

# 1-磷酸鞘氨醇与孤独症谱系障碍相关临床表型的 关联性

于佳弘 刘思彤 华然 李齐 李想 范莉莉 施梅

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神科(于佳弘、刘思彤、施梅); 20237 乔治华盛顿大学(华然); 150001 哈尔滨医科大学公共卫生学院(李齐、李想、范莉莉)

通信作者: 施梅, Email: shimei2702@163.com; 范莉莉, Email: db2003@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.013

**【摘要】** 孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)是一组神经发育障碍性疾病,目前病因尚不明确,其核心症状为社交障碍、重复行为和兴趣受限,其他症状包括认知障碍、感知觉障碍、焦虑抑郁等。1-磷酸鞘氨醇是神经酰胺的降解产物,在脑组织中含量丰富,在脑发育及调节神经元增殖、分化、存活和凋亡方面发挥重要作用。已有证据表明1-磷酸鞘氨醇在ASD儿童血清中明显增高,且与其临床表型相关。现对近年来1-磷酸鞘氨醇与ASD相关临床表型的关联性进行综述。

**【关键词】** 孤独症谱系障碍; 1-磷酸鞘氨醇; 临床表型; 综述

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81703251); 中国博士后面上资助项目(2018M631961)

## Association between sphingosine-1-phosphate and autism spectrum disorder related clinical phenotypes

Yu Jiahong, Liu Sitong, Hua Ran, Li Qi, Li Xiang, Fan Lili, Shi Mei

Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China (Yu JH, Liu ST, Shi M); The George Washington University, Washington 20237, America (Hua R); Public Health Institute, Harbin Medical University, Harbin 150001, China (Li Q, Li X, Fan LL)

Corresponding authors: Shi Mei, Email: shimei2702@163.com; Fan Lili, Email: db2003@sina.com

**【Abstract】** Autism spectrum disorder (ASD) is a group of neurodevelopmental disorders, with unclear aetiology. The core symptoms of ASD are social disorder, repetitive behaviour and limited interest. Other symptoms include cognitive disorder, perceptual disorder, anxiety and depression. Sphingosine-1-phosphate (S1P) is a degradation product of ceramide, which is abundant in brain tissue and plays an important role in brain development, regulating neuronal proliferation, differentiation, survival and apoptosis. Evidence has shown that S1P is significantly increased in the serum of ASD children, and it is related to the clinical phenotype. This article reviews the research progress on the relationship between S1P and ASD related clinical phenotypes in recent years.

**【Key words】** Autism spectrum disorders; Sphingosine-1-phosphate; Clinical phenotypes; Review

**Fund programs:** The National Natural Science Foundation of China(81703251); China Postdoctoral Science Foundation (2018M631961)

孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)是一组起病于婴幼儿时期的神经发育障碍性疾病,其核心症状为社交障碍、重复行为和兴趣受限。除此之外,患者还可能会出现一些其他症状,如认知障碍、感知觉障碍、焦虑抑郁等<sup>[1]</sup>。其临床表型具有很强的异质性。近年来,ASD患病率一直处于上升的状态,亚洲国家的ASD综合患病率从0.15%逐步增长为0.36%<sup>[2]</sup>。ASD的病因仍不明确,最近,有研究发现ASD儿童血清中1-磷酸鞘氨醇

(sphingosine-1-phosphate, S1P)水平明显升高,且与ASD临床表型明显相关<sup>[3]</sup>。目前,针对S1P与ASD的研究尚浅,了解S1P在ASD相关临床表型中的作用及机制,可为今后ASD发病及病因深入研究提供帮助。故本文主要侧重介绍S1P与ASD相关临床表型的关联性研究进展。

