

1-磷酸鞘氨醇受体 3 在心血管系统中的作用

郝博¹, 罗光华², 张晓鹰¹, 狄冬梅¹

(苏州大学附属第三医院 1.心胸外科, 2.综合实验室, 江苏省常州市 213003)

[关键词] 1-磷酸鞘氨醇受体 3; G 蛋白偶联受体; 心血管系统

[摘要] 1-磷酸鞘氨醇受体是 1-磷酸鞘氨醇在细胞内发挥作用的重要靶点, 包括 5 种亚型, 广泛存在于包括心血管系统在内的各系统。近年来, 许多研究发现 1-磷酸鞘氨醇受体 3 在血管舒张、血管屏障功能、缺血再灌注损伤和动脉粥样硬化等过程中具有重要的生物学作用。现就 1-磷酸鞘氨醇受体 3 在心血管系统中的作用及其机制做一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The roles of sphingosine-1-phosphate receptor 3 in cardiovascular system

HAO Bo¹, LUO Guang-Hua², ZHANG Xiao-Ying¹, DI Dong-Mei¹

(1. Department of Cardiothoracic Surgery, 2. Comprehensive Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

[KEY WORDS] Sphingosine-1-phosphate receptor 3; G protein-coupled receptor; Cardiovascular system

[ABSTRACT] Sphingosine-1-phosphate receptors are important targets for sphingosine-1-phosphate to play roles in cells, and five subtypes of sphingosine-1-phosphate receptors are included, which are widely expressed in all systems including cardiovascular system. The receptors have various important biological effects on vasodilatation, vascular endothelial barrier function, ischemia reperfusion injury, atherosclerosis, etc. This paper makes a review on roles and mechanisms of sphingosine-1-phosphate receptor 3 in cardiovascular system.

1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)是近些年来发现的一种具有重要生理功能的膜磷脂类代谢产物, 广泛存在于血液、淋巴液、红细胞、中性粒细胞、血小板等体液和细胞中^[1]。S1P 在血浆中主要由载脂蛋白 M (apolipoprotein M, ApoM) 载运, 并可通过与细胞表面的受体即 1-磷酸鞘氨醇受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)结合, 从而发挥其广泛的生物学效应。S1P 在心血管系统许多重要的生物学功能中起着重要的作用, 比如调节血管内皮屏障功能、收缩和舒张血管内皮、保护心肌免受心肌再灌注损伤、促进心肌退行性变以及心肌纤维化等。本文主要综述 1-磷酸鞘氨醇受体 3 (sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3) 在心血管系统中的作用。

1 S1PR3 的表达及功能

S1PR3 的表达较为广泛, 在成年鼠的许多器官中都有表达, 包括心、脾、肺、胸腺、肾、睾丸、脑和骨骼肌等; 在人类中, 心、胎盘、肾、肝、胰腺、肺、单核巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等均有 S1PR3 的表达^[2]。S1PR3 的功能较为复杂, 参与多种疾病的病理过程。小鼠敲除 1-磷酸鞘氨醇受体 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1) 会因血管系统发育障碍而出现胚胎死亡, 而与单独敲除 S1PR1 相比, 同时敲除 S1PR1 和 S1PR3 血管表型缺陷更为严重, 胚胎死亡更早, 说明 S1PR3 可能参与血管生成过程^[3]。也有研究表明 S1PR3 参与淋巴管的生成^[4]; 近年来研究发现 S1PR3 的过表达与乳腺癌的转移与侵袭能力有关^[5]; 内皮细胞 S1PR3 的激活会增强内皮细胞抗凋亡的作用^[6]。

[收稿日期] 2017-02-22

[修回日期] 2017-04-29

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81370372)

[作者简介] 郝博, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事冠心病的基础和临床研究, E-mail 为 18921300696@163.com。通讯作者狄冬梅, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的基础和临床研究, E-mail 为 ddm5122@163.com。

