

1-磷酸鞘氨醇受体在心血管系统中的作用及机制

张大棣^{1,2}, 张智超¹, 伍荣¹, 鲁艳菊¹, 易光辉¹

(1. 南华大学心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001;

2. 岳阳市第一人民医院, 湖南省岳阳市 414000)

[关键词] 1-磷酸鞘氨醇; G 蛋白偶联受体; 动脉粥样硬化; 心血管系统

[摘要] 1-磷酸鞘氨醇受体是 1-磷酸鞘氨醇发挥细胞内作用的重要中转站, 它包括 5 种亚型, 广泛存在于包括心血管系统在内的各系统, 在心血管系统发育、血管生成、血管舒张、血管屏障完整性、缺血/再灌注损伤和动脉粥样硬化等过程中具有重要的生物学作用。文章就 1-磷酸鞘氨醇受体在心血管系统中的作用及其机制做一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects and Mechanisms of Sphingosine-1-Phosphate Receptors in Cardiovascular System

ZHANG Da-Di^{1,2}, ZHANG Zhi-Chao¹, WU Rong¹, LU Yan-Ju¹, and YI Guang-Hui¹

(1. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001; 2. The First People Hospital of Yueyang, Yueyang, Hunan 414000, China)

[KEY WORDS] Sphingosine-1-Phosphate; G Protein-Coupled Receptor; Atherosclerosis; Cardiovascular System

[ABSTRACT] Sphingosine-1-phosphate receptors (S1PR) are important transit point for sphingosine-1-phosphate (S1P) to play roles in cells. Five subtypes of S1PR have been identified so far, which are widely expressed in all systems including cardiovascular system, and play various important biological effects in cardiovascular development, angiogenesis, vasorelaxation, vascular barrier integrity, ischemia/reperfusion injury and atherosclerosis. This paper makes a review on roles and mechanisms of S1PR in cardiovascular system.

1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是目前颇受关注的脂质信号分子, 是一种具有重要生物学活性的溶血磷脂, 广泛存在于血液、淋巴液、红细胞、中性粒细胞、血小板等体液和细胞中^[1], 在体内具有重要的生物学活性^[2]和众多生物学作用。S1P 的这些作用, 或通过其本身直接产生细胞内效应, 或通过其特异性受体影响细胞内信号转导途径产生作用。S1P 受体 (S1P receptors, S1PR) 属于 G 蛋白偶联受体家族成员, 包括 5 种亚型 (S1PR₁₋₅), 它们与 G 蛋白偶联, 产生各种各样的生物学效应^[3]。本文对 S1P 各亚型受体在心血管系统中的作用及其作用机制做一综述。

1 1-磷酸鞘氨醇受体的表达与分布

S1P 各亚型受体的表达位置并不相同, S1PR_{1,3}

表达非常广泛, S1PR_{4,5} 的表达相对比较局限。据报道, S1PR₁ 在成年鼠的脾、脑、心、肺、肝和脂肪组织高表达, 在胸腺、肾、骨骼肌和子宫等组织中等表达。尤其, S1PR₁ 在发育中的中枢神经系统和胚胎中的心血管和骨骼肌高度表达。S1PR₂ 的表达在成年鼠的许多器官中都观察到了, 包括心、肺、胸腺、脑、肝、肾、脾、脂肪组织和全部做了检测的其他组织。在中枢神经系统, 脑组织 S1PR₂ 的表达水平在胚胎期最高, 出生后逐渐下降, 成年鼠几乎检测不到。但是, 在心脏和肺脏, 即使成年鼠也有高水平的 S1PR₂ 表达。S1PR₃ 的表达和 S1PR₂ 一样, 在成年鼠的许多器官中都有表达, 包括脾、心、肺、胸腺、肾、睾丸、脑和骨骼肌; 在人, 心、胎盘、肾、肝、胰腺、骨骼肌、肺和脑都有表达。S1PR₄ 主要表达在淋巴组织和造血组织以及中枢神经系统。S1PR₅ 的表达

[收稿日期] 2013-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81270360); 湖南省科技厅科技项目 (2012FJ4295)

[作者简介] 张大棣, 硕士研究生, 医师, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制, E-mail 为 77923491@qq.com。张智超, 硕士, 研究方向为心血管的病理生理, E-mail 为 zzcfly@126.com。通讯作者易光辉, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 ghyi6108@163.com。

