

寄生虫病中神经酰胺信号通路的研究进展

张占红,冯浩杰,晋国权,杜秋沛,崔钰,樊海宁

摘要:神经酰胺和鞘胺醇-1-磷酸是具有生物活性的鞘磷脂,它们不仅是构成细胞膜的重要组分,也可以作为第二信使在细胞信号转导中发挥重要的作用。神经酰胺具有诱导细胞凋亡、自噬及促进炎症反应等作用,而鞘胺醇-1-磷酸具有促进细胞生长、增殖、分化及诱导免疫细胞迁移等作用。由神经酰胺、鞘胺醇-1-磷酸及关键酶构成的神经酰胺信号通路参与癌症、急性慢性炎症及寄生虫病等多种疾病病理生理过程的调节。本文对神经酰胺信号通路及其在寄生虫病中的作用的研究进展进行综述。

关键词:神经酰胺;鞘胺醇-1-磷酸;神经酰胺信号通路;寄生虫病

中图分类号:R363

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2021)03-0268-10

Ceramide signaling pathways in parasitic diseases

ZHANG Zhan-hong, FENG Hao-jie, JIN Guo-quan, DU Qiu-pei, CUI Yu, FAN Hai-ning

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, the key laboratory on enchinococcosis Research of Qinghai Province, Xining 810000, China)

Abstract: Ceramides and sphingosine-1-phosphate, biologically active sphingolipids, are not only important components of cell membranes but also play important roles in cell signal transduction as second messengers. Ceramides induce apoptosis and autophagy, and promote inflammatory responses, whereas sphingosine-1-phosphate promotes cell growth, proliferation, and differentiation, and induces immune cell migration. The ceramide signaling pathway, consisting of ceramides, sphingosine-1-phosphate, and key enzymes, is involved in the regulation of pathophysiological processes in many diseases, such as cancer, acute and chronic inflammation, and parasitic diseases. We provide an overview of ceramide signaling pathways and their role in parasitic diseases.

Keywords: ceramide; sphingosine-1-phosphate; ceramide signaling pathway; parasitic diseases

Supported by National Key R&D Program of China(No.2017YFC0909900); Project of Science and Technology Department of Qinghai Province (No.2020-ZJ-Y01); Middle-aged Youth Project of Affiliated Hospital of Qinghai University (No.ASRF-2019-YB-04)

Corresponding author: Fan Hai-ning, Email: fanhaiing@medmail.com.cn

鞘磷脂是构成真核生物及原核生物细胞膜的重要成分,其中最具有生物学活性的鞘磷脂是神经酰胺及鞘胺醇-1-磷酸,两者可以经关键酶的催化而互变,研究发现神经酰胺和鞘胺醇-1-磷酸通过蛋白激酶和磷酸酶等发挥多效性作用而共同调节细胞的生

长、衰老、凋亡和自噬^[1]。神经酰胺诱导细胞凋亡、细胞自噬、细胞周期阻滞及衰老等,而鞘胺醇-1-磷酸通过自分泌或者旁分泌的方式出现,具有促进细胞生长及增殖、促进免疫细胞的迁移及分化等作用^[2]。这两种鞘磷脂在细胞的生理及病理过程中起着关键的作用,深入研究鞘胺醇激酶介导的神经酰胺信号通路对我们探索疾病发生发展的机制至关重要。

1 神经酰胺信号通路的发现

上世纪80年代末 Okazaki 等^[3]首次在 HL 细胞中发现了磷脂代谢循环,随后 Kim 等^[4]发现诱导 HL 细胞分化的细胞因子——肿瘤坏死因子 α

国家重点研发计划项目(No.2017YFC0909900);青海省科技厅项目(No.2020-ZJ-Y01);青海大学附属医院中青年项目(No.ASRF-2019-YB-04)联合资助

通讯作者:樊海宁,Email: fanhaiing@medmail.com.cn;

ORCID:0000-0003-4754-9001

作者单位:青海大学附属医院肝胆胰外科;青海省包虫病研究重点实验室,西宁 810000

(TNF- α)、 γ 干扰素(INF- γ)可以促进磷脂代谢并生成神经酰胺,初步形成了神经酰胺作为第二信使参与跨膜信号转导的概念。1990年 Ghosh 等^[5]发现神经酰胺经酶催化生成鞘胺醇一磷酸(S1P),S1P也作为第二信使在细胞信号转导中发挥作用,并进一步证实具有调节B细胞分化的作用^[6],也是淋巴细胞信号传导途径的内源性调节剂^[7]。随后提出了G蛋白偶联受体作为S1P受体的概念^[8],1998年 Kolesnick 等^[9]证实神经酰胺信号通路在调节细胞凋亡的一个或多个途径中起关键作用。2000年《药理学评论》在第XIV世界药理大会特刊上正式命名了S1P,多个研究组正式提出了S1P 5种G蛋白偶联受体^[10]。2004年 Ogretmen 等^[11]发现神经酰胺信号通路在细胞生长、分化、凋亡和衰老的调节中发挥重要作用。自此神经酰胺信号通路备受瞩目。

2 神经酰胺信号通路的组成

神经酰胺和S1P是可以调节细胞生长、凋亡及免疫反应的信号分子^[12]。细胞内的神经酰胺生成起始于丝氨酸棕榈酰转移酶缩合丝氨酸和棕榈酰辅酶A,再由二氢神经酰胺合成酶催化生成二氢神经酰胺,经去饱和酶催化生成神经酰胺^[13]。神经酰胺进一步水解生成鞘胺醇,鞘胺醇经由两种鞘胺醇激酶催化生成S1P^[14]。S1P转运蛋白介导S1P由细胞内向外的转运,其常见的转运体包括ATP-结合盒转运子(ABCTs)、Spns2等^[15];S1P被转运出细胞后,与细胞膜上5种S1P特异性G蛋白受体家族结合而发挥不同的作用。

2.1 神经酰胺 神经酰胺是一种天然的膜鞘脂,由一个鞘磷脂碱基连接到一个不同链长的脂肪酸构成,6种神经酰胺合成酶分别催化不同链长神经酰胺的生成,现已知有200多种神经酰胺衍生物,神经酰胺的作用具有链长及空间依赖性^[16-18]。

2.2 鞘胺醇激酶 鞘胺醇激酶(Sphks)是一种生物活性脂酶,通过调节神经酰胺和S1P之间的生理平衡在神经酰胺信号通路中起着中心作用,是维持细胞存活及正常细胞增殖和功能的限速酶^[19]。实验发现同时敲除小鼠两种Sphks具有胚胎致死性^[20]。Sphks有两个主要的同工酶,Sphk1和Sphk2,两者功能既有重叠又有区别,两种同工酶具有不同的发育表达、组织分布和亚细胞定位,Sphk1在脾、肺和白细胞中高表达,Sphk2在肝脏和肾脏中高表达,Sphk1在胞质占主要地位,Sphk2主要位于核膜,可见它们具有独特的生物学作用和不同的下游信号靶标^[21]。