### 一、1-磷酸鞘氨醇

S1P是神经酰胺的降解产物,广泛存在于各种类型细胞,在脑组织中含量丰富。神经酰胺水

解成鞘氨醇,鞘氨醇通过两种不同的鞘氨醇激酶亚型(sphingosine kinase 1 & 2, SphK1 和 SphK2)合成S1P,随后S1P可被鞘氨醇磷酸裂解酶1(S1P-Lyase, SGPL1)不可逆裂解产生长链醛和磷酸乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)。由SphK1催化生成的S1P主要在细胞外与5种特异性S1P受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)结合从而发挥作用;由SphK2催化生成的S1P主要在细胞内作为第二信使发挥作用,在脑发育、调节神经元增殖、分化、存活和凋亡方面发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。近年来发现S1P信号通路参与多种神经和精神疾病的发生、发展过程,包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)<sup>[6]</sup>、帕金森病<sup>[7]</sup>、焦虑<sup>[8]</sup>等。这些疾病的某些临床表现与ASD十分相似。2016年Wang等<sup>[3]</sup>首次在ASD患儿的血清中检测出S1P明显升高;2018年Wu等<sup>[9]</sup>在丙戊酸诱导的ASD模型鼠中验证了降低S1P水平可减轻大鼠的空间学习和记忆障碍。2020年De Simone等<sup>[10]</sup>在ASD模型鼠BTBR鼠中验证了拮抗S1P受体可恢复ASD的社交功能障碍。越来越多的证据表明,S1P可能参与ASD相关多种临床症状的发生、发展。

## 二、S1P与ASD相关临床表型的关联研究

ASD患者主要表现为社交障碍、兴趣狭窄和重复刻板行为,并常伴有认知障碍、感知觉障碍和焦虑抑郁等症状。近年来的众多研究发现,S1P与其中的社交功能障碍、认知功能障碍、感知觉障碍和焦虑抑郁高度相关,围绕该主题归纳了S1P在ASD及其他神经精神疾病研究的主要进展,旨在为了解ASD的病因和发病机制以及后续的研究提供一定方向和帮助。

1. S1P与社交障碍:ASD的典型特征之一是在社会交流和互动中表现出持续性损害。患者对社交互动的需求减少,缺乏与他人的情感共享,在交流中常言语重复,生硬而直白,且难以理解和应对复杂的社交暗示,导致患者必须有意识地在社交中考虑如何回应,而这种能力也需要后天学习训练,不仅给患者带来痛苦,也为其家人和社会带来沉重负担<sup>[1]</sup>。研究发现,ASD模型鼠海马中的S1P含量水平增高。已证实长期给予S1P受体激动剂FTY720可降低已升高的S1P水平,结果使ASD模型鼠的社交功能显著恢复。海马CA1区神经元丢失和凋亡减少,氧化应激反应减轻,中枢和外周的炎症水平降低,包括小胶质细胞的活化抑制,炎症因子IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平明显降低,并且增加海马中神经营养

因子BDNF和神经调节蛋白1(NRG-1)表达<sup>[10-11]</sup>。因此,抑制S1P信号通路可能减轻ASD的社交障碍。社交能力受损在多种神经精神疾病中都有发现,除在ASD模型中的作用外,FTY720也可通过恢复突触前Ca<sup>2+</sup>水平改善自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型和认知缺陷遗传小鼠模型的社交偏好与新鲜感的损害<sup>[12-13]</sup>。目前,S1P在社交障碍中的研究较少,但上述证据已说明降低S1P可减轻包含ASD的多种疾病的社交功能。S1P与社交功能障碍高度相关,支持S1P信号通路作为治疗ASD靶点的潜在作用。