2 S1PR3 的信号转导

S1PR3 在心血管系统中的生物学作用较为复杂,它具有调节细胞 Ca^{2+} 动员、增殖、迁移及血管炎症反应等功能。S1PR3 可与 G 蛋白不同的亚基耦联,激活不同的信号途径而发挥不同的生物学功能。已有报道 S1PR3 主要结合 Gi、Gq 和 G12/13 蛋白^[2]。根据近年研究结果,S1PR3 激活 Gi 可导致:①磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt 途径激活,促进内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)磷酸化,舒张血管,抑制炎症反应以及抑制内皮细胞凋亡,促进细胞存活^[6-7]等;②PI3K/Rac 途径激活,促进细胞骨架结构重排和迁移^[8];③磷脂酶 C(phosphatidase C, PLC)途径激活,可增加细胞内 Ca^{2+} 浓度,引起血管收缩^[9]。S1PR3 与 Gq 蛋白耦联主要激活 PLC 途径,调节肌醇三磷酸的形成和增加细胞内 Ca^{2+} 浓度,引起血管收缩以及心动过缓^[9-10]。S1PR3 与 G12/13 耦联主要激活:①Rho/Rho 激酶(Rho kinase, ROCK)途径,促进 Smad 蛋白的磷酸化,导致心肌退行性变和心肌纤维化^[11];②Rho/蛋白激酶 D(protein kinase D, PKD)途径,发挥心肌保护作用^[12];③ Rho/心肌蛋白相关转录因子 A(myocardin-related transcription factor-A, MRTF-A)途径,促进心肌祖细胞增殖^[13];④激活 Rac,可促进细胞迁移,保护血管内皮^[14]等作用;⑤激活 Rac,活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加,促进心肌纤维化和心肌重塑^[11]。见图 1。

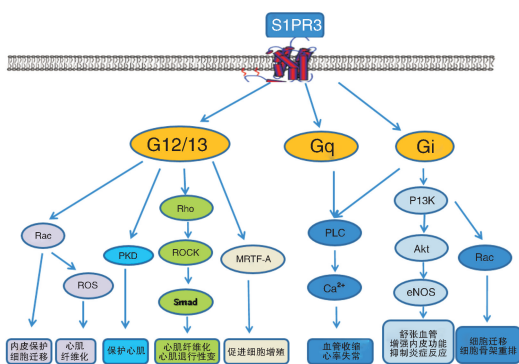


图 1. S1PR3 细胞内信号转导通路

Figure 1. Intracellular signaling pathways of S1PR3

3 S1PR3 在心血管系统中的作用

3.1 S1PR3 在血管内皮炎症、内皮屏障及血管舒缩功能中的作用

内皮细胞屏障功能降低和血管通透性升高是血

管内皮炎症性病理变化的始动环节,因此内皮屏障功能障碍在心血管疾病中有着重要的作用。有报道在脂多糖介导的肺损伤模型中,活化 S1PR3 会促进肺泡或血管内皮功能障碍,血管通透性增加,而敲除 S1PR3 则可使内皮通透性降低^[15]。也有人发现 S1P 可使人肺泡内皮细胞表达细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 增加,单核细胞黏附增加,内皮通透性增加,而在预先加入 S1PR3 阻断剂,可使 S1P 引起的 ICAM-1 增加效应消失;在干扰 RNA 沉默 S1PR3 的表达后, S1P 不能引起 ICAM-1 的表达增加^[16];这些研究结果提示 S1PR3 在内皮中起着促炎的作用。然而, Tölle 等^[7]却发现人脐静脉内皮细胞 S1PR3 可激活 PI3K/Akt 信号通路,而不依赖 S1PR1 的活化,激活的 PI3K/Akt 可促进 eNOS 磷酸化,起到舒张血管、抑制炎症反应等作用,起着保护静脉内皮的作用。黄海涛等^[14]发现肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)可通过介导的 S1PR3 通路激活 Rac1,增加血管内皮屏障功能。最近一项研究发现,在人脐静脉内皮细胞中,含 ApoM 的高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)可以抑制内皮细胞凋亡并且可促进内皮细胞存活,不含 ApoM 的 HDL 对内皮细胞无保护作用;S1PR3 的特异激动剂可减少脐静脉内皮细胞凋亡数目,且 S1PR3 的特异阻断剂可消除含 ApoM 的 HDL 的内皮保护作用^[6]。这些关于 S1PR3 研究结果在血管内皮中的作用存在着争议,确切机制仍需进一步证实。

