

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.013

· 综述 ·

SphK/S1P 通路在肿瘤侵袭与转移中的作用

Role of SphK/S1P pathway in tumour invasion and metastasis

李雅婕 综述; 贾德馨, 于雁 审阅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 内六科, 黑龙江 哈尔滨 150081)

[摘要] 鞘氨醇激酶(SphK)通过催化鞘氨醇(Sph)生成 1-磷酸鞘氨醇(S1P),在调控细胞生物学功能及介导肿瘤迁移、侵袭和耐药等恶性行为中发挥关键作用,其相关机制近年受到广泛关注。本文系统总结了 SphK/S1P 信号通路在肿瘤发展中的促瘤机制,包括通过激活上皮间充质转化(EMT)促进肿瘤细胞侵袭与转移,参与炎症驱动的肿瘤进展,介导促炎信号与调控炎症因子表达,介导肿瘤相关炎症反应以及与 EGFR 通路形成功能串扰,增强细胞生长和存活能力;此外还深入讨论了其在调控血脑屏障通透性及促进脑转移发生过程中的关键机制,旨在深入解析 SphK/S1P 信号通路在肿瘤转移和侵袭中的作用,为恶性肿瘤患者的治疗提供潜在的靶点。

[关键词] 鞘氨醇激酶; 1-磷酸鞘氨醇; 肿瘤转移

[中图分类号] R730.23;R362;R73-37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)05-0544-07

近年来,对鞘脂的研究已从其作为细胞膜组成成分的作用,逐步转向其在信号传导中的功能^[1]。鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SphK)是将鞘氨醇(sphingosine, Sph)磷酸化为 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)的关键限速酶,包含鞘氨醇激酶-1(sphingosine kinase-1, SphK1)和鞘氨醇激酶-2(sphingosine kinase-2, SphK2)两种同工酶。SphK1 主要定位于细胞质,在磷酸化后迁移至质膜,将鞘氨醇磷酸化为 S1P; SphK1 主要起促存活作用,促进肿瘤细胞的增殖与侵袭,其过表达与不良预后相关。SphK2 则广泛分布于细胞器中,如细胞核、内质网和线粒体等,核内产生的 S1P 具有调控基因表达的潜力^[2-3]; SphK2 在不同肿瘤中的作用具有异质性^[4-5]。细胞内产生的 S1P 通过 ABCG 2、鞘氨醇-1-磷酸转运体 2(spinster homolog 2, SPNS2)和 Mfsd2b 等转运蛋白转运到细胞外,以自分泌或旁分泌的方式与 S1P 受体(S1P receptor, S1PR)结合^[6],以激活多种信号途径(如 PI3K/AKT、MEK/ERK、FAK/AKT 等),从而促进肿瘤的迁移及侵袭。

S1PR 包括 5 种亚型,均为 G 蛋白偶联受体,其表达谱因细胞类型而异。S1PR1、S1PR2 和 S1PR3 广泛表达于体内多种组织;而 S1PR4 和 S1PR5 则具有组织特异性^[7],S1PR4 主要在淋巴组织和血细胞中高度表达,S1PR5 主要存在于脑、皮肤和自然杀伤细胞中^[8]。研究^[9]表明,S1PR1、S1PR3、S1PR4 主要介导了促肿瘤作用,S1PR2 促进或抑制肿瘤的作用取决于肿瘤的类型及微环境,而 S1PR5 的作用机制尚不明确。尽管 S1PR 在序列上高度同源,但其与不同的 G 蛋白偶联。S1PR1 仅与抑制性 G 蛋白(Gi 蛋白)偶联,S1PR2 和 S1PR3 与 Gi、G12/13 及 Gq 蛋白偶联,S1PR4

和 S1PR5 则与 Gi 和 G12/13 蛋白偶联并激活下游多种信号传导途径^[10]。S1PR 的异常表达及其对信号传导的调控在肿瘤的侵袭、转移中起着重要作用^[11]。

SphK/S1P 通路在多种癌症中过表达,如肺癌、乳腺癌、结直肠癌、肝癌等^[12]。本文对近年来 SphK/S1P 通路在肿瘤上皮-间充质转化(EMT)、炎症驱动的癌症进展、与 EGFR 通路的交互作用、调控血脑屏障通透性及脑转移中的作用及机制进行综述,以期为进一步深入研究提供思路。

1 SphK/S1P 通路在调控肿瘤细胞 EMT 中的作用

EMT 是肿瘤转移过程中的关键前提,其特征包括间充质细胞标志物[如 N-钙黏蛋白(N-cadherin)、纤连蛋白(fibronectin)、波形蛋白(vimentin)]表达上调;上皮细胞标志物[如 E-钙黏蛋白(E-cadherin)]表达受抑制;基质金属蛋白酶(MMP)分泌增多。这种转变过程主要受 Snai1、Slug(Snai2)、锌指 E 盒结合蛋白(zinc finger E-box binding homeobox, ZEB)和 TWIST 等转录因子的调控。此外,自噬与肿瘤的进展、转移密切相关^[13],可通过促进 EMT 过程进而增强肿瘤细胞的转移和侵袭能力。SphK/S1P 通路信号可通过多种途径调控 EMT 过程。