仅限于某些特殊的组织,在人包括脑、脾和外周血白细胞,在大鼠和小鼠包括脑、皮肤和脾。此外, $S1PR_4$ 和 $S1PR_5$ 在发育中的鳃弓、肢芽也有表达,并且在发育中的心脏也检测到 $S1PR_5$ 的表达^[4]。

2 1-磷酸鞘氨醇受体在心血管系统中的作用

在心血管系统中,通常会有 $S1PR_{1,3}$ 的表达,所以 $S1PR_{1,3}$ 对心血管系统具有特定的生物学作用。而 $S1PR_4$ 主要表达在淋巴组织和造血组织以及中枢神经系统, $S1PR_5$ 主要表达在脑和脾脏,因此这两种受体在心血管系统中的作用鲜有报道。本节内容我们主要对 $S1PR_{1,3}$ 在心血管系统的作用做一介绍。

2.1 1-磷酸鞘氨醇受体对血管内皮的保护作用

$S1PR_{1,3}$ 在血管内皮细胞都有表达,其中 $S1PR_1$ 表达最为丰富,而其他两种受体表达相对较少^[5]。 $S1P$ 与血管内皮细胞表达的 $S1PR$ 相互作用对血管内皮具有重要的保护作用,其引起的效应多由 $S1PR_1$ 或由 $S1PR_1$ 联合 $S1PR_3$ 介导。 $S1P$ 作用于血管内皮细胞,通过 $S1PR_1$ 介导激活 G_i 和通过 $S1PR_3$ 介导激活 $G_q/G_{12/13}$,从而引起内皮细胞迁移、血管反应及黏附连接等。此外, $S1P$ 与 $S1PR_1$ 和 $S1PR_3$ 作用也能促进血管内皮完整性、稳定新生成血管及拮抗凝血酶分裂效应等。总之, $S1PR$ 可以保护血管内皮的正常功能, $S1PR$ 在血管内皮的表达缺陷,将导致血管内皮多种功能障碍。例如,血管内皮细胞 $S1PR_1$ 基因敲除或缺乏,将导致血管内皮细胞的成熟缺陷、粘着连接不稳定、屏障功能不完善,甚至血流紊乱,以及不正常的血管萌芽过量发生等^[6,7];当然, $S1PR_3$ 基因敲除,也将影响血管内皮屏障的完整性^[8]。 $S1PR_3$ 可以介导细胞内钙离子增加和 Akt 激活,参与一氧化氮调节的血管舒张作用^[9]。

然而, $S1PR_2$ 在血管内皮细胞的高表达却可能对血管内皮具有不利的影响,它可能与内皮细胞的衰老存在一定相关性。国内学者用从大鼠(年轻的和老龄的)体内分离出来的肺微血管内皮细胞(PMEC)进行研究,结果发现来源于老龄大鼠的 PMEC 表达较高水平的 $S1PR_2$,而其成管能力、损伤愈合能力和趋化性却较来源于年轻大鼠的 PMEC 低;下调该细胞的 $S1PR_2$,其上述能力得以恢复^[10]。用脐静脉内皮细胞做类似的研究,可以得到同样的结论^[11]。表明 $S1PR_2$ 的高表达可能会影响内皮细胞正常功能。另外,在内皮细胞 $S1PR_2$ 还可以调节血管紧张度增高(体内)、参与血管收缩药的作用(体内和体外)^[12],

这些都可能影响血管内皮的正常功能。

2.2 1-磷酸鞘氨醇受体对血管舒缩功能的影响

$S1PR$ 对血管舒缩功能的影响主要发生在血管内皮细胞及血管平滑肌细胞。有关其在内皮细胞的作用,上文已作详细介绍。在血管平滑肌细胞, $S1PR_{1,3}$ 也都有表达,但是在成年期机体的血管平滑肌细胞 $S1PR_1$ 的表达明显减少,以致 $S1PR_2$ 和 $S1PR_3$ 的作用变得突出。 $S1P$ 在平滑肌细胞与其受体 $S1PR_3$ 作用,可以激活 Rho 信号途径,促进肌球蛋白轻链磷酸化,从而引起血管收缩;与 $S1PR_2$ 作用,可能起不到收缩血管的作用^[13]。

