

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180150

鞘氨醇-1-磷酸在脓毒症中调节作用的研究进展

王颖勤, 钟 鸣*, 诸杜明

复旦大学附属中山医院重症医学科, 上海 200032

[摘要] 鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)是具有多种生物活性的鞘磷脂代谢产物,通过激活细胞膜表面的G蛋白偶联受体即S1P受体(sphingosine-1-phosphate receptors, S1PRs),参与细胞生长和凋亡、免疫与凝血系统调节等多种生理功能。脓毒症是由于感染引起免疫反应失调所致的严重危及生命的疾病,常导致多器官功能障碍甚至衰竭。脓毒症导致的器官衰竭主要与内皮细胞和免疫细胞在炎症环境中的病理生理变化有关,包括血管通透性增加、血栓形成、炎症及免疫反应失调。S1P可参与调节脓毒症的多种病理生理过程,有望成为预测脓症患者病情严重程度的重要标志物,也是治疗脓毒症的潜在靶点。本文通过对S1P在脓毒症发生发展过程中的调节作用及相关临床研究进行总结,旨在为该领域的后续研究提供参考。

[关键词] 鞘氨醇-1-磷酸;脓毒症;内皮细胞屏障功能;炎症;免疫抑制;凝血

[中图分类号] R 632 **[文献标志码]** A

Research progress of regulation roles of sphingosine-1-phosphate in sepsis

WANG Ying-qin, ZHONG Ming*, ZHU Du-ming

Department of Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Sphingosine-1-phosphate (S1P), a sphingomyelin metabolite with various biological activities, is involved in cell growth, apoptosis, regulation of immune and coagulation systems by binding to G-protein-coupled receptors (S1PRs) on the cell membrane surface. Sepsis is a life threatening condition caused by infection induced immune response disorder, often leads to multiple organ dysfunction syndrome or multiple organ failure. The organ failure caused by sepsis is mainly related to the pathophysiological changes of endothelial cells and immune cells in the inflammatory environment, including increased vascular permeability, thrombosis, inflammation, and dysregulation of immune system. S1P might be involved in the regulation of various pathophysiological processes of sepsis and is expected to be an important marker for predicting the severity of sepsis and a potential target for the treatment of sepsis. This review summarizes the experimental and clinical studies on S1P signal pathway in the development of sepsis, aiming to provide an insight into further investigation.

[Key Words] sphingosine-1-phosphate; sepsis; endothelial barrier dysfunction; inflammation; immunosuppress; coagulation

鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)是广泛存在于真核细胞的鞘磷脂代谢产物之一。S1P既可作为第二信使直接作用于细胞内靶点,又可通过S1P转运蛋白或ATP结合盒转运子(ATP-binding cassette transporter, ABCA)转运至细胞外,结合细胞膜表面的5种不同G蛋白偶联受体即S1P受体(sphingosine-1-phosphate receptors, S1PRs),参与调节炎症过程中组织细胞的生长和凋亡,免疫细胞的增殖、迁移,及血管内皮细胞的通透性^[1]。

脓毒症是由感染引起的机体免疫反应失调所致的可危及生命的严重疾病,常导致多器官功能障碍甚至衰竭^[2]。血管内皮细胞和免疫细胞在机体炎症环境中功能障碍可导致血管通透性增加、血栓形成及免疫反应失调,并导致多器官衰竭^[3-4]。研究^[1,5-7]表明,S1P能调节脓毒症发生发展过程中多种免疫细胞和血管内皮细胞功能,是预测脓毒症病情严重程度的重要指标。本文总结了S1P对脓毒症中血管通透性、免疫与凝血功能的影响,期望为今后该领域的研究提供参考。

[收稿日期] 2018-02-11

[接受日期] 2018-08-30

[作者简介] 王颖勤,硕士生。E-mail: wang.yingqin@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: zhong.ming@zs-hospital.sh.cn