2.3 鞘胺醇-1-磷酸(S1P) S1P是最简单的天然

鞘磷脂,由一条长链的鞘氨醇碱基连接一个磷酸基团组成。S1P在血浆中含量丰富。S1P的水平由催化其生成酶的底物鞘氨醇、酶本身及降解酶严格控制。多种细胞作为S1P的生成和储存场所,包括红细胞^[22]、血小板^[23]、内皮细胞^[24]、肥大细胞^[25]和巨噬细胞^[26]。红细胞因缺乏S1P降解酶并只含有Sphk1而被认为是血浆中S1P的主要储存库^[27],血管内皮细胞释放的Sphk1有助于维持循环中的S1P,而淋巴中的S1P主要来源于非造血细胞。在血浆中,大多数S1P与载体蛋白相结合,是淋巴细胞转运、维持内皮细胞屏障功能及血管紧张性的关键调节因素;死亡细胞可以大量分泌S1P^[28]。

2.4 G蛋白偶联受体家族 S1P对细胞存活、迁移、血管生成、淋巴管生成和免疫细胞募集等多效性作用几乎都由S1PR1-5介导,S1P与S1P受体结合导致构象改变,伴随G蛋白复合物(G $\alpha\beta\gamma$)解离^[29]。特定的G蛋白亚基的激活决定了下游信号通路的选择性激活;每个S1P受体偶联到G蛋白亚基G α i/o、G α s、G α q/11和G α 12/13中的一个或多个,并通过激活不同的信号通路来调节细胞反应。S1P1-3在人体细胞中广泛表达,而S1P4和S1P5的表达具有高度的组织特异性^[30]。

3 神经酰胺信号通路的作用

3.1 神经酰胺的作用

3.1.1 细胞凋亡 细胞凋亡最初被描述为一种形态学现象,细胞形态变圆、细胞体积缩小、染色质凝集、核分裂和浆膜渗出^[31]。研究证明外源添加神经酰胺同源类似物C-2神经酰胺可以促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α ,TNF- α)的生成,TNF- α 可以使DNA碎片化进而导致细胞凋亡^[32]。神经酰胺可以通过很多途径诱导细胞的凋亡,本文主要概括以下几种方式:1)神经酰胺激活蛋白磷酸酶2A(Phosphoprotein Phosphatases 2A,PP2A)和蛋白磷酸酶1(Phosphoprotein Phosphatases1,PP1),经神经酰胺活化的PP2A通过灭活抗凋亡靶标Akt^[33]和Bcl2^[34],并激活促凋亡蛋白Bad^[35]和Bax^[36]来诱导凋亡。神经酰胺激活的PP1通过选择性剪接Bcl-x和Caspase-9诱导细胞凋亡。2)蛋白激酶C(Protein kinase C,PKC),神经酰胺促进PKC ξ 、PKC δ 和PKC ϵ 的磷酸化和向高尔基体易位。PKC ξ 通过与神经酰胺直接结合而激活,从而导致具有PAR4(prostate apoptosis response-4)的促凋亡复合物的形成。3)组织蛋白酶D(Cathepsin D),神经酰胺与组织蛋白酶D结合诱导非caspase依赖的凋亡途径的激活^[37]。4)survivin是凋亡蛋白

(IAP)抑制剂家族的成员,神经酰胺可以在多种肿瘤细胞中下调 survivin 并促进细胞凋亡。

3.1.2 细胞自噬 自噬是细胞内蛋白质、过量和受损细胞器循环利用的正常生理机制,自噬有助于细胞蛋白质更新和营养稳态的维持,但是,自噬也是肿瘤细胞应对化疗及营养应激的一种生存机制。研究证明无论是外源性添加或内源性诱导生成神经酰胺,都能促进自噬体形成而引发细胞自噬^[38]。鼻咽癌、肝癌及 HL 细胞中神经酰胺通过 JNK 信号途径上调 LC3 的表达进而诱导细胞自噬的发生^[39]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是自噬中最重要的参与者之一,神经酰胺可以抑制蛋白激酶 B (AKT),从而导致 mTOR 活性下调并促进自噬^[40]。神经酰胺还可以通过抑制磷脂酶 D(PLD)来抑制 mTOR 活性,PLD 是 mTOR 活性的上游调节剂。AMP 依赖性蛋白激酶(AMPK)是 mTOR 另一个上游调节剂,参与神经酰胺通过 AGT1 磷酸化诱导的自噬途径。

3.1.3 细胞周期阻滞 细胞周期的进程受细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)之间相互作用的调节,而这些激酶受一系列细胞周期抑制剂的调节,如 CDK 抑制剂 P21 和 P27。CDK4, CDK6 和 CDK2 被细胞周期蛋白 D(cyclin D)和细胞周期蛋白 E(cyclin E)激活,通过使 RB 磷酸化来控制 G1/S 相变^[40]。在许多癌细胞系中,外源性添加神经酰胺会诱导细胞周期阻滞在 G1 期,这与 p21 的表达上调和 RB、cyclin E 和 cyclin D1 表达降低以及 CDK2 和 CDK7 活性的降低有关^[41]。过氧化物酶体增殖子活化受体 γ (PPAR γ)是一种参与脂质代谢并对调节细胞分化至关重要的核转录受体因子,外源性添加神经酰胺可以激活 PPAR γ 转录活性,可以上调 P21 的表达^[42]。P27 的积累使细胞周期停滞在 G1 期,在人鼻咽癌、前列腺癌细胞中神经酰胺通过抑制 AKT 促进 P27 稳定及 G1 期阻滞^[43]。

3.1.4 细胞衰老 细胞衰老的定义是细胞进行种群倍增的能力有限,年龄越大或寿命越短,细胞进行种群倍增的能力就越小^[44]。细胞衰老是生长停滞的状态。实验证明进入衰老期的细胞内源性神经酰胺的含量增加 4 倍,研究同时发现促进神经酰胺合成的鞘磷脂酶的含量增加 8~10 倍^[45],衰老细胞表现为 DNA 合成抑制、近期研究证明衰老细胞还表现为磷脂酶 D、二酰甘油、蛋白激酶 C 途径缺陷,神经酰胺被证明可以抑制 DNA 合成及磷脂酶 D^[46],外源性添加足量的神经酰胺能够诱导年轻的人类二倍体成纤维细胞的衰老表型,神经酰胺可能是调节

细胞衰老的介质^[45]。

3.1.5 铁死亡 是一种铁依赖性细胞程序性死亡方式,比凋亡更具有免疫原性,被认为是一种促炎过程,通过传递趋化信号募集和激活免疫细胞。经典的氧化应激途径是诱发铁死亡的重要因素,主要由铁依赖性 ROS 增加引起的脂质过氧化引起,铁死亡是一种适应性过程^[47]。酸性鞘磷脂酶(ASM)催化神经酰胺的合成,谷氨酸通过持续性激活离子型谷氨酸受体或阻断胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系统性 xc-导致氧化应激从而诱导铁死亡^[48]。ASM 在系统性 xc-依赖的线粒体功能障碍中起重要作用,ASM 抑制剂或基因敲除可以保护线粒体功能,减少 ROS 生成和脂质过氧化损伤^[49]。谷氨酸诱导的铁死亡需要 ASM 激活,谷氨酸诱导的线粒体渗透孔(MPTP)是铁死亡所必须的。谷氨酸引发细胞内 ASM 激活,进而抑制线粒体呼吸,导致 ROS 生成 MPTP 开放,最终导致铁死亡。Solenopsin 是神经酰胺同源类似物,研究证明在银屑病中,Solenopsin 治疗可使硒蛋白谷胱甘肽过氧化物酶家族和锰超氧化物歧化酶协同下调,这些因子下调与铁死亡有关^[50]。神经酰胺和 Solenopsin 在生理上具有协同作用,使谷胱甘肽过氧化物酶等硒蛋白减少,从而增加 ROS 生成,导致铁死亡^[51]。

