

SphKs/S1P Advances in the pathogenesis of asthma

Bo Wang¹ Shaofei Yu^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. Pediatrics of People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation and airway hyperreactivity. Its main features include chronic inflammation of the airway with the participation of multiple inflammatory cells and cellular components, causing hyperresponsiveness to various stimuli and airway remodeling with the duration of the disease. Sphingosine kinases (Sphingosine kinases, SphKs) are key enzymes for the generation of sphingosine 1-phosphate (sphingosine-1-phosphate, S1P). S1P specifically binds to S1P receptors (sphingosine-1-phosphate receptors, S1PRs), participates in the regulation and progression of inflammation and tissue damage through multiple pathways, and is closely related to the severity and prognosis of disease. In recent years, the study of SphKs / S1P signaling pathway has increased in asthma, including its structure, function and possible mechanisms in the pathogenesis of asthma.

Keywords

sphingosine kinase; sphingosine 1-phosphate; asthma; airway inflammation; airway hyper-responsiveness; airway remodeling

SphKs/S1P 在哮喘发病机制研究进展

王波¹ 于少飞^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院儿科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病, 主要特征包括多种炎症细胞和细胞组分共同参与的气道慢性炎症, 引起气道对各种刺激因素呈现高反应性, 以及随病程延长而导致的气道重塑。鞘氨醇激酶 (Sphingosine kinases, SphKs) 是1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)生成的关键酶。S1P特异性结合S1P受体 (sphingosine-1-phosphate receptors, S1PRs), 通过多条途径参与炎症及组织损伤的调控及进展, 与疾病的严重程度及预后密切相关。近年来关于SphKs/S1P信号通路在哮喘发生发展的研究逐渐增多, 本文就其结构、功能及在哮喘发病可能机制进行综述。

关键词

鞘氨醇激酶; 1-磷酸鞘氨醇; 哮喘; 气道炎症; 气道高反应性; 气道重塑

1 引言

1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是一种多功能鞘脂, 通过关键酶鞘氨醇激酶 (Sphingosine kinases, SphKs) 磷酸化鞘氨醇产生。SphKs/ S1P 在各种生理和病理生理过程中起着至关重要的作用, 包括细胞存活、增殖、迁移、免疫细胞募集、炎症介质的合成等过程中起着关键作用^[1]。目前, SphKs/S1P 在哮喘中的作用研究已取得一些进展, 本

文就该方面的研究作一综述。

2 SphKs/ S1P 信号通路及其功能

SphKs 是一种脂质激酶, 分为 SphK1 和 SphK2 两种亚型, 均可催化鞘氨醇磷酸化为 S1P, 它们催化相同的生化反应, 但前者酶起更主导的作用, 在底物亲和力、组织分布和亚细胞定位方面也有所不同^[1]。SphK1 在正常生理条件下存在于细胞质中, 可通过表皮生长因子 (Epidermal growth factor, EGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 激活且转移到质膜上, 促进细胞存活和增殖。SphK2 位于细胞核和线粒体相关外膜, 并通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 激活, 主要参与凋亡的诱导和细胞周期阻滞^[2, 3]。在人体内, 鞘磷脂经过多次酶促反应生成鞘氨醇, 鞘氨醇通过 SphKs 磷酸化, 最终生

【基金项目】内蒙古自治区科技计划项目 (项目编号: 2023YFSH0042)。

【作者简介】王波 (1997-), 男, 满族, 中国内蒙古赤峰人, 在读硕士, 住院医师, 从事小儿呼吸方向研究。

【通讯作者】于少飞 (1972-), 男, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事小儿呼吸研究。