2. S1P与认知功能障碍:研究发现,抑制S1P通路可减轻认知功能障碍。ASD患者常表现出认知功能障碍,智力可低于正常水平,存在学习困难,难以计划、组织和应对新变化,这对患者的学业和成年后的事业发展产生严重的负面影响,甚至损害其日常生活和自理能力<sup>[1]</sup>。使用FTY720降低S1P和S1PR1的水平,能有效恢复ASD模型鼠的学习和记忆能力,并增加海马中认知相关蛋白p-CaMK II和p-CREB的水平,改善氧化应激、神经炎症、凋亡和神经元丢失<sup>[11]</sup>。SphK抑制剂SK I - II阻断关键酶SphK,减少S1P生成,同样可使ASD模型鼠的空间学习和记忆能力恢复,减少海马神经元的凋亡,并可提升自噬能力<sup>[9]</sup>。在ASD的研究中发现,抑制S1P通路可减轻认知功能障碍。由于认知功能障碍是许多神经精神疾病的共同特征,除了针对ASD模型的研究之外,S1P与认知的相关性已经被广泛研究,可为ASD研究提供参考。一些研究观察到拮抗S1PR1能改善认知,而升高S1P水平则导致认知损害,且其可能作用机制与在ASD中的研究结果相似,包括在狼疮模型和亨廷顿舞蹈症模型小鼠中拮抗S1PR1改善神经炎症,从而可减轻认知障碍<sup>[14-15]</sup>。在脑白质损伤模型中降低少突胶质前体细胞S1PR1蛋白表达,可长期改善脑白质结构和认知功能<sup>[16]</sup>。此外,在S1P代谢途径的下游,敲除SGPL1降低代谢产物PE水平和增加底物S1P水平会降低小鼠的自噬能力,并出现认知功能的严重损害<sup>[17]</sup>。这些证据均表明抑制S1P信号通路可减轻认知障碍。

S1P可通过对神经系统的保护作用而改善认知水平。另有研究显示,S1P可通过对神经系统包括海马和血-脑脊液屏障(blood brain barrier, BBB)的保护作用而改善认知水平。在AD模型小鼠中敲除SphK2后导致的S1P水平降低,会减小海马体积并增加神经退变以及出现认知受损<sup>[18-19]</sup>。S1PR1可促进海马神经干细胞的增殖分化,提高海马齿状回

区神经前体细胞的增殖和存活<sup>[20-21]</sup>, 激动S1PR1, 因此改善AD模型鼠的学习和记忆障碍<sup>[6, 22]</sup>。除了对海马神经元的保护作用之外, 研究还发现对新生小鼠进行BBB内皮细胞特异性S1PR1基因敲除, 导致BBB对小分子物质破坏性渗漏, 从而使小鼠出现识别记忆障碍<sup>[23]</sup>。此外, S1P其他受体也与认知功能相关。S1PR2或S1PR3敲除均使小鼠出现空间工作记忆受损, 胶质细胞增生, 海马CA3区主神经元兴奋性普遍降低<sup>[24-25]</sup>。S1PR5则同样具有维持BBB完整性的作用, 激动S1PR5能逆转小鼠与年龄相关的认知能力下降<sup>[26]</sup>。上述证据的差异性说明S1P信号通路在不同疾病模型认知功能的作用方式可能有所差别, 但其在认知功能中的重要作用毋庸置疑, 可为ASD发病机制的研究提供参考。

3. S1P与感知觉异常: 很多ASD患者表现出感觉过敏或感觉迟钝现象, 可出现对某些声音出现极端反应以及过度嗅闻或触摸物体等行为异常, 又可因对疼痛和冷热表现迟钝, 出现自伤等危险行为而不自知, 带来极大的安全隐患<sup>[1]</sup>。目前, 尚无针对ASD的有关S1P和感知觉异常之间的研究, 但在其他疾病中已有一些研究, 其可能的作用机制可为今后ASD研究提供参考。

S1P参与疼痛的发生机制, 鞘内注射磷酸化FTY720直接激动S1PR1和S1PR3, 会使神经病理性疼痛状态的小鼠疼痛减轻<sup>[27]</sup>。激动S1PR1还可逆转多发性硬化模型小鼠的痛觉过敏, 且降低脊髓背角神经元中枢敏化的细胞标志物, 包括Ca<sup>2+</sup>动员、细胞外调节蛋白激酶(ERK)的磷酸化以及胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和钙离子接头蛋白1(IBA1)的上调<sup>[28]</sup>。然而, 关于S1P受体在神经病理性疼痛中的作用产生了不一致的看法。Laura等<sup>[29]</sup>发现, FTY720在急性热痛中起受体直接激动的作用, 而对慢性神经病理性疼痛中起受体功能拮抗的作用。此外, S1PR3以S1P浓度依赖的方式引发疼痛。足底注射低浓度(0.2 μmol/L)S1P不会引起疼痛, 而高浓度(2 μmol/L)S1P会引起疼痛。敲除S1PR3可明显降低机械疼痛敏感度<sup>[30-31]</sup>。由此可见, S1P受体参与疼痛发生的机制可能涉及十分复杂的双相关系, 这有待于今后的研究解决。