3.2 鞘胺醇激酶的作用

3.2.1 Sphk1 的作用 Sphk1 是催化 S1P 生成的主要酶类,Sphk1 的激活是通过细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)介导的 Ser225 上的磷酸化,此磷酸化作用不仅增强了 Sphk1 的活性并促进其在质膜的定位^[52]。Sphk1 在质膜中的微域定位是其信号功能的一个重要决定因素。Sphk1 主要作用有以下几方面:1)具有普遍促进细胞存活和增殖的作用^[53],实验发现 Sphk1 的细胞内功能独立于其产物 S1P 的细胞外信号传导,对于肠道腺瘤的生长至关重要^[54]。在乳腺癌细胞中,敲低 Sphk1 会导致细胞周期停滞并诱导细胞凋亡^[55];2)Sphk1 催化生成的 S1P 是 PPAR γ 的配体,通过影响 PPAR γ 应答基因的转录而调节人内皮细胞新生血管生成。3)是 IgE 介导的肥大细胞启动过程中最早被激活的基因之一。4)Sphk1 还具有促进炎症的重要作用,Sphk1 抑制剂是治疗炎症及免疫诱导的疾病的良好的方法^[56-57]。

3.2.2 Sphk2 的作用 与 Sphk1 不同的是 Sphk2 更多起管家作用,其功能可能更多局限于细胞核:1)Sphk2 与组蛋白 H3 和组蛋白去乙酰化酶 1 和 2 (HDAC1/2)的复合物结合生成 S1P,作为基因调控的一部分 S1P 调节组蛋白乙酰化^[58]。2)Sphk2 在

核膜驱使 S1P 直接与端粒反转录酶相互作用,来阻止 E3 泛素连接蛋白酶 makorin1(MKRN1)依赖的泛素化及 TERT 降解,由此抑制端粒损害及衰老。

3) Sphk2 在线粒体中产生的 S1P 与抗增值蛋白 2 (PHB2)具有特异性和高亲和力结合,PHB2 是一种保守蛋白,参与调节线粒体功能、细胞色素氧化酶功能及线粒体呼吸。4)巨噬细胞是细菌感染的第一反应细胞,Sphk2 在巨噬细胞中具有抗炎作用^[59]。

3.3 S1P 的作用

3.3.1 细胞生存与增殖 S1P 是一种促生存信号分子,S1P 受体的基因敲除或者药物抑制在肿瘤中表现出细胞生长及血管生成抑制^[60]。S1P 通过诱导特定的下游激酶途径包括 Rho、AKT、有丝分裂原激活蛋白激酶、ERK 和 p38 促进增殖^[61-62]。S1P 促生存特性的内在机制主要包括诱导凋亡抑制的信号途径和/或保护性自噬,S1P 介导的抗凋亡主要是通过 Gi 介导的 PI3K/Akt-eNOS 信号的激活,ERK 及 P38MAPK 也有涉及,S1P 诱导的凋亡抑制还包括细胞色素 c 的释放,caspase 的激活以及应急蛋白酶 JNK 的激活^[63]。

3.3.2 血管生成 S1P 作为一种强烈的血管生成因子其作用效能与血管内皮生长因子(scular endothelial growth factor,VEGF)相似,调节胚胎及肿瘤形成过程中的血管生成^[64]。S1P 促进内皮细胞迁移及增殖、刺激内皮细胞微管化并稳定新生成的血管^[65]。S1P 在血管生成中作用的关键方面是其促进内皮细胞和平滑肌细胞细胞间相互作用的能力,这对于稳定新形成的血管是必需的^[66]。S1P 与其受体的连接引发一系列细胞的特异性粘附和运动反应,S1P 信号介导基于 N-钙粘蛋白的连接的形成,在血管稳定所需的细胞间粘附中很重要。此外,也可以诱导血管成熟^[65]。

3.3.3 免疫调节 S1P 对免疫系统的调节作用不仅包括其介导的免疫细胞的迁移亦包括 S1P 的固有作用。S1P 通过激活 G 蛋白偶联受体(GPCR)S 活化下游 Ras 受体、PI3K 受体、小 G 蛋白 Rac 和 Rho 来调节多种生理和免疫过程^[56]。循环与组织之间 S1P 浓度的显著差异构成了 S1P 梯度,从而驱动了各种免疫细胞的运输^[67]。死亡细胞大量分泌的 S1P 对巨噬细胞具有趋化,S1P 通过激活巨噬细胞内红细胞生成素信号,最终加强细胞死亡的病理过程及免疫耐受^[28]。肥大细胞在超敏反应及炎症过敏反应中起着重要的作用,S1P 生成是肥大细胞 FcεRI-依赖性过敏反应所必须的^[68],S1P 的循环量可能是引起肥大细胞过度脱颗粒的一个因素,而肥大细胞脱颗粒被认为是引起过敏反应的原因^[69]。

3.3.4 钙平衡 机体最常见的的信号分子钙离子具有多种不同的作用,包括肌肉的兴奋、收缩、基因表达、细胞侵袭及迁移到细胞的凋亡。S1P 以多种方式调节钙信号转导:1)S1P 经 S1P3 激活毒蕈碱钾通道,也可以激活窦房结细胞中内向整流钾通道^[70]。钾离子通道可使膜电位去极化并降低钙内流的电化学梯度,而钙的电化学梯度增加,钾通道活化可增加钙内流。2)S1P 可与受体结合(主要是 S1P2 和 S1P3)激活 PLC 导致 PIP2 水解,生成的 IP3 激活相应受体导致钙释放。生成的 DAG 结合到质膜中的钙通道促进受体依赖的钙内流^[71]。3)S1P 可直接激活细胞内钙储存库导致钙释放。4)S1P 可不依赖于受体而调节血管平滑肌细胞的钙池调控钙离子内流(store-operated calcium entry,SOCE)^[72]。5)离子通道的瞬时受体电位(TRP)超家族是最大的离子通道家族,S1P 可调节胶质母细胞瘤中 TRPC1 导致钙内流^[73],还可调节星形胶质细胞的 TRPC6^[73]及平滑肌细胞中 TRPC5^[74]等来调节钙通量。

3.4 G 蛋白偶联受体家族的作用 S1P1 更倾向于与 Gi/o 相结合,主要参与调节胚胎及肿瘤细胞中血管生成^[75]。S1P 结合到 T 细胞表面的 S1P1 受体调节 T 细胞转运^[76]。S1P1 也促进 B 细胞从淋巴结滤泡中的迁移及破骨细胞的迁移。S1P1 信号通过 Akt-mTOR 通路的选择性激活抑制自然调节性 T(nTreg)细胞活性,也抑制适应性调节性 T(iTreg)细胞的分化,S1P1-mTOR 轴控制 T 细胞分化方向及免疫稳态^[77]。S1P1 受体在幼稚巨噬细胞高表达,在 M1 及 M2 极化型细胞表达降低,然而 S1P4 仅在 M1 极化型细胞表达下降。S1P1/S1P4 受体的比率控制巨噬细胞的迁移^[78]。

S1P2 具有抑制肿瘤生长、增殖转移等作用,然而,S1P2 的该类作用具有高度的细胞特异性及依赖于 S1P2 的区域化表达^[79]。S1P2 也具有促进肿瘤细胞生存和转移的作用^[80]。S1P2 负调控巨噬细胞向炎症部位的迁移及募集。如上述,S1P2 还是 S1P 调节钙通量的主要受体^[81]。