2.3 1-磷酸鞘氨醇受体在心肌缺血再灌注损伤中的作用

研究证实 $S1P$ 的前体鞘氨醇和鞘氨醇类似物具有保护心脏的作用,并证实心脏缺血时(预适应)和再灌注时(后适应)均有保护作用; $S1P$ 的这一效应,可能是通过与其受体相互作用,激活 PI3K-Akt 信号通路来实现的^[14,15]。Theilmeyer 等^[16] 人发现, HDL/ $S1PR_3$ 可以通过影响一氧化氮的血管舒张作用,减轻缺血再灌注损伤。在 $S1PR_3^{-/-}$ 鼠体内的研究,外源性的 HDL 或者其鞘脂组分 $S1P$,可以通过与 $S1PR_3$ 的作用明显减小梗死的面积。机体内生的 $S1P$ 具有同样的心脏保护作用,但是它要求与 $S1PR_2$ 和 $S1PR_3$ 同时作用才能实现,因为除非敲除 $S1PR_2$ 和 $S1PR_3$ 两个基因,是观察不到缺血性损伤的面积增加的。提示 $S1PR_3$ 和 $S1PR_2$ 在心肌保护方面具有协同作用,这种效应可能与 Akt 活性显著降低有关^[17]。 $S1PR_3$ 还具有促进心肌纤维化、调节心脏重塑、减轻心脏缺血再灌注损伤的功能。据报道,在鞘氨醇激酶 1 过表达的鼠模型中,敲除了 $S1PR_3$ 基因的鼠心肌纤维化面积明显减少。鞘氨醇激酶 1 的过表达可以促进心肌纤维化,减轻心脏的缺血再灌注损伤^[18]。 $S1PR_3$ 基因敲除导致的心肌纤维化面积减少,表明 $S1PR_3$ 参与了鞘氨醇激酶 1 依赖的心肌纤维化和心脏重塑。

2.4 1-磷酸鞘氨醇受体在血管新生中的作用

$S1PR$ 在血管新生中具有非常重要的作用, $S1PR$ 基因的缺陷往往会导致血管发育障碍,从而导致胚胎死亡。在血管新生中, $S1PR_1$ 具有最为重要的作用。 $S1PR_1$ 基因缺陷,鼠胚胎会因为血管系统成熟障碍而导致胚胎出血和在发育的 12.5 ~ 14.5 天(E12.5 ~ 14.5)死亡;尽管这些胚胎的血管发生和血管生成正常,但是由血管平滑肌细胞和周细胞构成的新生血管鞘膜缺乏或者不足,因此导致了胚胎的出血和死亡。

另外, S1PR₁ 对血管过度发生具有负性调节作用, 它可以抑制血管内皮生长因子 A (VEGFA) 依赖的和非依赖的萌芽样血管发生^[6,7], 尽管体外研究显示 S1PR₁ 的作用是促进血管生成^[19,20]。

S1PR₂ 和 S1PR₃ 在血管新生过程中的作用相对没有 S1PR₁ 重要, 比如 S1PR₂ 或 S1PR₃ 基因敲除对鼠的表型基本没有影响。然而, S1PR_{1,3} 三基因敲除, 鼠的血管发育缺陷较 S1PR₁ 单基因敲除更严重, 胚胎死亡也更早 (E10.5 ~ 11.5)^[21], 说明 S1PR₂ 和 S1PR₃ 在血管新生中也具有重要的作用。S1PR₂ 对正常的血管发育没有明显的影响, 但在一定的病理条件下 S1PR₂ 却能明显影响血管的形成和发育; 比如, 在 S1PR₂^{-/-} 鼠, 缺氧诱导的玻璃体内新生血管形成相对减少, 但视网膜内血管再生却相对增加^[22]。重要的是, S1PR₂ 具有负性调节肿瘤血管生成和肿瘤生长的作用。对 S1PR₂^{-/-} 鼠移植的 Lewis 肺癌或 B16 黑色素瘤具有更快的肿瘤生长和血管生成速度, 并且其血管平滑肌细胞和周细胞的联合也增强了; S1PR₂^{-/-} 内皮细胞和肿瘤细胞一起注入 WT 鼠体内, 肿瘤的生长和血管发生都相对增强; S1PR₂^{-/-} 鼠也较其 WT 同胞具有更高效的募集 CD11b 阳性的骨髓源细胞到肿瘤位置的能力。这些结果表明, 内皮细胞和骨髓源细胞上的 S1PR₂ 具有有效的抑制肿瘤血管发生的能力^[23]。总之, S1PR₁ 和 S1PR₂ 在血管新生和发育过程中相互协同地调节血管的发育^[24]。

