

• 综述 •

# 鞘氨醇-1-磷酸信号通路在微循环障碍相关性心脏疾病中的作用及治疗潜力

戴丽<sup>1</sup>, 左祥林<sup>2</sup>, 胡君<sup>1\*</sup><sup>1</sup>江苏医药职业学院基础医学部, 江苏 盐城 224005; <sup>2</sup>江苏省肿瘤医院生物样本库, 江苏 南京 210009

**[摘要]** 鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)信号通路在维持血管稳态、调节炎症反应及促进心肌细胞存活方面具有关键作用,然而现有关于S1P研究主要聚焦于大血管和整体心脏功能,对其在心脏微循环障碍这一驱动心肌缺血、心力衰竭及心肌纤维化的核心病理过程中的作用尚缺乏系统性阐释。本综述基于微循环视角,探讨S1P受体不同亚型在微血管内皮、平滑肌及免疫细胞中的表达分布与功能差异。进一步总结S1P通路调节剂(如Fingolimod、Siponimod)及鞘氨醇激酶抑制剂在心肌缺血、心力衰竭、糖尿病性心肌病和高血压性心脏病等疾病模型中的研究进展与应用局限。在此基础上,提出结合生物标志物分层、亚型选择性调控、靶向纳米载体及多靶点联合用药的精准干预策略。未来,有望通过单细胞空间组学解析S1P受体动态表达,优化靶向载体设计及实施分层化临床试验,加速S1P通路调控策略在微循环障碍相关性心脏疾病中的临床转化。

**[关键词]** 鞘氨醇-1-磷酸; 微循环障碍; 心脏疾病; 信号通路; 治疗靶点

**[中图分类号]** R541

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2025)12-1810-13

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN250658

## The role and therapeutic potential of the sphingosine - 1 - phosphate signaling pathway in cardiac diseases associated with microcirculatory dysfunction

DAI Li<sup>1</sup>, ZUO Xianglin<sup>2</sup>, HU Jun<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Basic Medicine, Jiangsu Medical College, Yancheng 224005; <sup>2</sup>BioBank of Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China

**[Abstract]** The sphingosine-1-phosphate (S1P) signaling axis plays a pivotal role in maintaining vascular homeostasis, modulating inflammatory responses, and promoting cardiomyocyte survival. However, current research has largely centered on the macrovascular and global cardiac function, with limited systematic exploration of S1P's role in the cardiac microcirculation, a key driver of myocardial ischemia, heart failure, and fibrosis. In this review, we adopt a microcirculatory perspective to delineate the differential expression patterns and functional roles of S1P receptor subtypes in microvascular endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and immune cell populations. We further summarize the therapeutic advances and limitations of S1P modulators, including fingolimod, siponimod, and sphingosine kinase inhibitors, in models of myocardial ischemia, heart failure, diabetic cardiomyopathy, and hypertensive heart disease. Precision intervention strategies are then proposed, integrating biomarker-guided patient stratification, receptor-subtype selective modulation, targeted nanocarrier delivery, and multi-target combination therapy. Looking ahead, single-cell spatial omics to resolve dynamic S1P receptor expression, optimized carrier design, and stratified clinical trials hold promises to accelerate the translational application of S1P pathway-based therapies in microcirculation-related cardiac diseases.

**[Key words]** sphingosine-1-phosphate; microcirculatory dysfunction; cardiac disease; signaling pathway; therapeutic target

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(12): 1810-1822]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82200426); 2025年江苏高校“青蓝工程”中青年学术带头人培养对象; 江苏省青年科技人才托举工程资助对象(JSTJ-2025-933); 江苏省科技资源(重大疾病生物样本库)统筹服务平台开放课题(TC2022B013); 盐城市科技局基础研究计划(YCBK2023030)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hujun@jsmc.edu.cn (ORCID: 0009-0002-5585-1737)

鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)通过结合G蛋白偶联受体S1PR1-5在调控大血管内皮稳态、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖以及炎症细胞募集等过程中发挥关键作用,因此在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、血管新生和心室重构研究中受到广泛关注。研究表明,S1P与S1PR1-5结合后可激活PI3K/Akt、Rho/ROCK及核因子(nuclear factor, NF)- $\kappa$ B等关键通路,从而提高AS斑块稳定性并促进新血管形成。此外,在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)模型中,S1P通路调节剂还展现出显著的免疫调节和神经保护作用<sup>[1]</sup>。临床研究表明,S1P通路调节剂如Fingolimod和Siponimod已获批用于MS等自身免疫性疾病<sup>[2]</sup>,并在实验性心肌缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤及慢性心力衰竭模型中展现出良好的心脏保护作用<sup>[3]</sup>。

然而,心脏微循环(由毛细血管与细动静脉共同组成)因其独特的解剖结构、高度的细胞异质性和专属性的剪切应力,病理状态下的失调模式显著不同于大血管<sup>[4]</sup>。临床影像与病理学研究揭示,微循环障碍可引发非阻塞性心肌缺血,并与难治性心衰及心肌纤维化重构密切相关。此外,微循环受损显著降低再灌注疗法的疗效,并与不良的长期临床预后相关<sup>[5]</sup>。然而,迄今尚未见系统性综述聚焦于S1P通路在心脏微循环中的调控机制及其用于维持微血管稳态、病理重塑和靶向干预的潜力。

文章基于心脏微循环视角,系统梳理S1P信号通路在生理稳态与病理损伤中的关键功能,并探讨其在微循环障碍相关心血管疾病中的应用前景。同时,综述该通路作为潜在治疗靶点的最新研究进展,为精准干预策略的转化提供理论依据和实践方向。

## 1 S1P信号通路的分子基础

### 1.1 S1P的合成与代谢

S1P是一种由鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SphK)1/2在鞘氨醇1-位羟基上催化磷酸化形成的生物活性脂质信号分子。其化学名称为(2S, 3R, 4E)-2-氨基-4-十八烯-1, 3-二醇-1-磷酸,分子式 $C_{18}H_{38}NO_3P$ ,分子量379.49 Da。在细胞内,S1P的稳态由合成和降解两个过程精密调控,合成依赖SphK1/2的激酶活性,降解则通过S1P裂解酶对S1P进行不可逆裂解,或由S1P磷酸酶脱磷酸化生成鞘氨醇,以实现鞘氨醇循环利用。S1P稳态对于维持内皮屏障完整性、调节心肌收缩功能及心脏微循环

稳态均具有关键意义。研究表明,缺氧或急性炎症刺激可显著上调SphK1活性,进而促进S1P合成。S1P激活S1PR1和S1PR3后,可诱导血管生成、抑制内皮细胞及心肌细胞凋亡,并在短期内增强组织修复能力<sup>[6]</sup>。此外,细胞外的S1P可通过S1PR1-5激活经典下游通路,如G蛋白家族 $G_{i/o}$ 介导的PI3K/Akt和 $G_{12/13}$ 介导的Rho GTP酶;在胞内,S1P可能通过非受体依赖机制直接调控Rho GTP酶与PI3K/Akt信号,共同调节内皮细胞及VSMC的迁移与存活<sup>[7]</sup>。