1.1 通过肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)促进自噬及 EMT

在肝细胞癌中 SphK1/S1P 通过与 TRAF2 的 RING

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No.82373041);黑龙江区域医疗中心肺癌精准医学诊疗平台项目(No.2112-230000-04-05-388351)

[作者简介] 李雅婕(1998—),女,硕士生,主要从事肺癌的早期筛查及相关治疗的研究

[通信作者] 于雁(扫码获取作者联系方式)



(really interesting new gene)结构域结合,诱导 beclin-1 赖氨酸 63 连接的多聚泛素化,激活细胞自噬并促进 E-cadherin 的溶酶体降解以诱导肝细胞癌的 EMT 进程^[14]。同样的,在结直肠癌中 SphK1 通过上调 TRAF6 促进 unc-51 样自噬激活激酶 1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)泛素化介导的自噬,促进肿瘤细胞的 EMT 进程^[15]。

1.2 SphK/S1P/S1PR 通路通过调控转录因子促进 EMT

在乳腺癌中 SphK1 通过激活 S1P/S1PR2/YAP 和 S1PR3/MRTF-A 通路,诱导 Snai2 的表达,促进癌细胞 EMT,加速乳腺癌细胞侵袭^[16]。上皮性卵巢癌倾向转移至富含脂肪细胞的微环境,脂肪细胞激活 SphK1 并通过 S1P/S1PR 途径和/或细胞内途径激活 TWIST1,诱导 E/N-cadherin 转换,促进上皮性卵巢癌的 EMT^[17]。类似的,黑色素瘤细胞来源的 S1P 通过 S1PR2/3 激活 Snail 和 Slug,以降低表皮形成细胞中 E-cadherin 的表达,从而限制其与肿瘤细胞的黏附,促进肿瘤侵袭^[18]。

1.3 SphK/S1P 通路通过关键信号通路调控 EMT

在结直肠癌中,SphK1 过表达激活 FAK/AKT 通路,促进 Fibronectin、Vimentin 和 MMP2/9 的表达,同时抑制 E-cadherin 表达,推动结直肠癌细胞 EMT 进程^[19]。在甲状腺乳头状细胞癌中,SphK1 高表达与肿瘤包膜侵犯及淋巴结转移相关。SphK1 抑制后,MMP-2/9 表达减少,从而减弱了癌细胞的转移及侵袭能力^[20]。

综上,SphK/S1P 信号途径可通过调控自噬、转录因子及激活关键信号通路等多重机制介导 EMT,从而增强肿瘤细胞转移和侵袭能力。

2 SphK/S1P 通路促进炎症相关肿瘤进展

微环境中的炎症介质是促进肿瘤发生的关键因素。有研究^[21]表明,感染性疾病和慢性炎症是重要的致癌因素。SphK/S1P 信号通路在慢性炎症相关性肿瘤,如结肠炎相关的结直肠癌和肥胖相关的乳腺癌的发生和进展中起着重要作用^[22]。因此,干扰 SphK/S1P 信号被认为是抑制炎症背景下肿瘤进展的一种有效策略。

2.1 SphK/S1P 通路介导的信号传导促进炎症相关肿瘤进展

在脑胶质瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 中, SphK1 激活 NF- κ B/IL-6/STAT3 信号通路促进炎症反应,激活 JNK-JUN/JNK-ATF3 通路,进而通过上调 PTX3 转录促进 GBM 细胞的炎症反应和增殖,且 SphK1 与 PTX3 形成正反馈回路以相互增加表达,促进炎症进展和 GBM 生长^[23]。类似的,SphK1 驱动的 NF- κ B/IL-6/STAT3/S1PR1 扩增环在结肠炎相关的癌

症发生和进展中发挥重要作用^[24]。此外,在前列腺癌中,脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 促进 SphK1 的磷酸化,使其易位到质膜,催化释放的 S1P 通过 S1PR4 激活 MMP 从而促进前列腺癌细胞侵袭、转移^[25]。

2.2 SphK/S1P 通路调控炎症因子加剧肿瘤恶性行为

SphK/S1P 通路通过调控炎症因子的表达进一步加剧肿瘤的恶性行为。血清中 CRP 水平的升高与癌症不良预后相关,S1P 通过 ERK 和 Ca²⁺ 通路上调 C/EBP β 诱导的 CRP 转录激活,增加 MMP-9 表达,从而增强乳腺癌细胞侵袭性^[26]。LL37 肽是一种具有多种生物学活性的抗菌肽,S1P 可通过增加 LL37 肽的表达和释放来促进膀胱癌细胞的增殖及侵袭^[27]。血清淀粉样蛋白 A1 (serum amyloid A1, SAA1) 是一种炎症相关分子,与多种肿瘤的恶性进展相关,在食管鳞状细胞癌中,S1P/S1PR1 可通过上调 SAA1 表达增加 β -catenin 在 Ser 675 位点的磷酸化水平,进而增加 β -catenin 靶基因 MYC 和 MMP-9 的表达水平,进而加剧肿瘤侵袭^[28]。此外,S1P 通过 S1PR3 依赖性途径诱导非小细胞肺癌来源的单核细胞释放促炎因子 TNF- α 和 IL-6,从而加剧肿瘤微环境中的炎症反应,进一步促进肿瘤转移。而 IL-6 的释放则是通过 AKT/mTOR 和 KRAS/ERK 信号通路介导的^[29]。