1 S1P的产生和转化

细胞膜上的鞘磷脂在鞘磷脂酶的催化作用下合成神经酰胺,神经酰胺可由神经酰胺酶催化形成鞘氨醇。鞘氨醇经鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SphK1)和鞘氨醇激酶 2 (sphingosine kinase 2, SphK2)的磷酸化作用生成 S1P。S1P 可直接在细胞内 S1P 磷酸酶 (sphingosine-1-phosphate phosphatases, SPPs)的作用下磷酸化形成鞘氨醇。细胞内的 S1P 也可被转运至细胞膜外表面,由细胞外的脂质磷脂酸磷酸酶 (lipid phosphate phosphatases, LPPs)去磷酸化,重新形成鞘氨醇。细胞内的 S1P 裂解酶 1 (sphingosine-1-phosphate lyase 1, SGPL1)能不可逆地裂解细胞内的 S1P,导致 S1P 降解^[1,8]。

2 S1P在脓毒症中的调节作用

2.1 S1P对血管内皮屏障功能的调节作用 血管内皮细胞和基底膜构成的血管内皮屏障是维持毛细血管正常通透性的关键^[9]。脓毒症时,在各种炎症和凝血因子的作用下毛细血管内皮屏障功能受损,毛细血管通透性异常增加,体液渗漏至组织间隙,造成组织水肿和细胞缺氧损伤,严重时可导致器官功能障碍。研究^[10-12]表明,内皮屏障功能损伤程度与脓毒症的病情严重程度正相关。

Rac 和 Rho 是调节内皮细胞骨架及细胞连接的 2 种重要的 Ras 相关 G 蛋白。Rac 能激活磷脂酰肌醇二磷酸代谢途径,引起细胞激动蛋白聚合等细胞骨架变化的早期发生。Rho 可通过激活酪氨酸激酶引起张力丝、黏着斑形成等细胞间连接的变化。S1P 与 S1PR1 结合后可激活 Rac,加强细胞间的紧密连接和黏附^[13]。S1P 结合 S1PR3 后可激活 Rho,促进内皮细胞转变为收缩表型,从而削弱内皮细胞间的连接,增加血管通透性^[14]。内毒素 (lipopolysaccharides, LPS)诱导的急性肺损伤动物模型中,静脉注射 S1P 或 S1P 类似物 (FTY-720)能显著改善肺泡屏障和血管屏障功能,减轻肺水肿^[15]。后续基于小鼠结肠结扎穿刺术 (cecal ligation and puncture, CLP)诱导的急性肺损伤动物模型的研究^[16-17]进一步表明,使用 S1P 和选择性 S1PR1 激动剂 (SEW-2871)均能减少肺毛细血管渗漏。急性肺损伤小鼠循环中的血浆 S1PR3 水平升高,而 S1PR3 敲除小鼠的肺毛细血管通透性降

低^[16],且使用药物选择性抑制 S1PR3 也可降低小鼠肺灌注损伤模型中毛细血管的通透性^[18]。在 LPS 或 CLP 诱导的脓毒症动物模型中,选择性敲除 S1PR2 基因或使用 S1PR2 选择性拮抗剂 (JTE-013)均能减轻小鼠毛细血管屏障的破坏^[16-17,19]。

在动物脓毒症模型中,选择性激活 S1PR1 或抑制 S1PR2 和 S1PR3 表达均能改善内皮屏障功能。而血管内皮细胞主要表达 S1PR1^[20],因此,选择性激活 S1P/S1PR1 可能成为改善内皮屏障功能的主要途径。

2.2 S1P对炎症反应的调节作用 S1P 对内皮细胞和免疫细胞的炎症调节作用可根据其结合的 S1P 受体类型不同而有所差异。脓毒症时,免疫细胞释放的细胞炎症因子通过刺激内皮细胞表面 E 选择素、P 选择素、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等内皮细胞黏附分子表达^[21-22],进而促进免疫细胞黏附,引起内皮细胞炎症性破坏。选择性激活 S1PR1 可减少内皮细胞黏附表达,并减少免疫细胞炎症因子释放而减轻炎症中的肺损伤^[20]。与 S1PR1 激活的作用相反,选择性激活 S1PR2 或 S1PR3 可促进内皮细胞黏附分子表达,增加内皮细胞损伤^[19]。S1P 结合 S1PR1 后可激活内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS),活化的 eNOS 能抑制中性粒细胞的黏附,保护内皮细胞的完整性^[23]。相反,S1P 结合 S1PR2 和(或)S1PR3 可促进炎症细胞黏附于血管内皮细胞。在急性化脓性胆管炎小鼠模型中,降低外周血单核细胞中 S1PR2 表达可抑制血液中单核细胞黏附能力并减少细胞炎症因子释放,进而减轻其对内皮细胞的炎症损伤^[24]。选择性敲除小鼠 S1PR3 基因或应用 S1PR3 选择性抑制剂 (TY-52156)可使 P 选择素依赖性白细胞滚动受损^[25]。缺血再灌注肺损伤动物模型中,选择性激活 S1PR1 或抑制 S1PR3 能减少单核细胞和中性粒细胞浸润,减轻炎症损伤^[18]。

