

S1P 信号通路在眼部疾病的研究进展

夏敏 综述 薛劲松 蒋沁 审校

南京医科大学附属眼科医院, 南京 210029

通信作者: 薛劲松, Email: 25068411@qq.com

【摘要】 鞘脂代谢广泛参与不同细胞的功能调控, 其在眼组织中也起重要作用。1-磷酸鞘氨醇(S1P)是鞘脂代谢的终末产物, 并已经证实在眼科疾病的发生和发展中起重要的作用。S1P 信号通路广泛存在于眼部各类细胞中, 参与调控细胞增生、分化、迁移和凋亡等过程。S1P 通过与相应受体结合激活多种信号通路, 进而在眼部发挥广泛的生理及病理性作用。近年来研究发现, S1P 信号通路既可以介导眼内血管和神经的正常发育、维持眼部组织正常结构和参与眼内脂质代谢, 也与免疫相关炎症反应、病理性纤维化和细胞功能屏障破坏等相关病理改变有密切关系。本文主要对 S1P 信号通路的基本概况、眼部生理性作用以及在眼前节和眼后节疾病病理改变中的作用进行综述, 为眼科疾病的治疗提供新的方向和作用靶点。

【关键词】 1-磷酸鞘氨醇; S1P 受体; 眼科疾病; 调控作用

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070983)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211223-00708

Research progress of S1P signaling pathway in eye diseases

Xia Min, Xue Jingsong, Jiang Qin

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xue Jingsong, Email: 25068411@qq.com

【Abstract】 Sphingolipid metabolism is widely involved in the functional regulation of different cells, and also plays an important role in ocular tissues. Sphingosine 1-phosphate (S1P) is the end product of sphingolipid metabolism and has been shown to play an important role in the onset and development of eye diseases. S1P signaling pathway is widely expressed in various ocular cells and is involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, migration and apoptosis. S1P activates a variety of signaling pathways by binding to corresponding receptors and thus plays a wide range of physiological and pathological effects in the eye. Recent studies have found that the S1P signaling pathway can not only mediate the normal development of blood vessels and nerves in the eye, maintain the normal structure of the ocular tissues, and participate in the metabolism of lipids in the eye, but also has a close relationship with immune-related inflammatory response, pathological fibrosis, destruction of cell functional barrier and other related pathological changes. This paper mainly reviewed the basic overview of the S1P signaling pathway, its physiological role in the eye, and its role in the pathological changes of anterior and posterior segment diseases, so as to provide new directions and targets for the treatment of eye diseases.

【Key words】 Sphingosine 1-phosphate; S1P receptor; Eye diseases; Regulatory effect

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070983)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211223-00708

鞘脂代谢广泛参与不同细胞的功能调控, 其产生的一些新型脂质产物具有生物学活性, 可以作为信号分子调节多种信号通路, 诱导细胞分化、迁移和凋亡等过程^[1-2]。鞘脂代谢在眼组织中也起重要作用, 参与氧化应激和炎症反应, 影响细胞器的功能, 从而影响糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、白内障、青光眼和干眼等眼部疾病的发展^[1,3-4]。鞘脂代谢产物主要包括鞘磷脂、神经酰胺(ceramide, Cer)、鞘氨醇

(sphingosine, Sph) 和 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)。其中 S1P 是鞘脂代谢的终末产物, 其最初被发现是生物膜中的一种脂质成分^[5]。目前已证实 S1P 可作为配体由血小板、红细胞和内皮细胞等分泌至血浆中, 其主要与血浆蛋白结合, 很少以游离形式存在^[6-7]。S1P 及其受体(S1P receptors, S1PRs)在体内分布广泛, 参与多个系统疾病的发生和发展, 包括心血管、免疫和神经系统等, 并与细胞增生、迁移、分化、血管生成和纤维化等生物学过程相关^[8]。近年来, 越来越多的研究

发现 S1P 信号通路在眼科疾病的发生和发展中起重要的作用。本文就 S1P 信号通路在眼内的生理病理作用进行系统综述。

1 S1P 信号通路的基本概况

1.1 S1P 的生成和降解

S1P 的表达水平由其生成与降解系统共同维持。该调控系统由鞘氨醇激酶 (sphingosine kinase, SphK)、S1P 磷酸酶和 S1P 裂解酶构成, SphK 包括 SphK1 和 SphK2。SphK1 在胞质内参与合成 S1P; SphK2 在胞核内抑制组蛋白去乙酰化酶, 参与鞘脂代谢基因的表达调控^[9]。研究表明当 SphK 受到信号刺激时, Cer 在神经酰胺酶的脱酰基作用下生成 Sph, 随后, SphK 能够使 Sph 的 1-羟基发生磷酸化, 从而生成 S1P; 生成的 S1P 通过 S1P 转运体 (spinster homolog 2, SPNS2) 或 ABC 家族转运蛋白从细胞膜分泌, 并由载脂蛋白 M (apolipoprotein M, ApoM)、白蛋白等伴侣蛋白运输到受体细胞上与 S1PR 结合发挥作用; 当刺激信号消失时, S1P 在 S1P 磷酸酶的脱磷酸作用下重新生成 Sph, 或在 S1P 裂解酶的作用下被降解, 最终被分解为十六碳烯醛和乙醇胺磷酸盐^[10-11]。