激活 S1PR3 会引起血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)内 Ca^{2+} 浓度上升^[9,17]。 Ca^{2+} 在环氧合酶(cyclooxygenase-2, COX-2)的生成中起着重要的作用,如 Ca^{2+} 缺失 S1P 不能促进 COX-2 产生,进而影响前列腺素 I₂(prostaglandin I₂, PGI₂)的生成,由于 PGI₂ 具有舒张血管的作用,所以认为 S1PR3 可通过介导 COX-2 的生成发挥血管舒张作用^[9]。然而,最近也有研究发现 VSMC 表面 S1PR3 活化后, Ca^{2+} 浓度上升,并激活 Rho,引起血管平滑肌收缩,导致冠状动脉收缩,减少冠状动脉血流^[10]。该结果与前述研究结果存在着差异,可能是由于前者为内皮依赖的血管舒张,而后者则为 VSMC 收缩而致的血管收缩,因此对于内皮功能障碍患者,激活 S1PR3 导致舒血管作用则极为有限。

3.2 S1PR3 在 VSMC 迁移和增殖中的作用

VSMC 迁移和增殖是影响心血管的重要病理过程,同时 VSMC 增殖在粥样斑块形成中也起着重要作用。促皮质素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)可调控 VSMC 的迁移;在 CRF 作用下,

CRF 受体 1 活化 S1PR3 引起 Ca^{2+} 依赖性磷脂酶 A2 (Ca²⁺-dependent phospholipase A2, cPLA2) 的表达增加而促进平滑肌细胞迁移;使用 S1PR3 阻滞剂或敲除 S1PR3,都可阻断 CRF 的促 VSMC 迁移效应^[13]。Desai 等^[18]发现 HDL-S1P 可通过活化 S1PR3 刺激血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP-1) 的表达;在干扰 RNA 沉默 VSMC 的 S1PR3 表达后, VSMC 迁移能力显著减弱。最近报道在髂股动脉内皮剥脱的大鼠模型中,野生型大鼠髂股动脉斑块形成体积大于 S1PR3 敲除的大鼠,且敲除 S1PR3 可显著抑制新生内膜斑块的形成;同时发现 S1PR3 敲除的大鼠内膜层平滑肌细胞数目显著高于野生型大鼠,提示 S1PR3 可能促进中膜 VSMC 迁移进入内膜层,并参与内膜斑块的形成;在体外实验中,过表达 S1PR3 的 VSMC 增殖和迁移能力均明显强于对照组^[19]。以上研究结果表明 S1PR3 可能具有促进平滑肌细胞迁移的作用,然而,这一结论却与 Keul 等研究结果相悖。Keul 等^[20]发现,与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 敲除的小鼠相比, S1PR3 和 ApoE 双敲除的小鼠动脉粥样硬化斑块中平滑肌细胞数量明显增加;在颈动脉结扎的模型中, S1PR3 敲除的小鼠内膜斑块面积明显大于对照组。这些实验结果的差异可能是由于不同血管 S1P 受体表达不同,也有可能是由于实验模型不同,动脉损伤类型不同,也有可能存在其它的机制。因此, S1PR3 在 VSMC 中的作用需要进一步的探讨。