因此,选择性激活 S1PR1 与抑制 S1PR2、S1PR3 可能发挥协同作用,均能降低内皮细胞黏附分子的表达及减轻炎症细胞浸润,从而缓解脓毒症患者的组织损伤,改善预后^[16]。此外,S1P 或 S1P 受体激动剂的给药途径及给药剂量均能影响其对脓毒症的治疗效果^[16],优化给药方案也是未来研究的重要方向之一。

2.3 S1P对免疫功能的调节作用 正常情况下,体内的初始T淋巴细胞能通过细胞表面表达的S1PR1感受外周S1P浓度梯度的变化。当外周血中S1P浓度高于淋巴组织内S1P浓度时,T淋巴细胞从淋巴组织中迁出至外周血中^[26]。脓毒症时,胸腺发生暂时性退化,凋亡的胸腺细胞产生大量S1P,而外周S1P浓度降低,导致S1P浓度梯度与正常相反;同时,胸腺中高浓度S1P可诱导初始T淋巴细胞表面S1PR1内化进入细胞内,细胞表面S1PR1减少,从而减少T淋巴细胞从淋巴组织迁出,导致脓毒症患者外周血淋巴细胞减少。然而,动物研究^[26]发现,脓毒症早期血液中细菌的载量和脾脏的细胞因子表达量变化并不明显,说明获得性免疫可能在脓毒症的起始阶段不起主要作用,此时主要由固有免疫细胞发挥免疫作用。

感染时,病原体入侵是威胁人体最直接的因素。机体固有免疫防御系统在感染早期即被激活,因此,在病原体释放毒素产生不可逆的损伤之前,尽早清除入侵的病原体是预防患者病情进展为脓毒症的关键。脓毒症发生时,S1P主要通过结合固有免疫细胞表面S1PR1、S1PR2和S1PR3调节病原体清除过程。脓毒症CLP动物模型中,选择性促进S1PR1表达或抑制S1PR2表达能提高巨噬细胞的迁移能力,增强免疫防御能力,防止病原体扩散^[27-28]。细菌成分可通过诱导单核细胞和巨噬细胞表面S1PR3表达从而增强其杀细菌作用^[29];在动物模型中选择性敲除S1PR3可导致小鼠死亡率增加^[29]。S1P还可参与调节树突状细胞(dendritic cell, DC)分化成熟,促进DC转化成为分泌表型,分泌白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)等炎症抑制因子^[30]。然而,选择性激活S1PR3可增强DC的迁移能力及其介导炎症级联反应^[31]。因此,在炎症早期选择性增加S1PR3表达可能提高机体的免疫防御能力,促进病原体清除;在炎症晚期抑制S1PR3表达可限制炎症反应升级,减轻炎症对机体的损伤。

在脓毒症的免疫抑制阶段,由于胸腺萎缩及外周血中T淋巴细胞减少可导致机体免疫监视功能减弱,对病原体的易感性增强,增加二次感染的可能性^[32]。在多细菌诱导的脓毒症动物模型中,炎症早期使用S1P类似物(FTY-720)抑制T淋巴细胞从淋巴器官迁出,对小鼠生存率无显著影响^[33]。然而,在柠檬酸杆菌诱导的脓毒症小鼠中,FTY-720

长期治疗的小鼠体内病原体清除延迟,且其脾内的细菌含量显著增加^[33-34]。

S1P与其受体的相互作用在脓毒症早期可增强固有免疫并抑制适应性免疫反应,促进病原体清除,减轻脓毒症早期的炎症反应,减少组织和器官损伤,提高患者生存率。然而,在脓毒症晚期免疫抑制阶段,S1P持续减弱适应性免疫反应可导致二重感染的概率升高。