1.2 S1P 信号通路及其生物学作用

S1P 主要通过 S1PRs 相互作用发挥生物学效应。S1PRs 属于 G 蛋白偶联受体, 包括 S1PR₁~S1PR₅, 这些具有高亲和力的 S1PRs 与由异三聚体 G 蛋白、Rho 家族小 G 蛋白三磷酸酶和蛋白激酶 Akt 等控制的关键细胞内信号通路结合, 产生不同的作用^[12]。S1P 以远距分泌、旁分泌或自分泌的方式作用于细胞, 进而与特异性 S1PRs 结合, 激活下游信号通路^[13]。除了细胞外作用, 有研究表明 S1P 还作为第二信使在细胞内发挥作用, 如结合并调节肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 受体相关因子 2 和非典型蛋白激酶 C, 进而影响细胞内信号通路^[14-15], 但其作用机制尚不清楚。S1PR₁ 是胚胎发育所需的溶血磷脂受体, 影响血管和神经系统的发育, 在淋巴细胞以及其他造血细胞的运输中起主要作用^[16]; S1PR₂ 在血管发育中与 S1PR₁ 协同作用, 其在氧诱导的视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy, OIR) 中促进小鼠视网膜病理性血管生成并延缓正常血管生成, 且与伤口愈合以及纤维化进程相关^[16-17]; S1PR₃ 可以调节淋巴样内皮细胞的代谢, 影响内皮祖细胞发育, 调节心脏灌注, 进一步影响血管舒张和心脏纤维化进程^[17-18]; S1PR₄ 主要在淋巴组织中表达, 通过抑制白细胞迁移和效应细胞因子的分泌介导 S1P 的免疫抑制作用^[19]; S1PR₅ 主要分布于脑和脾组织, 参与自然杀伤细胞的运输^[12]。综上所述, S1P 信号通路广泛参与各系统疾病的发生和发展。

2 S1P 信号通路与眼部发育

2.1 S1P 信号通路与眼部神经发育

2.1.1 S1P 信号通路在视网膜感光细胞发育中的作用 S1P 信号通路可以影响视网膜感光细胞的发育。Miranda 等^[20]首次发现 S1P 可以促进感光细胞祖细胞 (retinal progenitor cell, RPC) 的增生和分化, 并迅速增强感光细胞上视蛋白的表达和定位。另有研究表明, SPNS2 通过下调视觉系统促发育分子 N-

cadherin/b-catenin 的表达抑制 RPC 的过度增生, 从而促进 RPC 分化, 进一步抑制 S1PR₃ 导致的感光细胞极性丧失, 提示 S1P 信号通路与感光细胞的发育密切相关^[21]。

2.1.2 S1P 信号通路在轴突引导中的作用 在视神经交叉中线, 一些轴突引导分子诱导视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 生长锥朝固定方向塌陷, 使轴突沿相反路径向指定目标生长, 从而形成正确的轴突通路, 这对哺乳动物双眼视觉通路的建立有关键作用^[22]。有研究表明 S1P 在体外通过 G_{α12/13}-Rho-ROCK 信号通路促进鸡的视网膜 RGC 生长锥形态崩塌, 实现轴突的可塑性^[23]。此外, Strochlic 等^[24]发现 S1P 通过 S1PR₅-G_{α12/13}-RhoA-LIM 激酶途径诱导非洲爪蟾的视网膜 RGC 生长锥塌陷; 阻断 S1P 生成后有 50% 的神经轴突绕过视顶盖, 没有到达靶区; 外源性 S1P 可以部分挽救这种轴突引导错误, 使大多数轴突到达视顶盖区。另外, 研究证明成纤维细胞生长因子也参与轴突目标识别过程, 其与 S1P 之间存在串扰调控, 可能与轴突引导过程密切相关^[25-26]; 但其具体机制仍需进一步研究。