综上,SphK/S1P 信号通路在慢性炎症驱动的肿瘤发生和进展中发挥关键作用。靶向该通路为慢性炎症相关肿瘤患者提供了治疗策略。干预 SphK/S1P 信号可能有效地抑制炎症背景下癌症的进展。

3 SphK/S1P 与 EGFR 通路串扰

3.1 在细胞生长、发育中的作用

SphK/S1P 与 EGFR 通路之间的交互作用调控细胞增殖、迁移及发育等过程。在卵母细胞中,LH-EGFR 信号激活 SphK 以增加 S1P 水平,并通过 AKT/mTOR 通路促进卵母细胞发育^[30]。在心脏成纤维细胞中,S1P 与 S1PR1 及 S1PR3 结合促进 MMP9 介导的 HB-EGF 切割,从而导致 EGFR/PI3K/AKT/MAPK 通路的活化以激活转录激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 转录活性,增加环氧合酶 2 及前列腺素 E2 的生成^[31]。Spns2 介导的 S1P 输出通过激活 S1PR1、S1PR2、S1PR3,诱导解整合素金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloprotease, ADAM 10) 和 ADAM 17 介导的 EGFR 配体脱落反式激活 EGFR 信号传导,进而激活 c-Jun 和促进 MAL 的核积累以增强角质形成细胞中的 F-肌动蛋白聚合和应力纤维形成,促进大鼠胚胎发育中眼睑的闭合^[32]。

3.2 在恶性肿瘤进展中的作用

EGFR在肿瘤的发生及进展中的作用已得到广泛认可,SphK/S1P与EGFR信号通路的相互作用促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。在非小细胞肺癌中,S1P/S1PR3/Rho激酶通路可增加EGFR的表达,促进肿瘤细胞的增殖与侵袭^[33]。YIN等^[34]发现,永恒昼夜节律调节器(TIMELESS)通过AMPK/SphK1调控激活EGFR/PI3K/AKT/mTOR信号通路,促进肺腺癌细胞的迁移,并且TIMELESS基因敲除后可抑制EGFR的激活,从而与吉非替尼发挥协同作用。在乳腺癌中,SphK信号传导参与EGF介导的三阴性乳腺癌细胞迁移,而SphK1/2抑制剂显著抑制了EGF介导的ERK、p38 MAPK、PI3K/AKT信号通路,减弱了肿瘤细胞的增殖和迁移^[35]。此外,胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor-binding protein 3, IGFBP-3)通过SphK/S1P通路增强EGFR的磷酸化,促进三阴性乳腺癌细胞的生长,吉非替尼与SphK抑制剂的联合使用显著抑制了肿瘤的生长^[36]。在肾细胞癌中,S1PR3过表达通过增加EGFR的表达,增强了EGF诱导的p38和AKT磷酸化,从而促进癌细胞的增殖和迁移^[37]。在口腔鳞状细胞癌中,EGF则通过上调SphK1促进S1P的产生,激活S1P/S1PR2/Rac1信号通路,增强癌细胞的迁移和侵袭^[38]。

SphK/S1P通路与EGFR通路的交互作用还可在抗癌药物耐药性的形成中起到关键作用,如EGFR突变型GBM细胞表现出较高的细胞外S1P水平和SphK1活性,并通过EGFRv III-ERK-SphK1-S1P-PI3K/AKT通路,增强了对替莫唑胺的耐药性^[39]。

综上所述,SphK/S1P与EGFR信号通路在细胞的生长、发育,肿瘤的进展及耐药机制中具有显著的协同作用。抑制SphK/S1P信号通路可能增强EGFR抑制剂的治疗效果,并延缓耐药性的产生。因此,SphK/S1P通路可作为克服EGFR抑制剂耐药的潜在靶点,为肿瘤的靶向治疗提供新的思路,未来的研究需进一步验证这一机制并探索其临床应用潜力。

4 SphK/S1P通路在调节血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性中的作用

4.1 BBB的构成与S1PR的基础表达

由脑血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cell, BMEC)、周细胞、星形胶质细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等组成的神经血管单位(neurovascular unit, NVU)是构成BBB的基础,其中BMEC是形成BBB的关键^[40]。BBB的低渗透性特性受细胞旁途径[紧密连接(tight junction, TJ)、黏附链接(adherens junction, AJ)]、跨细胞途径(胞吞)以及高跨内皮电阻的严格调节^[41]。BMEC和星形胶质细胞均表达

S1PR1、S1PR2、S1PR3、S1PR5,周细胞和血管平滑肌细胞高度表达S1PR3,S1PR4在BMEC中也有少量表达。每种受体通过激活几种不同的下游信号转导途径,在调节TJ和AJ形成、促进脑血管内皮细胞的囊泡胞吞作用、调节细胞增殖和血管张力等方面发挥着重要作用^[42]。