成 S1P, S1P 特异性结合 S1P 受体 (sphingosine-1-phosphate receptors, S1PRs)。S1P 受体是一种 G 蛋白偶联受体, 具有 5 种不同的亚型: S1PR1-5, 可介导许多不同细胞类型的多种细胞反应。S1PR1 表达最早在内皮细胞中被描述, 还在免疫细胞中表达, 如巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞和淋巴细胞, 通过 S1P 梯度在迁移中发挥作用。S1PR2 在血管内皮细胞和单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞中表达, 可激活 Rho/ROCK 信号转导通路, 并且由于核因子 KB(nuclear factor—KB, NF—KB) 转录因子的激活而具有促炎作用。S1PR3 在不同的免疫细胞中表达, 在树突状细胞成熟、巨噬细胞趋化性、活性氧产生以及中性粒细胞和嗜酸性粒细胞募集中发挥作用。S1PR4 是浆细胞样树突状细胞分化所必需的, 它还激活 Rho 激酶并促进细胞骨架重排^[4]。

3 SphKs/ S1P 信号通路在哮喘中的作用

3.1 气道炎症

哮喘是一种气道慢性炎症性疾病, 可能环境诱因有关, 例如空气中的过敏原导致 IgE 生成上调, 导致肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等免疫细胞激活, 进而局部释放趋化因子, 这些趋化因子会导致哮喘中的过敏原超敏反应、支气管收缩和气道重塑^[5]。这种恶化的机制被发现涉及激活肥大细胞中的 SphKs, SphKs/S1P 在免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 介导的肥大细胞脱颗粒和促炎细胞因子分泌中起关键作用。同时高亲和力 IgE 受体 Fc ϵ RI 的连接会诱导 SphKs 活化, 进一步诱导肥大细胞分泌 S1P, 它与 S1PRs 结合发挥作用^[6]。研究发现, S1P 可通过 S1PR2 提升哮喘患者的肥大细胞活性, 导致随后的脱颗粒和激活介质的释放, 加强哮喘患者的炎症反应, 同时发现 S1P 可以通过 S1PR2 受体的激活可进一步激活 RAC1/JNK 通路, 诱导肺部炎症反应和自噬的增加^[7]。多项研究发现 SphKs/S1P/S1P4 对肥大细胞脱颗粒有刺激作用, 同时促进 IL-4 分泌和粘蛋白产生, 进而导致体内过敏性哮喘反应的加剧^[8、9]。其中 IL-4 参与 T 细胞分化、B 细胞活化、B 细胞分化为浆细胞以及 IgE 的产生, 可以通过上调血管细胞粘附分子-1 (用于粘附) 和 CC 趋化因子受体 3 配体 (用于迁移) 的表达来诱导嗜酸性粒细胞性气道炎^[10]。

哮喘往往始于儿童时期, 多与辅助性 T 细胞 2 (Type 2 T - helper Lymphocytes, Th2) 细胞反应有关。这种形式的哮喘是由早期接触过敏原诱发的, 机体接触过敏原后, 过敏原特异性 Th2 细胞产生 2 型细胞因子, 如白细胞介素 (IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13), 导致气道壁中大量嗜酸性粒细胞积累及炎症反应加剧^[11]。相关实验发现 S1P 在细胞区中不仅诱导 TOLL 样受体 4 (Toll-like Receptor 4, TLR4) 上调, 而且还促进肺中的 TLR4/S1P 相互作用, 触发支气管高反应性和加剧 S1P 引起的肺部炎症^[12]。在过敏性炎症中, TLR4

参与支气管细胞的 Th2 细胞反应^[13]。SphKs/S1P 还可通过 S1PR1 的信号延长炎症部位的 Th 细胞存活时间、增强 Jak 信号转导和转录激活因子 3 介导的 Th17 极化, 即促进 Th2 反应^[8、14]。