2.4 S1P对凝血反应的调节作用 在脓毒症中,由组织因子介导的促凝途径作用增强,抗凝血酶、蛋白C(protein C, PC)系统、组织因子途径抑制物等抗凝途径作用减弱,导致毛细血管大量微血栓形成,组织缺血、缺氧和器官功能障碍。凝血酶与细胞表面的血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)结合后可将附近细胞膜上与内皮细胞蛋白C受体(endothelial protein C receptor, EPCR)结合的PC激活为活化PC(activated protein C, APC)。APC与蛋白S形成复合物后可灭活凝血因子Ⅷa和凝血因子Ⅴa,从而发挥抗凝作用^[35]。在血管内皮细胞内,凝血酶可通过与EPCR结合的APC相互作用激活蛋白酶活化受体1(protease-activated receptor 1, PAR1),继而激活S1PR1,降低血管内皮通透性^[36-37]。凝血酶也可直接激活内皮细胞PAR1,继而激活内皮细胞表面S1PR3,增加血管内皮通透性^[36, 38-39]。此外,凝血酶激活的PAR1信号传导可与SphK1偶联^[37]。在淋巴间隔室中产生的凝血酶活化PAR1后,激活SphK1并导致S1P水平升高。S1P作用于树突细胞表面S1PR3可干扰DC的促炎和促凝作用。S1PR3被激活后还可通过刺激来自内皮细胞的Weibel-Palade小体的胞吐作用诱导血小板聚集并促进血栓形成^[40-41]。

目前,已有研究^[42]结果提示,S1P可通过与不同受体结合偶联炎症和凝血反应。因此,平衡S1P在炎症和凝血反应中的作用可能成为治疗脓毒症的新途径。

3 S1P的临床研究进展

目前关于脓毒症患者体内S1P水平变化的前瞻性临床研究较为鲜见,但已经发表的5项临床观察性研究一致提示血液S1P水平与脓毒症患者的病情严重程度存在潜在关联。Laksiri等^[43]分析了28例登革热感染患者和12名健康人(对照组)的S1P水平,与对照组相比,登革热患者血清中S1P

水平显著降低。此外,出现登革热休克综合征患者的血清 S1P 水平比无休克综合征患者低。Frej 等^[44]报告了 202 例脓毒症患者的血浆 S1P 水平与患者临床病情严重程度间存在显著相关性,单纯感染患者(感染但不伴有全身炎症反应综合征患者)、脓毒症患者、严重脓毒症但不伴有休克患者和严重脓毒症且伴有休克患者的血浆 S1P 水平与健康对照组相比分别下降了 14%、21%、27%和 46%,严重脓毒症且伴有休克患者与脓毒症患者和单纯感染患者相比,其血浆 S1P 显著降低。序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)是提示脓毒症患者病情严重程度的一项重要指标。Winkler 等^[45]调查了因脓毒症、严重脓毒症和脓毒症伴休克入住重症监护病房的 100 例患者,线性回归分析结果显示这些患者血清 S1P 水平与其 SOFA 评分显著负相关。同时,研究者根据患者的 SOFA 评分将脓毒症患者分为 0~3 分、4~6分、7~9 分和 ≥ 10 分 4 组,统计结果显示,4 组患者血清 S1P 水平依次逐渐降低而死亡率依次逐渐升高。此外,脓毒症患者血清 S1P 水平与提示患者病情严重程度的其他指标值(降钙素原、C 反应蛋白、肌酐、乳酸水平及液体平衡)也负相关^[45]。值得注意的是,在这些指标中,S1P 浓度与 SOFA 评分在预测脓毒症患者是否发生休克方面显示出同样的灵敏度和特异性^[45],患者血清 S1P 浓度每下降 1 nmol/L,脓毒症休克的风险上升 1.2%。Wu 等^[46]的研究还提出,血浆 S1P 水平和血浆 S1P 水平与神经酰胺比值对预测脓毒症患者死亡率均有较高的准确性,后者预测患者死亡率的准确性稍高于前者。研究^[46]发现,血浆 S1P 水平不仅与脓毒症患者的病情严重程度相关,而且可能有提示患者在脓毒症中机体免疫状态的作用。循环血液中的单核细胞 HLA-DR 表达水平常作为机体免疫变化的重要指标。根据血液中单核细胞 HLA-DR 的表达水平,将脓毒症患者分为 HLA-DR 低表达组和 HLA-DR 高表达组,HLA-DR 低表达组患者与 HLA-DR 高表达组患者相比,血浆 S1P 表达水平显著降低^[46]。近期研究^[23]报告显示,脓毒症患者血清 S1P 水平还可能与患者的预后相关。脓毒症急性期死亡患者的血清 S1P 水平最低,生存期超过 28 d 的脓毒症患者血清 S1P 水平相对较高。