3.3 S1PR3 在心肌电生理中的作用

有研究发现,首次服用 FTY720 可减慢心率,有时候会引起短暂的房室传导阻滞^[21]。Murakami 等^[10]发现静脉内应用 FTY720 可降低大鼠心率和升高平均动脉压;而在使用 FTY720 之前,首先注入 S1PR3 阻滞剂 TY-52156,大鼠心率并不减慢,平均动脉压依然上升。在离体灌流心脏模型中, S1PR3 阻滞剂 SPM-354 可转复由 S1PR3 活化引起的房室传导阻滞和窦性心动过缓。在麻醉后的大鼠中,联合使用 FTY720 和 β 受体阻滞剂普萘洛尔(静脉内应用)会出现严重的窦性心动过缓,而在 S1PR3 敲除的大鼠中,联合应用 FTY720 和普萘洛尔并不会引起心律失常;在野生型和 S1PR3 过表达的大鼠中,联合应用 FTY720 和普萘洛尔所致的心率失常可由 SPM-354 转复^[22],这些研究结果表明 S1PR3 在调节心肌电传导中起着重要的作用。

3.4 S1PR3 在心肌退行性变和纤维化中的作用

Takuwa 等^[11]发现心肌中持续高水平的鞘氨醇激酶 1 (sphingoinase kinase-1, SPHK1) 会导致心肌退

行性变和间质纤维化;敲除 S1PR3 基因可显著抑制由 SPHK1 高表达介导的心肌纤维化;同时也发现在高表达 SPHK1 的心肌中, Rho、Rac1 活性增加,磷酸化 Smad 增加, ROS 生成增多;敲除 S1PR3 的小鼠可抑制心肌纤维化,同时伴有 Rac1 和 Rho 活性降低, Smad 磷酸化减少, ROS 生成减少;应用抗氧化剂可使 ROS 的生成减少,心肌纤维化程度减轻。因此,心肌中较高水平的 S1P 通过介导 S1PR3 活化 Rho 和 Rac1,导致 Smad 磷酸化, ROS 生成增多,从而促进心肌退行性变及心肌纤维化。

3.5 S1PR3 在缺血再灌注损伤及心肌再生中的作用

Takuwa 等^[11]在过表达 SPHK1 小鼠实验中观察到, SPHK1 过表达可使缺血再灌注损伤后的心肌梗死面积与野生型相比减少 30%,提示 S1P 在缺血再灌注损伤中起着心肌保护的作用。Zhang 等^[23]发现在心肌缺血早期,各型 S1P 受体 mRNA 水平未发生相应变化;然而,在心肌缺血再灌注 2 h 后, S1PR3 的 mRNA 水平显著升高,而 S1PR1 和 S1PR2 的 mRNA 水平并未发生变化,这提示 S1PR3 在缺血再灌注损伤中可能起着心肌保护的作用。Yung 等^[12]发现 S1P 可通过介导 S1PR3 活化 G12/13 发挥着保护心肌的作用;在野生型大鼠中, S1P 可减少缺血再灌注损伤引起的心肌梗死面积,而在 S1PR3 敲除之后, S1P 的这一保护作用消失;然而, S1PR3 激动剂 CYM-51736 也可减少缺血再灌注损伤后的心肌梗死面积。最近一项研究报道,过表达 ApoM 的大鼠血浆 S1P 水平显著升高,并且发现高水平 S1P 可保护心肌免受缺血再灌注损伤; S1P 可通过活化缝隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤引起的心肌细胞死亡,且这一过程必须是 S1PR2 和 S1PR3 两个受体共同参与,因为发现 S1PR2 和 S1PR3 双敲除的大鼠在缺血再灌注损伤后心肌梗死面积增加,而在 S1PR2 或是 S1PR3 单敲除的大鼠缺血再灌注损伤无显著差别,并且发现联合应用 S1PR2 和 S1PR3 的阻断剂可消除 S1P 的心肌保护作用; Cx43 的细胞保护作用通过限制缺血再灌注损伤后死亡信号在细胞间扩散,从而避免心肌细胞死亡^[24],因此过表达 ApoM 引起 S1P 增加,增加的 S1P 通过介导 S1PR2 和 S1PR3 活化 Cx43,保护心肌免受缺血再灌注损伤。