### 1.2 微循环中S1PR的分布与功能

在心脏微循环网络中,S1P受体的不同亚型在内皮细胞、VSMC及免疫细胞中发挥协同作用,共同维持微血管的稳态。S1PR1在微血管内皮细胞中高度表达,其活化通过 $G_i$ -PI3K/Akt-内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)级联显著增强内皮型一氧化氮(nitric oxide, NO)生成,促进血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)介导的细胞间黏附,从而稳固血管屏障、调节管腔通透性并优化局部血流灌注<sup>[8]</sup>。S1PR2则富集于微血管平滑肌细胞,通过 $G_{12/13}$ -RhoA/ROCK通路精准控制细胞骨架重塑与血管张力<sup>[9]</sup>。S1PR3在微血管内皮细胞和微动脉平滑肌细胞中表达,通过 $G_{q/11}$ -磷脂酶C $\beta$ (phospholipase C $\beta$ , PLC $\beta$ )通路调控细胞内 $Ca^{2+}$ 水平,进而支持应急性血管生成<sup>[10-11]</sup>。S1PR3基因敲除小鼠心肌梗死模型中射血分数显著下降,提示其在维持心功能与组织修复中具有重要保护作用<sup>[12]</sup>。S1PR4主要分布于心肌微循环免疫细胞如巨噬细胞及淋巴细胞中,参与调控免疫细胞趋化及炎症因子分泌,其在正常心血管组织中表达水平极低,但在AS等病理状态下可能通过免疫细胞介导局部作用<sup>[13]</sup>。S1PR5则集中表达于中枢神经系统,对血-脑屏障完整性至关重要<sup>[14]</sup>,目前尚无明确证据支持其直接参与体循环心血管病理过程,二者在心血管病理状态下的功能尚未明确,需要进一步研究。

## 2 S1P在微循环障碍中的作用

### 2.1 微血管内皮屏障的精细调控

心肌微循环毛细血管的内皮在解剖结构和流体动力学特性上显著区别于大血管,其连续型内皮细胞被丰富的糖萼和紧密排列的周细胞所包裹,并处于低剪切应力状态,因此对通透性变化尤为敏感。S1P主要通过结合其受体S1PR1,在维持微循环微环境的稳态以及促进其损伤后的修复中发挥

关键作用。首先, S1P/S1PR1 激活 G<sub>i</sub> 蛋白, 再启动 Rac1-PI3K/Akt-eNOS 信号级联, 显著提升内皮 NO 合成及细胞存活, 进而稳定微血管舒张功能及屏障完整性<sup>[15]</sup>。其二, S1P 能够抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9/13 介导的糖萼核心蛋白如 syndecan-1 的切割, 避免糖萼成分的流失, 从而维护血管壁第一道防线<sup>[16]</sup>。第三, S1P 促进细胞-细胞连接蛋白的再分布; S1P 可增强 VE-cadherin 在内皮-内皮接触面的聚集, 同时上调 claudin-5 和 occludin 的表达, 促进紧密连接蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1) 与细胞骨架的偶联, 从而显著降低毛细血管通透性, 防止炎症细胞及蛋白质外渗<sup>[17]</sup>。最后, 在肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等促炎因子的刺激下, SphK1/2 被激活, 导致 S1P 合成显著增加, 进而激活 S1PR1-PI3K/Akt 信号通路。S1P 可抑制 TNF- $\alpha$  诱导的内皮细胞凋亡及黏附分子的上调, 同时有助于维持血管屏障功能并减少炎症渗出, 提示其在改善微循环灌注方面具有潜在的保护作用<sup>[18]</sup>。综上, S1P/S1PR1 通过多重机制, 包括 G<sub>i</sub>-PI3K/Akt-eNOS 通路激活、糖萼保护、黏附/紧密连接蛋白重塑及抗炎效应, 在微血管内皮屏障的精细调控中发挥核心作用, 为基于 S1P 通路的心血管微循环靶向治疗提供了坚实的分子基础 (图 1)。

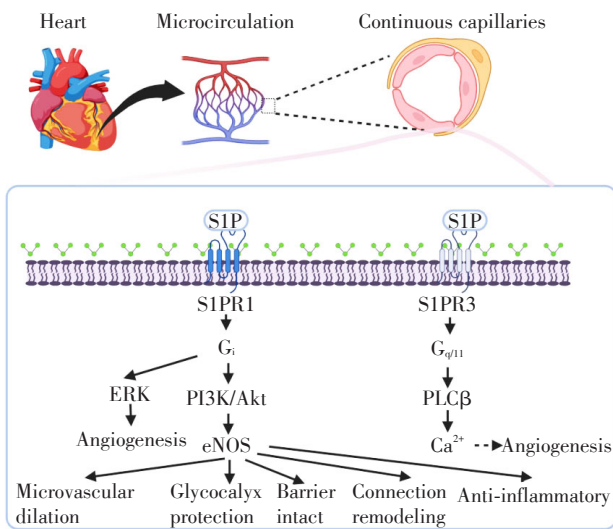


图 1 S1P 对心脏微循环内皮细胞的调控作用

Figure 1 The regulatory effect of S1P on endothelial cells in cardiac microcirculation

## 2.2 微循环炎症反应的多层次抑制

S1P 在心脏微循环炎症调控中通过多条信号通路协同发挥保护作用: ①屏障强化与渗出抑制。在微循环中, S1P/S1PR1-G<sub>i</sub>-PI3K/Akt 轴不仅增强 VE-cadherin 依赖的黏附连接和 claudin-5 介导的紧

密连接, 还通过抑制 MMP-9 活性减少糖萼组分切割, 双重作用使内皮截留中性粒细胞和单核细胞, 显著降低微血管通透性并减轻局灶性炎症渗出<sup>[15, 19-20]</sup>。②抑制 NF- $\kappa$ B 介导的促炎信号。S1P/S1PR1 的激活可通过  $\beta$ -arrestin2 依赖机制交叉抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 从而减弱内皮细胞的炎症反应, 并下调细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达<sup>[21-22]</sup>。③巨噬细胞表型调控。S1P 可通过其受体, 尤其是 S1PR1, 促进巨噬细胞向抗炎 M2 表型转化, 增强白介素 (interleukin, IL)-10 分泌并降低诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 从而在病理性微环境中恢复免疫平衡并阻断炎症扩散<sup>[23]</sup>。综上所述, S1P 通过 S1PR1 主导的屏障强化与抗炎信号, 以及对巨噬细胞免疫表型的调控, 共同维护心脏微循环的结构与功能稳定, 并为以 S1P/S1PR1 为靶点的心血管微循环精准干预策略提供了新的理论依据。

## 2.3 血管新生与重塑

在心脏微循环稳态与病理重塑过程中, S1P 通过多受体亚型的协同配合, 发挥着关键的调控作用。例如 S1P 结合 S1PR1 和 S1PR3, 激活 G<sub>i</sub>-PI3K/Akt 及丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK) 信号, 驱动内皮细胞的增殖、迁移与管腔形成<sup>[10, 24]</sup>。此外, S1P/S1PR1-3 介导的神经钙黏蛋白 (neural-cadherin, N-cadherin) 依赖性黏附增强了内皮细胞与周细胞之间的相互作用, 促进周细胞募集, 有助于新生血管的稳定与成熟<sup>[25]</sup>。上述机制在缺血再灌注、心力衰竭等多种心血管病理状态下的特异性调控方式, 将在第 4 部分结合各疾病模型加以详细论述。

## 3 S1P 在微循环相关心脏疾病中的作用

微循环功能障碍不仅表现为局灶性灌注不足, 还可通过内皮-心肌轴向信号失衡影响整体心脏功能。S1P 信号紊乱导致内皮屏障破坏及中性粒细胞-血小板复合体形成, 从而加剧心肌微血管阻塞与 I/R 损伤, 最终促进心肌重构并引发心功能衰竭。

### 3.1 S1P 在心肌 I/R 损伤中的作用

#### 3.1.1 S1P 水平的动态变化

在心肌 I/R 损伤中, S1P 表达水平的时空动态变化与微循环功能障碍及心肌细胞凋亡呈高度相

关。多项研究表明,I/R后心肌组织及血浆中S1P含量显著下降,这既源于SphK1/2活性受到抑制,也与内皮和心肌细胞损伤程度呈现关联<sup>[26]</sup>。作为一种关键的生物活性脂质,S1P可通过S1PR1和S1PR3激活PI3K/Akt及ERK1/2信号通路,增强心肌细胞和内皮细胞的存活能力,并促进血管舒张。在I/R损伤后,心肌组织及血浆中S1P水平显著下降,导致S1P/S1PR1-3介导的生存信号通路受损,进而引发微血管屏障功能减弱、通透性增加,并延迟区域性血流灌注的恢复。与此同时,凋亡通路中半胱天冬蛋白酶-3(cysteine-aspartate-3, Caspase-3)活化及Bcl2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达上调被进一步加强,导致心肌细胞凋亡加剧并损伤心脏功能<sup>[13,27]</sup>。此外,再灌注早期S1P水平降低,会延缓内皮细胞功能恢复和新生血管形成,从而加重微循环灌注障碍<sup>[28]</sup>。综上所述,I/R介导的S1P水平下降,不仅可作为评估心肌损伤的敏感生化指标,也可为以激活SphK或激动S1P受体为核心的微循环保护干预策略提供潜在靶点和理论支撑。

