透性逐渐增加、肺组织炎症细胞浸润、凝血级联反应激活,表明肺血管内皮细胞中 S1PR1 可能参与调控肺内血管通透性^[26]。同样,气管内滴注 LPS 诱发的肺损伤小鼠肺组织中 S1P 水平显著降低,用 S1P 预处理小鼠则能大大减少其肺水肿形成^[27]。但在特发性肺纤维化和博来霉素诱导的严重肺损伤小鼠中,S1P 和 SphK1 显著上调^[28],究其原因可能与炎症因子 TNF- α 介导的 SphK1 活化后产生过量的 S1P 有关,过量的 S1P 与 S1PR2 和 S1PR3 结合反式激活 TGF- β ,促进 Fb 增殖、影响血管通透性、募集炎症细胞、促进 Fb 向肌 Fb 分化,从而加速肺纤维化进程^[28-29]。研究证实,肺炎链球菌感染小鼠肺组织 S1P 和 SphK1 表达增加,进而出现肺内皮细胞屏障功能障碍,而 SphK1 缺失对肺内皮细胞具有保护作用^[30]。由此可见,ALI 过程中 S1P 生理浓度的动态平衡是维持肺屏障功能及修复 ALI 的关键。Shea 等^[31]研究显示,单次给予 S1P 或 S1PR1 激动剂可以减轻博来霉素诱导的小鼠 ALI,而多次(1 次/d,连续 5 d)给予 S1P 或 S1PR1 激动剂则会加重 ALI,甚至提高小鼠病死率。高物质的量浓度 S1P(>10 $\mu\text{mol/L}$)还会破坏 LPS 诱导的 ALI 小鼠气道上皮完整性,刺激气道与支气管平滑肌收缩,增加小鼠气道高反应性^[32]。由此可见,不同频次、不同剂量的 S1P 对 ALI 的治疗效果不同,因此仍需要进一步探寻 S1P 治疗 ALI 的最优方案。

4 基于 S1P 治疗 ALI 的新方法

4.1 S1P 类似物

近年来,研究人员寻找到一种由天然真菌代谢物合成的衍生物芬戈莫德(FTY720),并常将其作为免疫抑制剂用于多发性硬化症的治疗^[33]。FTY720 也是 S1PR 激动剂,可作用于 S1PR 的表面,抑制相关炎症因子的分泌,诱导外周淋巴细胞的浸润,从而在小鼠同种异体移植的排斥反应中发挥免疫抑制作用^[34]。有研究者提出,FTY720 主要通过 S1PR 调节肺组织细胞中紧密连接蛋白表达,维持肺血管内皮细胞屏障功能,刺激星形胶质细胞释放中性粒细胞与巨噬细胞集落刺激因子,减少肺微血管内皮细胞的凋亡^[14]。腹腔注射低浓度 FTY720(0.01~1 $\mu\text{mol/L}$)可显著降低 LPS 诱导的小鼠 ALI,增强其肺微血管内皮细胞的屏障功能,但浓度过高的 FTY720(10~100 $\mu\text{mol/L}$)可导致不可逆的屏障破坏与细胞凋亡^[35],甚至导致新生小鼠缺血缺氧性脑损伤^[36]。由此显示,合适浓度的 FTY720 可降低肺血管通透性,显著减轻 ALI,且具有较强的免疫调节作用,为采用 S1P 治疗 ALI 提供了新方向。

4.2 MSC 与 S1P 联合应用

在采用 S1PR 激动剂治疗 ALI 的基础上,研究者们也在积极寻找更为有效的多靶点协同治疗方法。干细胞因具有自我复制功能和多向分化潜能,在一定条件下可分化为多种功能细胞和组织器官,保护受损组织和促进组织再生修复,调节免疫反应及抑制炎症进程^[37],成为临床中的一种新型热