4 S1P 的临床应用

血液中的 S1P 主要与高密度脂蛋白(high

density lipoprotein, HDL)中的载脂蛋白 M (apolipoprotein M, ApoM)或与血清白蛋白(serum albumin, SA)结合。已知这 3 种蛋白在脓毒症患者中都减少且与脓毒症患者的病情严重程度负相关^[47-49]。S1P 与这 3 种蛋白的关联提示 S1P 可能与 SA、HDL 和 ApoM 有相似预测患者预后的价值。由于血小板和红细胞与脓毒症急性期 S1P 下降在功能上相关,所以结合 S1P 水平、血细胞比容、血小板计数、SA、HDL 和 ApoM 可能将更好地预测脓毒症患者的病情严重程度^[20]。

迄今为止,尚无 S1P 类似物或 S1P 选择性受体调节剂应用于脓毒症的临床试验。由于脓毒症患者血液 S1P 水平下降,S1P 替代治疗似乎是脓毒症的一种合理的治疗方法,但是内源性 S1P 的生物半衰期较短^[50],因此,直接使用 S1P 作为治疗药物并不可行。FTY-720 是 S1P 的结构类似物,其在被 SphK2 磷酸化之后成为 S1PR1 有效的激动剂。FTY-720 目前作为免疫抑制剂用于治疗复发型自身免疫性疾病多发性硬化症^[51],其潜在机制是 FTY-720 诱导淋巴细胞表面的 S1PR1 内化,抑制淋巴细胞通过组织和外周血之间形成的 S1P 浓度梯度从淋巴器官进入外周血中^[52]。然而,由于 FTY-720 具有免疫抑制活性,其在脓毒症患者中的应用可能受限。近年来,多种 FTY-720 的化学衍生物已被开发,但其作用机制和疗效仍有待进一步研究证实。值得注意的是,体外观察表明,脓毒症过程中体内大量的促炎细胞因子可诱导内皮细胞表面 S1PR2 表达增加。在这种情况下,S1PR1 可能不再是血管内皮细胞中主要的 S1P 受体类型^[19],此时补充血液中的 S1P 可能对患者产生不利影响。

5 小结

综上所述,S1P 参与调节脓毒症中内皮细胞屏障功能、炎症、免疫和凝血反应。补充体内的 S1P,选择性激动 S1PR1 并抑制 S1PR2 和 S1PR3 可能成为改善早期脓毒症患者病情的治疗手段。由于脓毒症中各个阶段机体的免疫与炎症状态不同,根据患者病情进展的不同阶段相应地调节 S1P 及其受体水平可能对患者更有利。血液 S1P 水平可能与脓毒症患者的病情严重程度相关,血液 S1P 浓度可能是预测脓毒症患者病情严重程度和预后的潜在标志物。由于脓毒症各个阶段的差异及患者的个体差异,S1P 预测患者病情是否具有稳定性仍需要