### 3.1.2 S1P对心肌细胞的保护机制

S1P通过协同激活细胞存活信号通路与维持线粒体稳态这两大机制,发挥对心肌细胞的保护作用。①激活存活信号:S1P与其受体结合后,可迅速诱导PI3K/Akt级联反应,显著提高Akt的磷酸化水平。Akt活化后上调抗凋亡蛋白Bcl-2,下调促凋亡因子Bax,并抑制Caspase-3活化,从而在I/R模型中显著提高心肌细胞的存活率<sup>[29]</sup>。②线粒体稳态维持:S1P可通过抑制线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,减少线粒体内Ca<sup>2+</sup>过载并抑制ROS生成,从而维持线粒体膜电位并保障ATP合成能力<sup>[30]</sup>。该机制不仅减轻了氧化应激相关损伤,还改善了心肌细胞能量代谢,从而在I/R后期进一步抑制细胞凋亡并促进心肌修复。

### 3.1.3 S1P与再灌注后无复流现象

心肌I/R损伤中的“无复流”现象,是指尽管冠状动脉血流已重新建立,大量心肌微循环仍因内皮功能障碍、血管痉挛,以及血细胞与血小板聚集等原因持续阻塞,导致组织灌注不足和持续性缺氧。越来越多的研究表明,S1P及其类似物可通过多重机制显著缓解无复流现象。首先,S1P及其类似物通过S1PR1/3活化G<sub>i</sub>-PI3K/Akt-eNOS级联,显著增加NO生成,从而促进微血管舒张并改善通透性。其次,S1P/S1PR1信号可增强内皮细胞间VE-

cadherin和claudin-5的连接,抑制中性粒细胞及单核细胞在微血管床的黏附与渗出,减少毛细血管腔内堵塞<sup>[20]</sup>。此外,S1P对血小板聚集具有浓度与受体亚型依赖的双相调节作用,在高浓度或特定受体激活情境下能抑制血小板活化与聚集,降低血栓形成风险,进而维持微血管床的通畅。动物模型和临床前研究均表明,外源性S1P类似物或SphK激动剂给药后,可提高缺血区域毛细血管灌注比例,缩小心肌梗死范围,并改善心功能指标<sup>[31-32]</sup>。因此,靶向S1P/S1PR轴的干预策略不仅能直接保护心肌细胞免受I/R损伤,还通过多重机制显著缓解“无复流”现象,为缺血性心脏病微循环障碍的精准治疗提供了新的理论与实验证据。

## 3.2 S1P在心力衰竭中的调控作用

### 3.2.1 S1P与心肌纤维化

在心力衰竭进程中,心肌纤维化作为关键的结构重塑形式,与心脏顺应性下降和收缩功能障碍密切相关。研究发现,心力衰竭或高压负荷状态下组织S1P水平升高,S1P-S1PR3偶联可显著激活ERK1/2通路,从而促进成纤维细胞的增殖与迁移,并上调肌成纤维细胞表型特征 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达及I/III型胶原合成<sup>[33]</sup>。此外,S1P/S1PR3的激活可增强TGF- $\beta$ 1介导的成纤维细胞活化,放大纤维化相关信号并增加心肌间质刚度,从而损害舒张功能,并可能导致射血分数下降。因此,通过靶向抑制S1PR3或干预其下游ERK1/2信号,不仅可有效抑制成纤维细胞的异常增殖与胶原沉积,还可为延缓心肌纤维化重塑、改善心力衰竭预后提供新的治疗策略。

### 3.2.2 S1P与心肌肥厚

S1P信号通路在压力过载诱导的心肌肥厚中扮演重要角色。在高血压或瓣膜病等持续压力负荷状态下,组织及循环中的S1P水平显著升高。S1P与其受体(尤其是S1PR3)结合后,可激活Ras-Raf-MEK-ERK级联信号,进而诱导心肌细胞肥大标志基因,如心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 $\beta$ -肌球蛋白重链(beta-myosin heavy chain,  $\beta$ -MHC)的表达,推动心肌细胞体积增大并介导早期结构重塑<sup>[34]</sup>。在压力过载模型中,S1P/S1PR2信号通路可激活NF- $\kappa$ B,增强心肌细胞和免疫细胞的促炎反应。有研究提示,S1P通路还可通过上调NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)表达并促进ROS生成,间接加剧心肌细胞肥大与心肌纤维化进程<sup>[35]</sup>。此外,

在多种压力负荷动物模型中,抑制SphK1活性(如选择性抑制剂PF-543)或功能性拮抗S1PR1(如Fingolimod)均能部分阻断压力诱导的ERK1/2磷酸化,并通过抑制NADPH氧化酶介导的ROS生成,显著减轻心肌肥厚与纤维化,同时改善心脏收缩和舒张功能<sup>[34,36]</sup>。综上所述,S1P信号通路不仅在心肌细胞肥厚的直接调控中发挥核心作用,还可通过调节氧化应激与炎症反应发挥协同作用,为心肌肥厚的防治提供新的分子靶点。

### 3.3 S1P在糖尿病心肌病中的作用

#### 3.3.1 糖尿病微循环障碍的特征

糖尿病微循环障碍是糖尿病患者常见且严重的并发症,其病理基础主要为高血糖引发的内皮功能失调和毛细血管稀疏化。持续高血糖促使晚期糖基化终产物大量生成,同时引起内皮eNOS活性失调和促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6等过度分泌。这些变化导致内皮细胞凋亡和VE-cadherin依赖的黏附功能障碍,进而破坏毛细血管腔结构并扰乱局部血流动力学。同时,慢性炎症和氧化应激相互作用,促进细胞外基质重构并加剧毛细血管稀疏化,从而导致微循环灌注不足。心肌组织由此长期处于缺血-缺氧环境,并出现线粒体功能障碍和能量代谢失衡。在糖尿病心肌病中,微循环异常不仅直接损伤心肌细胞,还通过加剧心肌纤维化和凋亡,推动心功能持续衰退,形成高血糖、炎症、纤维化相互促进的恶性循环<sup>[37]</sup>。因此,早期识别微循环障碍并实施靶向干预,对延缓糖尿病心肌病进展具有重要的临床价值。

#### 3.3.2 S1P对糖尿病心脏微循环的保护

S1P在糖尿病心脏中通过协同调控抗氧化和抗炎通路,对微循环具有显著保护作用。首先,S1P通过激活S1PR1/3-G<sub>i</sub>-PI3K/Akt-eNOS级联通路,促进内皮细胞存活并增加NO生成,从而改善微血管舒张功能,维持毛细血管结构的完整性<sup>[38]</sup>。其次,在内皮细胞中,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)-S1P作为S1PR1的偏向性激动剂,通过 $\beta$ -arrestin2依赖机制稳定核因子 $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (inhibitor of nuclear factor kappa B alpha, I $\kappa$ B $\alpha$ ),抑制I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化及降解,阻断p65/p50复合物进入细胞核,从而减少TNF- $\alpha$ 、IL-6等NF- $\kappa$ B靶基因的转录并缓解局部炎症浸润<sup>[8,39-40]</sup>。上述抗氧化与抗炎效应协同改善了糖尿病心脏的微循环灌注状态,并通过中断炎症与氧化应激之间的恶性循环,为糖尿病心肌病相关微循环障碍的干预提供了潜在的治疗靶点。