嗜酸性粒细胞的局部组织和气道积累在哮喘中 Th2 炎症的发病机制中至关重要, 其中嗜酸性粒细胞通过自身活动或通过协调各种促炎途径促进阻塞、损伤和支气管高反应性^[15]。相关数据表明 SphKs/S1P 信号通路上调了 RhoA 活化介导的粘附分子 (VCAM-1), 粘附分子 (VCAM-1 和 ICAM-1) 有助于嗜酸性粒细胞从循环中募集, 进而增强嗜酸性粒细胞对肺血管内皮细胞的粘附, 被募集到哮喘肺的嗜酸性粒细胞会释放细胞毒性蛋白、活性氧、细胞因子和其他炎症介质加强炎症反应, 同时活化的 RhoA 参与气道高反应性^[16]。此外, SphKs/S1P 还可以通过增加第 2 组先天淋巴细胞 (Type 2 Innate Lymphoid Cells, ILC2) 来加强哮喘炎症。ILC2 可以传递神经信号来调节 ILC2 在免疫反应中的行为, 产生大量 2 型细胞因子 (IL-4、IL-5 和 IL-13), 以促进嗜酸性粒细胞炎症和气道高反应性^[17]。另有研究发现 S1P/S1PR3 促进人支气管上皮细胞释放趋化因子配体 20 (C-C motif chemokine ligand 20, CCL20), CCL20 是一种众所周知的趋化因子, 主要由上皮细胞表达, 例如支气管上皮细胞、肠上皮细胞和角质形成细胞, 它通过与树突状细胞、中性粒细胞和记忆 T 淋巴细胞上表达的 C-C 趋化因子受体 6 结合, 在嗜酸性粒细胞炎症的募集中发挥作用^[18]。

虽然大多数严重哮喘患者表现出非 2 型炎症, 并且对皮质类固醇治疗有抵抗力。既往报道表明, 气道中丰富的中性粒细胞浸润与哮喘严重程度有关, 这种类型的哮喘被称为中性粒细胞性哮喘, 主要与中性粒细胞炎症和高 IL-17 水平有关^[19]。相关实验发现 S1P 与 S1PR1 和 S1PR4 结合增加了 Th-17 细胞的数量和 IL-17 的分泌, 促进中性粒细胞向气道的募集, 加重肺部炎症反应^[20]。

3.2 气道高反应性

当气道接触刺激因子出现高度敏感状态, 呈现为过强或过早的收缩反应, 主要与气道平滑肌收缩的结果^[21]。实验表明, 肥大细胞与 IgE 受体交联后 SphKs 激活释放大量 S1P, 在平滑肌层附近可能会出现较高浓度。S1P 可以通过 S1PR2 和细胞内钙敏化作用增强气道反应性, 以浓度依赖性方式刺激人类气道平滑肌细胞 (Airway Smooth Muscle Cell, ASMC) 的增殖, 增殖反应是通过选择性激活 S1PR2 介导的, 同时会增强非特异性 ASMC 高反应性, 并且还具促进平滑肌增殖的能力, 这可能会进一步加剧气道的可逆性和不可逆性阻塞^[22]。

相关微阵列分析, 已鉴定出 3 个参与细胞增殖和气道重塑并受 S1P 调控的基因 (HBEGF, RGS4 和 PLAUR)^[23]。在气道平滑肌中检测到的 5 个 S1P 受体中, 有 3 个在平滑肌细胞中表达 (即 S1P1-3), 其中, S1PR2 和 S1PR3 对

气道平滑肌至关重要,可通过 Rho 相关激酶途径激活参与 ASMC 增殖收缩和气道重塑^[24]。相反的硫氧还蛋白相互作用蛋白(Thioredoxin interacting protein, TXNIP)在 ASMC 细胞中被 S1P 下调,使 TXNIP 在平滑肌细胞中具有显著的抗增殖作用受到抑制,进而增加气道高反应性^[25]。

3.3 气道重塑

在哮喘患者中,异常的免疫反应和修复过程会导致反复或慢性炎症和气道上皮损伤,从而导致大气道和小气道的结构改变。这些结构改变统称为气道重塑,包括上皮功能障碍、杯状细胞增生和化生、上皮基质增厚和纤维化、ASMC 增殖和血管生成增强^[26]。Maria A Riemma 等^[27]证明,对小鼠全身给予 S1P 会诱发哮喘样疾病,其粘液细胞化生以及肺内 TGF- β 、IL-33 水平增加, TGF- β 是多种器官中纤维化和重构反应的重要中介物,可调节肺组织形态发生和分化,同时 IL-33 促进肺成纤维细胞中胶原和纤维连接蛋白-1 的表达,因此, SphKs/S1P 信号通路通过促进 TGF- β 、IL-33 表达进而导致上皮重塑。