门疗法。而 MSC 作为多能干细胞,除具有自我复制、多向分化潜能外,还可自分泌或旁分泌多种生物学活性因子,且具有低免疫原性,并在造血、免疫调控、组织修复等方面显现出优势^[6]。研究表明,对脓毒症诱导的 ALI 小鼠给予骨髓 MSC 能明显改善小鼠肺微血管通透性,抑制肺组织病理学改变和中性粒细胞向肺组织的浸润^[38]。Zhou 等^[39]研究表明,移植骨髓 MSC 可减轻 LPS 诱导的小鼠 ALI。对博来霉素诱导的 ALI 小鼠气管给予由骨髓 MSC 分泌素冷冻干燥而成的稳定上清液冻干粉,可激活 p63 信号通路,抑制肺泡上皮细胞凋亡,减轻炎症反应爆发,从而逆转 ALI 小鼠免疫失衡,减轻 ALI^[40]。因此,体外移植 MSC 治疗 ALI 的思路越来越受到关注。目前,小鼠 ALI 模型与细胞体外研究均已证实,体外移植的 MSC 能够快速“归巢”到受损组织,通过自分泌或旁分泌生长因子、抑炎因子、抗菌肽等可溶性因子以及释放外泌体,来抑制炎症反应,促进免疫调节和组织再生修复^[41]。受损组织分泌的生物活性脂质及细胞因子等对 MSC 具有很强的趋向性,且存在一定的协同作用。已有研究表明,S1P 可增强 MSC 的迁移、自我更新、抗炎及血管生成能力^[42]。S1P 在缺氧条件下能明显提高原代 MSC 的增殖活性,显著降低 MSC 凋亡率^[7]。且经 S1P 处理后,MSC 显示出向内皮细胞分化的趋势,且其释放的生长因子与趋化因子增多^[35]。以上研究提示,在 ALI 的治疗中,MSC 与 S1P 可能存在某种协同机制。有研究者通过 LPS 诱导的肺血管内皮细胞急性损伤模型,观察到 MSC 与 S1P 联合治疗的效应主要体现在,MSC 可调节 S1P 代谢酶的表达,调节肺内皮细胞屏障功能以维持体液平衡^[43]。此外,S1P 与其受体结合,激活 ERK/MAPK 信号通路,促进 MSC 增殖、迁移并分泌多种细胞因子^[9]。Zhang 等^[44]评估了人脐带间充质干细胞(hUC-MSC, 1×10^5 个/ μL)、FTY720(0.1 mg/kg)以及 hUC-MSC 和 FTY720 联合的 3 种方式对 LPS 诱导的小鼠 ALI 的治疗效果,结果显示,hUC-MSC 和 FTY720 联合治疗的效果明显优于其他 2 种方式。机制研究表明,FTY720 与 hUC-MSC 的协同作用不仅包括 FTY720 促进 hUC-MSC 分化和增强免疫调节等方面,hUC-MSC 也能显著上调 S1P 表达和维持各种炎症因子稳态。较为遗憾的是,目前虽然仍不确定 S1P 是否诱导 MSC 募集至肺组织并定向分化为肺泡上皮细胞或肺微血管内皮细胞,以达到定向修复组织的效果。但值得肯定的是,S1P 在 MSC 治疗 ALI 中显示出潜力,提示研究者未来可对生物活性脂质及 S1P 在维持机体稳态中的作用进行深入研究。

5 小结与展望

ALI 会破坏肺血管内皮细胞屏障功能及显著增加血管通透性。S1P 作为鞘脂类活性物质,是肺损伤与炎症的重要调节剂,对中性粒细胞、肺微血管内皮细胞及肺泡上皮细胞屏障功能起重要调节作用。尽管 S1P 在恢复内皮屏障功能及血管生成中发挥潜在作用,但其使用仍存在一定的局限性,尤其是剂量问题,因而无法应用在临床中。大量的实验数据虽证实 MSC 具有减轻 ALI 的潜力,但 MSC 植入体内的