#### 3.3.3 S1P与胰岛素抵抗

S1P信号通路通过协同调控能量代谢与脂肪组织内分泌功能,在改善胰岛素敏感性方面发挥关键作用,从而间接缓解糖尿病心肌病相关的微循环障碍。首先,S1P与其受体结合后可激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路,促进骨骼肌和脂肪组织中葡萄糖转运蛋白4向细胞膜的转位,显著提升葡萄糖摄取效率<sup>[41]</sup>;其次,在牛磺脱氧胆酸等胆汁酸特异性激活S1PR2时,肝细胞中关键糖异生酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶的基因转录迅速下调,提示S1PR2在胆汁酸介导的糖异生活性抑制中发挥核心调节作用<sup>[42]</sup>。上述机制协同增强胰岛素信号转导的敏感性,有助于维持全身葡萄糖稳态<sup>[43]</sup>。此外,S1P的生物合成水平与脂肪组织的代谢功能密切相关。在特定生理状态下,如脂联素受体1/2介导的信号激活,可促进内源性S1P合成,进而激活S1PR3-过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )通路,调节前脂肪细胞膜脂质组成并优化脂联素受体功能,从而改善脂肪组织胰岛素反应性<sup>[44]</sup>。该机制不仅通过AMPK依赖的葡萄糖代谢通路提高全身胰岛素敏感性,还通过增强脂肪组织的内分泌功能,协同改善心肌微循环灌注,从而延缓糖尿病心肌病的病理进程。上述发现为基于S1P信号通路的代谢精准干预提供了新的治疗策略与理论支撑。

### 3.4 S1P在高血压性心脏病中的作用

#### 3.4.1 高血压微循环重塑的机制

高血压诱导的微动脉重塑主要特征为微动脉VSMC过度增殖、细胞外基质过度沉积和管腔狭窄,这些改变共同导致外周阻力增高,从而加重左心室后负荷。持续高血压通过机械剪切应力损伤内皮细胞,抑制eNOS活性并减少NO生成;同时上调VCAM-1和ICAM-1等黏附分子表达,破坏血管舒张-收缩平衡,诱发局部炎症反应及氧化应激<sup>[45]</sup>。血管壁剪切应力和张力增加可触发VSMC从收缩型向合成型表型转化,伴随着VSMC增殖和I型、III型胶原的过度合成与沉积。研究表明,S1P通过S1PR1/3介导的G<sub>i</sub>-PI3K/Akt及G<sub>q/11</sub>-ERK1/2级联,促进VSMC的增殖与迁移<sup>[46]</sup>,与此同时,在氧化应激背景下,Spm/Cer/S1P轴可激活MMP-2,促使VSMC向病变内膜浸润与增殖,进而加剧微动脉重塑<sup>[47]</sup>。因此,高血压引发的微循环重塑不仅源于机械应力和代谢紊

乱,也与S1P/S1PR信号轴的异常激活密切相关。

### 3.4.2 S1P对血管张力的调控

S1P对血管张力的调控具有明显的受体亚型和细胞类型依赖性双相效应。在VSMC中,S1PR2及在特定条件下的S1PR3通过G<sub>12/13</sub>-RhoA/ROCK通路促进肌动蛋白-肌球蛋白相互作用,增强血管收缩<sup>[48]</sup>;而在血管内皮细胞中,S1PR3和S1PR1激活G<sub>q/11</sub>-PLCβ-Ca<sup>2+</sup>信号级联,同时伴随PI3K/Akt通路的磷酸化,促进eNOS生成NO,诱导平滑肌松弛,从而降低外周阻力并缓解高血压<sup>[15]</sup>。这种双向调节不仅突出了S1P在高血压发病机制中的核心作用,也表明其对于维持生理血压和心脏微循环稳态至关重要。

### 3.4.3 S1P对靶器官的保护作用

在高血压心脏病模型中,S1P通过协同调控微循环功能和心肌能量代谢,发挥多重器官保护作用。首先,S1P通过S1PR1和S1PR3激活G<sub>i</sub>-PI3K/Akt-eNOS级联,增强内皮细胞生存信号并增加NO生成,显著改善微动脉灌注,并减轻高血压相关的心肌I/R损伤<sup>[8]</sup>。在心肌微循环稳态的维持中,HDL-S1P通过偏向性激活内皮细胞S1PR1,招募β-arrestin2并阻断NF-κB通路,从而显著下调VCAM-1/ICAM-1表达与TNF-α、IL-6等炎症因子生成,减少炎症细胞黏附与渗出,并促使微动脉灌注改善<sup>[18,40]</sup>。此外,S1P还通过优化心肌能量代谢,抑制mPTP开放、减少ROS生成并稳定线粒体膜电位,从而保护心肌细胞免受急性应激损伤<sup>[38]</sup>。综上所述,S1P信号通路通过多靶点保护效应,在动物和体外模型中显著改善心脏结构与功能,并为基于S1P/S1PR轴的高血压并发症靶向治疗策略开发提供了坚实的理论基础。

## 4 S1P信号通路的药物干预策略

### 4.1 S1P受体激动剂:Fingolimod

Fingolimod(FTY720)是一种口服的S1P受体调节剂,已被批准用于治疗复发型MS,在体内快速被鞘氨醇激酶催化磷酸化为活性代谢物FTY720-P,后者对S1PR1、S1PR3、S1PR4和S1PR5具有较高的亲和力和激动活性<sup>[49]</sup>。FTY720-P与S1PR1结合后诱导受体内化和降解,阻断淋巴细胞对S1P梯度的响应,使其滞留在淋巴结中,减少外周血中的循环淋巴细胞,从而抑制自身免疫介导的炎症反应<sup>[49-50]</sup>(表1)。尽管FTY720-P可诱导S1PR1的内化和功能下调,但其作为S1P受体的激动剂,仍可在心脏组织中激活G<sub>i</sub>蛋白偶联的信号通路,如PI3K/Akt和

ERK1/2,从而增强心肌细胞和血管内皮细胞的抗凋亡能力,促进血管修复并改善微循环灌注<sup>[24,51]</sup>。鉴于其在免疫调节和心血管保护方面的双重作用,Fingolimod及其结构衍生物正被研究用于改善心脏微循环障碍相关性心脏疾病的治疗潜力,可能成为靶向S1P信号通路的新颖干预策略。

### 4.2 S1P类似物:Siponimod及Ozanimod

Siponimod(BAF312)是一种口服活性的S1P受体调节剂,具有高度选择性,主要作用于S1PR1和S1PR5。与非选择性S1P受体调节剂Fingolimod相比,Siponimod对S1PR2、S1PR3和S1PR4的亲和力显著降低,从而减少了对心脏和其他非靶组织的脱靶激动作用,降低了相关不良反应的风险<sup>[52]</sup>。在免疫调节方面,Siponimod通过选择性作用于S1PR1,有效抑制淋巴细胞从淋巴结迁出,其效力相当或更高于Fingolimod。此外,由于其对S1PR3和S1PR4的亲和力较低,Siponimod在临床应用中心脏传导阻滞和血管张力异常等不良反应的发生率较低<sup>[53]</sup>。临床试验数据表明,Siponimod具有良好的安全性和耐受性,可显著延缓复发型MS的临床进展。此外,研究还观察到其在认知功能保护方面的潜在获益<sup>[54]</sup>。鉴于其优异的受体亚型选择性及良好的药理学特性,Siponimod及其衍生物正成为探索靶向S1P通路以改善心脏微循环障碍相关疾病的候选药物。