2.2 S1P 信号通路与视网膜血管发育

视网膜血管大致分为 3 层, 包括浅表血管丛、中间血管丛和深血管丛。研究证实 S1P 通过 S1PR₁-G_{αi}-PI3K-Akt/Rac 通路促进视网膜血管发育和稳定, 其缺失导致血管内皮细胞异常增生, 诱导血管渗漏和破坏^[27-28]; 其也可通过 S1PR₂-G_{α12/13}-Rho-ROCK-PTEN 通路抑制内皮细胞正常增生和血管生成, 促进 VE-cadherin 磷酸化, 破坏血管内皮屏障^[29]。因此, S1PR₁ 与 S1PR₂ 的生物学效应平衡可能是视网膜发芽血管稳定的关键。Fang 等^[21]研究发现, 与正常组相比, SPNS2 敲除小鼠视网膜浅层毛细血管分支、中间血管丛和深血管丛稀疏且发育迟缓, 提示敲除 SPNS2 可能下调 S1P 表达水平, 进而影响视网膜血管发育。综上所述, S1P 可以独立于传统血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路调控视网膜血管发育, 为视网膜血管疾病的机制研究提供新思路。

3 S1P 信号通路与眼部疾病

3.1 S1P 信号通路与 AMD

AMD 可分为干性 AMD 和湿性 AMD。湿性 AMD 在 VEGF 和表皮生长因子等多种细胞因子的诱导下形成脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV), 造成出血和液体渗漏^[30]。其中视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 与 CNV 发展密切相关。有研究证实 S1P 可以诱导 RPE 细胞增生和抗凋亡, 促进 CNV 的发生发展^[31]。Terao 等^[32]研究发现白蛋白结合的 S1P 促进 RPE 中 VEGF 与 HIF-1 α 的表达并破坏 RPE 细胞屏障的完整性; 而 ApoM 结合的 S1P 能够增强细胞屏障功能, 从而减少血管渗漏; 阻断 S1PR₂ 可显著激光诱导小鼠 CNV 模型中疾病的进展, 推测 S1P/S1PR₂ 是 CNV 一种潜在的治疗靶点。相反, VEGF 可以促进 SphK1 易位和磷酸化, 上调 S1PR₁ 表达, 促进 S1P 介导的内皮型一氧化氮合酶磷酸化和激酶 Akt 激活, 进而促进血管生成^[33]。

干性 AMD 的病理改变主要包括 RPE 进行性萎缩, 脉络膜

毛细血管和黄斑内光感受器丧失^[30]。视网膜外界膜(outer limiting membrane, OLM)由 Müller 细胞顶端突起和光感受器细胞内部节段构成,有维持外层光感受器稳态的作用。研究表明 SphK1 对维持 OLM 结构完整性起重要作用。敲除 SphK1 导致 OLM 正常结构丧失,抑制 Müller 细胞迁移^[34]和骨架重排,引起 RPE 细胞形态异常和功能障碍,进而促进脂质沉积,最终导致视网膜功能降低^[35]。在 AMD 晚期阶段,S1P 通过增加纤溶酶原激活物抑制物-1 和热休克蛋白 47 的表达,促进 RPE 上皮-间充质转化,刺激肌成纤维细胞转化标记物 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达,介导纤维化进程,影响患者视力^[36]。对 S1P 信号通路在 AMD 不同病理条件下的调控作用,还需要大量研究进行探索,以期找到更精准的治疗靶点制定个体化治疗方案,实现精准医疗的目标。

3.2 S1P 信号通路及早产儿视网膜病变

新生血管形成是早产儿视网膜病变视力损害和丧失的主要病理过程^[37]。目前研究表明除了 VEGF α ,还有其他重要因子参与新生血管调控,包括促红细胞生成素、血管生成素(angiotensins, Ang)1 和 Ang2 等。Ang1/Tie2 通路促进血管稳定成熟,维持血管完整性;Ang2 作为酪氨酸激酶受体 Tie2 拮抗剂与 Ang1 竞争,导致血管不稳定,促进血管新生^[38]。Eresch 等^[39]发现 S1P 通路与 Ang1 和 Ang2 密切联系,在 OIR 中过表达 *Sphk2* 基因促进小鼠视网膜新生血管形成,而 *Sphk2* 基因敲除小鼠视网膜新生血管形成较慢;研究进一步发现,*Sphk2* 基因敲除小鼠视网膜中 Ang1 和 Ang2 表达均显著下调,说明 Ang1 和 Ang2 是 S1P 参与新生血管生成的方式之一。因此,干预 S1P 表达可能为早产儿视网膜病变开创新的治疗理念。