S1P3 经 PLC 激活 PKCs 及内质网钙释放^[82]。经 Gi 活化 PI3k-AKT 通路促进细胞的增殖及迁移。S1P 通过依赖于内皮 S1P3 依赖的钙信号的机制促进 P-选择素依赖的白细胞滚动。树突状细胞的转运需要 S1P3。

S1P4 的表达并不广泛,更倾向于与 Gα12/13 结合,是血小板中唯一表达的 S1P 受体,S1P4 信号对适当增加血小板生成至关重要^[83]。S1P4 在嗜酸性粒细胞的转运中起一定作用。S1P5 的作用知之

甚少,可在胚胎及脑组织中可检测到其表达,S1P5在食管鳞状细胞癌中促进增殖及转移^[84]。在Hela细胞中促进染色体分离及有丝分裂^[85]。自然杀伤细胞、T细胞从淋巴器官的迁出需要T-bet依赖的S1P5表达。

4 寄生虫病与神经酰胺信号通路的相关性

寄生虫病是寄生虫入侵人体而引起的疾病,根据入侵部位的不同而出现不同的病理变化及临床表现。寄生虫侵入人体后是否发病主要取决于侵入机体的寄生虫数量、毒力以及宿主的免疫力。病理变化主要包括虫体对寄主组织的机械性损伤引起的损害、虫体分泌的毒素或酶引起的组织坏死以及寄主反应引起的嗜酸粒细胞和其他炎性细胞的浸润等免疫病理。研究发现神经酰胺信号通路在不同的寄生虫中发挥着不同的作用。例如,神经酰胺含量的升高具有抑制恶性疟原虫的作用,而外源性添加神经酰胺可促进弓形虫的生长。S1P通过趋化固有免疫细胞在抗蠕虫免疫中发挥着重要作用。

4.1 顶复门寄生虫 顶复门寄生虫是一类专一性的细胞内寄生原虫,包括弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、隐孢子虫(*Cryptosporidium* spp.)、疟原虫(*Plasmodium* spp.)等,是人和动物的重要病原。靶向神经酰胺信号通路对顶复门寄生虫的治疗具有重要意义^[86]。

恶性疟原虫是疟疾最致命的病原体。虫体感染红细胞后,血管内皮细胞的细胞粘附以及炎症细胞因子的失调被认为是导致患者死亡的主要原因。S1P是调节血管内皮细胞形成的关键介质,有助于维持血管屏障功能;如前所述,红细胞只含有Sphk1。目前尚不清楚Sphk1在恶性疟原虫感染过程中的作用机制,Sphk1水平及其磷酸化状态在疟疾感染期间下降,S1P水平在不复杂和复杂的疟疾中显著降低,在恶性疟原虫和间日疟原虫感染的病例中伴随血小板减少。疟疾感染期间血小板减少和贫血与S1P水平降低有关^[87]。神经酰胺可以通过降低谷胱甘肽水平来抑制恶性疟原虫,抗疟药青蒿素和甲氟喹可诱导鞘磷脂生成神经酰胺和降低寄生虫谷胱甘肽水平^[88]。这些发现可能有助于开辟抗疟治疗的新的方案。

在弓形虫中从头合成的神经酰胺对于C端共价结合糖磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白向质膜的运输至关重要^[89]。GPI锚定蛋白涉及细胞识别、生长、分化和程序性死亡等重要生命过程。外源添加神经酰胺,可促进寄生虫的复制。干扰宿主鞘脂在内质网和质膜中的新陈代谢可抑制弓形虫的生长。实验

发现用丝氨酸棕榈酰转移酶抑制剂myriocin处理弓形虫感染细胞,可显著减少寄生虫的复制,并呈剂量依赖性^[90]。与疟原虫不同的是,外源性添加大量的神经酰胺的可刺激弓形虫的增殖。这些影响可能不仅是因为寄生虫可获得的鞘脂水平的变化,也可能是因为宿主细胞信号通路的变化^[91],具体机制有待进一步研究。

4.2 血吸虫 血吸虫成虫定居在人血管,成功躲避免疫系统的同时,每天排出数百至数千个卵,虫卵被困在附近的组织中,可引起明显的肉芽肿性反应,引起局部和全身免疫病理反应^[92-93]。在宿主-寄生虫界面表达的蛋白质碱性磷酸酶(SMAP)在疾病过程中起关键作用,SMAP除了存在于寄生虫表膜,还存在于寄生虫的内部组织中,在血管内寄生阶段的血吸虫,其SMAP能水解S1P^[94]。如上述,S1P浓度梯度控制淋巴细胞、树突状细胞和中性粒细胞等免疫细胞的运输,局部S1P浓度升高在引导免疫细胞到达局部损伤部位起着重要作用^[95]。淋巴细胞和先天淋巴细胞循环、白细胞募集和定位、抗原呈递和炎症等过程都可以受到局部和全身S1P水平以及免疫细胞上S1P受体的影响^[96]。血吸虫通过SMAP降解S1P,调节寄生虫环境中这种生物活性脂质的水平,从而抑制蠕虫局部环境的免疫反应。此外,由于S1P与凝血过程的耦合,在血管损伤过程中,凝血酶和活化因子X可促进血管平滑肌的合成和释放S1P,血小板也可在凝血过程中释放S1P,SAMP降解S1P使得局部S1P浓度下降从而抑制了下游促凝作用,这部分解释了血吸虫在血管内寄生过程中不会引起血栓形成及明显的炎症反应的机制^[97]。

4.3 杜氏利什曼原虫 杜氏利什曼原虫是一种细胞内寄生虫,侵入巨噬细胞后,可选择性地损害宿主的铁代谢、脂质代谢及通过GP63金属蛋白酶等关键信号通路,使其在细胞内生长和增殖^[98]。研究发现,在利什曼原虫感染过程中宿主脂类代谢途径的改变、脂类的重新定位、修饰和堆积是疾病进展的关键。杜氏利什曼原虫感染THP-1来源的巨噬细胞(TDM)导致该细胞Sphk1表现出时间依赖性的活性降低及S1P2和S1P3在mRNA水平的表达下降。抑制p38MAPK和激活ERK1/2MAPK对原虫的生存和增殖具有重要意义。外源性S1P可降低杜氏利什曼原虫诱导的TDM细胞ERK1/2磷酸化并增加p38磷酸化,降低细胞内寄生虫负荷,并呈现剂量依赖性。S1P2和S1P3的拮抗剂JTE-013和CAY10444分别处理可增加利什曼原虫诱导的ERK1/2磷酸化和寄生虫量^[98]。S1P信号在利什

曼原虫感染中起保护作用,S1P2-3 可以被认为是治疗利什曼病的新靶点^[99]。

4.4 阿米巴 在溶组织内阿米巴中,脂质是表达毒力的关键分子^[100],溶组织内阿米巴的致病过程包括粘液层降解、上皮黏附、细胞毒性和细胞溶解、吞噬、迁移和组织侵袭等一系列过程。所有这些过程都是在脂质的积极参与下进行的。在溶组阿米巴中,鉴定出了 5 个编码神经酰胺合成酶的基因^[101],5 个神经酰胺合成酶基因在溶组织阿米巴增殖的不同时间的表达谱表明,这些酶在阿米巴生物学中的作用也不同,突显了神经酰胺的合成在溶组织阿米巴的细胞增殖和生长中的重要性^[102]。

