

修磊,常娜,姜涛. 磷酸鞘胺醇参与 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺纤维化发病机制探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 59-64.

Xiu L, Chang N, Jiang T. Sphingosine phosphate participates in the pathogenesis of pancreatic fibrosis in *KkAy* type 2 diabetic mice [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 59-64.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.11.010

## 磷酸鞘胺醇参与 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺纤维化发病机制探讨

修磊<sup>1</sup>,常娜<sup>2</sup>,姜涛<sup>1\*</sup>

(1.首都医科大学附属北京世纪坛医院内分泌科,北京 100038;

2.首都医科大学基础医学院细胞生物学系,北京 100069)

**【摘要】** 目的 探讨磷酸鞘胺醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)是否参与 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺纤维化的发生,这一过程是否和转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)相关。方法 应用 Real-time RT-PCR 的方法检测 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠及 C57 小鼠胰腺中鞘胺醇激酶 1(SphK1)的 mRNA 水平,并检测反映胰腺星状细胞活化的指标平滑肌肌动蛋白 $\alpha$ ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、TGF- $\beta$ 1 以及细胞外基质的主要成分 I 型胶原 [collagen  $\alpha$ 1(I), Col  $\alpha$ 1(I)] 和 III 型胶原 [collagen  $\alpha$ 1(III), Col  $\alpha$ 1(III)] 的水平。结果 与对照组 C57 小鼠相比,*KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺高表达 SphK1、TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、Col  $\alpha$ 1(I) 及 Col  $\alpha$ 1(III),并且 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 存在明显正相关。结论 磷酸鞘胺醇可能参与了 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺纤维化的发生,并且这一过程可能与 TGF- $\beta$ 1 相关。

**【关键词】** 糖尿病;胰腺纤维化;磷酸鞘胺醇;鞘胺醇激酶;转化生长因子- $\beta$ 1

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 11-0059-06

## Sphingosine phosphate participates in the pathogenesis of pancreatic fibrosis in *KkAy* type 2 diabetic mice

XIU Lei<sup>1</sup>, CHANG Na<sup>2</sup>, JIANG Tao<sup>1\*</sup>

(1. Department of Endocrinology, Beijing Shijitan Hospital of the Capital Medical University, Beijing 100038, China.

2. Department of Cell Biology, Municipal Laboratory for Liver Protection and Regulation of Regeneration, Capital Medical University, Beijing 100069)

**【Abstract】** **Objective** To explore whether sphingosine 1-phosphate (S1P) is involved in pancreatic fibrosis in *KkAy* type 2 diabetic mice, and whether this process is related to transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). **Methods** Real-time (RT)-PCR was used to detect the level of sphingosine kinase 1 (SphK1), TGF- $\beta$ 1 and smooth muscle actin  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA), which were measured as an index that reflects the activation of pancreatic stellate cells in the pancreas in *KkAy* type 2 diabetic mice and C57 mice. The main components of the extracellular matrix, collagen  $\alpha$ 1(I) [Col  $\alpha$ 1(I)] and collagen  $\alpha$ 1(III) [Col  $\alpha$ 1(III)], were also measured by Real-time RT-PCR. **Results** SphK1, TGF- $\beta$ 1,  $\alpha$ -SMA, Col  $\alpha$ 1(I) and Col  $\alpha$ 1(III) were overexpressed in the pancreas in *KkAy* type 2 diabetic mice. There was a significant positive

**【基金项目】** 中国铁路总公司科技研究开发计划课题(J2016Z029)。

**【作者简介】** 修磊(1981—),女,主治医师,博士,研究方向:糖尿病及相关并发症。E-mail: leixiu30899@sina.com

**【通信作者】** 姜涛(1964—),女,主任医师,硕士,研究方向:糖尿病、甲状腺疾病及甲状旁腺等内分泌及代谢疾病。

E-mail: jiangtao30899@126.com

correlation between SphK1 and TGF- $\beta$ 1 in pancreatic tissue of *KkAy* type 2 diabetic mice. **Conclusions** S1P may be involved in the development of pancreatic fibrosis in *KkAy* type 2 diabetic mice, and this process may be related to TGF- $\beta$ 1.

**[Keywords]** diabetes; pancreatic fibrosis; sphingosine 1-phosphate; sphingosine kinase; transforming growth factor- $\beta$ 1

磷酸鞘胺醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 是一种具有生物活性的分子, 其对很多生理功能及病理过程都发挥着调控作用。鞘胺醇激酶 (sphingosine kinase, SphK) 是控制 S1P 合成的限速酶。大量的研究证据表明 S1P 参与多种疾病各种器官的纤维化发生, 如肾纤维化, 肝纤维化, 心肌纤维化, 肺纤维化及胰腺纤维化<sup>[1-4]</sup>。胰腺纤维化发生的特点为胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 活化成为肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MFs), 从而形成大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在胰腺内沉积, 表现为平滑肌肌动蛋白  $\alpha$  ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 以及细胞外基质的主要成分 I 型胶原 [collagen  $\alpha$ 1 (I), Col  $\alpha$ 1 (I)] 和 III 型胶原 [collagen  $\alpha$ 1 (III), Col  $\alpha$ 1 (III)] 产生增加<sup>[5]</sup>。肌成纤维细胞来源广泛, 多种因素导致胰腺损伤, 胰腺星状细胞被激活, 转化为肌成纤维细胞, 表达平滑肌肌动蛋白  $\alpha$ , 并在胰腺内产生胶原促进胰腺纤维化的发生<sup>[6]</sup>。在纤维化过程中, 转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 也发挥了很重要的作用, TGF- $\beta$ 1 是胶原产生过程中一种重要的介质, 同时能够诱导多种细胞向肌成纤维细胞的分化<sup>[7-8]</sup>。