与对照组相比,高剂量 FTY720 处理的缺血再灌注损伤大鼠组织细胞损伤程度较轻,心肌纤维化程度明显改善;并且发现经高剂量 FTY720 处理后非梗死区凋亡细胞显著减少,这表明高剂量 FTY720

能够有效抑制细胞凋亡,保护心肌梗死后非梗死区及边缘区的存活心肌;同时也发现,在对心肌梗死大鼠使用高剂量 FTY720 处理 4 周后,非梗死区各型 S1P 受体的表达水平均有所上升,其中 S1PR1 和 S1PR3 的表达水平上升更显著;心肌梗死后非梗死区域磷酸化 Akt 的表达水平较对照组下降,FTY720 处理能显著增加磷酸化 Akt 的表达水平;同样 FTY720 能明显升高非梗死区磷酸化 ERK 的表达水平,总 ERK 水平无明显改变,这表明 FTY720 可能作用于心肌细胞上的 S1P1 和 S1P3 受体,激活 Akt 和 ERK 通路,从而对心肌梗死后非梗死区的存活心肌发挥保护作用^[25]。然而, Bajwa 等^[26] 研究显示,在缺血再灌注损伤的大鼠模型中,在脾脏存在的情况下,预先将 S1PR3 敲除的骨髓源性树突状细胞转移入肾脏,可保护肾脏免受缺血再灌注损伤,该研究采用免疫抑制的方法为研究缺血再灌注损伤提供了新的思路。随后, Castaldi 等^[27] 发现 S1P 可促进心肌祖细胞 (cardiac progenitor cell, CPC) 增殖,而敲除 S1PR3 后, S1P 促 CPC 增殖效应消失;在增殖的 CPC 细胞核中出现 MRTF-A 聚集,而敲除 S1PR3 后这种聚集效应消失;同时应用 C3 胞外酶(可使 Rho 失活)可抑制 S1P 的促 CPC 增殖效应;这些研究结果表明, S1P 可通过活化 S1PR3 介导 Rho 活化,激活 MRTF-A,促进 CPC 增殖。这些发现可能为研究心肌梗死或是缺血再灌注损伤后心肌再生提供一定的理论依据。

3.6 S1PR3 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心血管疾病发生发展的直接原因。其中,炎症反应伴随动脉粥样硬化始终,血管内皮受损是动脉粥样硬化病变的中心环节,平滑肌细胞的增殖和迁移也是促进动脉粥样硬化的关键步骤。最近一项研究表明,正常饮食情况下,敲除 S1PR3 会显著减少粥样斑块病灶中巨噬细胞数量,而对动脉粥样硬化斑块病灶体积并无影响,造血组织以及间质细胞表达 S1PR3 可能会促进巨噬细胞聚集在动脉粥样硬化斑块内;同时发现,局部动脉粥样斑块内 SPHK1 的表达增加,这可能成为巨噬细胞迁移进入动脉粥样斑块内的趋化因素; S1PR3 敲除后,动脉粥样硬化斑块内 VSMC 的数量增加,因此, S1PR3 可能起着抑制平滑肌细胞增殖和迁移的作用^[20]。然而,研究发现 S1PR3 激活后, COX-2 的表达增加, PGI2 生成增多, PGI2 可促进 VSMC 增殖和迁移,从而促进动脉粥样硬化的进展。Machida 等^[9] 发现促肾上腺皮质激素释放因子可使 S1P 生成增多, S1P 活化 S1PR3, 导致 cPLA2 的表达