4.2 S1PR调控BBB通透性的机制

在生理浓度下,S1P主要通过S1PR1激活Gi依赖性Rac1信号通路诱导内皮屏障增强;当血浆S1P水平升高时,S1P通过S1PR2激活G12/13依赖的RhoA途径导致紧密连接的解体,进而增加BBB通透性;而S1PR3激活可通过上述两种途径发挥作用^[43]。BBB通透性由Gi和G12/13活性之间的相对平衡决定。最近研究阐明了S1PR在调节BBB通透性中的作用,KEISUKE等^[44]发现,脑内皮细胞上的S1PR1通过调节TJ蛋白的亚细胞定位来稳定BBB,S1PR1的阻断能够以可逆且具有选择性的方式增加BBB的通透性,使其对小分子物质转运增加。此外,ApoM结合的S1P在脑微血管中维持低水平的细胞旁通透性,并在穿透性小动脉中保持较低的囊泡转运功能,通过选择性激活S1PR1,可以显著逆转由病理因素导致的小分子及转胞吞介导的大蛋白质通透性增加^[45]。

4.3 S1PR在不同病理条件下的BBB通透性调节

最近的研究进一步揭示了S1PR在不同病理条件下BBB通透性调节中的复杂机制。例如,在脑膜炎模型中,脑膜炎球菌可激活脑内皮细胞,SphK并通过S1P/S1PR2促进EGFR磷酸化诱导内皮细胞对脑膜炎细菌的摄取;而激活S1PR1/3则通过增强屏障功能阻止其侵入^[46]。在脑出血后,S1PR3的激活可促进CCL2的表达,而抑制S1PR3-CCL2-p38 MAPK信号通路则能够减轻BBB损伤,减少白细胞的黏附,稳定紧密连接^[47]。此外,在小鼠脑缺血再灌注模型中,S1PR3在缺血24 h后表达显著增加,并通过调节MAPK、PI3K-AKT等信号通路,减少ZO-1、Occludin表达,增加水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)表达,从而增加脑梗死、脑水肿的体积,增加了BBB通透性^[48]。

也有文献报导了其他S1PR在调节BBB通透性中的作用,在TNF- α 和IFN- γ 诱导的BBB的破坏中,S1PR1和S1PR5对屏障通透性的影响表现出不同的作用。S1PR1短期激活可迅速挽救ZO-1破坏来保持跨内皮电阻值(transendothelial electrical resistance, TEER),但不能恢复claudin-5的表达;而S1PR5选择性激动降低了MMP-9表达,并恢复claudin-5的表达和定位。而在长时间暴露于BAF-312后,S1PR1也通过PI3K/Akt通路诱导claudin-5的表达^[49]。

在BMEC上,S1PR4与S1PR1/2通过调节Gi和

G12/13 信号通路平衡参与 BBB 通透性的调节。生理状态下,腔外侧高浓度的 S1P 激活 S1PR4 信号,抑制 S1PR2 转录,减少 G12/13 信号传导,从而增强 BBB。而在病理条件下,如炎症或缺氧时,血浆中的 S1P 渗透至脑组织,近腔侧 S1P 浓度上升,导致 BMEC 中 S1PR4 下调(Gi 信号减弱)和 S1PR2 上调(G12/13 信号增强)。BMEC 中 S1PR4 部分敲低就足以降低 VE-cadherin、occludin 和 claudin-5 的表达^[50]。

Mfsd2a 和 Spns2 转运蛋白在脑 EC 中有效转运 S1P,形成富含 S1P 的 ECM 微环境,对维持 BBB 稳定性至关重要。Mfsd2a 是胞吞抑制的关键蛋白,其缺失通过促进囊泡转运从而增加 BBB 通透性,而 Spns 2 敲低降低 S1P 浓度,导致 claudin-5 表达下调、TJ 的破坏, BBB 通透性增加^[51]。

有大量研究报导了调节 BBB 功能和完整性的相关分子的特征,对 S1PR 的研究揭示了其通过星形胶质细胞和内皮细胞(endothelial cell, EC)上的受体亚型的信号传导在调节 BBB 完整性中的重要作用。目前已有 S1PR 调节剂应用于自身免疫性中枢神经系统疾病-(多发性硬化症)以及溃疡性结肠炎的治疗,未来需要进一步研究来阐明中枢神经系统中 S1PR 的精确定位以及可能的相互作用,以期未来应用于脑转移瘤等以 BBB 破坏为特征的中枢神经系统疾病的治疗。

5 SphK/S1P 通路与恶性肿瘤脑转移

BBB 既是转移性癌细胞的物理屏障,也是阻碍全身性治疗药物进入脑肿瘤中的壁垒。BBB 完整性破坏既是肿瘤脑转移的病理过程,也可成为脑转移瘤的治疗策略。脂质代谢与恶性肿瘤脑转移的发生密切相关,对 BBB 中 SphK/S1P 信号传导通路的研究为预防脑转移及脑转移瘤发生后的治疗提供了靶向治疗策略。

5.1 SphK/S1P 信号通路在脑转移中的作用

内皮硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)的破坏是肿瘤细胞跨越血管屏障转移的早期事件,S1P 通过 S1PR1/MMPs 途径维持 BBB 中 HS 的水平,从而减少肿瘤细胞对血管内皮的黏附和穿透,防止肿瘤细胞过早突破 BBB^[52]。