进一步临床研究证实。目前有关 S1P 水平对脓毒症发生发展的影响仍不清楚, S1P 水平及特异性 S1P 受体调节剂在脓毒症中的作用仍有待进一步探索。

参考文献

- [1] MACEYKA M, SPIEGEL S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 58-67.
- [2] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [3] VARDON BOUNES F, MUJALLI A, CENAC C, et al. The importance of blood platelet lipid signaling in thrombosis and in sepsis[J]. *Adv Biol Regul*, 2018, 67:66-73.
- [4] VAN DER POLL T, VAN DE VEERDONK F L, SCICLUNA B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420.
- [5] BRYAN A M, DEL POETA M. Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity[J]. *Cell Microbiol*, 2018, 20(5):e12836.
- [6] MOHAMMED S, HARIKUMAR K B. Sphingosine 1-phosphate: a novel target for lung disorders [J]. *Front Immunol*, 2017,8:296.
- [7] RUSSELL J A, RUSH B, BOYD J. Pathophysiology of septic shock[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 43-61.
- [8] MARFE G, MIRONE G, SHUKLA A, et al. Sphingosine kinases signalling in carcinogenesis[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015,15(4):300-314.
- [9] OPAL S M, VAN DER POLL T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock[J]. *J Intern Med*, 2015,277(3): 277-293.
- [10] INCE C, MAYEUX P R, NGUYEN T, et al. The endothelium in sepsis[J]. *Shock*, 2016, 45(3): 259-270.
- [11] WALLEZ Y, HUBER P. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(3): 794-809.
- [12] 潘思梦, 刘玉静, 贺黄裕, 等. 血小板相对变化度与脓毒症患者病情严重程度及预后的关系[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(2):286-289.
- [13] ARCE F T, WHITLOCK J L, BIRUKOVA A A, et al. Regulation of the micromechanical properties of pulmonary endothelium by S1P and thrombin: role of cortactin[J]. *Biophys J*, 2008, 95(2):886-894.
- [14] SANCHEZ T, SKOURA A, WU M T, 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.
- [15] MCVERRY B J, PENG X, HASSOUN P M, et al. Sphingosine 1-phosphate reduces vascular leak in murine and canine models of acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(9): 987-993.
- [16] SAMMANI S, MORENO-VINASCOS L, MIRZAPOIAZOVA T, et al. Differential effects of sphingosine 1-phosphate receptors on airway and vascular barrier function in the murine lung[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010,43(4):394-402.
- [17] WANG Z, SIMS C R, PATIL N K, et al. Pharmacologic targeting of sphingosine-1-phosphate receptor 1 improves the renal microcirculation during sepsis in the mouse [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352(1): 61-66.
- [18] STONE M L, SHARMA A K, ZHAO Y, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 agonism attenuates lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(12): L1245-L1252.
- [19] ZHANG G, YANG L, KIM G S, et al. Critical role of sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) in acute vascular inflammation[J]. *Blood*, 2013,122(3): 443-455.
- [20] WINKLER M S, NIERHAUS A, POPPE A, et al. Sphingosine-1-phosphate: a potential biomarker and therapeutic target for endothelial dysfunction and sepsis? [J]. *Shock*, 2017, 47(6): 666-672.
- [21] KUTLAR A, EMBURY S H. Cellular adhesion and the endothelium; P-selectin[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014, 28(2): 323-339.
- [22] CAVALLARO U, DEJANA E. Adhesion molecule signalling; not always a sticky business[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011,12(3):189-197.
- [23] COLDEWEY S M, BENETTI E, COLLINO M, et al. Elevation of serum sphingosine-1-phosphate attenuates impaired cardiac function in experimental sepsis[J]. *Sci Rep*, 2016, (9)6:27594.
- [24] BAILIN N, NAN C, PEIZHI L, et al. Changes of Foxo3a in PBMCs and its associations with stress hyperglycemia in acute obstructive suppurative cholangitis patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76783-76796.
- [25] 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.
- [26] HEMDAN N Y, WEIGEL C, REIMANN C M, et al. Modulating sphingosine 1-phosphate signaling with DOP or FTY720 alleviates vascular and immune defects in mouse sepsis[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(12): 2767-2777.
- [27] HOU J, CHEN Q, ZHANG K, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling suppresses macrophage phagocytosis and impairs host defense against sepsis [J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(2): 409-422.
- [28] MULLER J, VON BERNSTORFF W, HEIDECHE C D, et