3.3 S1P 信号通路及 DR

DR 是成人常见的致盲眼病之一,周细胞丢失引起的微血管损伤是其早期病理特征^[40]。目前,有研究提出周细胞功能障碍即可启动病理性血管生成,其通过 Rho GTPase 通路加强细胞骨架结构以增强自身收缩,经过细胞接触促进血管内皮细胞增生,诱导毛细血管生成^[41]。Durham 等^[42]发现在糖尿病患者的周细胞中,肌肉和非肌肉肌动蛋白网络发生变性以及应力纤维中 α -SMA 等收缩表型表达下降,而 S1P 可以通过 Rho GTPase 通路促进周细胞 α -SMA 和肌动蛋白的表达。在 DR 病理状态下,周细胞中 SphK1 磷酸化反馈性增加,自分泌 S1P 以提高自身张力,但同时无法避免 S1P 对周围血管内皮细胞产生作用。S1P 部分通过 S1PR₂ 促进血管内皮细胞异常增生,通过 S1PR₁ 和 S1PR₃ 介导血管腔形成^[42-43]。因此,基于周细胞-内皮细胞串扰调控的治疗干预将为预防和抑制糖尿病视网膜血管损伤提供一种新方法,除此之外,未来研究也需要进一步确定 S1P-Rho GTPase 信号通路是否以及在多大程度上调控 DR 患者微血管细胞间的相互作用。在 DR 中,视网膜神经元损伤被认为先于血管内皮和周细胞损伤^[44]。研究证实 2 型糖尿病大鼠中 S1PR₂ 高表达于 RGC 层及内核层(inner nuclear layer, INL),降低 S1PR₂ 表达后 RGC 凋亡减少^[45]。以上结果说明糖尿病大鼠 RGC 活性可能与 S1PR₂ 有关,抑制 S1PR₂ 表达对视网膜有一定保护作用。

3.4 S1P 信号通路及自身免疫性葡萄膜炎

自身免疫性葡萄膜炎(autoimmune uveitis, AU)是一种严重损害视功能的眼内免疫性疾病,也是许多全身免疫疾病的眼部表现^[46]。正常情况下,由于眼部具有多层组织和免疫屏障,形成免疫耐受,从而避开自身反应性 T 细胞的攻击。一旦免疫耐受的平衡被打破,T 细胞在眼部抗原的诱导下扩增并破坏血-视网膜屏障,导致 Th1、Th2 细胞和单核细胞等浸润眼内^[47]。这些炎症细胞同时分泌细胞因子和趋化因子,促进更多白细胞募集,最终激活并驱动由初始浸润细胞诱发的炎症过程^[48]。研究发现 S1P/S1PR₁ 信号通路促进 T 细胞从次级淋巴组织流出并迁移到炎症部位。Commodaro 等^[49]在实验性 AU 模型中利用 FTY720 下调 S1PR₁ 表达后,发现 T 细胞向眼内炎症部位的迁移减弱且眼组织中 CD4⁺ T 细胞数量减少,调节性 T 细胞功能改善,进而延缓炎症复发。另外,RPE 细胞既是血-视网膜屏障的主要成分,又作为免疫屏障表达细胞表面分子和分泌影响免疫系统的可溶性因子,参与葡萄膜炎的病理过程^[50]。Fan 等^[31]证实缺氧条件下 S1P 促进人 RPE 细胞增生并抑制其凋亡。此外,ApoM 结合的 S1P 可以上调 RPE 中紧密连接相关蛋白表达,改善 RPE 细胞屏障功能,进而有助于维持血-视网膜屏障的完整性^[51]。以上结果表明 S1P 可能促进 RPE 介导的免疫抑制作用。目前,治疗 AU 的传统药物大多靶向性差,导致局部或全身副作用多,应用前景较为局限^[46]。S1P 特异性抑制剂靶向性强、安全性高,可以为 AU 的治疗提供新思路。

3.5 S1P 信号通路及原发性开角型青光眼

原发性开角型青光眼是成人不可逆盲的主要原因,小梁网(trabecular meshwork, TM)功能障碍是其主要病理特征^[52]。在病理条件下,TM 细胞有转变为肌成纤维细胞的趋势,而肌成纤维细胞具有强大收缩力,导致房水流出阻力增加^[53]。S1P 受体激活可调节细胞骨架动力学。一些研究人员在培养的 TM 细胞中发现,S1P 激活 Rho GTPase 通路促进肌动蛋白和细胞外基质蛋白产生,促进肌球蛋白轻链磷酸化,刺激应激纤维形成,增加 TM 的收缩力,进而降低房水流速^[54]。进一步阻断 TM 细胞的 S1PR₂ 后,肌球蛋白轻链磷酸化效应也被阻断,说明 S1P 通过 S1PR₂-Rho GTPase 途径参与原发性开角型青光眼的病理过程^[55]。