RPTOR (the regulatory-associated protein of mTOR) 是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的调节相关蛋白,在非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)中过表达,并通过 SphK2/S1P/S1PR1/STAT3 轴促进 NSCLC 的脑转移,而 SphK2 抑制剂逆转了 RPTOR 过表达肺癌细胞对 BBB 的渗透^[53]。此外,神经酰胺合酶

(ceramide synthases, CerS)是将 Sph 酰化为 Cer 的脂质代谢酶,其有 6 种亚型(CerS1~6)。在 NSCLC 患者中,CerS1 的表达水平的下调增加癌细胞的迁移、侵袭以及对 BBB 的穿透性,从而促进 NSCLC 脑转移的发生;而 CerS1 过表达则通过与泛素化特异性蛋白 14 (ubiquitin-specific proteases14, USP14)相互作用并下调 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制 NSCLC 脑转移^[54]。

RNA 结合基序蛋白 10 (RNA binding motif protein 10, RMB10)通过调节鞘脂代谢在抑制 EGFR 突变肺腺癌的脑转移中发挥重要作用,RBM10 缺陷抑制 GALC 剪接过程中的外显子跳跃,导致 GALC 表达上调和 S1P 合成增加。S1P 增强 BBB 通透性,从而促进脑转移,而芬戈莫德(S1P 抑制剂)和 RU-SKI-43 (RBM10 突变的潜在药物)抑制脑转移瘤的生长^[55]。

5.2 脑转移瘤治疗中的 SphK/S1P 通路靶向治疗策略

由于 BBB 独特的结构导致抗肿瘤药物无法有效的穿透 BBB,而 BBB 的大量破坏可能对中枢神经系统造成不可逆的损害。因此, BBB 的可逆和有限开放将是 CNS 药物递送的理想策略。研究^[44]发现, S1PR1 的阻断以可逆性和大小选择性的方式增加 BBB 的通透性,使其对小分子物质转运增加,并且通过避免可能由血源性大分子转移到脑实质中导致的严重脑炎症或水肿来实现化合物的安全 CNS 递送。

在脑胶质瘤的治疗中,血-肿瘤屏障(blood-tumour barrier, BTB)调节剂通过靶向脑肿瘤区域高表达的 CXCR4 分子,在肿瘤微环境中快速释放芬戈莫德,抑制 S1P/S1PR1 结合并且诱导 S1PR1 的内化和降解,从而有效抑制 BBB 功能,使得具有磁热治疗作用的纳米粒子通过细胞旁途径更有效的进入脑肿瘤组织,达到更好的治疗效果^[56]。LIU 等^[57]研发的脂质体药物递送系统(S1P/JS-K/Lipo),通过与 GBM 细胞上表达的 S1PR 特异性相互作用,抑制 P-gp 表达,并通过小窝蛋白-1 介导的转胞吞作用的辅助下增强内皮细胞的主动摄取能力,显著抑制肿瘤的增长。此外, S1PR3 在高渗透性脑转移瘤周围的星形胶质细胞中过表达,并能够通过增加 IL-6、CCL-2 等细胞因子的产生以松弛内皮细胞的黏附,从而增加 BTB 的通透性,而 S1PR 3 抑制则显著提高 BBB/BTB 的 TEER 并增加 VE-cadherin、ZO-1 表达,稳定屏障功能^[58]。

综上, SphK/S1P 信号通路在恶性肿瘤脑转移中发挥重要作用,对这一机制的认识为脑转移瘤的靶向治疗提供了新的思路。通过精确调节 SphK/S1P 信号通路,未来有可能在保护 BBB 完整性的同时,提升抗肿瘤药物的输送效率,优化肿瘤治疗策略,从而改善脑转移肿瘤患者的预后。