4.5 多房棘球蚴 多房棘球蚴是导致人类泡状棘球蚴病的寄生虫。绦虫可以由丝氨酸和棕榈酰辅酶 A 合成鞘氨醇和神经酰胺,该类寄生虫具有合成鞘氨醇及神经酰胺的酶类^[103]。在多房棘球蚴中检测到高浓度的游离神经酰胺^[104],是仅次于脑苷脂和鞘磷脂的第三大鞘脂。游离神经酰胺有助于维持高流量或受到机械应力时膜的机械稳定性,暴露于应激环境中的多房棘球蚴的高浓度的神经酰胺有利于寄生虫的生存。在多房棘球蚴中,游离神经酰胺的作用不仅仅是作为中间代谢产物或者第二信使,其具体作用有待进一步的实验研究。

4.6 克鲁斯锥虫 T 细胞介导的免疫反应对于抵抗细胞内原虫克鲁斯锥虫感染的获得性免疫至关重要^[105]。在 T 细胞激活后,S1P1 被瞬时下调,导致 T 细胞在淋巴组织中停留时间延长并提高了免疫效果。FTY720 作为 S1PRs 抑制剂会干扰这一过程,有效地将幼稚和新激活的 T 细胞捕获在次级淋巴中^[106]。正常存活的急性感染小鼠或接受疫苗接种的小鼠用克鲁斯锥虫再感染后,注射 FTY720 显著增加了感染的敏感性,表现为寄生虫血症增加和死亡率加快。这些结果证实了 S1P1 介导的 T 淋巴细胞再循环在获得性或疫苗诱导的保护性免疫应答中发挥重要作用。使用 FTY720 显著降低了对克鲁斯锥虫感染的保护性免疫力,并削弱了接种疫苗获得的保护性免疫力^[107]。

5 结语和展望

神经酰胺和 S1P 作为一种生物活性鞘磷脂在细胞膜中广泛表达,参与了包括寄生虫在内的多种疾病的病理过程。神经酰胺的作用在不同的寄生虫中表现出差异性,例如高浓度的神经酰胺有利于多房棘球蚴的生存而对恶性疟原虫具有抑制作用。寄生虫感染过程中,宿主细胞、组织的 Sphks 及 S1P 的表达水平降低,破坏了组织与淋巴或血液循环之

间的 S1P 浓度梯度,S1P 浓度梯度对于多种免疫细胞的迁移是至关重要的。因此,寄生虫感染引起的低水平 S1P 可以干扰宿主免疫细胞对寄生虫的杀伤作用,导致免疫逃避。外源性添加 S1P 或者提高 Sphks 的活性可提高宿主免疫应答、减少宿主细胞的死亡。

目前研究主要集中于内源性诱导或外源性添加神经酰胺或 S1P(或外源性添加两者类似物)以观察虫载量、宿主免疫细胞的迁移及宿主细胞生存情况的变化。研究很少涉及其具体的作用机制。明确致病机制有利于我们探索治疗靶点,靶向用药可以提高药物的治疗效果并减少副作用。对神经酰胺信号通路在寄生虫病中致病机制的研究意义深远,在揭示其机制的前提下,我们认为神经酰胺信号通路可能成为寄生虫病治疗的新的靶点。

利益冲突:无

引用本文格式:张占红,冯浩杰,晋国权,等.寄生虫病中神经酰胺信号通路的研究进展[J].中国人兽共患病学报,2021,37(3):268-277. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.022

参考文献:

- [1] Morad SA, Cabot MC. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 51-65. DOI: 10.1038/nrc3398
- [2] Maceyka M, Harikumar KB, Milstien S, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(1): 50-60. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.09.003
- [3] Okazaki T, Bell RM, Hannun YA. Sphingomyelin turnover induced by vitamin D3 in HL-60 cells. Role in cell differentiation [J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(32): 19076-19080. DOI: 10.1016/s0021-9258(17)37058-8
- [4] Kim MY, Linardic CM, Obeid LM, et al. Identification of sphingomyelin turnover as an effector mechanism for the action of tumor necrosis factor α and γ -interferon: Specific role in cell differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(5): 639. DOI: 10.1016/s0021-9258(18)52461-3
- [5] Ghosh TK, Bian J, Gill DL. Intracellular calcium release mediated by sphingosine derivatives generated in cells[J]. *Science*, 1990, 248(4963): 1653-1656. DOI: 10.1126/science.2163543
- [6] Wiels J, Mangeney M, Tétaud C, et al. Sequential shifts in the three major glycosphingolipid series are associated with B cell differentiation[J]. *Int Immunol*, 1991, 3(12): 1289-1300. DOI: 10.1093/intimm/3.12.1289
- [7] Rao A. Signaling mechanisms in T cells[J]. *Crit Rev Immunol*, 1991, 10(6): 495-519.
- [8] Macrae AD, Premont RT, Jaber M, et al. Cloning, characterization, and chromosomal localization of recl.3, a member of the G-protein-coupled receptor family highly expressed in brain [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 42(2): 245-254. DOI: 10.1016/s0169-328x(96)00128-3