- al. Differential SIP receptor profiles on M1-and M2-polarized macrophages affect macrophage cytokine production and migration[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:7584621.
- [29] HOU J, CHEN Q, WU X, et al. SIPR3 signaling drives bacterial killing and is required for survival in bacterial sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(12):1559-1570.
- [30] SMIRNOV A, POHLMANN S, NEHRING M, et al. Sphingosine 1-phosphate- and C-C chemokine receptor 2-dependent activation of CD4(+) plasmacytoid dendritic cells in the bone marrow contributes to signs of sepsis-induced immunosuppression[J]. *Front Immunol*, 2017, 23(8):1622.
- [31] NIESSEN F, SCHAFFNER F, FURLAN-FREGUIA C, et al. Dendritic cell PAR1-SIP3 signalling couples coagulation and inflammation[J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 654-658.
- [32] KUCHLER L, SHA L K, GIEGERICH A K, et al. Elevated intrathymic sphingosine-1-phosphate promotes thymus involution during sepsis[J]. *Mol Immunol*, 2017, 90: 255-263.
- [33] ENDERES J, VAN DER LINDE J, MÜLLER J, et al. FTY720-induced lymphopenia does not aggravate mortality in a murine model of polymicrobial abdominal sepsis[J]. *Shock*, 2017, 47(3): 385-394.
- [34] MURPHY C T, HALL L J, HURLEY G, et al. The sphingosine-1-phosphate analogue FTY720 impairs mucosal immunity and clearance of the enteric pathogen *Citrobacter rodentium*[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(8):2712-2723.
- [35] COUGHLIN S R. Thrombin signalling and protease-activated receptors[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 258-264.
- [36] PÉREZ-CASAL M, DOWNEY C, CUTILLAS-MORENO B, et al. Microparticle-associated endothelial protein C receptor and the induction of cytoprotective and anti-inflammatory effects [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (3): 387-394.
- [37] RUF W, FURLAN-FREGUIA C, NIESSEN F. Vascular and dendritic cell coagulation signaling in sepsis progression [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (Suppl 1):118-121.
- [38] FEISTRITZER C, RIEWALD M. Endothelial barrier protection by activated protein C through PAR1-dependent sphingosine 1-phosphate receptor-1 crossactivation [J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3178-3184.
- [39] FINIGAN J H, DUDEK S M, SINGLETON P A, et al. Activated protein C mediates novel lung endothelial barrier enhancement - Role of sphingosine 1-phosphate receptor transactivation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (17): 17286-17293.
- [40] MATSUSHITA K, MORRELL C N, LOWENSTEIN C J. Sphingosine 1-phosphate activates Weibel-Palade body exocytosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(31): 11483-11487.
- [41] VAN HOOREN K W, SPIJKERS L J, VAN BREEVOORT D, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 mediates sphingosine-1-phosphate induced release of weibel-palade bodies from endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e91346.
- [42] FEISTRITZER C, MOSHEIMER B A, STURN D H, et al. Endothelial protein C receptor-dependent inhibition of migration of human lymphocytes by protein C involves epidermal growth factor receptor[J]. *J Immunol*, 2006, 176 (2): 1019-1025.
- [43] GOMES L, FERNANDO S, FERNANDO R H, et al. Sphingosine 1-phosphate in acute dengue infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113394.
- [44] FREJ C, LINDER A, HAPPONEN K E, et al. Sphingosine 1-phosphate and its carrier apolipoprotein M in human sepsis and in *Escherichia coli* sepsis in baboons[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6): 1170-1181.
- [45] WINKLER M S, NIERHAUS A, HOLZMANN M, et al. Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis[J]. *Crit Care*, 2015, 19:372.
- [46] WU X, HOU J, LI H, et al. Inverse correlation between plasma sphingosine-1-phosphate and ceramide concentrations in septic patients and their utility in predicting mortality[J]. *Shock*, 2018, doi: 10. 1097/SHK. 0000000000001229. [Epub ahead of print]
- [47] KUMARASWAMY S B, LINDER A, AKESSON P, et al. Decreased plasma concentrations of apolipoprotein M in sepsis and systemic inflammatory response syndromes [J]. *Crit Care*, 2012, 16(2): R60.
- [48] MORIN E E, GUO L, SCHWENDEMAN A, et al. HDL in sepsis - risk factor and therapeutic approach [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6:244.
- [49] NICHOLSON J P, WOLMARANS M R, PARK G R. The role of albumin in critical illness[J]. *Br J Anaesth*, 2000, 85 (4): 599-610.
- [50] VENKATARAMAN K, LEE Y M, MICHAUD J, et al. Vascular endothelium as a contributor of plasma sphingosine 1-phosphate[J]. *Circ Res*, 2008, 102(6): 669-676.
- [51] BRINKMANN V, DAVIS M D, HEISE C E, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(24): 21453-21457.
- [52] GRALER M H, GOETZL E J. The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine 1-phosphate G-protein-coupled receptors[J]. *FASEB J*, 2004, 18(3):551-553.

[本文编辑] 叶 婷, 贾泽军