6 小 结

靶向药物、免疫检查点抑制剂及抗体偶联药物等新兴抗肿瘤手段为癌症患者带来了生存获益,但不可避免的是耐药性的产生,因此亟需发现新的肿瘤治疗靶点以增强肿瘤治疗敏感性。鞘脂代谢是肿瘤研究的前沿领域,虽然其潜在机制尚未完全被探索,但 SphK/S1P 通路在调节 BBB 通透性、恶性肿瘤脑转移、肿瘤侵袭及耐药性的产生等方面中的作用已受到广泛关注,因此 SphK/S1P 通路可能是一个很好的肿瘤治疗的潜在药物靶点。然而,迄今为止,仍没有理想的 SphK/S1P 抑制剂用于癌症的临床治疗,因此高亲和力、高特异性 SphK/S1P 通路抑制剂的开发仍需进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] CHENG L, SU L, TIAN X, *et al.* A pipeline to investigate the structures and signaling pathways of sphingosine 1-phosphate receptors[J/OL]. *J Vis Exp*, 2022(184)[2024-12-02]. <https://app.jove.com/t/64054/a-pipeline-to-investigate-structures-signaling-pathways-sphingosine-1>. DOI: 10.3791/64054.
- [2] ZHENG X, LI W, REN L, *et al.* The sphingosine kinase-1/sphingosine-1-phosphate axis in cancer: potential target for anticancer therapy[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 85-99. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.011.
- [3] JANNEH A H, OGRETMEN B. Targeting sphingolipid metabolism as a therapeutic strategy in cancer treatment[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2183[2024-12-10]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/9/2183>. DOI: 10.3390/cancers14092183.
- [4] GUPTA P, TAIYAB A, HUSSAIN A, *et al.* Targeting the sphingosine kinase/sphingosine-1-phosphate signaling axis in drug discovery for cancer therapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8): 1898[2024-12-15]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/8/1898>. DOI: 10.3390/cancers13081898.
- [5] LIU C, GUO Y, DONG Y, *et al.* Study on the synthesis, characterization, and antitumor mechanism investigation of QZQ-01115 *via* targeting sphingosine kinase 2[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(6): 167829[2024-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443925001747?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.167829.
- [6] NAGAHASHI M, MIYOSHI Y. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in breast cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3354 [2024-12-10]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/6/3354>. DOI: 10.3390/ijms25063354.
- [7] CHEN H, WANG J, ZHANG C, *et al.* Sphingosine 1-phosphate receptor, a new therapeutic direction in different diseases[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113341[2024-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222007302?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113341.
- [8] FAN X, CHEN H, XU C, *et al.* Inhibiting sphingosine 1-phosphate receptor subtype 3 attenuates brain damage during ischemia-reperfusion injury by regulating nNOS/NO and oxidative stress[J/OL]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 838621[2024-12-10]. <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.838621/full>. DOI: 10.3389/fnins.2022.838621.
- [9] GILCHRIST A. Modulating G-protein-coupled receptors: from traditional pharmacology to allosterics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(8): 431-437. DOI: 10.1016/j.tips.2007.06.012.
- [10] ALKAFAS S S, ELSALAHATY M I, ISMAIL D F, *et al.* The emerging roles of sphingosine 1-phosphate and SphK1 in cancer resistance: a promising therapeutic target[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 89[2024-12-10]. <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-024-03221-8>. DOI: 10.1186/s12935-024-03221-8.
- [11] RUFAIL M L, BASSI R, GIUSSANI P. Sphingosine-1-phosphate metabolic pathway in cancer: implications for therapeutic targets[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1056[2025-04-10]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/3/1056>. DOI: 10.3390/ijms26031056.
- [12] YAO X, YUEN T, QINGCHUAN C, *et al.* Melanophilin inhibit the growth and lymph node metastasis of triple negative breast cancer via the NONO-SPHK1-S1P axis[J/OL]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 284 [2025-04-10]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-025-06240-9>. DOI: 10.1186/s12967-025-06240-9.
- [13] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z.
- [14] LIU H, MA Y, HE H W, *et al.* SPHK1 (sphingosine kinase 1) induces epithelial-mesenchymal transition by promoting the autophagy-linked lysosomal degradation of CDH1/E-cadherin in hepatoma cells[J]. *Autophagy*, 2017, 13(5): 900-913. DOI: 10.1080/15548627.2017.1291479.
- [15] CHEN D, WU J, QIU X, *et al.* SPHK1 potentiates colorectal cancer progression and metastasis *via* regulating autophagy mediated by TRAF6-induced ULK1 ubiquitination[J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, 31(3): 410-419. DOI: 10.1038/s41417-023-00711-1.
- [16] WANG W, HIND T, LAM B W S, *et al.* Sphingosine 1-phosphate signaling induces SNAI2 expression to promote cell invasion in breast cancer cells[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7180-7191. DOI: 10.1096/fj.201801635R.
- [17] WANG C, YE T, WANG W, *et al.* Sphingosine kinase 1 contributes to the metastatic potential of epithelial ovarian cancer to the adipocyte-rich niche[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 102 [2024-12-01]. <https://ehonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-022-00358-y>. DOI: 10.1186/s40164-022-00358-y.
- [18] NOUJARÈDE J, CARRIÉ L, GARCIA V, *et al.* Sphingolipid paracrine signaling impairs keratinocyte adhesion to promote melanoma invasion [J/OL]. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113586[2024-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221112472301598X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113586.
- [19] LIU S Q, XU C Y, WU W H, *et al.* Sphingosine kinase 1 promotes the metastasis of colorectal cancer by inducing the epithelial-mesenchymal transition mediated by the FAK/AKT/MMPs axis[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 41-52. DOI: 10.3892/ijo.2018.4607.
- [20] 钱晨宏, 蒋烈浩, 许世莹, 等. SPHK1 在甲状腺乳头状癌中的表达及其对 IHH4 细胞侵袭和迁移的影响[J]. *江苏医药*, 2022, 48(1): 1-5. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2022.01.001.