- [9] Kolesnick RN, Krönke M. Regulation of ceramide production and apoptosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 1998, 60(23): 643-665. DOI: 10.1146/annurev.physiol.60.1.643
- [10] Lynch KR. Lysophospholipid receptor nomenclature[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1582(1/3): 70-71. DOI: 10.1016/s1388-1981(02)00138-5
- [11] Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(8): 604-616. DOI: 10.1038/nrc1411
- [12] Myśliwiec H, Baran A, Harasim-Symbor E, et al. Increase in circulating sphingosine-1-phosphate and decrease in ceramide levels in psoriatic patients[J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(2): 79-86. DOI: 10.1007/s00403-016-1709-9
- [13] Ogretmen B. Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 33-50. DOI: 10.1038/nrc.2017.96
- [14] Riboni L, Abdel Hadi L, Navone SE, et al. Sphingosine-1-phosphate in the tumor microenvironment: a signaling hub regulating cancer hallmarks[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 337. DOI: 10.3390/cells9020337
- [15] Morris AJ, Selim S, Salous A, et al. Blood relatives: dynamic regulation of bioactive lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate metabolism in the circulation[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, 19(4): 135-140. DOI: 10.1016/j.tem.2009.07.005
- [16] Kogot-Levin A, Saada A. Ceramide and the mitochondrial respiratory chain[J]. *Biochimie*, 2014, 100(66): 88-94. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.027
- [17] Grsch S, Schiffmann S, Geisslinger G. Chain length-specific properties of ceramides[J]. *Prog Lipid Res*, 2012, 51(1): 50-62. DOI: 10.1016/j.plipres.2011.11.001
- [18] Kogot-Levin A, Saada A. Ceramide and the mitochondrial respiratory chain[J]. *Biochimie*, 2014, 100(23): 88-94. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.027
- [19] Pulkoski-Gross MJ, Donaldson JC, Obeid LM. Sphingosine-1-phosphate metabolism: A structural perspective[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015, 50(4): 298-313. DOI: 10.3109/10409238.2015.1039115
- [20] Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A, et al. Essential Role for Sphingosine Kinases in Neural and Vascular Development[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(24): 11113-11121. DOI: 10.1128/mcb.25.24.11113-11121.2005
- [21] Taha TA, Hannun YA, Obeid LM, et al. Obeid LMSphingosine kinase: biochemical and cellular regulation and role in disease[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2006, 39: 113-131. DOI: 10.5483/BMBRep.2006.39.2.113
- [22] Hänel P, Andréani P, Gräler MH. Erythrocytes store and release sphingosine 1-phosphate in blood[J]. *Faseb J*, 2007, 21(4): 1202-1209. DOI: 10.1096/fj.06-7433com
- [23] Schaphorst KL, Chiang E, Jacobs KN, et al. Role of sphingosine-1 phosphate in the enhancement of endothelial barrier integrity by platelet-released products[J]. *AJP Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285(1): L258-L267. DOI: 10.1152/ajplung.00311.2002
- [24] Pham TH, Baluk P, Xu Y, et al. Lymphatic endothelial cell sphingosine kinase activity is required for lymphocyte egress and lymphatic patterning[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(1): 17-27. DOI: 10.1084/jem.20091619
- [25] Jolly PS, Bektas M, Olivera A, et al. Transactivation of sphingosine-1-phosphate receptors by FcepsilonRI triggering is required for normal mast cell degranulation and chemotaxis[J]. *J Exp Med*, 2004, 199(7): 959-970. DOI: 10.1084/jem.20030680
- [26] Yuquan X, Jong LH, Boubacar M, et al. Sphingosine kinases are not required for inflammatory responses in macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(21): 11465. DOI: 10.1074/jbc.a113.483750
- [27] Bode C, Sensken SC, Peest U, et al. Erythrocytes serve as a reservoir for cellular and extracellular sphingosine 1-phosphate[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(6): 1232-1243. DOI: 10.1002/jcb.22507
- [28] Luo B, Gan W, Liu Z, et al. Erythropoietin signaling in macrophages promotes dying cell clearance and immune tolerance[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 287-302. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.01.002
- [29] Rivera J, Proia RL, Olivera A. The alliance of sphingosine-1-phosphate and its receptors in immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(10): 753-763. DOI: 10.1038/nri2400
- [30] Pulli I, Asghar MY, Kempainen K, et al. Sphingolipid-mediated calcium signaling and its pathological effects[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(11 Pt B): 1668-1677. DOI: 10.1016/j.bbamer.2018.04.012
- [31] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33
- [32] Obeid L, Linardic C, Karolak L, et al. Programmed cell death induced by ceramide[J]. *Science*, 1993, 259(5102): 1769-1771. DOI: 10.1126/science.8456305
- [33] Ruvolo PP, Deng X, Ito T, et al. Ceramide induces Bcl2 dephosphorylation via a mechanism involving mitochondrial PP2A[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(29): 20296-20300. DOI: 10.1074/jbc.274.29.20296
- [34] Chiang CW, Kanies C, Kim KW, et al. Protein phosphatase 2A dephosphorylation of phosphoserine 112 plays the gatekeeper role for BAD-mediated apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(18): 6350-6362. DOI: 10.1128/mcb.23.18.6350-6362.2003
- [35] Xin M, Deng X. Protein phosphatase 2A enhances the proapoptotic function of Bax through dephosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(27): 18859-18867. DOI: 10.1074/jbc.M512543200
- [36] Lin CF, Chen CL, Chiang CW, et al. GSK-3beta acts downstream of PP2A and the PI 3-kinase-Akt pathway, and upstream of caspase-2 in ceramide-induced mitochondrial apoptosis[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 16): 2935-2943. DOI: 10.1242/jcs.03473
- [37] Heinrich M, Neumeyer J, Jakob M, et al. Cathepsin D links TNF-induced acid sphingomyelinase to Bid-mediated caspase-9 and -3 activation[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(5): 550-563. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401382
- [38] Zheng W, Kollmeyer J, Symolon H, et al. Ceramides and oth-

- er bioactive sphingolipid backbones in health and disease: lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758(12):1864-1884. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.08.009
- [39] Sun T, Li DD, Wang L, et al. c-Jun NH2-terminal kinase activation is essential for up-regulation of LC3 during ceramide-induced autophagy in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *J Transl Med*, 2011, 9(33):1-10. DOI: 10.1186/1479-5876-9-161
- [40] Scarlatti F, Bauvy C, Ventruti A, et al. Ceramide-mediated macroautophagy involves inhibition of protein kinase B and Up-regulation of beclin 1[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18):18384-18391. DOI: 10.1074/jbc.M313561200
- [41] Wang J, Lv XW, Shi JP, et al. Mechanisms involved in ceramide-induced cell cycle arrest in human hepatocarcinoma cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(7):1129-1134. DOI: 10.3748/wjg.v13.i7.1129
- [42] Han C, Demetris AJ, Michalopoulos GK, et al. PPARgamma ligands inhibit cholangiocarcinoma cell growth through p53-dependent GADD45 and p21 pathway[J]. *Hepatology*, 2003, 38(1):167-177. DOI: 10.1053/jhep.2003.50296
- [43] Kim SW, Kim HJ, Chun YJ, et al. Ceramide produces apoptosis through induction of p27(kip1) by protein phosphatase 2A-dependent Akt dephosphorylation in PC-3 prostate cancer cells[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2010, 73(21/22):1465-1476. DOI: 10.1080/15287394.2010.511553
- [44] Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains[J]. *Exp Cell Res*, 1965, 37(45):614-636. DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9
- [45] Venable ME, Lee JY, Smyth MJ, et al. Role of Ceramide in Cellular Senescence[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(51):30701-30708. DOI: 10.1074/jbc.270.51.30701
- [46] Gomez-Muñoz A, Martin A, O'Brien L, et al. Cell-permeable ceramides inhibit the stimulation of DNA synthesis and phospholipase D activity by phosphatidate and lysophosphatidate in rat fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 1993, 269(12):8934-8943. DOI: 10.1016/s0021-9258(17)37058-8
- [47] Dixon, Scott J. Ferroptosis: bug or feature[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):150-157. DOI: 10.1111/imr.12533
- [48] Murphy TH, Miyamoto M, Sastre A, et al. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress[J]. *Neuron*, 1989, 2(6):1547-1558. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90043-3
- [49] Novgorodov SA, Voltin JR, Gooz MA, et al. Acid sphingomyelinase promotes mitochondrial dysfunction due to glutamate-induced regulated necrosis[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(2):312-329. DOI: 10.1194/jlr.M080374
- [50] Abikhair M, Mitsui H, Yanofsky V, et al. Cyclosporine A immunosuppression drives catastrophic squamous cell carcinoma through IL-22[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(8):e86434. DOI: 10.1172/jci.insight.86434
- [51] Arbiser JL, Bonner MY, Ward N, et al. Selenium unmasks protective iron armor: A possible defense against cutaneous inflammation and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, S0304-4165(18)30150-8. DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.05.018
- [52] Pitson SM. Activation of sphingosine kinase 1 by ERK1/2-mediated phosphorylation[J]. *EMBO J*, 2003, 22(20):5491-5500. DOI: 10.1093/emboj/cdg540
- [53] Pitson SM, D'andrea RJ, Vandeleur L, et al. Human sphingosine kinase: purification, molecular cloning and characterization of the native and recombinant enzymes[J]. *Biochem J*, 2000, 350 Pt 2 (Pt 2):429-441. DOI: 10.1042/0264-6021:3500429
- [54] Kohno M, Momoi M, Oo ML, et al. Intracellular role for sphingosine kinase 1 in intestinal adenoma cell proliferation[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(19):7211-7223. DOI: 10.1128/MCB.02341-05
- [55] Heffernanstroud LA, Obeid LM. Sphingosine Kinase 1 in Cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 117:201-235. DOI: 10.1016/B978-0-12-394274-6.00007-8
- [56] Chi H. Sphingosine-1-phosphate and immune regulation: trafficking and beyond[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(1):16-24. DOI: 10.1016/j.tips.2010.11.002
- [57] Melendez AJ. Sphingosine kinase signalling in immune cells: Potential as novel therapeutic targets[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784(1):66-75. DOI: 10.1016/j.bbapap.2007.07.013
- [58] Hait NC, Maiti A, Xu P, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor functions in the nucleus by sphingosine-1-phosphate[J]. *FASEB J*, 2020, 34:4293-4310.2020, 34(3):4293-4310. DOI: 10.1096/fj.201901734RR
- [59] Weigert A, von Knethen A, Thomas D, et al. Sphingosine kinase 2 is a negative regulator of inflammatory macrophage activation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(9):1235-1246. DOI: 10.1016/j.bbalip.2019.05.008
- [60] LaMontagne K. Antagonism of Sphingosine-1-Phosphate Receptors by FTY720 Inhibits Angiogenesis and Tumor Vascularization[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(1):221-231. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2001
- [61] Kim DS, Hwang ES, Lee JE, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes mouse melanocyte survival via ERK and Akt activation[J]. *Cell Signal*, 2003, 15(10):919-926. DOI: 10.1016/S0898-6568(03)00055-X
- [62] Baudhuin LM. Akt activation induced by lysophosphatidic Acid and sphingosine-1-phosphate requires both mitogen-activated protein kinase kinase and p38 mitogen-activated protein kinase and is cell-line specific[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 15(10):919-926. DOI: 10.1124/mol.62.3.660
- [63] Radeff-Huang J, Seasholtz TM, Matteo RG, et al. G protein mediated signaling pathways in lysophospholipid induced cell proliferation and survival[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 92(5):949-966. DOI:10.1002/jcb.20094
- [64] Limaye, Vidya. The role of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in the regulation of endothelial cell biology[J]. *Endothelium*, 2008, 15(3):101-112. DOI: 10.1080/10623320802125342
- [65] Argraves KM, Wilkerson BA, Argraves WS. Sphingosine-1-phosphate signaling in vasculogenesis and angiogenesis[J]. *World J Biol Chem*, 2010, 1(10):291-297. DOI: 10.4331/