有报道显示, S1P信号参与听觉功能。编码S1PR2基因的两个错义突变可导致人类先天性听力障碍, 在有血缘关系的巴基斯坦家庭中与先天性深度听力障碍共分离<sup>[32]</sup>。在动物实验中发现, S1P的特异性转运体鞘脂转运体2(sphingolipid transporter

2, Spns 2)参与维持正常的听觉功能。缺乏Spns2导致产生正常耳蜗内电位的关键基因表达减少, 小鼠在2~3周龄时迅速丧失听力<sup>[33]</sup>。另有研究发现, S1P介导听神经母细胞的增殖和存活, 对诱导耳道形成起到至关重要的作用<sup>[34]</sup>, 并可通过S1PR2帮助肌动蛋白细胞骨架的重塑, 促进细胞分化, 维持耳蜗的完整性<sup>[35]</sup>。S1P除了参与听觉功能外, 其受体在体外和体内嗅鞘细胞中均有高表达。S1P通过S1PR1诱导嗅鞘细胞增殖需要转录共激活因子相关蛋白, 条件性敲除此蛋白使嗅鞘细胞增殖减少, 损害嗅觉感觉神经元的轴突投射和生长, 表现出嗅觉功能受损, 侧面验证了S1P信号对嗅觉功能有着重要的作用<sup>[36]</sup>。以上研究说明S1P与感知觉异常密切相关, 鉴于感知觉异常为ASD的重要临床表型, 研究S1P在ASD感知觉异常中的作用意义重大。

4. S1P与焦虑抑郁: 由于ASD症状的持续存在, 患者长期承受困难和压力, 患有ASD的青少年和成年人更容易产生焦虑和抑郁, 同时非ASD的主要症状也不可小觑<sup>[1]</sup>。研究表明, 患有创伤后应激障碍的退伍军人血液中S1PR3 mRNA的表达降低, 且表达与症状严重程度呈负相关。动物实验同样发现社会失败模型大鼠中心理脆弱的大鼠较心理韧性大鼠内侧前额叶皮质的S1PR3表达减少, 敲除S1PR2或S1PR3均会增加焦虑和抑郁水平; 过表达S1PR3不仅减轻焦虑和抑郁的相关行为, 而且促进肾上腺皮质激素(ACTH)的产生使大鼠增加对于应激原的适应能力<sup>[24, 37]</sup>。FTY720治疗显著增强小鼠区分相似环境中的恐惧对象的能力, 此能力的缺陷会导致广泛性恐惧和焦虑<sup>[21]</sup>。FTY720还可增加小鼠的记忆和学习相关的组蛋白乙酰化, 增强恐惧记忆的消退<sup>[19]</sup>, 并减少抑郁行为<sup>[14]</sup>。以上数据都支持S1P信号通路可通过不同作用降低焦虑抑郁样情绪, 然而Lei等<sup>[38]</sup>对此观察到了不同的结果, SphK2基因敲除小鼠表现出恐惧条件反射增强, 但恐惧记忆的消退与对照小鼠相似。此外, Jang等<sup>[8]</sup>的研究发现, 施加束缚应激和电击应激的大鼠血清中S1P升高, 静脉直接注射S1P显著降低杏仁核酪氨酸羟化酶表达, 诱导大鼠应激时出现焦虑。在ASD患者中存在的焦虑抑郁易感性或支持S1P的诱导增加的作用, 可见S1P如何介导焦虑相关作用还有待进一步确认。