- [21] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, *et al.* Inflammation and cancer [J/OL]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121-126. DOI:10.4103/aam.aam_56_18.
- [22] SATTAR R S A, SUMI M P, NIMISHA, *et al.* S1P signaling, its interactions and cross-talks with other partners and therapeutic importance in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Signal*, 2021, 86: 110080[2024-12-10]. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656821001698? via% 3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656821001698?via%3Dihub). DOI: 10.1016/j. cellsig. 2021.110080.
- [23] LI W, CAI H, REN L, *et al.* Sphingosine kinase 1 promotes growth of glioblastoma by increasing inflammation mediated by the NF- κ B /IL-6/STAT3 and JNK/PTX3 pathways[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(12): 4390-4406. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.09.012.
- [24] LIANG J, NAGAHASHI M, KIM E Y, *et al.* Sphingosine-1-phosphate links persistent STAT3 activation, chronic intestinal inflammation, and development of colitis-associated cancer[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(1): 107-120. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.11.013.
- [25] LEE C F, DANG A, HERNANDEZ E, *et al.* Activation of sphingosine kinase by lipopolysaccharide promotes prostate cancer cell invasion and metastasis *via* SphK1/S1PR4/matriptase[J]. *Oncogene*, 2019, 38(28): 5580-5598. DOI: 10.1038/s41388-019-0833-3.
- [26] KIM E S, CHA Y, HAM M, *et al.* Inflammatory lipid sphingosine-1-phosphate upregulates C-reactive protein *via* C/EBP β and potentiates breast cancer progression[J]. *Oncogene*, 2014, 33(27): 3583-3593. DOI: 10.1038/onc.2013.319.
- [27] WOLLNY T, WNOROWSKA U, PIKTEL E, *et al.* Sphingosine-1-phosphate-triggered expression of cathelicidin LL-37 promotes the growth of human bladder cancer cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13) : 7443[2024-12-01]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/13/7443>. DOI: 10.3390/ijms23137443.
- [28] LI Q, TANG M, ZHAO S, *et al.* SAA1 regulated by S1P/S1PR1 promotes the progression of ESCC *via* β -catenin activation[J/OL]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 66[2024-12-01]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-024-00923-3>. DOI: 10.1007/s12672-024-00923-3.
- [29] TERLIZZI M, COLARUSSO C, SOMMA P, *et al.* S1P-induced TNF- α and IL-6 release from PBMCs exacerbates lung cancer-associated inflammation[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(16) :2524[2024-12-01]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/16/2524>. DOI: 10.3390/cells11162524.
- [30] YUAN F, HAO X, CUI Y, *et al.* SphK-produced S1P in somatic cells is indispensable for LH-EGFR signaling-induced mouse oocyte maturation[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 963[2024-12-01]. <https://www.nature.com/articles/s41419-022-05415-2>. DOI: 10.1038/s41419-022-05415-2.
- [31] YANG C C, HSIAO L D, SHIH Y F, *et al.* Sphingosine 1-phosphate-upregulated COX-2/PGE(2) system contributes to human cardiac fibroblast apoptosis: involvement of MMP-9-dependent transactivation of EGFR cascade[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7664290[2024-12-01]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/7664290>. DOI: 10.1155/2022/7664290.
- [32] BIAN G, YU C, LIU L, *et al.* Sphingosine 1-phosphate stimulates eyelid closure in the developing rat by stimulating EGFR signaling [J/OL]. *Sci Signal*, 2018, 11(553) : eaat1470[2024-12-10]. <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.aat1470>. DOI: 10.1126/scisignal.aat1470.
- [33] HSU A, ZHANG W, LEE J F, *et al.* Sphingosine-1-phosphate receptor-3 signaling up-regulates epidermal growth factor receptor and enhances epidermal growth factor receptor-mediated carcinogenic activities in cultured lung adenocarcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1619-1626. DOI: 10.3892/ijo.2012.1379.
- [34] YIN H, WANG Z, WANG D, *et al.* TIMELESS promotes the proliferation and migration of lung adenocarcinoma cells by activating EGFR through AMPK and SPHK1 regulation[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 955: 175883[2024-12-10]. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299923003941? via% 3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299923003941?via%3Dihub). DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175883.
- [35] MAITI A, TAKABE K, HAIT N C. Metastatic triple-negative breast cancer is dependent on SphKs/S1P signaling for growth and survival[J]. *Cell Signal*, 2017, 32: 85-92. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.01.021.
- [36] MARTIN J L, DE SILVA H C, LIN M Z, *et al.* Inhibition of insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling through sphingosine kinase-1 sensitizes triple-negative breast cancer cells to EGF receptor blockade[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(2): 316-328. DOI: 10.1158/1535-7163.Mct-13-0367.
- [37] YAN Y, BAO G, PEI J, *et al.* NF- κ B and EGFR participate in S1PR3-mediated human renal cell carcinomas progression[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(7): 166401[2024-12-10]. [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443922000710? via% 3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443922000710?via%3Dihub). DOI: 10.1016/j.bbadis.2022.166401.
- [38] WONGVIRIYA A, SHELTON R M, COOPER P R, *et al.* The relationship between sphingosine-1-phosphate receptor 2 and epidermal growth factor in migration and invasion of oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 65[2024-12-10]. <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-023-02906-w>. DOI: 10.1186/s12935-023-02906-w.