wjbc.v1.i10.291

- [66] 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): 29367-29373. DOI: 10.1074/jbc.M403937200
- [67] Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M, et al. Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and disruption of S1P gradients[J]. *Science*, 2005, 309(5741): 1735-1739. DOI: 10.1126/science.1113640
- [68] Jolly PS, Bektas M, Olivera A, et al. Transactivation of sphingosine-1-phosphate receptors by FcepsilonRI triggering is required for normal mast cell degranulation and chemotaxis[J]. *J Exp Med*, 2004, 199 (7): 959-970. DOI: 10.1084/jem.20030680
- [69] Olivera A, Mizugishi K, Tikhonova A, et al. The sphingosine kinase-sphingosine-1-phosphate axis is a determinant of mast cell function and anaphylaxis[J]. *Immunity*, 2007, 26(3): 287-297. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.02.008
- [70] Ochi R, Momose Y, Oyama K, et al. Sphingosine-1-phosphate effects on guinea pig atrial myocytes; Alterations in action potentials and K⁺ currents[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(1): 88-96. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.01.010
- [71] Rapizzi E, Donati C, Cencetti F, et al. Sphingosine 1-phosphate receptors modulate intracellular Ca²⁺ homeostasis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353(2): 268-274. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.12.010
- [72] Wilson PC, Fitzgibbon WR, Garrett SM, et al. Inhibition of sphingosine kinase 1 ameliorates angiotensin II-induced hypertension and inhibits transmembrane calcium entry via store-operated calcium channel[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(6): 896-908. DOI: 10.1210/me.2014-1388
- [73] Lepannetier S, Zanou N, Yerna X, et al. Sphingosine-1-phosphate-activated TRPC1 channel controls chemotaxis of glioblastoma cells[J]. *Cell Calcium*, 2016, 60(6): 373-383. DOI: 10.1016/j.ceca.2016.09.002
- [74] Xu SZ, Muraki K, Zeng FN, et al. A Sphingosine-1-Phosphate-Activated Calcium Channel Controlling Vascular Smooth Muscle Cell Motility[J]. *Circ Res*, 2006, 98(11): 1381-1389. DOI: 10.1161/01.RES.0000225284.36490.a2
- [75] Taha TA, Argraves KM, Obeid LM. Sphingosine-1-phosphate receptors: receptor specificity versus functional redundancy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1682(1/3): 48-55. DOI: 10.1016/j.bbalip.2004.01.006
- [76] Allende ML, Dreier JL, Mandala S, et al. Expression of the sphingosine 1-phosphate receptor, S1P1, on T-cells controls thymic emigration[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (15): 15396-15401. DOI: 10.1074/jbc.M314291200
- [77] Shushan Z, Adebisi Morayo G, Yujin Z, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 mediates elevated IL-6 signaling to promote chronic inflammation and multitissue damage in sickle cell disease[J]. *FASEB J*, 2018, 32(5): 2855-2865. DOI: 10.1096/fj.201600788RR
- [78] 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. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.170779
- [79] Adada M, Canals D, Hannun YA, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2[J]. *FEBS J*, 2013, 280(24): 6354-6366. DOI: 10.1111/febs.12446
- [80] Powell JA, Lewis AC, Zhu W, et al. Targeting sphingosine kinase 1 induces MCL1-dependent cell death in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(6): 771-782. DOI: 10.1182/blood-2016-06-720433
- [81] Crousillac S, Colonna J, McMains E, et al. Sphingosine-1-phosphate elicits receptor-dependent calcium signaling in retinal amacrine cells[J]. *J Neurophysiol*, 2009, 102(6): 3295-3309. DOI: 10.1152/jn.00119.2009
- [82] Murakami A, Takasugi H, Ohnuma S, et al. Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Regulates Vascular Contraction via S1P3 Receptor; Investigation Based on a New S1P3 Receptor Antagonist[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(4): 704-713. DOI: 10.1124/mol.109.061481
- [83] Golfier S, Kondo S, Schulze T, et al. Shaping of terminal megakaryocyte differentiation and proplatelet development by sphingosine-1-phosphate receptor S1P4[J]. *FASEB J*, 2010, 24(12): 4701-4710. DOI: 10.1096/fj.09-141473
- [84] Hu WM, Li L, Jing BQ, et al. Effect of S1P5 on proliferation and migration of human esophageal cancer cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 24(12): 4701-4710. DOI: 10.3748/wjg.v16.i15.1859
- [85] Andrieu G, Ledoux A, Branka S, et al. Sphingosine 1-phosphate signaling through its receptor S1P promotes chromosome segregation and mitotic progression[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(472): eaah4007. DOI: 10.1126/scisignal.aah4007
- [86] Coppens I. Targeting lipid biosynthesis and salvage in apicomplexan parasites for improved chemotherapies[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 823-835. DOI: 10.1038/nrmicro3139
- [87] Sah RK, Pati S, Saini M, et al. Reduction of Sphingosine Kinase 1 Phosphorylation and Activity in Plasmodium-Infected Erythrocytes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 80. DOI: 10.3389/fcell.2020.00080
- [88] Pankova-Kholmyansky I, Dagan A, Gold D, et al. Ceramide mediates growth inhibition of the Plasmodium falciparum parasite[J]. *Cell & Mol Life Sci*, 2003, 60(3): 577-587. DOI: 10.1007/s000180300049
- [89] Zinecker CF, Striepen B, Geyer H, et al. Two glycoforms are present in the GPI-membrane anchor of the surface antigen 1 (P30) of *Toxoplasma gondii*[J]. *Mol Bio Parasitol*, 2001, 116(2): 127-135. DOI: 10.1016/S0166-6851(01)00313-9
- [90] Pratt S, Wansadhipathi-Kannangara NK, Bruce CR, et al. Sphingolipid synthesis and scavenging in the intracellular apicomplexan parasite, *Toxoplasma gondii*[J]. *Mol & Biochem Parasitol*, 2013, 187(1): 43-51. DOI: 10.1016/j.molbiopara.2012.11.007
- [91] Romano JD, Sonda S, Bergbower E, et al. *Toxoplasma gondii* salvages sphingolipids from the host Golgi through the rerouting of selected Rab vesicles to the parasitophorous vacuole[J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24: 1974-1995. DOI: 10.1091/mbc.E12-11-0827
- [92] Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, et al. Human schistoso-