### 三、小结

目前, 研究表明S1P信号通路参与了ASD的社交功能障碍和认知功能障碍, 并可调节大脑中的氧化应激、神经炎症、凋亡、自噬、神经元增殖和存

活、BBB以及多种神经营养因子的生成,但在不同疾病模型中的作用存在差异,也可能与其基线水平相关。S1P与疼痛异常也高度相关,但S1P受体在疼痛中的作用具有矛盾性,或许其参与疼痛的机制涉及十分复杂的双相关系,需今后的研究加以明确。目前,对于听力和嗅觉的研究较少,仅停留在S1P信号通路可维持其正常解剖结构功能方面,只能认为S1P信号与听力和嗅觉相关,而ASD患者存在的感觉过敏和感觉迟钝表现可能有更高级别的脑区参与其中,对此仍需进一步研究。此外,关于S1P与焦虑抑郁的证据不甚明确,多数支持S1P受体介导减轻焦虑抑郁的作用,但也有证据表明S1P会诱导焦虑产生,而ASD的焦虑抑郁易感现象或可支持后者。这也许是因为S1P不同的受体拥有不同的作用;也许是由于前者使用FTY720作为治疗药物,而其拥有对S1P受体激动和拮抗的双相作用,今后可着重针对此进行明确研究。综上所述,S1P及其代谢在ASD研究中已有初步认识,但认识尚浅。S1P在ASD相关多种临床表型中有着重要作用,未来需在此基础上进一步剖析S1P在ASD中的作用及机制,以探寻治疗ASD的新方法。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思与设计、文献检索、文献资料质量评估,数据提取以及文章撰写为于佳弘,监督管理资料收集、文章的质量控制及中英文的修订为刘思彤,文献资料的筛选为华然、李想,文章构思、质量控制、中英文的修订为李齐,文章构思与设计、文献资料的筛选、文章修改为范莉莉,文章构思与设计、中英文修订为施梅