- [39] BASSI R, BRAMBILLA S, TRINGALI C, *et al.* Extracellular sphingosine-1-phosphate downstream of EGFR increases human glioblastoma cell survival[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13) :6824 [2024-12-10]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/13/6824>. DOI: 10.3390/ijms22136824.
- [40] WU D, CHEN Q, CHEN X, *et al.* The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 217[2024-12-10]. <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01481-w>. DOI: 10.1038/s41392-023-01481-w.
- [41] KADRY H, NOORANI B, CUCULLO L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J/OL]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 69[2024-12-10]. <https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-020-00230-3>. DOI: 10.1186/s12987-020-00230-3.
- [42] PRAGER B, SPAMPINATO S F, RANSOHOFF R M. Sphingosine 1-phosphate signaling at the blood-brain barrier[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(6): 354-363. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.03.006.
- [43] REINHARD N R, MASTOP M, YIN T, *et al.* The balance between G α -Cdc42/Rac and G α _{12/13}-RhoA pathways determines endothelial barrier regulation by sphingosine-1-phosphate[J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(23): 3371-3382. DOI: 10.1091/mbc.E17-03-0136.
- [44] YANAGIDA K, LIU C H, 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.
- [45] RUIZ M, OKADA H, DAHLBÄCK B. HDL-associated ApoM is anti-apoptotic by delivering sphingosine 1-phosphate to S1P1 & S1P3 receptors on vascular endothelium[J/OL]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 36[2024-12-10]. <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0429-2>. DOI: 10.1186/s12944-017-0429-2.
- [46] FOHMANN I, WEINMANN A, SCHUMACHER F, *et al.* Sphingosine kinase 1/S1P receptor signaling axis is essential for cellular uptake of *Neisseria meningitidis* in brain endothelial cells [J/OL]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(11): e1011842[2024-12-10]. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1011842>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011842.
- [47] XU D, GAO Q, WANG F, *et al.* Sphingosine-1-phosphate receptor 3 is implicated in BBB injury *via* the CCL2-CCR2 axis following acute intracerebral hemorrhage[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(6): 674-686. DOI: 10.1111/cns.13626.
- [48] FAN X, CHEN H, XU C, *et al.* S1PR3, as a core protein related to ischemic stroke, is involved in the regulation of blood-brain barrier damage[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 834948[2024-12-10]. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.834948/full>. DOI: 10.3389/fphar.2022.834948.
- [49] SPAMPINATO S F, MERLO S, SANO Y, *et al.* Protective effect of the sphingosine-1 phosphate receptor agonist siponimod on disrupted blood brain barrier function[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114465[2024-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295221000617?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114465.
- [50] HANSEN L, LOHFINK N, VUTUKURI R, *et al.* Endothelial sphingosine-1-phosphate receptor 4 regulates blood-brain barrier permeability and promotes a homeostatic endothelial phenotype[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(10): 1908-1929. DOI: 10.1523/jneurosci.0188-21.2021.
- [51] WANG Z, ZHENG Y, WANG F, *et al.* Mfsd2a and Spns2 are essential for sphingosine-1-phosphate transport in the formation and maintenance of the blood-brain barrier[J/OL]. *Sci Adv*, 2020, 6(22): eaay8627[2024-12-10]. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aay8627>. DOI: 10.1126/sciadv.aay8627.
- [52] LI Y, SHTEYMAN D B, HACHEM Z, *et al.* Heparan sulfate modulation affects breast cancer cell adhesion and transmigration across *in vitro* blood-brain barrier[J/OL]. *Cells*, 2024, 13(2) : 190 [2024-12-10]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/2/190>. DOI: 10.3390/cells13020190.
- [53] LIN Y, WU Y, ZHANG Q, *et al.* RPTOR blockade suppresses brain metastases of NSCLC by interfering the ceramide metabolism *via* hijacking YY1 binding[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 1[2024-12-10]. <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-023-02874-z>. DOI: 10.1186/s13046-023-02874-z.
- [54] XU Y, PAN J, LIN Y, *et al.* Ceramide synthase 1 inhibits brain metastasis of non-small cell lung cancer by interacting with USP14 and downregulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(7) : 1994[2024-12-10]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/7/1994>. DOI: 10.3390/cancers15071994.
- [55] XU G, AN B, WANG R, *et al.* RBM10 deficiency promotes brain metastasis by modulating sphingolipid metabolism in a BBB model of EGFR mutant lung adenocarcinoma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 95[2025-04-10]. <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-025-03347-1>. DOI: 10.1186/s13046-025-03347-1.
- [56] WU H, LIU L, MA M, *et al.* Modulation of blood-brain tumor barrier for delivery of magnetic hyperthermia to brain cancer[J]. *J Control Release*, 2023, 355: 248-258. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.01.072.
- [57] LIU Y, WANG X, LI J, *et al.* Sphingosine 1-phosphate liposomes for targeted nitric oxide delivery to mediate anticancer effects against brain glioma tumors[J/OL]. *Adv Mater*, 2021, 33(30): e2101701[2024-12-10]. <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202101701>. DOI: 10.1002/adma.202101701.
- [58] GRIL B, PARANJAPE A N, WODITSCHKA S, *et al.* Reactive astrocytic S1P3 signaling modulates the blood-tumor barrier in brain metastases[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2705[2024-12-10]. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05030-w>. DOI: 10.1038/s41467-018-05030-w.

[收稿日期] 2024-12-27

[修回日期] 2025-03-20

[本文编辑] 郁晓路