2.5 1-磷酸鞘氨醇受体与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心血管系统常发和多发的一种非常重要的系统性疾病, 与人类健康息息相关。S1PR 对动脉粥样硬化的发生发展具有重要的作用, 它们从不同方面调控动脉粥样硬化的发生发展。S1PR₁ 通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路抑制白细胞黏附聚集到内皮, 进而抑制血管炎症反应、平滑肌细胞增殖以及脂质斑块的生成等, 提示 S1PR₁ 可能

具有抑制动脉粥样硬化的发生发展^[25]。

然而, S1PR₂ 具有明显的促动脉粥样硬化作用^[26]。有研究者发现 ApoE^{-/-} S1PR₂^{-/-} 鼠的动脉粥样硬化斑块面积和脂质沉积量都明显比 ApoE^{-/-} S1PR₂^{+/+} 鼠少 (>80%), 并且坏死核心也大大减少 (~70%), 而细胞凋亡却没有明显变化; 在他们的进一步研究中发现, ApoE^{-/-} S1PR₂^{-/-} 鼠血管壁中的巨噬细胞明显减少了 (~80%), 表明 S1PR₂ 调节了斑块中的巨噬细胞滞留 (Michaud 等^[27] 人报道, S1PR₂ 抑制巨噬细胞的迁移; 而该研究发现 S1PR₂^{-/-} 致使血管壁中巨噬细胞大量减少, 说明 S1PR₂ 对巨噬细胞具有滞留作用), 而巨噬细胞在动脉粥样斑块的形成中具有重要的作用。S1PR₂ 的促动脉粥样硬化作用可能是通过促进某些炎症因子的分泌 (比如 IL-1 β 和 IL-18^[26]; TNF- α 、IL-6、IFN- γ 和 MCP-1^[28]) 而发挥作用的, 这和 S1PR₁ 抑制血管炎症反应的作用相反。

S1PR₃ 对动脉粥样硬化也具有一定的影响。据 Keul 等^[29] 人报道, 与 ApoE^{-/-} 相比, 虽然 ApoE^{-/-} S1PR₃^{-/-} 鼠动脉粥样斑块的面积没有明显变化, 但是其斑块中的单核/巨噬细胞含量却明显减少 (76%), 而平滑肌细胞的含量增加 (74%), 因而影响了动脉粥样斑块的稳定性。他们进一步的研究认为, S1PR₃ 可以调节 S1P 对巨噬细胞的趋化活性和 S1P 对平滑肌细胞迁移能力的抑制作用, 并通过促进巨噬细胞在动脉粥样斑块处的募集和改变平滑肌细胞的行为, 影响动脉粥样硬化的发生发展。当然, 这一点与 Shimizu 等^[30] 人的研究结果有所不同, S1PR₃ 对动脉粥样硬化的作用还需要进一步的研究。

S1P/S1PR 对于心血管系统的调节极其复杂, 除上述几种情况外, S1P 还可以调节血小板从巨核细胞生成^[31], 刺激血小板活化, 促进血栓形成, 参与炎症反应等^[32,33], 各种 S1P 亚型受体在心血管系统中的主要作用见表 1。

表 1. 各种 S1P 亚型受体在心血管系统中的主要作用
Table 1. Main effects of all S1PRs on cardiovascular system

S1P 亚型受体	在心血管系统的表达	心血管系统主要效应
S1PR ₁	广泛表达, 内皮细胞表达丰富, 成熟平滑肌细胞表达下降	促进正常的血管发育, 抑制萌芽样血管发生; 促进内皮细胞成熟、迁移, 保护血管内皮屏障完整性; 抗炎、促进血小板生成等
S1PR ₂	广泛表达	调节血管紧张度, 协同 S1PR ₁ 促进正常的血管发育; 负性调节肿瘤血管生成和肿瘤生长; 调控炎症因子释放、促进动脉粥样硬化发生发展; 调控衰老细胞功能变化等
S1PR ₃	广泛表达	调节血管舒缩功能, 协同 S1PR ₁ 促进正常的血管发育、调节内皮和上皮屏障的完整性, 心脏保护、减轻缺血再灌注损伤等