气道平滑肌细胞增殖和肥大细胞被认为是气道重塑的关键,哮喘患者气道平滑肌组织中信号转导和转录激活因子 3 (Recombinant Signal Transducer And Activator Of Transcription 3,STAT3) 的激活参与哮喘进展^[28]。研究发现 S1P 通过与 S1PR2/3 结合激活 STAT3 信号通路,导致 ASMC 增殖及气道重塑^[29]。此外, S1P 可以通过 S1PR2 激活 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (Rac family small GTPase 1,RAC1),RAC1 在增殖和分化以及细胞转录因子调控中起着重要的信号传导作用,可刺激人 ASMC 增殖来影响气道重塑^[30]。PDGF 在气道上皮细胞表达,可刺激 ASMC 细胞的增殖和 ASMC 向上皮细胞的迁移,并增强肺成纤维细胞的胶原蛋白合成。Sphk1/S1P 信号调控 PDGF 刺激气道平滑肌细胞增殖,参与气道重塑^[29、30]。

综上所述,哮喘患者在遗传和环境因素的共同作用,导致细胞内的 SphKs 激化生成 S1P,进而通过与不同的 S1PRs 结合,启动胞内下游信号传递过程,从而影响免疫细胞分化、炎性细胞在肺组织中的趋化、炎症因子的分泌、气道平滑肌细胞的增生及收缩、成纤维细胞的增生及粘液腺杯状细胞化生及增生,从而参与了哮喘的病理生理进程。然而,哮喘分型及发病机制较为复杂,这些都是我们需要加深研究的内容。此外, SphKs/S1P 信号通路与多种信号通路在多个环节存在着相互串连现象,仍需深入阐明这一复杂的相互作用机制,希望 SphKs/S1P 信号通路为未来治疗哮喘疾病提供更多有效的治疗靶点。

参考文献

[1] Li J, Huang Y, Zhang Y, et al. S1P/S1PR signaling pathway advancements in autoimmune diseases[J]. *Biomolecules and Biomedicine*, 2023, 23(6): 922.

[2] Gupta P, Taiyab A, Hussain A, et al. Targeting the sphingosine

kinase/sphingosine-1-phosphate signaling axis in drug discovery for cancer therapy[J]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1898.

[3] Gomez-Larrauri A, Presa N, Dominguez-Herrera A, et al. Role of bioactive sphingolipids in physiology and pathology[J]. *Essays in biochemistry*, 2020, 64(3): 579-589.

[4] Díaz-Perales A, Escribese M M, Garrido-Arandia M, et al. The role of sphingolipids in allergic disorders[J]. *Frontiers in allergy*, 2021, 2: 675557.

[5] Boboltz A, Kumar S, Duncan G A. Inhaled drug delivery for the targeted treatment of asthma[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2023, 198: 114858.

[6] Jo H, Shim K, Jeoung D. The Crosstalk between Fc ϵ RI and Sphingosine Signaling in Allergic Inflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 13892.

[7] Liu H, Li L, Chen Z, et al. S1PR2 inhibition attenuates allergic asthma possibly by regulating autophagy[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 11: 598007.

[8] Jeon W J, Chung K W, Lee J H, et al. Suppressive Effect of CYM50358 S1P4 antagonist on mast cell degranulation and allergic asthma in mice[J]. *Biomolecules & therapeutics*, 2021, 29(5): 492.

[9] Bugajev V, Halova I, Demkova L, et al. ORMDL2 deficiency potentiates the ORMDL3-dependent changes in mast cell signaling[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 11: 591975.

[10] Nakagome K, Nagata M. The Possible Roles of IL-4/IL-13 in the Development of Eosinophil-Predominant Severe Asthma[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(5): 546.

[11] Hammad H, Lambrecht B N. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485.