Ozanimod(RPC1063)是一种苯并咪唑衍生物。与Fingolimod不同,Ozanimod本身即为活性分子,无需体内磷酸化活化,主要作用于S1PR1和S1PR5,对S1PR2、S1PR3和S1PR4的亲和力极低,从而减少心血管相关的脱靶效应<sup>[55]</sup>(表1)。Ozanimod已被批准用于治疗复发型MS和中度至重度活动性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC),在临床研究中展现出良好的免疫调节效果<sup>[56]</sup>。目前,Ozanimod正被评估其在改善心脏微循环功能和缓解炎症相关心脏病理中的潜在应用前景。此外,其他药物如Ponesimod和Etrasimod也作为第二代S1PR1/5选择性调节剂,在心血管保护方面表现出初步潜力<sup>[57-58]</sup>(表1)。

### 4.3 SphK抑制剂:PF-543及SKI-II

SphK抑制剂通过抑制SphK1/2的活性,阻断鞘氨醇向S1P的磷酸化,从而减少病理状态下心肌局部S1P的过度积聚<sup>[59]</sup>。在心肌I/R损伤后的微循环障碍中,研究发现SphK1表达上调,导致S1P合成水平升高,并通过激活S1PR1等受体介导内皮功能障碍、炎症反应以及成纤维细胞活化,最终引发微血管通透性增加、间质纤维化及心肌细胞凋亡<sup>[60]</sup>。

SphK1 选择性抑制剂(如 PF-543)可显著降低 S1P 生成,有效缓解心肌结构和功能损伤<sup>[59]</sup>。该作用机制涉及下调 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白与 I 型胶原的表达,从而减轻心肌纤维化,改善心脏功能,提示其在微循环保护与抗纤维化治疗中的潜在应用价值<sup>[59]</sup>。除了 PF-543 等 SphK1 特异性抑制剂外,SKI-II 是一种

非脂质小分子,可同时抑制 SphK1 和 SphK2 的活性,并通过诱导 SphK1 的溶酶体依赖性降解,有效降低细胞内 S1P 水平。已有研究表明,SKI-II 在调节心肌细胞凋亡、抑制纤维化以及改善内皮功能方面具有多靶点作用,展现出其在心血管疾病,特别是微循环障碍干预中的潜在价值<sup>[61]</sup>。

表1 靶向S1P信号通路的代表性药物药理特性及其潜在临床价值

Table 1 Pharmacological characteristics and potential clinical values of representative drugs targeting the S1P signaling pathway

| Drug                | Receptor selectivity              | Mechanism of action                           | Clinical/model indication  | Cardiovascular protection effect  | Main limitation/adverse reaction  | Reference |
|---------------------|-----------------------------------|---|----------------------------|---|---|-----------|
| Fingolimod (FTY720) | S1PR1/3/4/5                       | Phosphorylated by SphK2, then become FTY720-P | MS                         | Improving I/R injury, inhibiting the formation of AS plaques, and regulating vascular permeability                    | Bradycardia was caused by the first dose and cardiac side effects was potentially caused such as atrioventricular block | [49-50]   |
| Siponimod           | S1PR1/5                           | Selective activation of S1PR1/5               | Progressive relapsing MS   | Inhibiting the progression of AS (in animal models), regulating lymphocyte migration to reduce vascular inflammation  | Heart rate was slowed down, and monitoring of liver function was required   | [52-54]   |
| Ozanimod            | S1PR1/5                           | Highly selective activation of S1PR1/5        | MS, UC                     | Improving myocardial fibrosis (animal experiments) and inhibiting inflammatory cell infiltration in the heart         | Bradycardia was caused by the first dose. Monitoring of liver enzymes was necessary                                     | [55-56]   |
| Ponesimod           | S1PR1                             | Highly selective agonist                      | MS                         | Reducing myocardial cell apoptosis in the infarcted area and improving microcirculation perfusion                     | Heart rate was slowed down, and atrioventricular conduction is delayed  | [57]      |
| Etrasimod           | S1PR1/4/5                         | S1PR1 bias -modulating agent                  | UC                         | Inhibiting endothelial inflammation   | Heart rate was slowed down  | [58]      |
| SKI-II              | SphK1/2 dual inhibition           | Inhibit the activity of SphK1/2               | Preclinical research stage | Improving myocardial ischemic injury and regulating endothelial cell function( <i>in vitro</i> study)                 | The specificity and safety needed to be further evaluated   | [61]      |
| PF-543              | Highly selective SphK1 inhibition | Strongly inhibit SphK1                        | Preclinical research stage | Inhibiting myocardial hypertrophy (in animal models) and regulating myocardial cell apoptosis (in mechanism research) | The half-life in the body was short, and the delivery system needed to be optimized                                     | [59]      |

## 5 挑战与展望

### 5.1 S1P信号的双面性挑战

S1P 信号通路在心血管微循环中展现出显著的受体亚型依赖性双重效应,这既是其治疗潜力所在,也是精准干预面临的重大挑战。S1PR1 和 S1PR3 在内皮和心肌细胞中通过  $G_{i/o}$ -PI3K/Akt-eNOS 途径促进 NO 生成,以及通过 ERK1/2 信号促进细胞存活与血管新生,从而改善微动脉灌注<sup>[8,62]</sup>。在压力过载及 I/R 模型中,内皮特异性过表达 S1PR1 可显

著减轻炎症和损伤,有助于微循环重构与修复<sup>[39,63]</sup>。相反,在 VSMC 中, S1PR2 通过偶联  $G_{12/13}$  蛋白激活 RhoA/ROCK 信号通路,驱动细胞骨架重组和收缩功能异常,可能导致微血管阻力升高<sup>[9]</sup>。在某些条件下, S1PR3 也可激活 RhoA/ROCK 信号,但其作用程度显著低于 S1PR2<sup>[64]</sup>。相比之下, S1PR4/5 在心血管系统中的表达极低,主要表达于免疫和神经系统,尚未见其在心脏微循环中的功能证据。综上所述, S1P 信号通路在不同细胞类型中呈现出高度的受体亚型选择性与功能异质性,这一特点虽然为精

准治疗提供了理论基础,但同时也显著增加了药物开发的复杂性。如何在干扰S1PR2等致病亚型的情况下选择性激活保护性受体(如S1PR1/3),构建“高选择性、低脱靶性”的调控策略,是未来S1P靶向治疗临床转化的关键难题。

## 5.2 未来展望

### 5.2.1 生物标志物分层与个体化诊疗

鉴于S1P信号通路在“组织保护”与“病理性重塑”之间所呈现的双向调控效应,亟须建立基于多模态生物标志物的患者分层体系,推动个体化诊疗策略的精准实施。首先,可采用高灵敏度的液相色谱-串联质谱技术对血清及组织匀浆中的S1P进行定量分析。该方法通常以重铵标记的S1P为内标,通过蛋白沉淀和甲醇提取后进行样本预处理,并结合多反应监测模式实现皮摩尔级别的检测灵敏度<sup>[65]</sup>。其次,微流控电化学结构开关适配体传感器可用于外周血中S1P动态监测,具备分钟级响应时间,能实时反映血浆S1P水平变化,但该技术仍面临探针稳定性与生物相容性有待优化的挑战<sup>[66]</sup>。近年来,在空间与单细胞分辨率层面,单细胞转录组测序及空间转录组技术可用于精确定义S1PR信使核糖核酸及关键信号分子(如磷酸化Akt和活化型eNOS)的细胞亚群特异性表达谱<sup>[67-68]</sup>,提示未来可实现空间-功能一体化分层治疗策略。为验证转录水平与蛋白活性的一致性,需结合原位免疫组织化学或基于基质辅助激光解吸电离成像质谱等手段,进一步确认蛋白分布及受体功能状态。基于上述多层次数据,结合临床影像学和功能学指标,可将患者精准分为“高修复潜能”与“病理重塑风险”两大亚型,从而实现个体化用药策略的制定,如选择G<sub>1</sub>偏向性S1PR1激动剂、S1PR2拮抗剂或联合疗法,并通过动态监测实时评估疗效与安全性。该分层化、动态化的治疗策略为S1P通路靶向干预在微循环障碍相关心脏疾病中的精准临床应用提供了可行路径,然而,其在实际临床环境中的可操作性及经济性仍需进一步系统评估和验证。