3 1-磷酸鞘氨醇受体的细胞内信号转导机制

S1PR 是一类 G 蛋白偶联受体,它们引起的细胞内信号转导与 G 蛋白介导的信号途径密切相关。S1PR₁ 主要与 G_{i/o} 偶联,那么它主要产生 G_{i/o} 信号途径的作用;S1PR₂ 和 S1PR₃ 与 G_{i/o}、G_{12/13} 和 G_q 偶联,那么它们除产生 G_{i/o} 信号途径的作用外,还会产生 G_{12/13} 和 G_q 信号途径的作用;S1PR₄ 与 S1PR₅ 则主要产生 G_{i/o} 和 G_{12/13} 信号途径的作用。G_{i/o} 信号途径中,信号通过 G_{i/o} 可以导致:①Ras/ERK 途径激活,促进增殖;② PI3K/Akt 途径激活,抑制凋亡;③ PI3K/Rac 途径激活,促进细胞支架结构重排和迁移;④磷脂酶 C (PLC)途径激活,增加细胞内钙离子浓度;⑤抑制腺苷酸环化酶 (AC) 活性,减少 cAMP 的产生。G_{12/13} 信号途径中,信号通过 G_{12/13} 可以促进 Rho 的激活,从而抑制 Rac 途径,抑制细胞迁移。G_q 信号途径中,信号通过 G_q 主要激活 PLC 途径,增加细胞内钙离子浓度^[34]。

S1P 作用于某种细胞产生什么样的生物学效应与该细胞表达的 S1P 亚型受体有关。比如 S1P 与 S1PR₁ 作用,可以激活 Rac,促进细胞迁移;而 S1P 与 S1PR₂ 作用,则可以通过 Rho 调节的 Rac 抑制,抑制迁移;至于 S1P 与 S1PR₂ 作用,为什么不是通过 G_{i/o} 途径促进细胞迁移,尚未见报道。S1PR 的细胞内信号转导机制归纳为图 1。

4 1-磷酸鞘氨醇及其受体的干预靶点简介

干预 S1P 生成或者降解,可以影响其在机体内的生物学作用。S1PR 是 S1P 发挥生物学作用的主要途径,干预 S1PR 更是开发药物和研究 S1P 作用

机制的重要靶点。S1P 是由鞘氨醇经鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase, SphK) 磷酸化生成, SphK 是催化鞘氨醇生成 S1P 的主要生物酶。因此干预 S1P 生成主要是干预 SphK,其抑制剂对治疗癌症、血管过度生成以及炎症性疾病是非常有用的。S1P 可以被 S1P 裂解酶 (S1P lyase) 分解为磷脂酰乙醇胺和棕榈醛,也可经 S1P 磷酸化酶 (S1P phosphatase) 作用脱去磷酸基生成鞘氨醇,但 S1P 裂解酶是最终降解 S1P 的主要酶类。因此干预 S1P 降解主要干预 S1P 裂解酶,S1P 裂解酶抑制剂可以提高 S1P 的浓度,从而可以减少淋巴细胞自淋巴组织的流出,并导致淋巴球减少症和免疫抑制。干预 S1PR 的靶点比较多,是目前研究 S1P/S1PR 信号通路干预靶点的热点和重点。目前已有多种干预 S1PR 的药物处于研发甚至临床研究中 (S1PR₁ 的新型选择性激动剂 FTY-720,其作为治疗多发性硬化症的药物已完成临床研究),具体情况参见表 2^[35]。

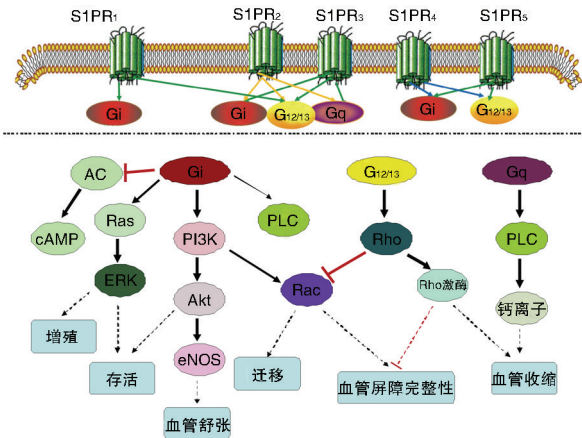


图 1. S1PR 的细胞内信号转导机制
Figure 1. Intracellular signaling mechanisms of S1PRs

表 2. 临床上开发的 S1P/S1PRs 干预性药物
Table 2. S1P/S1PR modulating drugs in clinical development