3.6 S1P 信号通路及翼状胬肉

翼状胬肉是一种以角膜上皮细胞增生为特征的疾病,增生呈鳞状上皮化和杯状细胞样,并向心侵犯角膜中央。伴随炎症细胞浸润和由弹性蛋白和胶原组成的细胞外基质异常堆积,成纤维细胞和血管间质呈过度生长^[56]。目前有研究表明,在翼状胬肉中,S1P 异常表达水平与其病理过程有一定关联。Igarashi 等^[57]发现翼状胬肉组织中 S1PR 表达高于正常结膜组织,表明 S1P 可能参与翼状胬肉的病理过程。进一步研究发现,紫外线照射上调 SphK2 表达水平,促进结膜组织中 S1P 产生,通过 S1P-RhoA 信号通路,产生促炎细胞因子和激酶,如基质金属蛋白酶。这些细胞因子和基质金属蛋白酶可诱导结膜组织纤维化,促进翼状胬肉发育。因此,干预 S1P 表达可能为翼状胬肉开创新的治疗方向。

3.7 SIP 信号通路圆锥角膜

圆锥角膜是一种双侧进行性角膜疾病,导致角膜突出、基质变薄和瘢痕形成,角膜纤维化是其病理特征之一^[58]。Qi 等^[59]发现基质层中人圆锥角膜成纤维细胞(human keratoconus fibroblasts, HKCs)表达的纤维化标记物 α -SMA 和胶原纤维-III 显著上调。进一步研究发现, HKCs 中 Cer 和 SIP 水平均高于人角膜成纤维细胞(human corneal fibroblast, HCF),外源性 SIP 和 Cer 处理 HCFs 中 α -SMA 和胶原纤维-III 表达都显著升高,而抑制 Cer 表达后, HKCs 纤维化表型发生逆转。以上结果表明 SIP 信号通路可以延缓圆锥角膜纤维化,有望成为圆锥角膜的潜在诊断、预后生物学标志物及抗纤维化治疗靶点。

3.8 SIP 信号通路与角膜移植术后免疫反应

角膜移植术是目前大多数角膜盲的主要治疗方法,成功率高。尽管角膜有免疫耐受的特点,但部分患者仍发生免疫排斥反应,进而导致手术失败^[60]。药物治疗是控制免疫反应的一种有效手段,常见药物有糖皮质激素、环孢素 A 等,但其特异性较差,毒副作用较多,临床应用受到极大限制^[61]。SIP/S1PR₁ 信号通路与免疫反应有关,可参与免疫排斥反应。钟帆等^[62]发现 FTY720 可以减少角膜 T 细胞浸润和增生,抑制 SIP 诱导的角膜新生血管生长。Zhu 等^[63]利用特异性 S1PR₁ 受体抑制剂可减少角膜中转化生长因子- β 1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4、白细胞介素-12 等细胞因子分泌,进而影响树突状细胞成熟,减轻角膜植片上皮水肿和炎症反应,从而显著延长同种异体小鼠角膜移植后的植片存活时间。总之, S1PR₁ 受体调节剂可能作为新型免疫抑制剂减轻角膜移植术后反应,并可以与传统药物联合使用巩固治疗效果。

4 小结

SIP 信号通路在眼部正常发育和眼部疾病中发挥重要作用,包括眼部神经血管发育、病理性新生血管形成和细胞骨架动力学改变,其中大多数过程由 SIP-Rho GTPase 通路介导。因此,有必要进一步探究 SIP-Rho 信号通路参与病理生理过程的具体分子机制。目前,针对 SIP 信号通路的药物已经在临床上使用,但尚未引入眼科疾病治疗中。未来值得探索的研究方向包括:阐明 SIP 信号通路与其他信号通路的串扰调控机制,找出更加精确的作用靶点;研制针对 SIP 信号通路的眼科疾病治疗药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢柏文、姚牧笛、赵雅和马严对本综述的指导和帮助

参考文献

- [1] Simón MV, Prado Spalm FH, Vera MS, et al. Sphingolipids as emerging mediators in retina degeneration [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 246 [2022-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244608>. DOI: 10.3389/fncel.2019.00246.
- [2] Nixon GF. Sphingolipids in inflammation: pathological implications and potential therapeutic targets [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(4): 982-993. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00281.x.
- [3] Magny R, Kessal K, Regazzetti A, et al. Lipidomic analysis of epithelial corneal cells following hyposmolarity and benzalkonium chloride

exposure; new insights in dry eye disease [J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(9): 158728 [2022-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32438057>. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158728.