### 5.2.2 药物递送

在以微循环障碍为特征的心血管疾病中,S1P调节剂的临床应用面临诸多挑战,主要包括半衰期较短、代谢速率快、组织分布不均以及受体内化等因素,这些均限制了其在受损微血管床维持有效药物浓度的能力。此外,系统性暴露还可能导致免疫抑制和血压波动等脱靶效应,进一步限制了其治疗潜力。因此,优化药物递送系统对于提升疗效和安

全性至关重要。①靶向仿生纳米载体:可通过将S1P受体偏向性激动剂<sup>[19,40,69-72]</sup>(表2)与拮抗剂同步封装于表面修饰有VCAM-1或 $\alpha v \beta_3$ 整合素配体的纳米脂质体或外泌体仿生载体中,以实现缺血微血管床内皮的选择性靶向。该类载体在血液循环中可通过配体-受体特异性结合富集至病灶部位,随后利用病灶微环境中低pH、高ROS等刺激触发控释,延长局部药物滞留时间并有效降低全身峰值浓度。该策略不仅显著提升微循环修复效率,同时最大限度地减少脱靶免疫抑制和血压波动的风险<sup>[73-74]</sup>。②pH/ROS响应型聚合物微粒或水凝胶能够根据病理组织的特定生理参数,实现S1P调节剂在病灶区域的精准释放,从而降低对健康组织的非特异性暴露。例如,基于海藻酸钠与壳聚糖构建的水凝胶系统,可在局部建立持续的S1P浓度梯度,有效促进缺血组织的血管新生<sup>[75]</sup>。此外,多功能ROS响应型水凝胶(如PAMB-G-TK/四臂PEG-SG复合材料)通过内嵌S1P纳米脂质体,兼具类心肌的力学性能与ROS降解特性,能够在心肌梗死区域选择性降解并释放药物,从而增强微循环修复效果,同时显著降低系统性毒性<sup>[76]</sup>。通过上述药物递送系统的优化,有望克服S1P调节剂在临床应用中面临的诸多挑战,实现对内皮修复与抑制纤维化或异常血管收缩之间的平衡调控,为实现个体化S1P信号干预及心血管微循环疾病的精准治疗开辟新的研究方向。

### 5.2.3 联合治疗策略

在优化的药物递送平台基础上,联合多种药物干预策略可进一步增强治疗效果,协同作用于多个病理环节,从而实现“病灶靶向+多靶点协同”的精准治疗模式。①肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂联合应用:在靶向递送系统中实现S1P激动剂于病灶区域的缓释后,可与RAAS抑制剂,如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素II受体阻断剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)协同使用。S1P激动剂通过激活S1PR1/3促进内皮屏障稳定与微血管修复,而ACEI/ARB可通过抑制RAAS活性,减轻血管重塑与左心室后负荷,从而在结构与功能层面实现协同保护<sup>[77]</sup>。二者联用不仅可显著改善心功能逆重塑,还能降低心室纤维化进程,从而优化血流动力学。②联合 $\beta$ -受体阻滞剂治疗: $\beta$ -受体阻滞剂可有效降低交感神经活性、降低心率并减少心肌耗氧;与S1PR2/3拮抗剂联合使用,可在发挥抗交感

表2 S1PR受体偏向激动剂  
Table 2 S1PR receptor-biased agonist

| Receptor subtype | Agonist             | Preference type              | Reference |
|------------------|---------------------|------------------------------|-----------|
| S1PR1            | HDL-S1P             | $\beta$ -arrestin biased     | [40]      |
| S1PR1            | SAR247799           | G <sub>i</sub> -biased       | [19]      |
| S1PR1            | FTY720-P; Siponimod | $\beta$ -arrestin biased     | [69]      |
| S1PR3            | d16:1-S1P; FTY720-P | G/G <sub>12/13</sub> -biased | [70]      |
| S1PR3            | ALESIA              | G <sub>12</sub> -biased      | [71]      |
| S1PR1            | Etrasimod           | $\beta$ -arrestin-biased     | [72]      |

作用的同时,抑制心脏成纤维细胞的异常增殖与胶原沉积,协同增强抗纤维化效应与心肌保护作用。

③联合钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂:在糖尿病心肌病变中,SGLT2抑制剂可通过改善心肌能量代谢、降低炎症水平和氧化应激状态,促进微循环重构。与S1P信号通路介导的抗氧化、抗炎及血管生成作用叠加,能够更为全面地修复微血管结构,提升心肌灌注功能,为糖尿病相关心血管疾病提供复合型干预策略<sup>[78]</sup>。④联合抗纤维化药物治疗:对于处于心肌重构高风险的纤维化倾向患者,可考虑将抗纤维化药物(如吡非尼酮 Pirfenidone 或尼达尼布 Nintedanib)与 S1PR2/3-Rho/ROCK 通路拮抗剂联用。该策略通过协同抑制 TGF- $\beta$ /Smad 经典纤维化信号轴及 S1P 介导的非经典纤维化路径,实现多靶点阻断,从而增强抗纤维化效能并延缓心肌结构重塑<sup>[79]</sup>。⑤联合再灌注保护剂治疗:在急性心肌 I/R 早期,S1P 激动剂与铁螯合剂二氧化钬纳米酶等或前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂联合使用具有潜在协同效应。前者可迅速恢复血管内皮完整性、稳定屏障功能并减少氧化应激;后者则通过抑制 PCSK9,阻断再灌注期诱导的细胞凋亡信号通路。该组合有助于最大限度地缩小梗死面积,促进侧支循环重建,并改善再灌注相关心肌损伤<sup>[80]</sup>。未来研究需聚焦载体设计、给药时序与剂量优化,以及各类联用策略在急性期与慢性期的协同效应评估,以期实现“病灶靶向+多靶点协同”的精准治疗模式。

## 6 结论

S1P 信号通路通过其特定受体在心血管微循环中精细调节内皮屏障、炎症反应、血管生成和心肌存活,其相关调节剂(如 Fingolimod、Siponimod 及 SphK 抑制剂 SKI-II、PF-543)在多种动物模型中已证明能减轻心肌 I/R 损伤、抑制纤维化并改善心功

能。然而,其“双向作用”及各 S1PR 亚型在不同细胞类型中的功能异质性,仍是临床转化的主要障碍。未来应依托单细胞与空间转录组学、结构生物学等技术,精确阐明各 S1PR 在病理条件下的时空表达与信号网络。同时开发具备受体亚型偏向性的小分子和精准递送系统,以实现心肌和微血管床的靶向给药。多中心、随机对照、基于生物标志物与影像学分层的临床试验,将为评估 S1P 调节策略在改善左室功能、微循环灌注及长期预后中的增效作用提供关键证据,推动 S1P 靶向疗法向个体化、精准化临床应用迈进。

### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

### Conflict of Interests:

The authors declare that there is no conflict of interests.

### 作者贡献声明:

戴丽负责综述的选题策划与框架设计,并撰写了综述的初稿。左祥林提出了综述的核心方向,指导选题与内容的确定,并对综述最终稿进行了审校。胡君参与选题的讨论与框架的优化,对初稿提出了修改建议,并对综述最终稿进行了审校与定稿。

### Author's Contributions:

DAI Li was responsible for the topic selection and framework design of the review, and drafted the initial manuscript. ZUO Xianglin proposed the core direction of the review, guided the determination of the topic and content, and finalized the manuscript through revision. HU Jun participated in the discussion and optimization of the topic and framework, and provided revision suggestions for the initial draft, and finalized the manuscript through revision and editing.