[12] Huppé C A, Blais-Lecours P, Bernatchez E, et al. S1P1 contributes to endotoxin-enhanced B-cell functions involved in hypersensitivity pneumonitis[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2020, 63(2): 209-218.

[13] Soh W T, Zhang J, Hollenberg M D, et al. Protease allergens as initiators-regulators of allergic inflammation[J]. *Allergy*, 2023, 78(5): 1148-1168.

[14] Soh W T, Zhang J, Hollenberg M D, et al. Protease allergens as initiators-regulators of allergic inflammation[J]. *Allergy*, 2023, 78(5): 1148-1168.

[15] Rupani H, Busse W W, Howarth P H, et al. Therapeutic relevance of eosinophilic inflammation and airway viral interactions in severe asthma[J]. *Allergy*, 2024, 79(10): 2589-2604.

[16] Yoshida K, Morishima Y, Ishii Y, et al. Abnormal saturated fatty acids and sphingolipids metabolism in asthma[J]. *Respiratory Investigation*, 2024, 62(4): 526-530.

[17] Feng X, Li L, Feng J, et al. Vagal- α 7nAChR signaling attenuates

- allergic asthma responses and facilitates asthma tolerance by regulating inflammatory group 2 innate lymphoid cells[J]. *Immunology and Cell Biology*, 2021, 99(2): 206-222.
- [18] Kawa Y, Nagano T, Yoshizaki A, et al. Role of S1P/S1PR3 axis in release of CCL20 from human bronchial epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203211.
- [19] Liu Y, Cheng K, Sun M, et al. UBD participates in neutrophilic asthma by promoting the activation of IL-17 signaling[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 264: 130581.
- [20] James B N, Weigel C, Green C D, et al. Neutrophilia in severe asthma is reduced in Ormdl3 overexpressing mice[J]. *The FASEB Journal*, 2023, 37(3).
- [21] Ijpma G, Kachmar L, Panariti A, et al. Intrapulmonary airway smooth muscle is hyperreactive with a distinct proteome in asthma[J]. *European Respiratory Journal*, 2020, 56(1).
- [22] Maguire T J A, Yung S, Ortiz-Zapater E, et al. Sphingosine-1-phosphate induces airway smooth muscle hyperresponsiveness and proliferation[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023, 152(5): 1131-1140. e6.
- [23] Fuerst E, Foster H R, Ward J P T, et al. Sphingosine-1-phosphate induces pro-remodelling response in airway smooth muscle cells[J]. *Allergy*, 2014, 69(11): 1531-1539.
- [24] Liu H, Li L, Chen Z, et al. S1PR2 inhibition attenuates allergic asthma possibly by regulating autophagy[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 11: 598007.
- [25] Schulze P C, De Keulenaer G W, Yoshioka J, et al. Vitamin D3-upregulated protein-1 (VDUP-1) regulates redox-dependent vascular smooth muscle cell proliferation through interaction with thioredoxin[J]. *Circulation research*, 2002, 91(8): 689-695.
- [26] Varricchi G, Brightling C E, Grainge C, et al. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era[J]. *European Respiratory Journal*, 2024, 63(4).
- [27] Riemma M A, Cerqua I, Romano B, et al. Sphingosine-1-phosphate/TGF- β axis drives epithelial mesenchymal transition in asthma-like disease[J]. *British journal of pharmacology*, 2022, 179(8): 1753-1768.
- [28] Dilasser F, Rose L, Hassoun D, et al. Essential role of smooth muscle Rac1 in severe asthma-associated airway remodelling[J]. *Thorax*, 2021, 76(4): 326-334.
- [29] Pan Y, Liu L, Zhang Q, et al. Activation of AMPK suppresses S1P-induced airway smooth muscle cells proliferation and its potential mechanisms[J]. *Molecular Immunology*, 2020, 128: 106-115.
- [30] Liu H, Li L, Chen Z, et al. S1PR2 inhibition attenuates allergic asthma possibly by regulating autophagy[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 11: 598007.
- [31] Kardas G, Daszyńska-Kardas A, Marynowski M, et al. Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2020, 11: 47.