- [4] Ravandeh M, Coliva G, Kahlert H, et al. Protective role of sphingomyelin in eye lens cell membrane model against oxidative stress [J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 276 [2022-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33668553>. DOI: 10.3390/biom11020276.
- [5] Ishay Y, Nachman D, Khoury T, et al. The role of the sphingolipid pathway in liver fibrosis: an emerging new potential target for novel therapies [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(6): C1055-C1064. DOI: 10.1152/ajpcell.00003.2020.
- [6] 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.
- [7] Takuwa Y, Okamoto Y, Yoshioka K, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling in physiology and diseases [J]. *Biofactors*, 2012, 38(5): 329-337. DOI: 10.1002/biof.1030.
- [8] Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(4): 859-873. DOI: 10.1007/s13311-017-0565-4.
- [9] Maceyka M, Spiegel S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease [J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 58-67. DOI: 10.1038/nature13475.
- [10] Spiegel S, Maczys MA, Maceyka M, et al. New insights into functions of the sphingosine-1-phosphate transporter SPNS2 [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(3): 484-489. DOI: 10.1194/jlr.S091959.
- [11] Hagen-Euteneuer N, Alam S, Rindsfuesser H, et al. S1P-lyase deficiency uncouples ganglioside formation-potential contribution to tumorigenic capacity [J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(8): 158708 [2022-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283310>. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158708.
- [12] Chun J, Hla T, Lynch KR, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXVIII. Lysophospholipid receptor nomenclature [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(4): 579-587. DOI: 10.1124/pr.110.003111.
- [13] Spiegel S, Milstien S. The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(6): 403-415. DOI: 10.1038/nri2974.
- [14] Alvarez SE, Harikumar KB, Hait NC, et al. Sphingosine-1-phosphate is a missing cofactor for the E3 ubiquitin ligase TRAF2 [J]. *Nature*, 2010, 465(7301): 1084-1088. DOI: 10.1038/nature09128.
- [15] Kajimoto T, Caliman AD, Tobias IS, et al. Activation of atypical protein kinase C by sphingosine 1-phosphate revealed by an aPKC-specific activity reporter [J/OL]. *Sci Signal*, 2019, 12(562): eaat6662 [2022-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30600259>. DOI: 10.1126/scisignal.aat6662.
- [16] Cartier A, Hla T. Sphingosine 1-phosphate: lipid signaling in pathology and therapy [J/OL]. *Science*, 2019, 366(6463): eaar5551 [2022-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31624181>. DOI: 10.1126/science.aar5551.
- [17] Sobel K, Menyhart K, Killer N, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor agonists mediate pro-fibrotic responses in normal human lung fibroblasts via S1P2 and S1P3 receptors and Smad-independent signaling [J/OL]. *J Biol Chem*, 2013, 288(21): 14839-14851 [2022-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23589284>. DOI: 10.1074/jbc.M112.426726.
- [18] Li Q, Li Y, Lei C, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 signaling [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 519: 32-39. DOI: 10.1016/j.cca.2021.03.025.
- [19] 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.