### [参考文献]

- [1] ROY R, ALOTAIBI A A, FREEDMAN M S. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(4): 385-402
- [2] AMIN M, HERSH C M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2023, 13(1): 47-70

- [3] SANTOS-GALLEGO C G, VAHL T P, GOLIASCH G, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion[J]. *Circulation*, 2016, 133(10):954-966
- [4] CECERE A, PERAZZOLO MARRA M, ZANATTA E, et al. Coronary microvascular dysfunction in autoimmune rheumatic diseases: beyond coronary flow velocity reserve[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1372703
- [5] LINDNER J R. Microvascular impairment after myocardial infarction: it is not just about obstruction[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6): e011083
- [6] PHAN F, BOURRON O, FOUFELLE F, et al. Sphingosine-1-phosphate signalling in the heart: exploring emerging perspectives in cardiopathology[J]. *FEBS Lett*, 2024, 598(21):2641-2655
- [7] PIAO J Y, SU Z X, HE J Q, et al. SphK1 deficiency ameliorates the development of atherosclerosis by inhibiting the S1P/S1PR3/RhoA/ROCK pathway[J]. *Cell Signal*, 2024, 121: 111252
- [8] WILKERSON B A, ARGRAVES K M. The role of sphingosine-1-phosphate in endothelial barrier function[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(10): 1403-1412
- [9] MEDLIN M D, STAUS D P, DUBASH A D, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 2 signals through leukemia-associated RhoGEF (LARG), to promote smooth muscle cell differentiation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1779-1786
- [10] YASUDA S, SUMIOKA T, IWANISHI H, et al. Loss of sphingosine 1-phosphate receptor 3 gene function impairs injury-induced stromal angiogenesis in mouse cornea[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(2): 245-257
- [11] NUSSBAUM C, BANNENBERG S, KEUL P, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes leukocyte rolling by mobilizing endothelial P-selectin[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6416
- [12] WAFA D N, KOCH N, KOVÁCS J, et al. Opposing roles of S1P3 receptors in myocardial function[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1770
- [13] CONSTANTINESCU V, HAASE R, AKGÜN K, et al. S1P receptor modulators and the cardiovascular autonomic nervous system in multiple sclerosis: a narrative review[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864221133163
- [14] VESTRI A, PIERUCCI F, FRATI A, et al. Sphingosine 1-phosphate receptors: do they have a therapeutic potential in cardiac fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 296
- [15] WEIGEL C, BELLACI J, SPIEGEL S. Sphingosine-1-phosphate and its receptors in vascular endothelial and lymphatic barrier function[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(6): 104775
- [16] ZENG Y, ADAMSON R H, CURRY F E, et al. Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(3): H363-H372
- [17] 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
- [18] LIU Y, TIE L. Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- $\alpha$ -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 279
- [19] ZHENG H P, YU J J, GAO L H, et al. S1PR1-biased activation drives the resolution of endothelial dysfunction-associated inflammatory diseases by maintaining endothelial integrity[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1826
- [20] BURG N, MALPASS R, ALEX L, et al. Endothelial cell sphingosine 1-phosphate receptor 1 restrains VE-cadherin cleavage and attenuates experimental inflammatory arthritis[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(11): e171467
- [21] TERLIZZI M, COLARUSSO C, SOMMA P, et al. S1P-induced TNF- $\alpha$  and IL-6 release from PBMCs exacerbates lung cancer-associated inflammation[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2524
- [22] JIANG H, SHEN S M, YIN J, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1PR1) agonist CYM5442 inhibits expression of intracellular adhesion molecule 1 (ICAM1) in endothelial cells infected with influenza A viruses[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175188
- [23] MÜLLER J, VON BERNSTORFF W, HEIDECKE C D, et al. Differential S1P receptor profiles on M1- and M2-polarized macrophages affect macrophage cytokine production and migration[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7584621
- [24] WANG H, HUANG H, DING S F. Sphingosine-1-phosphate promotes the proliferation and attenuates apoptosis of endothelial progenitor cells via S1PR1/S1PR3/PI3K/Akt pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(11): 1492-1502
- [25] PAIK J H, SKOURA A, CHAE S S, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor regulation of N-cadherin mediates vascular stabilization[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(19): 2392-2403
- [26] JI X Q, CHEN Z H, WANG Q Y, et al. Sphingolipid metabolism controls mammalian heart regeneration[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(4): 839-856.e8

- [27] RUTHERFORD C, CHILDS S, OHOTSKI J, et al. Regulation of cell survival by sphingosine-1-phosphate receptor S1P1 *via* reciprocal ERK-dependent suppression of Bim and PI-3-kinase/protein kinase C-mediated upregulation of Mcl-1[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(11): e927
- [28] NITZSCHE A, POITTEVIN M, BENARAB A, et al. Endothelial S1P1 signaling counteracts infarct expansion in ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2021, 128(3): 363–382
- [29] WANG L Y, ZHANG X W, MA C Y, et al. 1-Phosphate receptor agonists: a promising therapeutic avenue for ischemia - reperfusion injury management [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111835
- [30] FANG R, ZHANG L L, ZHANG L Z, et al. Sphingosine 1-phosphate postconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats *via* mitochondrial signaling and Akt-Gsk3 $\beta$  phosphorylation[J]. *Arch Med Res*, 2017, 48(2): 147–155
- [31] MINATOGUCHI S, YAMADA Y, ENDO N, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 agonist mobilises endogenous muscle cells to repair damaged myocardial tissue in male rabbits[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(8): e70447
- [32] POLZIN A, DANNENBERG L, BENKHOFF M, et al. Sphingosine-1-phosphate improves outcome of no-reflow acute myocardial infarction *via* sphingosine-1-phosphate receptor 1[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(1): 334–341
- [33] WANG E, HE X, ZENG M. The role of S1P and the related signaling pathway in the development of tissue fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1504
- [34] JOZEF CZUK E, GUZIK T J, SIEDLINSKI M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104793
- [35] PÉREZ-JELDRES T, ALVAREZ-LOBOS M, RIVERA-NIEVES J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis[J]. *Drugs*, 2021, 81(9): 985–1002
- [36] LIU J J, LIU X M, LUO Y C, et al. Sphingolipids: drivers of cardiac fibrosis and atrial fibrillation [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(2): 149–165
- [37] TULETA I, FRANGOIANNIS N G. Fibrosis of the diabetic heart: clinical significance, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113904
- [38] XIONG Y F, YE Q P, LIU L F, et al. The compensatory enrichment of sphingosine-1-phosphate on HDL in FSGS enhances the protective function of glomerular endothelial cells compared to MCD[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1530
- [39] LIU X X, WU J J, ZHU C Y, et al. Endothelial S1PR1 regulates pressure overload-induced cardiac remodelling through AKT-ENOS pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2013–2026
- [40] GALVANI S, SANSON M, BLAHO V A, et al. HDL-bound sphingosine 1-phosphate acts as a biased agonist for the endothelial cell receptor S1P1 to limit vascular inflammation[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(389): ra79
- [41] LI J Y, FAN Y F, TU W L, et al. Sphingosine-1-phosphate in the regulation of diabetes mellitus: a scientometric study to an in-depth review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1377601
- [42] NAGAHASHI M, YUZA K, HIROSE Y, et al. The roles of bile acids and sphingosine-1-phosphate signaling in the hepatobiliary diseases [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(9): 1636–1643
- [43] GREEN C D, MACEYKA M, COWART L A, et al. Sphingolipids in metabolic disease: the good, the bad, and the unknown[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(7): 1293–1306
- [44] CHAKRABARTY S, BUI Q, BADEANLOU L, et al. S1P/S1PR3 signalling axis protects against obesity-induced metabolic dysfunction [J]. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 69–83
- [45] GALLO G, VOLPE M, SAVOIA C. Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 798958
- [46] WAMHOFF B R, LYNCH K R, MACDONALD T L, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor subtypes differentially regulate smooth muscle cell phenotype [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(8): 1454–1461
- [47] SAMAH N, UGUSMAN A, HAMID A A, et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in the development of atherosclerosis among patients with coronary artery disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 9715114
- [48] PANTA C R, RUISANCHEZ É, MÓRE D, et al. Sphingosine-1-phosphate enhances  $\alpha$ 1-adrenergic vasoconstriction *via* S1P2-G<sub>12/13</sub>-ROCK mediated signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6361
- [49] BRINKMANN V, BILLICH A, BAUMRUKER T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(11): 883–897
- [50] CHUN J, KIHARA Y, JONNALAGADDA D, et al. Fingolimod: lessons learned and new opportunities for treating multiple sclerosis and other disorders [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 149–170
- [51] LIU X X, YUE J N, ZHOU C X, et al. Cardiomyocyte S1PR1 promotes cardiac regeneration *via* AKT/mTORC1 signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2025, 15(4): 1524–