药物	作用靶点	临床试验验证的适应症
FTY720 (芬戈莫德)	S1PR _{1/3/4/5}	复发缓解型多发性硬化 (经 FDA 和 EMEA 证明); 原发性进展型多发性硬化症 (Ⅲ期)
KRP-203	S1PR _{1>4}	溃疡性结肠炎 (Ⅱ期); 亚急性皮肤型红斑狼疮 (Ⅱ期)
BAF312	S1PR _{1/5}	复发缓解型多发性硬化 (Ⅱ期); 多发性肌炎, 皮炎 (Ⅱ期)
ACT-128800, ponesimod	S1PR ₁	复发缓解型多发性硬化 (Ⅱ期) ^[36,37] ; 重度慢性斑块型银屑病 (Ⅱ期) ^[36,37]
ONO-4641	S1PR ₁	多发性硬化 (Ⅱ期)
GSK2018682	S1PR ₁	复发缓解型多发性硬化 (Ⅰ期)
CS-0777	S1PR ₁	多发性硬化 (Ⅰ期)
Sonepcizumab	S1PR ₁	老年性黄斑退化症 (Ⅱ期)
ABC294640	SK2 型	晚期实体肿瘤 (Ⅰ期)
LX3305 (= LX2931)	S1P 裂解酶	风湿性关节炎 (Ⅱ期)

5 展 望

S1PR 在心血管系统中的作用一直是人们关注的重点之一,它们对心血管内皮、血管舒张、血管新生、缺血/再灌注和动脉粥样硬化的作用越来越多地被人们认识。然而,它们在心血管系统的作用机制极其复杂,还有大量的 S1PR 功能需要进一步研究探讨才能阐明和应用。但尽管如此,S1P/S1PR 干预性药物的发展大大地促进了 S1PR 作用机制的研究,同时也增强了其作为心血管疾病治疗靶点的可能性,其应用前景也必将进一步被拓展。

[参考文献]

- [1] 郭守东, 于 杨, 冯 蕾, 等. 液-质联用法对生物样本中鞘氨醇 1-磷酸的微量测定[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(4): 354-358.
- [2] 于 杨, 秦树存. 脂质活性信号分子鞘氨醇-1-磷酸及其生物学特性[J]. 生理科学进展, 2011, 42(2): 151-154.
- [3] 张智超, 莫中成, 刘 行, 等. 1-磷酸鞘氨醇受体[J]. 生命的化学, 2012, 32(4): 367-371.
- [4] Meng H, Lee VM. Differential expression of sphingosine-1-phosphate receptors 1-5 in the developing nervous system [J]. Dev Dyn, 2009, 238(2): 487-500.
- [5] Michel MC, Mulders AC, Jongsma M, et al. Vascular effects of sphingolipids [J]. Acta Paediatr Suppl, 2007, 96(455): 44-48.
- [6] Shoham AB, Malkinson G, Krief S, et al. S1P1 inhibits sprouting angiogenesis during vascular development [J]. Development, 2012, 139(20): 3 859-869.
- [7] Jung B, Obinata H, Galvani S, et al. Flow-regulated endothelial S1P receptor-1 signaling sustains vascular development [J]. Dev Cell, 2012, 23(3): 600-610.
- [8] Gon Y, Wood MR, Kiessens WB, et al. S1P3 receptor-induced reorganization of epithelial tight junctions compromises lung barrier integrity and is potentiated by TNF [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(26): 9 270-275.
- [9] Nofer JR, van der Giet M, Tolle M, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3 [J]. J Clin Invest, 2004, 113(4): 569-581.
- [10] Lu H, Yuan H, Chen S, et al. Senescent endothelial dysfunction is attributed to the up-regulation of sphingosine-1-phosphate receptor-2 in aged rats [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 363(1-2): 217-224.
- [11] 陈淑华, 向 红, 阳国平, 等. 1-磷酸鞘氨醇 2 型受体调控衰老内皮细胞的功能变化[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(12): 1 239-245.
- [12] Lorenz JN, Arend LJ, Robitz R, et al. Vascular dysfunction

in S1P2 sphingosine 1-phosphate receptor knockout mice [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(1): R440-446.