- [20] Miranda GE, Abrahan CE, Politi LE, et al. Sphingosine-1-phosphate is a key regulator of proliferation and differentiation in retina photoreceptors [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(9): 4416–4428. DOI: 10.1167/iov.09-3388.
- [21] Fang C, Bian G, Ren P, et al. S1P transporter SPNS2 regulates proper postnatal retinal morphogenesis [J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 3597–3613. DOI: 10.1096/fj.201701116R.
- [22] Kuwajima T, Soares CA, Sitko AA, et al. SoxC transcription factors promote contralateral retinal ganglion cell differentiation and axon guidance in the mouse visual system [J]. *Neuron*, 2017, 93(5): 1110–1125. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.01.029.
- [23] Fincher J, Whiteneck C, Birgbauer E. G-protein-coupled receptor cell signaling pathways mediating embryonic chick retinal growth cone collapse induced by lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate [J]. *Dev Neurosci*, 2014, 36(6): 443–453. DOI: 10.1159/000364858.
- [24] Strohlic L, Dwivedy A, van Horck FP, et al. A role for S1P signalling in axon guidance in the *Xenopus* visual system [J]. *Development*, 2008, 135(2): 333–342. DOI: 10.1242/dev.009563.
- [25] Yang JJ, Bertolesi GE, Hehr CL, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 signaling transcriptionally regulates the axon guidance cue slit1 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(19): 3649–3661. DOI: 10.1007/s00018-018-2824-x.
- [26] Bassi R, Anelli V, Giussani P, et al. Sphingosine-1-phosphate is released by cerebellar astrocytes in response to bFGF and induces astrocyte proliferation through Gi-protein-coupled receptors [J]. *Glia*, 2006, 53(6): 621–630. DOI: 10.1002/glia.20324.
- [27] Burg N, Swendeman S, Worgall S, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 signaling maintains endothelial cell barrier function and protects against immune complex-induced vascular injury [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(11): 1879–1889. DOI: 10.1002/art.40558.
- [28] Gaengel K, Niaudet C, Hagikura K, et al. The sphingosine-1-phosphate receptor S1PR1 restricts sprouting angiogenesis by regulating the interplay between VE-cadherin and VEGFR2 [J]. *Dev Cell*, 2012, 23(3): 587–599. DOI: 10.1016/j.devcel.2012.08.005.
- [29] Sanchez T, Skoura A, Wu MT, et al. Induction of vascular permeability by the sphingosine-1-phosphate receptor-2 (S1P2R) and its downstream effectors ROCK and PTEN [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6): 1312–1318. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.143735.
- [30] Tezel TH, Bora NS, Kaplan HJ. Pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10(9): 417–420. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.07.004.
- [31] 范妍, 路宏, 侯定善, 等. 缺氧条件下 1-磷酸鞘氨醇对人视网膜色素上皮细胞的促增生和抗凋亡作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(1): 33–37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.007. Fan Y, Lu H, Hou DS, et al. Promoting proliferation and inhibiting apoptosis effects of sphingosine-1-phosphate on human retinal pigment epithelium cells under the hypoxic condition [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(1): 33–37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.007.
- [32] Terao R, Kaneko H. Lipid signaling in ocular neovascularization [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4758 [2022-06-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32635437>. DOI: 10.3390/ijms21134758.
- [33] Igarashi J, Erwin PA, Dantas AP, et al. VEGF induces S1P1 receptors in endothelial cells; implications for cross-talk between sphingolipid and growth factor receptors [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(19): 10664–10669 [2022-06-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963813>. DOI: 10.1073/pnas.1934494100.
- [34] Simón MV, Prado Spalm FH, Politi LE, et al. Sphingosine-1-phosphate is a crucial signal for migration of retina müller glial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(10): 5808–5815. DOI: 10.1167/iov.14-16195.
- [35] Wilkerson JL, Stiles MA, Gurley JM, et al. Sphingosine kinase-1 is essential for maintaining external/outer limiting membrane and associated adherens junctions in the aging retina [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(10): 7188–7207. DOI: 10.1007/s12035-019-1599-x.
- [36] Swaney JS, Moreno KM, Gentile AM, et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) is a novel fibrotic mediator in the eye [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87(4): 367–375. DOI: 10.1016/j.exer.2008.07.005.
- [37] Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 49: 67–81. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.002.
- [38] Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, et al. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 471. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31108880>. DOI: 10.3390/cells8050471.
- [39] Eresch J, Stumpf M, Koch A, et al. Sphingosine kinase 2 modulates retinal neovascularization in the mouse model of oxygen-induced retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(2): 653–661. DOI: 10.1167/iov.17-22544.
- [40] Liu C, Ge HM, Liu BH, et al. Targeting pericyte-endothelial cell crosstalk by circular RNA-cPWWP2A inhibition aggravates diabetes-induced microvascular dysfunction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(15): 7455–7464. DOI: 10.1073/pnas.1814874116.
- [41] Kutcher ME, Kolyada AY, Surks HK, et al. Pericyte Rho GTPase mediates both pericyte contractile phenotype and capillary endothelial growth state [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(2): 693–701. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070102.
- [42] Durham JT, Dulmovits BM, Cronk SM, et al. Pericyte chemomechanics and the angiogenic switch: insights into the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy? [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6): 3441–3459. DOI: 10.1167/iov.14-13945.
- [43] McGuire PG, Rangasamy S, Maestas J, et al. Pericyte-derived sphingosine 1-phosphate induces the expression of adhesion proteins and modulates the retinal endothelial cell barrier [J/OL]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(12): e107–e115 [2022-07-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940944>. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.235408.
- [44] Qiu AW, Huang DR, Li B, et al. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1057 [2022-07-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34750361>. DOI: 10.1038/s41419-021-04350-y.
- [45] 田敏, 余曦, 吕红彬. PFKFB3、S1P2 在 2 型糖尿病大鼠视网膜中的表达及 tBHQ 的干预作用 [J]. *眼科新进展*, 2018, 38(2): 131–135. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2018.0028. Tian M, Yu X, Lv HB. Expression of PFKFB3 and S1P2 in the retina of type 2 diabetic rats and the intervention effect of tBHQ [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2018, 38(2): 131–135. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2018.0028.
- [46] Chen N, Chen S, Zhang Z, et al. Overexpressing kallistatin aggravates experimental autoimmune uveitis through promoting Th17 differentiation [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 756423 [2022-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34733288>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.756423.
- [47] Egwuagu CE, Alhakeem SA, Mbanefo EC. Uveitis; molecular pathogenesis and emerging therapies [J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 623725 [2022-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33995347>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.623725.
- [48] Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(9): 3073–3083. DOI: 10.1172/JCI42440.
- [49] Commodaro AG, Peron JP, Lopes CT, et al. Evaluation of experimental autoimmune uveitis in mice treated with FTY720 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(5): 2568–2574. DOI: 10.1167/iov.09-4769.
- [50] Zamiri P, Masli S, Streilein JW, et al. Pigment epithelial growth factor suppresses inflammation by modulating macrophage activation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(9): 3912–3918. DOI: 10.1167/