## 参 考 文 献

- [ 1 ] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®) [ M ]. American Psychiatric Pub, 2013.
- [ 2 ] Qiu S, Lu Y, Li Y, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Psychiatry Res*, 2020, 284: 112679. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112679.
- [ 3 ] Wang H, Liang S, Wang M, et al. Potential serum biomarkers from a metabolomics study of autism[ J ]. *J Psychiatry Neurosci*, 2016, 41(1): 27-37. DOI: 10.1503/jpn.140009.
- [ 4 ] Van Echten-Deckert G, Hagen-Euteneuer N, Karaca I, et al. Sphingosine-1-phosphate: boon and bane for the brain[ J ]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(1): 148-157. DOI: 10.1159/000362991.
- [ 5 ] Pyne S, Adams DR, Pyne NJ. Sphingosine 1-phosphate and sphingosine kinases in health and disease: recent advances[ J ]. *Prog Lipid Res*, 2016, 62: 93-106. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.03.001.
- [ 6 ] Asle-Rousta M, Oryan S, Ahmadiani A, et al. Activation of sphingosine 1-phosphate receptor-1 by SEW2871 improves cognitive function in Alzheimer's disease model rats[ J ]. *EXCLI J*, 2013, 12: 449-461. DOI: 10.17877/DE290R-7354.
- [ 7 ] Sivasubramanian M, Kanagaraj N, Dheen ST, et al. Sphingosine kinase 2 and sphingosine-1-phosphate promotes mitochondrial function in dopaminergic neurons of mouse model of Parkinson's disease and in MPP+ -treated MN9D cells in vitro[ J ]. *Neuroscience*, 2015, 290: 636-648. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.032.
- [ 8 ] Jang S, Kim D, Lee Y, et al. Modulation of sphingosine 1-phosphate and tyrosine hydroxylase in the stress-induced anxiety[ J ]. *Neurochem Res*, 2011, 36(2): 258-267. DOI: 10.1007/s11064-010-0313-1.
- [ 9 ] Wu H, Zhang Q, Gao J, et al. Modulation of sphingosine 1-phosphate (S1P) attenuates spatial learning and memory impairments in the valproic acid rat model of autism[ J ]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(3): 873-886. DOI: 10.1007/s00213-017-4805-4.
- [ 10 ] De Simone R, Butera A, Armida M, et al. Beneficial effects of Fingolimod on social interaction, CNS and peripheral immune response in the BTBR mouse model of autism[ J ]. *Neuroscience*, 2020, 435: 22-32. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.03.041.
- [ 11 ] Wu H, Wang X, Gao J, et al. Fingolimod (FTY720) attenuates social deficits, learning and memory impairments, neuronal loss and neuroinflammation in the rat model of autism[ J ]. *Life Sci*, 2017, 173: 43-54. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.01.012.
- [ 12 ] De Bruin NMWJ, Schmitz K, Schiffmann S, et al. Multiple rodent models and behavioral measures reveal unexpected responses to FTY720 and DMF in experimental autoimmune encephalomyelitis[ J ]. *Behav Brain Res*, 2016, 300: 160-174. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.12.006.
- [ 13 ] Becker-Krail D, Farrand AQ, Boger HA, et al. Effects of fingolimod administration in a genetic model of cognitive deficits[ J ]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(5): 1174-1181. DOI: 10.1002/jnr.23799.
- [ 14 ] Mike EV, Makinde HM, Der E, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is dependent on sphingosine-1-phosphate signaling[ J ]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2189. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02189.
- [ 15 ] Miguez A, García-Díaz Barriga G, Brito V, et al. Fingolimod (FTY720) enhances hippocampal synaptic plasticity and memory in Huntington's disease by preventing p75NTR up-regulation and astrocyte-mediated inflammation[ J ]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(17): 4958-4970. DOI: 10.1093/hmg/ddv218.
- [ 16 ] Serdar M, Herz J, Kempe K, et al. Fingolimod protects against neonatal white matter damage and long-term cognitive deficits caused by hyperoxia[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2016, 52: 106-119. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.10.004.
- [ 17 ] Mitroi DN, Karunakaran I, Gräler M, et al. SGPL1 (sphingosine phosphate lyase 1) modulates neuronal autophagy via phosphatidylethanolamine production[ J ]. *Autophagy*, 2017, 13(5): 885-899. DOI: 10.1080/15548627.2017.1291471.
- [ 18 ] Lei M, Teo JD, Song H, et al. Sphingosine kinase 2 potentiates amyloid deposition but protects against hippocampal volume loss and demyelination in a mouse model of Alzheimer's disease[ J ]. *J Neurosci*, 2019, 39(48): 9645-9659. DOI: 10.1523/jneurosci.0524-19.2019.
- [ 19 ] Hait NC, Wise LE, Allegood JC, et al. Active, phosphorylated fingolimod inhibits histone deacetylases and facilitates fear extinction memory[ J ]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(7): 971-980. DOI: 10.1038/nn.3728.