- miasis[J]. Lancet, 2014, 368 (9541): 1106-1118. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2
- [93] Onguru D, Liang Y, Griffith Q, et al. Human schistosomiasis is associated with endotoxemia and Toll-like receptor 2- and 4-bearing B cells[J]. Am J Trop Med Hyg, 2011, 84 (2): 321-324. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0397
- [94] Manal E, Da'Dara AA, Rita B, et al. Intravascular *Schistosoma mansoni* cleave the host immune and hemostatic signaling molecule sphingosine-1-phosphate via tegumental alkaline phosphatase[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1746-1746. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01746
- [95] Shailaja MT, Andreas B, Gabriele J, et al. Sphingosine-1-phosphate and its receptors: a mutual link between blood coagulation and inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 831059. DOI: 10.1155/2015/831059
- [96] Huang Y, Mao K, Chen X, et al. SIP-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense[J]. Science, 2018, 359 (6371): 114-119. DOI: 10.1126/science.aam5809
- [97] Elzoheiry M, Da'dara AA, Bhardwaj R, et al. Intravascular *Schistosoma mansoni* cleave the host immune and hemostatic signaling molecule sphingosine-1-phosphate via tegumental alkaline phosphatase[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1746. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01746
- [98] Duque GA, Descoteaux A. Leishmania survival in the macrophage: where the ends justify the means[J]. Curr Opin Microbiol, 2015, 26: 32-40. DOI: 10.1016/j.mib.2015.04.007
- [99] Arish M, Husein A, Ali R, et al. Sphingosine-1-phosphate signaling in *Leishmania donovani* infection in macrophages[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(8): e0006647. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006647
- [100] ávila-García R, Valdés J, Jáuregui-Wade JM, et al. The metabolic pathway of sphingolipids biosynthesis and signaling in *Entamoeba histolytica* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522: 574-579. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.116
- [101] Spassieva S, Seo JG, Jiang JC, et al. Necessary role for the Lag1p motif in (dihydro) ceramide synthase activity[J]. J Biol Chem, 2006, 281(45): 33931. DOI: 10.1074/jbc.M608092200
- [102] Cerbon J, Olguin T, Alvarez-Grave PR, et al. *Entamoeba invadens*: Sphingolipids metabolic regulation is the main component of a PKC signaling pathway in controlling cell growth and proliferation[J]. Experimental parasitol, 2009, 122(2): 106-111. DOI: 10.1016/j.exppara.2009.02.011
- [103] Nishimura K, Suzuki A, Kino H. Sphingolipids of a cestode *Metroliasthes coturnix* [J]. Biochim Biophys Acta, 1991, 1086: 141-150. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90001-X
- [104] Persat F, Bouhours JF, Petavy AF, et al. Free ceramides of *Echinococcus multilocularis* metacestodes [J]. Biochim Biophys Acta, 1995, 1255: 280-284. DOI: 10.1016/0005-2760(94)00242-Q
- [105] Junqueira C, Caetano B, Bartholomeu DC, et al. The endless race between *Trypanosoma cruzi* and host immunity: lessons for and beyond Chagas disease[J]. Exp Rev Mol Med, 2010, 12: e29. DOI: 10.1017/S1462399410001560
- [106] Brinkmann V, Cyster JG, Hla T. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function[J]. Am J Transplant, 2004, 4: 1019-1025. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00476.x
- [107] Dominguez MR, Ersching J, Lemos R, et al. Re-circulation of lymphocytes mediated by sphingosine-1-phosphate receptor-1 contributes to resistance against experimental infection with the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* [J]. Vaccine, 2012, 30: 2882-2891. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.037

收稿日期: 2020-07-06 编辑: 张智芳

(上接第 267 页)

- [18] Xiang CG, Du YY, Meng GF, et al. Long-term functional maintenance of primary human hepatocytes in vitro [J]. Science, 2019, 364(6438): 399-402.
- [19] Song YF, Wang X, Zhang HB, et al. Repeated low-dose influenza virus infection causes severe disease in mice: a model for vaccine evaluation[J]. J Virol, 2015, 89(15): 7841-7851.
- [20] Wang JL, Shuai L, Wang C, et al. Mouse-adapted SARS-CoV-2 replicates efficiently in the upper and lower respiratory tract of BALB/c and C57BL/6J mice[J]. Protein & Cell, 2020, 11: 776-782.
- [21] 郝风节, 马文擎. 我国甲型 H1N1 流感疫苗研究进展[J]. 中国社会医学杂志, 2011, 28 (1): 73.
- [22] Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial[J]. Lancet, 2020, 395 (10240): 1845-1854.
- [23] Carrion M, Madoff LC. ProMED-mail: 22 years of digital surveillance of emerging infectious diseases[J]. Int Health, 2017, 9 (3): 177-183.
- [24] Dion M, Abdelmalik P, Mawudeku A. Big data and the global public health intelligence network (GPHIN)[J]. Canada Communicable Disease Report = Relevé des maladies transmissibles au Canada, 2015, 41(9): 209-214.
- [25] Mcclodkey B, Dar O, Zumla A, et al. Emerging infectious diseases and pandemic potential: status quo and reducing risk of global spread[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(10): 1001-1010.
- [26] Bloom DE, Black S, Rappuoli R. Emerging infectious diseases: A proactive approach[J]. P Natl A Sci USA, 2017, 114(16): 4055-4059.
- [27] 陈永平. 全球新发传染病的挑战与防控[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(7): 393-396.
- [28] 程锦泉. 我国疾病预防控制体系现代化建设的思考及对策建议[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(05): 475-479.
- [29] 潘文, 胡丹, 夏修龙, 等. 从新型冠状病毒肺炎疫情看我国传染病防控体系建设[J]. 江苏预防医学, 2020, 31(3): 258-260.

收稿日期: 2020-12-01 编辑: 张智芳