- [13] Salomone S, Potts EM, Tyndall S, et al. Analysis of sphingosine 1-phosphate receptors involved in constriction of isolated cerebral arteries with receptor null mice and pharmacological tools [J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(1): 140-147.
- [14] Del Re DP, Miyamoto S, Brown JH. Focal adhesion kinase as a RhoA-activable signaling scaffold mediating Akt activation and cardiomyocyte protection [J]. J Biol Chem, 2008, 283(51): 35 622-629.
- [15] Egom EE, Ke Y, Musa H, et al. FTY720 prevents ischemia/reperfusion injury-associated arrhythmias in an ex vivo rat heart model via activation of Pak1/Akt signaling [J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(2): 406-414.
- [16] Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, et al. High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor [J]. Circulation, 2006, 114(13): 1 403-409.
- [17] Means CK, Xiao CY, Li Z, et al. Sphingosine 1-phosphate S1P2 and S1P3 receptor-mediated Akt activation protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(6): H2 944-951.
- [18] Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, et al. S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species [J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(3): 484-493.
- [19] Schmid G, Guba M, Ischenko I, et al. The immunosuppressant FTY720 inhibits tumor angiogenesis via the sphingosine 1-phosphate receptor 1 [J]. J Cell Biochem, 2007, 101(1): 259-270.
- [20] Yonesu K, Kawase Y, Inoue T, et al. Involvement of sphingosine-1-phosphate and S1P1 in angiogenesis: analyses using a new S1P1 antagonist of nonsphingosine-1-phosphate analog [J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(6): 1 011-020.
- [21] Kono M, Mi Y, Liu Y, et al. The sphingosine-1-phosphate receptors S1P1, S1P2, and S1P3 function coordinately during embryonic angiogenesis [J]. J Biol Chem, 2004, 279(28): 29 367-373.
- [22] Skoura A, Sanchez T, Claffey K, et al. Essential role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in pathological angiogenesis of the mouse retina [J]. J Clin Invest, 2007, 117(9): 2 506-516.
- [23] Du W, Takuwa N, Yoshioka K, et al. S1P(2), the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate,

- negatively regulates tumor angiogenesis and tumor growth in vivo in mice [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (2): 772-781.
- [24] Mendelson K, Zygmunt T, Torres-Vázquez J, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor signaling regulates proper embryonic vascular patterning [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(4): 2 143-156.
- [25] Hughes JE, Srinivasan S, Lynch KR, et al. Sphingosine-1-phosphate induces an antiinflammatory phenotype in macrophages [J]. *Circ Res*, 2008, 102(8): 950-958.
- [26] Skoura A, Michaud J, Im DS, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 function in myeloid cells regulates vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(1): 81-85.
- [27] Michaud J, Im DS, Hla T. Inhibitory role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in macrophage recruitment during inflammation [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (3): 1 475-483.
- [28] Wang F, Okamoto Y, Inoki I, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 deficiency leads to inhibition of macrophage proinflammatory activities and atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 3 979-995.
- [29] Keul P, Lucke S, von Wnuck Lipinski K, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes recruitment of monocyte/macrophages in inflammation and atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2011, 108(3): 314-323.
- [30] Shimizu T, De Wispelaere A, Winkler M, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes neointimal hyperplasia in mouse iliac-femoral arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 955-961.
- [31] Zhang L, Orban M, Lorenz M, et al. A novel role of sphingosine 1-phosphate receptor S1PR₁ in mouse thrombopoiesis [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(12): 2 165-181.
- [32] Lin CI, Chen CN, Lin PW, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates inflammation-related genes in human endothelial cells through S1P1 and S1P3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355(4): 895-901.
- [33] 李跃艳, 熊升林. 1-磷酸鞘氨醇受体途径诱导的心肌肥大及蛋白激酶 C 的调节作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(7): 573-577.
- [34] Obinata H, Hla T. Sphingosine 1-phosphate in coagulation and inflammation [J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 73-91.
- [35] Zu Heringdorf DM, Ihlefeld K, Pfeilschifter J. Pharmacology of the sphingosine-1-phosphate signalling system [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, (215): 239-253.
- [36] Piali L, Froidevaux S, Hess P, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor 1 agonist ponesimod protects against lymphocyte-mediated tissue inflammation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(2): 547-556.
- [37] Bolli MH, Abele S, Binkert C, et al. 2-imino-thiazolidin-4-one derivatives as potent, orally active S1P1 receptor agonists [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(10): 4 198-211.
- (此文编辑 许雪梅)