生物学活性有所下降。虽然 S1P 或其调节剂与 MSC 联合治疗的方案已有相关报道,但目前研究者对二者协同作用的机制了解得并不彻底。随着研究的推进,期待能够有更加深入的关于 S1P 与 MSC 在 ALI 中的协同作用的研究,以期对 ALI 的预防、诊断与治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 209: 52-58. DOI: 10.1016/j.resp.2014.10.006.
- [2] Combes A, Pesenti A, Ranieri VM. Fifty years of research in ARDS. Is extracorporeal circulation the future of acute respiratory distress syndrome management?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9): 1161-1170. DOI: 10.1164/rccm.201701-0217CP.
- [3] 俞正秋, 马春芳, 蔡宛如. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征治疗进展[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(13): 189-192.
- [4] Noone PM, Reddy SP. Recent advances in dead cell clearance during acute lung injury and repair[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 33. DOI: 10.12703/r/10-33.
- [5] Fan Y, Chen J, Liu D, et al. HDL-S1P protects endothelial function and reduces lung injury during sepsis in vivo and in vitro[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 126: 105819. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105819.
- [6] Behnke J, Kremer S, Shahzad T, et al. MSC based therapies-new perspectives for the injured lung[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 682. DOI: 10.3390/jcm9030682.
- [7] Lu W, Xiu X, Zhao Y, et al. Improved proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into vascular endothelial cells with sphingosine 1-phosphate[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(6): 2035-2040. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.05.032.
- [8] 张森. 补肾化痰法经 Sphk1/S1P-PI3K/AKT/CyclinD1 信号通路调控肥胖 PCOS 模型雌鼠子宫内膜容受性机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [9] Lidgerwood GE, Pitson SM, Bonder C, et al. Roles of lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate in stem cell biology[J]. *Prog Lipid Res*, 2018, 72: 42-54. DOI: 10.1016/j.plipres.2018.09.001.
- [10] Xiong Y, Hla T. S1P control of endothelial integrity[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2014, 378: 85-105. DOI: 10.1007/978-3-319-05879-5_4.
- [11] Hopson KP, Truelove J, Chun J, et al. S1P activates store-operated calcium entry via receptor- and non-receptor-mediated pathways in vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(4): C919-926. DOI: 10.1152/ajpcell.00350.2010.
- [12] Proia RL, Hla T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(4): 1379-1387. DOI: 10.1172/JCI76369.
- [13] Yao X, Xie L, Zeng Y. MiR-9 Promotes angiogenesis via targeting on sphingosine-1-phosphate receptor 1[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 755. DOI: 10.3389/fcell.2020.00755.
- [14] Fan X, Liu L, Shi Y, et al. Recent advances of the function of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor S1P3[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1564-1578. DOI: 10.1002/jcp.29958.
- [15] Baeyens A, Schwab SR. Finding a way out: S1P signaling and immune cell migration[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 759-784. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081519-083952.
- [16] Magaye RR, Savira F, Hua Y, et al. Attenuating PI3K/Akt-mTOR pathway reduces dihydrosphingosine 1 phosphate mediated collagen synthesis and hypertrophy in primary cardiac cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 134: 105952. DOI: 10.1016/j.biocel.2021.105952.
- [17] Park JH, Park KK, Choe JY, et al. Identification of sphingosine 1-phosphate level and MAPK/ERK signaling in pancreatic β cells[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 26(4): 252-258. DOI: 10.6065/apem.2040266.133.
- [18] Castaldi A, Chesini GP, Taylor AE, et al. Sphingosine 1-phosphate elicits RhoA-dependent proliferation and MRTF-A mediated gene induction in CPCs[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 871-879. DOI: 10.1016/j.cellsig.2016.04.006.
- [19] Shi W, Ma D, Cao Y, et al. SphK2/S1P promotes metastasis of triple-negative breast cancer through the PAK1/LIMK1/Cofilin1 signaling pathway[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 598218. DOI: 10.3389/fmolb.2021.598218.
- [20] Tsai HC, Han MH. Sphingosine-1-phosphate (S1P) and S1P signaling pathway: therapeutic targets in autoimmunity and inflammation[J]. *Drugs*, 2016, 76(11): 1067-1079. DOI: 10.1007/s40265-016-0603-2.
- [21] Yu H. Targeting S1PRs as a therapeutic strategy for inflammatory bone loss diseases-beyond regulating S1P signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4411. DOI: 10.3390/ijms22094411.
- [22] Harijith A, Pendyala S, Ebenezer DL, et al. Hyperoxia-induced p47phox activation and ROS generation is mediated through S1P transporter Spns2, and S1P/S1P1&2 signaling axis in lung endothelium[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(2): L337-351. DOI: 10.1152/ajplung.00447.2015.
- [23] Ha AW, Bai T, Ebenezer DL, et al. Sphingosine kinase 1 regulates lysyl oxidase through STAT3 in hyperoxia-mediated neonatal lung injury[J]. *Thorax*, 2022, 77(1): 47-57. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216469.
- [24] Zhao J, Liu J, Lee JF, et al. TGF- β /SMAD3 pathway stimulates sphingosine-1 phosphate receptor 3 expression: implication of sphingosine-1 phosphate receptor 3 in lung adenocarcinoma progression[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(53): 27343-27353. DOI: 10.1074/jbc.M116.740084.
- [25] Punsawad C, Viriyavejakul P. Expression of sphingosine kinase 1 and sphingosine 1-phosphate receptor 3 in malaria-associated acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in a mouse model[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222098. DOI: 10.1371/journal.pone.0222098.
- [26] Knipe RS, Spinney JJ, Abe EA, et al. Endothelial-specific loss of sphingosine-1-phosphate receptor 1 increases vascular permeability and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 66(1): 38-52. DOI: 10.1165/rccm.2020-0408OC.
- [27] Huang LS, Berdyshev E, Mathew B, et al. Targeting sphingosine kinase 1 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *FASEB J*, 2013, 27(4): 1749-1760. DOI: 10.1096/fj.12-219634.
- [28] Huang LS, Sudhadevi T, Fu P, et al. Sphingosine kinase 1/S1P signaling contributes to pulmonary fibrosis by activating Hippo/YAP pathway and mitochondrial reactive oxygen species in lung fibroblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2064. DOI: 10.3390/ijms21062064.
- [29] Donati C, Cencetti F, Bernacchioni C, et al. Role of sphingosine 1-phosphate signalling in tissue fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2021, 78: 109861. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109861.
- [30] Gutbier B, Schönrock SM, Ehrler C, et al. Sphingosine kinase 1