- [ 20 ] Efstathopoulos P, Kourgiantaki A, Karali K, et al. Fingolimod induces neurogenesis in adult mouse hippocampus and improves contextual fear memory[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(11): e685. DOI: 10.1038/tp.2015.179.
- [ 21 ] Sun Y, Hong F, Zhang L, et al. The sphingosine-1-phosphate analogue, FTY-720, promotes the proliferation of embryonic neural stem cells, enhances hippocampal neurogenesis and learning and memory abilities in adult mice[ J ]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(18): 2793-2807. DOI: 10.1111/bph.13557.
- [ 22 ] Joshi P, Gabrielli M, Ponzoni L, et al. Fingolimod limits acute A $\beta$  neurotoxicity and promotes synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor functionality in hippocampal neurons[ J ]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41734. DOI: 10.1038/srep41734.
- [ 23 ] Yanagida K, Liu CH, Faraco G, et al. Size-selective opening of the blood-brain barrier by targeting endothelial sphingosine 1-phosphate receptor 1 [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(17): 4531-4536. DOI: 10.1073/pnas.1618659114.
- [ 24 ] Akahoshi N, Ishizaki Y, Yasuda H, et al. Frequent spontaneous seizures followed by spatial working memory/anxiety deficits in mice lacking sphingosine 1-phosphate receptor 2 [ J ]. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(4): 659-665. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.09.002.
- [ 25 ] Weth-Malsch D, Langeslag M, Beroukas D, et al. Ablation of sphingosine 1-phosphate receptor subtype 3 Impairs hippocampal neuron excitability and spatial working memory in vitro [ J ]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 258. DOI: 10.3389/fncel.2016.00258.
- [ 26 ] Hobson AD, Harris CM, Van Der Kam EL, et al. Discovery of A-971432, an orally bioavailable selective sphingosine-1-phosphate receptor 5 (S1P5) agonist for the potential treatment of neurodegenerative disorders [ J ]. *J Med Chem*, 2015, 58(23): 9154-9170. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00928.
- [ 27 ] Zhang DD, Linke B, Suo J, et al. Antinociceptive effects of FTY720 during trauma-induced neuropathic pain are mediated by spinal S1P receptors [ J ]. *Biol Chem*, 2015, 396: 783-794. DOI: 10.1515/hsz-2014-0276.
- [ 28 ] Doolen S, Iannitti T, Shaw BC, et al. Fingolimod reduces neuropathic pain behaviors in a mouse model of multiple sclerosis by a sphingosine-1 phosphate receptor 1-dependent inhibition of central sensitization in the dorsal horn [ J ]. *Pain*, 2018, 159(2): 224-238. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001106.
- [ 29 ] Sim-Selley LJ, Wilkerson JL, Burston JJ, et al. Differential tolerance to FTY720-induced antinociception in acute thermal and nerve injury mouse pain models: role of sphingosine-1-phosphate receptor adaptation [ J ]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(3): 509-518. DOI: 10.1124/jpet.118.248260.
- [ 30 ] Hill RZ, Hoffman BU, Morita T, et al. The signaling lipid sphingosine 1-phosphate regulates mechanical pain [ J ]. *Elife*, 2018, 7: e33285. DOI: 10.7554/eLife.33285.
- [ 31 ] Hill RZ, Morita T, Brem RB, et al. S1PR3 mediates itch and pain via distinct TRP channel-dependent pathways [ J ]. *J Neurosci*, 2018, 38(36): 7833-7843. DOI: 10.1523/jneurosci.1266-18.2018.
- [ 32 ] Santos-Cortez RLP, Faridi R, Rehman AU, et al. Autosomal-recessive hearing impairment due to rare missense variants within S1PR2 [ J ]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(2): 331-338. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.12.004.
- [ 33 ] Chen J, Ingham N, Kelly J, et al. Spinster homolog 2 (spns2) deficiency causes early onset progressive hearing loss [ J ]. *PLoS Genet*, 2014, 10(10): e1004688. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004688.
- [ 34 ] Bruno M, Rizzo IM, Romero-Guevara R, et al. Sphingosine 1-phosphate signaling axis mediates fibroblast growth factor 2-induced proliferation and survival of murine auditory neuroblasts [ J ]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(5): 814-824. DOI: 10.1016/j.bbamer.2017.02.004.
- [ 35 ] Cencetti F, Bernacchioni C, Bruno M, et al. Sphingosine 1-phosphate-mediated activation of ezrin-radixin-moesin proteins contributes to cytoskeletal remodeling and changes of membrane properties in epithelial otic vesicle progenitors [ J ]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(4): 554-565. DOI: 10.1016/j.bbamer.2018.12.007.
- [ 36 ] Bao X, Xu X, Wu Q, et al. Sphingosine 1-phosphate promotes the proliferation of olfactory ensheathing cells through YAP signaling and participates in the formation of olfactory nerve layer [ J ]. *Glia*, 2020, 68(9): 1757-1774. DOI: 10.1002/glia.23803.
- [ 37 ] Corbett BF, Luz S, Arner J, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 in the medial prefrontal cortex promotes stress resilience by reducing inflammatory processes [ J ]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3146. DOI: 10.1038/s41467-019-10904-8.
- [ 38 ] Lei M, Shafique A, Shang K, et al. Contextual fear conditioning is enhanced in mice lacking functional sphingosine kinase 2 [ J ]. *Behav Brain Res*, 2017, 333: 9-16. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.06.019.

(收稿日期: 2020-11-10)

(本文编辑: 赵金鑫)