增加,促进血管内皮平滑肌细胞迁移,从而可促进动脉粥样硬化。S1PR3 在动脉粥样硬化中的作用机制复杂,很多机制尚不明确。但目前各研究结果来看,尽管某些领域可能存在着争议, S1PR3 可能更倾向于起着促进动脉粥样硬化的作用。

4 S1PR3 的干预靶点在心血管疾病中的应用

S1PR 是 S1P 发挥生物学作用的主要途径,通常以 S1PR 作为药物开发和研究 S1P 作用机制的靶点。S1PR1 和 S1PR3 的激动剂 FTY720 能够在多种动物器官移植模型中显示出明显的免疫抑制作用,减轻免疫排斥反应,延长移植物及移植受体的存活时间。FTY720 已完成临床研究,于 2010 年用于治疗多发性硬化症,成为新一代免疫抑制药物。研究发现 FTY720 能够通过降低缺氧-复氧造成的心肌细胞凋亡^[28],从而起到心肌保护作用,这种作用由 S1PR1、S1PR3 及 Gi 蛋白共同介导^[29];也有研究发现,FTY720 能够减轻心肌梗死大鼠的非梗死区以及边缘区心肌组织中发生的一系列病理性改变,并能有效减少心肌细胞凋亡,改善心功能;上调非梗死区心肌组织中 S1P1 和 S1P3 受体的表达并与之结合,激活 ERK 和 Akt 信号通路,共同发挥其对心肌细胞,尤其是对非梗死区心肌细胞的保护作用,从而进一步改善心功能^[25]。这些研究结果提示了 S1P3 受体调节剂在缺血性心肌病中的治疗价值及广阔的应用前景。匹伐他汀可抑制 S1PR3 信号通路下游 G 蛋白 Rho 的活化,从而发挥抑制心肌纤维化的作用^[11]。S1PR3 的阻断剂 TY-52156,可抑制细胞内 Ca^{2+} 的上升和 Rho 的活化,起着舒张血管,解除血管痉挛的作用^[8]; S1PR3 的抑制剂 CAY10444,可抑制 cPLA 的表达,从而抑制 VSMC 迁移^[9],这些结果提示 S1PR3 可能在冠心病和动脉粥样硬化治疗中也有着应用前景。

5 展望

S1PR3 在心血管系统中发挥着重要的作用,它可调节内皮屏障功能、促进 VSMC 的迁移和增殖、保护心肌免受缺血再灌注损伤,并且也会影响动脉粥样硬化等的病理生理过程。然而,它在心血管系统中的作用极为复杂,在许多领域的作用还不甚清楚,仍有大量的功能与机制需要进一步研究探讨。尽管如此,对其特异性的受体激动剂、拮抗剂的研发,可能成为未来新的研究热点,并很可能作为治

疗心律失常、缺血再灌注损伤以及动脉粥样硬化等心血管相关疾病的新型药物应用于临床。

[参考文献]