regulates inflammation and contributes to acute lung injury in pneumococcal pneumonia via the sphingosine-1-phosphate receptor 2[J]. Crit Care Med, 2018, 46(3): e258-e267. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002916.

[31] Shea BS, Brooks SF, Fontaine BA, et al. Prolonged exposure to sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists exacerbates vascular leak, fibrosis, and mortality after lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 43(6): 662-673. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0345OC.

[32] Zhao Y, Gorshkova IA, Berdyshev E, et al. Protection of LPS-induced murine acute lung injury by sphingosine-1-phosphate lyase suppression[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(2): 426-435. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0422OC.

[33] Zhu B, Luo GH, Feng YH, et al. Apolipoprotein M protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via sphingosine-1-phosphate signaling[J]. Inflammation, 2018, 41(2): 643-653. DOI: 10.1007/s10753-017-0719-x.

[34] Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. The sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod as a therapeutic agent: recent findings and new perspectives[J]. Pharmacol Ther, 2018, 185: 34-49. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.001.

[35] 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. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0411TR.

[36] Wang Z, Kawabori M, Houkin K. FTY720 (fingolimod) ameliorates brain injury through multiple mechanisms and is a strong candidate for stroke treatment[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(18): 2979-2993. DOI: 10.2174/0929867326666190308133732.

[37] Sassoli C, Frati A, Tani A, et al. Mesenchymal stromal cell secreted sphingosine 1-phosphate (S1P) exerts a stimulatory effect on skeletal myoblast proliferation[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108662. DOI: 10.1371/journal.pone.0108662.

[38] Chen J, Li C, Liang Z, et al. Human mesenchymal stromal cells small extracellular vesicles attenuate sepsis-induced acute lung injury in a mouse model: the role of oxidative stress and the mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa B pathway [J]. Cytotherapy, 2021, 23(10): 918-930. DOI: 10.1016/j.jcyt.2021.05.009.

[39] Zhou Z, Hua Y, Ding Y, et al. Conditioned medium of bone marrow mesenchymal stem cells involved in acute lung injury by regulating epithelial sodium channels via miR-34c[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 640116. DOI: 10.3389/fbioe.2021.640116.

[40] Peng W, Chang M, Wu Y, et al. Lyophilized powder of mesenchymal stem cell supernatant attenuates acute lung injury through the IL-6-p-STAT3-p63-JAG2 pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 216. DOI: 10.1186/s13287-021-02276-y.

[41] Liu A, Zhang X, He H, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cell-derived secretome and vesicles for lung injury and disease[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(2): 125-140. DOI: 10.1080/14712598.2020.1689954.

[42] Binder BY, Sondergaard CS, Nolte JA, et al. Lysophosphatidic acid enhances stromal cell-directed angiogenesis[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82134. DOI: 10.1371/journal.pone.0082134.

[43] Liu H, Zhang Z, Li P, et al. Regulation of S1P receptors and sphingosine kinases expression in acute pulmonary endothelial cell injury[J]. PeerJ, 2016, 4: e2712. DOI: 10.7717/peerj.2712.

[44] Zhang Z, Li W, Heng Z, et al. Combination therapy of human umbilical cord mesenchymal stem cells and FTY720 attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in a murine model[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 77407-77414. DOI: 10.18632/oncotarget.20491.

(收稿日期: 2021-07-03)

广告目次

深圳市源兴医药股份有限公司	封二
上海铠唏尔医疗器械贸易有限公司	对封二
南海朗肽制药有限公司	对中文目次 1
深圳海卓科赛医疗有限公司	对中文目次 2
上海腾瑞制药股份有限公司	对英文目次 1
江西省科星生物工程有限公司	插页 1
保赫曼(上海)贸易有限公司	插页 2
浙江医学科技开发有限公司	插页 3
苏州汇涵医用科技发展有限公司	插页 4
苏州爱得科技发展股份有限公司	对正文
珠海亿胜生物制药有限公司	封三
武汉维斯第医用科技股份有限公司	封底