- iovs. 05-1267.
- [51] Terao R, Honjo M, Totsuka K, et al. The role of sphingosine 1-phosphate receptors on retinal pigment epithelial cells barrier function and angiogenic effects [J/OL]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2019, 145 : 106365 [2022-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31415870>. DOI: 10. 1016/j. prostaglandins. 2019. 106365.
- [52] Wan P, Long E, Li Z, et al. TET-dependent GDF7 hypomethylation impairs aqueous humor outflow and serves as a potential therapeutic target in glaucoma [J]. Mol Ther, 2021, 29(4) : 1639-1657. DOI: 10. 1016/j. ymthe. 2020. 12. 030.
- [53] Tian B, Gabelt BT, Geiger B, et al. The role of the actomyosin system in regulating trabecular fluid outflow [J]. Exp Eye Res, 2009, 88(4) : 713-717. DOI: 10. 1016/j. exer. 2008. 08. 008.
- [54] Edwards G, Arcuri J, Wang H, et al. Endogenous ocular lipids as potential modulators of intraocular pressure [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(7) : 3856-3900. DOI: 10. 1111/jcmm. 14975.
- [55] Sumida GM, Stamer WD. S1P₂ receptor regulation of sphingosine-1-phosphate effects on conventional outflow physiology [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(5) : C1164-C1171. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00437. 2010.
- [56] Zidi S, Bediar-Boulaneb F, Belguendouz H, et al. Local pro-inflammatory cytokine and nitric oxide responses are elevated in patients with pterygium [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2017, 30(4) : 395-405. DOI: 10. 1177/0394632017742505.
- [57] Igarashi N, Honjo M, Fujishiro T, et al. Activation of the Sphingosine 1 phosphate-Rho pathway in pterygium and in ultraviolet-irradiated normal conjunctiva [J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19) : 4670 [2022-08-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31547113>. DOI: 10. 3390/ijms20194670.
- [58] Khaled ML, Helwa I, Drewry M, et al. Molecular and histopathological changes associated with keratoconus [J/OL]. Biomed Res Int, 2017, 2017 : 7803029 [2022-08-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251158>. DOI: 10. 1155/2017/7803029.
- [59] Qi H, Priyadarsini S, Nicholas SE, et al. Analysis of sphingolipids in human corneal fibroblasts from normal and keratoconus patients [J]. J Lipid Res, 2017, 58(4) : 636-648. DOI: 10. 1194/jlr. M067264.
- [60] Tan DT, Dart JK, Holland EJ, et al. Corneal transplantation [J]. Lancet, 2012, 379(9827) : 1749-1761. DOI: 10. 1016/S0140-6736(12)60437-1.
- [61] Sinha R, Jhanji V, Verma K, et al. Efficacy of topical cyclosporine A 2% in prevention of graft rejection in high-risk keratoplasty: a randomized controlled trial [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248(8) : 1167-1172. DOI: 10. 1007/s00417-010-1388-8.
- [62] 钟帆, 丁小珍, 杨为中, 等. FTY720 抑制 S1P 诱导的角膜新生血管的研究 [J]. 国际眼科杂志, 2015, (7) : 1134-1138. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2015. 7. 04.
- Zhong F, Ding XZ, Yang WZ, et al. Effect of FTY720 inhibiting corneal neovascularization induced by sphingosine 1-phosphate [J]. Int Eye Sci, 2015, (7) : 1134-1138. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2015. 7. 04.
- [63] Zhu J, Liu Y, Pi Y, et al. Systemic application of sphingosine 1-phosphate receptor 1 immunomodulator inhibits corneal allograft rejection in mice [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2014, 92(1) : e12-e21 [2022-08-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910624>. DOI: 10. 1111/aos. 12237.

(收稿日期:2022-11-30 修回日期:2023-05-19)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:“75.4 ng/L±18.2 ng/L”可以表示为“(75.4±18.2) ng/L”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为*A*。

根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa)。

本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则,最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审过程至少要求在不同医疗机构的3人中进行,审稿过程中严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多个同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

(本刊编辑部)