- 1551
- [52] GERGELY P, NUESSELEIN-HILDESHEIM B, GUERINI D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(5): 1035-1047
- [53] VALIŠ M, ACHIRON A, HARTUNG H P, et al. The benefits and risks of switching from fingolimod to siponimod for the treatment of relapsing - remitting and secondary progressive multiple sclerosis [J]. *Drugs R D*, 2023, 23(4): 331-338
- [54] CREE B A, ARNOLD D L, FOX R J, et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis: analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years[J]. *Mult Scler*, 2022, 28(10): 1591-1605
- [55] SCOTT F L, CLEMONS B, BROOKS J, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1(S1P1) and receptor-5(S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(11): 1778-1792
- [56] COHEN J A, COMI G, SELMAJ K W, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE) : a multicentre, randomised, 24 - month, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1021-1033
- [57] LOTT D, LEHR T, DINGEMANSE J, et al. Modeling tolerance development for the effect on heart rate of the selective S1P1 receptor modulator ponemod [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(6): 1083-1092
- [58] SANDBORN W J, VERMEIRE S, PEYRIN-BIROULET L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis(ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo - controlled, phase 3 studies [J]. *Lancet*, 2023, 401(10383): 1159-1171
- [59] WU X K, XU J W, LI X Y, et al. Inhibition of SphK1/S1P signaling pathway alleviates fibrosis and inflammation of rat myocardium after myocardial infarction [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 5985375
- [60] ZHANG F Y, XIA Y L, YAN W J, et al. Sphingosine 1-phosphate signaling contributes to cardiac inflammation, dysfunction, and remodeling following myocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(2): H250-H261
- [61] SANTOS W L, LYNCH K R. Drugging sphingosine kinases[J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(1): 225-233
- [62] XIAO S Q, PENG K X, LI C X, et al. The role of sphingosine-1-phosphate in autophagy and related disorders[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 380
- [63] RAZA Z, SALEEM U, NAUREEN Z. Sphingosine 1-phosphate signaling in ischemia and reperfusion injury [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2020, 149: 106436
- [64] LI Q, CHEN B, ZENG C, et al. Differential activation of receptors and signal pathways upon stimulation by different doses of sphingosine-1-phosphate in endothelial cells[J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(1): 95-107
- [65] FREJ C, ANDERSSON A, LARSSON B, et al. Quantification of sphingosine 1-phosphate by validated LC-MS/MS method revealing strong correlation with apolipoprotein M in plasma but not in serum due to platelet activation during blood coagulation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(28): 8533-8542
- [66] HE W S, CUI J Y, WANG X Y, et al. Early-stage pancreatic cancer diagnosis: serum biomarkers and the potential for aptamer - based biosensors [J]. *Molecules*, 2025, 30(9): 2012
- [67] LI S, SHEN Q L, ZHANG S H. Spatial transcriptomics-aided localization for single - cell transcriptomics with STALocator[J]. *Cell Syst*, 2025, 16(2): 101195
- [68] NGUYEN Q, TUNG L W, LIN B, et al. Spatial transcriptomics in human cardiac tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 995
- [69] XU Z M, IKUTA T, KAWAKAMI K, et al. Structural basis of sphingosine - 1 - phosphate receptor 1 activation and biased agonism [J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(3): 281-288
- [70] MAEDA S, SHIIMURA Y, ASADA H, et al. Endogenous agonist-bound S1PR3 structure reveals determinants of G protein-subtype bias[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(24): eabf5325
- [71] TOYOMOTO M, INOUE A, IIDA K, et al. S1PR3-G12-biased agonist ALESIA targets cancer metabolism and promotes glucose starvation[J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28(8): 1132-1144
- [72] GAIDAROV I, KOMORI H K, STEPNIAK D T, et al. Unique pharmacological properties of etrasimod among S1P receptor modulators [J]. *FEBS Open Bio*, 2025, 15(1): 108-121
- [73] CASTRO R, ADAIR J H, MASTRO A M, et al. VCAM-1-targeted nanoparticles to diagnose, monitor and treat atherosclerosis [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2024, 19(8): 723-735
- [74] LV X F, ZHANG C, SHUAI ZHEN Q Y, et al. Design of integrin  $\alpha\beta3$  targeting self-assembled protein nanoparticles with RGD peptide [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110236
- [75] WILLIAMS P A, CAMPBELL K T, GHARAVIRAM H,

- et al. Alginate - chitosan hydrogels provide a sustained gradient of sphingosine-1-phosphate for therapeutic angiogenesis[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(4): 1003-1014
- [76] ZHENG Z, LEI C, LIU H B, et al. A ROS-responsive liposomal composite hydrogel integrating improved mitochondrial function and pro-angiogenesis for efficient treatment of myocardial infarction[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(19): e2200990
- [77] GREENBERG B. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition (ARNI) in heart failure[J]. *Int J Heart Fail*, 2020, 2(2): 73-90
- [78] SEVERINO A, REYES-GAIDO O E, NGUYEN P, et al. SGLT2 inhibitors protect against diabetic cardiomyopathy and atrial fibrillation through a CaMKII independent mechanism[J]. *bioRxiv*, 2024: 2024.09.23.614368
- [79] SARTIANI L, BARTOLUCCI G, PALLECCHI M, et al. Pharmacological basis of the antifibrotic effects of pirfenidone: mechanistic insights from cardiac *in-vitro* and *in-vivo* models[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 751499
- [80] ZHU K, WANG K, ZHANG R T, et al. Iron chelators loaded on myocardiocyte mitochondria - targeted nanozyme system for treating myocardial ischemia-reperfusion injury in mouse models[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 112
- [收稿日期] 2025-06-13  
(本文编辑: 蒋 莉)

(上接第 1809 页)

- [8] DEGISORS S, CAIAZZO R, DOKMAK S, et al. Delayed gastric emptying following distal pancreatectomy: incidence and predisposing factors[J]. *HPB*, 2022, 24(5): 772-781
- [9] HEALY G L, STUART C M, DYAS A R, et al. Association between postoperative complications and hospital length of stay: a large-scale observational study of 4, 495, 582 patients in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) registry[J]. *Patient Saf Surg*, 2024, 18(1): 29
- [10] BEHRMAN S W, ZARZAUR B L. Intra-abdominal sepsis following pancreatic resection: incidence, risk factors, diagnosis, microbiology, management, and outcome [J]. *Am Surg*, 2008, 74(7): 572-578
- [11] STROBEL O, BRANGS S, HINZ U, et al. Chyle leak after pancreatic surgery: Incidence, risk factors, clinical relevance, and therapeutic implications [J]. *Pancreatology*, 2016, 16(3): S74
- [12] VOGEL T R, DOMBROVSKIY V Y, CARSON J L, et al. Postoperative sepsis in the United States [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(6): 1065-1071
- [13] KELLY K J, GREENBLATT D Y, WAN Y, et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors correlate with morbidity [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(2): 250-259
- [14] MARCHESE U, FUKS D, TRUANT S, et al. Comment on: failure to rescue in patients with distal pancreatectomy: a nationwide analysis of 10, 632 patients[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(2): 229-231
- [收稿日期] 2025-08-01  
(本文编辑: 唐 震)