- [1] 郭守东, 于杨, 冯蕾, 等. 液-质联用法对生物样本中鞘氨醇 1-磷酸的微量测定[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(4): 354-358.
- [2] Ishii I, Fukushima N, Ye X, et al. Lysophospholipid receptors: signaling and biology[J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73: 321-354.
- [3] 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): 29 367-373.
- [4] Yu M, Zhang H, Liu Y, et al. The cooperative role of S1P3 with LYVE-1 in LMW-HA-induced lymphangiogenesis[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 336(1): 150-157.
- [5] Filipenko I, Schwalm S, Reali L, et al. Upregulation of the S1P3 receptor in metastatic breast cancer cells increases migration and invasion by induction of PGE2 and EP2/EP4 activation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(11): 1 840-851.
- [6] Ruiz M, Okada H, Dahlback B. HDL-associated ApoM is anti-apoptotic by delivering sphingosine 1-phosphate to S1P1 & S1P3 receptors on vascular endothelium[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 36.
- [7] Tölle M, Klockl L, Wiedon A, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase activation in endothelial cells by S1P1 and S1P3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4): 627-634.
- [8] Cheng H, Chen Y, Wong J, et al. Cancer cells increase endothelial cell tube formation and survival by activating the PI3K/Akt signalling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 27.
- [9] Machida T, Matamura R, Iizuka K, et al. Cellular function and signaling pathways of vascular smooth muscle cells modulated by sphingosine 1-phosphate[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(4): 211-217.
- [10] 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.
- [11] Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, et al. S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(3): 484-493.
- [12] Yung B, Brand C, Xiang S, et al. Selective coupling of the S1P3 receptor subtype to S1P-mediated RhoA activation and cardioprotection[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 103: 1-10.
- [13] Zhu C, Cao C, Dai L, et al. Corticotrophin-releasing factor participates in S1P3-dependent cPLA2 expression and cell motility in vascular smooth muscle cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 71: 116-126.
- [14] 黄海涛, 李星, 王亮, 等. S1P2 和 S1P3 通路激活 Rac1 参与 HGF 诱导的血管内皮屏障保护作用[J]. 解剖科学进展, 2015, 21(4): 383-385.
- [15] Sammani S, Moreno-Vinasco L, Mirzapioazova 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.
- [16] Lin C, Lee I, Hsu C, et al. Sphingosine-1-phosphate mediates ICAM-1-dependent monocyte adhesion through p38 MAPK and p42/p44 MAPK-dependent Akt activation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118473.
- [17] Fujii K, Machida T, Iizuka K, et al. Sphingosine 1-phosphate increases an intracellular Ca²⁺ concentration via S1P3 receptor in cultured vascular smooth muscle cells[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(6): 802-810.
- [18] Desai P, Stein JJ, Siddiqui SA, et al. Dyslipidemia regulates thrombospondin-1-induced vascular smooth muscle cell chemotaxis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 410(1-2): 85-91.
- [19] Shimizu T, De Wispelaere A, Winkler M, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes neointimal hyperplasia in mouse iliac-femoral arteries[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 955-961.
- [20] Keul P, Lucke S, Von Wnuck Lipinski K, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 promotes recruitment of monocyte/macrophages in inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2010, 108(3): 314-323.
- [21] Vargas WS, Perumal JS. Fingolimod and cardiac risk: latest findings and clinical implications [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2013, 4(3): 119-124.
- [22] Sanna M, Vincent K, Repetto E, et al. Bitopic sphingosine 1-phosphate receptor 3 (S1P3) antagonist rescue from complete heart block: pharmacological and genetic evidence for direct S1P3 regulation of mouse cardiac conduction[J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 89(1): 176-186.
- [23] Zhang G, Liang Z, Zhang X. Sphingosine-1-phosphate receptors respond differently to early myocardial ischemia and ischemia-reperfusion in vivo [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2014, 66(2): 169-174.
- [24] Morel S, Christoffersen C, Axelsen LN, et al. Sphingosine-1-phosphate reduces ischaemia-reperfusion injury by phosphorylating the gap junction protein connexin43 [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(3): 385-396.
- [25] 刘晔弘, 范骏, 张凤如, 等. S1P 受体激动剂 FTY720 在大鼠非梗死区心肌组织中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(9): 1 271-277.
- [26] Bajwa A, Huang L, Kurmaeva E, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 3-deficient dendritic cells modulate splenic responses to ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(4): 1 076-090.
- [27] Castaldi A, Chesini GP, Taylor AE, et al. Sphingosine 1-phosphate elicits RhoA-dependent proliferation and MRTF-A mediated gene induction in CPCs[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 871-879.
- [28] Wang M, Lu L, Liu Y, et al. FTY720 attenuates hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in cardiomyocytes[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 97(2): 218-224.
- [29] Camm J, Hla T, Bakshi R, et al. Cardiac and vascular effects of fingolimod: mechanistic basis and clinical implications [J]. *Am Heart J*, 2014, 168(5): 632-644.

(此文编辑 文玉珊)