本研究试图探讨 SphK/S1P 及 TGF- $\beta$ 1 在 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺星状细胞活化并产生胶原过程中的作用。这方面的研究将有助于我们更深入地了解糖尿病相关胰腺纤维化的发生机制, 可能对糖尿病相关胰腺纤维化的预防及治疗提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

实验中使用了 SPF 级雄性 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠和 C57BL/6J 对照小鼠各 7 只, 日龄 49~56 d, 均体重 18~22 g, 均来源于中国医学科学院实验动物研究所 [SCXK (京) 2015-0004]。饲养于首都医科大学实验动物部 SPF 级动物房 [SYXK (京) 2015-0022], 单笼饲养。*KkAy* 2 型糖尿病小鼠给予高脂饮食 (购自于中国医学科学院实验动物研究所); C57BL/6J 小鼠给予普通饲料。所有小鼠均自由进食、进水。实验动物质量符合实验要求, 实验方案

经首都医科大学实验动物管理和使用委员会审批, 动物实验经过福利伦理审查 (AEEI-2017-090)。上述动物的取材于首都医科大学实验动物科学部屏障动物实验设施进行。并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。实验中采集小鼠胰腺组织用于实时 RT-PCR 检测。

### 1.2 主要试剂与仪器

PCR 试剂购买自加利福尼亚应用生物系统公司; 其他常用试剂购买自美国西格玛奥德里奇公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 Real-time PCR

从新鲜的胰腺标本中提取总 RNA 使用的试剂盒购自德国 Qiagen 公司。我们的实验使用美国 ABI Prism 7300 序列检测系统进行实时 RT-PCR 检测。PCR 相关试剂购自美国 Applied Biosystems。引物序列见表 1。

### 1.4 统计学方法

所有实验数据以平均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 SPSS 25 统计软件对实验结果进行分析, 两组间比较采用 Student's *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA)。各项指标间的相关性分析采用 Person 相关分析,  $P < 0.05$  认为有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺星状细胞活化增加

既往的研究表明, 胰腺星状细胞的活化在胰腺

表 1 引物序列表

Table 1 Primer sequence list

基因类型 Gene type	序列 (5' - 3') Sequence
18S rRNA	F: GTAACCCGTTGAACCCGATT R: CCATCCAATCGGTAGTAGCC
I 型胶原 Col $\alpha$ 1 (I)	F: AGGCGAGTGCTGTGCTT R: CCCTCGACTCCTACATCTTCTGA
III 型胶原 Col $\alpha$ 1 (III)	F: TGAAACCCAGCAAAACAAAA R: TCACTTGCAGTGGTTGATAAGATTAA
平滑肌肌动蛋白 $\alpha$ $\alpha$ -SMA	F: ATGCTCCCAGGGCTGTITTT R: TTCCAACCATTAATCCCTGATGT
鞘胺醇激酶 1 SphK1	F: TGTACCCATGAACCTGCTGTCCCTGCACA R: AGAAGGCACTGGCTCCAGGAACAAG
转化生长因子- $\beta$ 1 TGF- $\beta$ 1	F: TGGCTTGACAGATTAAAA R: TCACTGGAGTTGTACGGCAG

纤维化的发生发展中起着非常重要的作用<sup>[9]</sup>。本研究应用 Real-time RT-PCR 的方法检测 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠和 *C57* 对照小鼠胰腺中反映胰腺星状细胞活化的指标  $\alpha$ -SMA 的水平。结果显示:与对照组 *C57* 小鼠相比,*KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺高表达  $\alpha$ -SMA 达 5.3 倍(表 2、图 1),这一结果表明与正常对照组小鼠相比,*KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺星状细胞活化增加。

### 2.2 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺胶原表达增加

胰腺星状细胞活化后可产生大量细胞外基质在胰腺内沉积从而促进纤维化的发生,主要表现为细胞外基质的主要成分 Col  $\alpha$ 1(I) 和 Col  $\alpha$ 1(III) 产生增加。本研究应用 Real-time RT-PCR 的方法检测 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠和 *C57* 对照小鼠胰腺中细胞外基质的主要成分 Col  $\alpha$ 1(I) 和 Col  $\alpha$ 1(III) 的水平。结果表明与 *C57* 对照组相比,*KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 Col  $\alpha$ 1(I) 和 Col  $\alpha$ 1(III) 的水平都明显增加,分别为对照组的 7 倍(图 2A)和 3 倍(图 2B),这提示糖尿病会增加小鼠胰腺纤维化的发生。

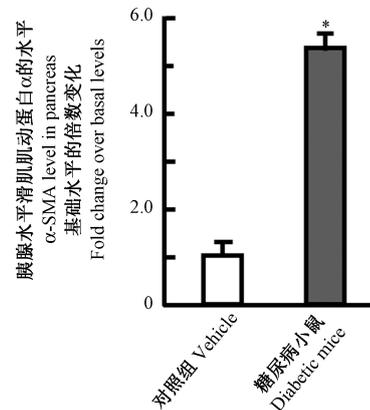
表 2 *C57* 对照小鼠与 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺  $\alpha$ -SMA 表达

Table 2  $\alpha$ -SMA mRNA expression in pancreas of *C57* mice and *KkAy* type 2 diabetic mice

组别 Groups	平滑肌肌动蛋白 $\alpha$ -SMA
对照组 Vehicle	0.495±0.162
糖尿病小鼠 Diabetic mice	2.613±0.216
<i>P</i>	< 0.001

### 2.3 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 及 TGF- $\beta$ 1 含量增加

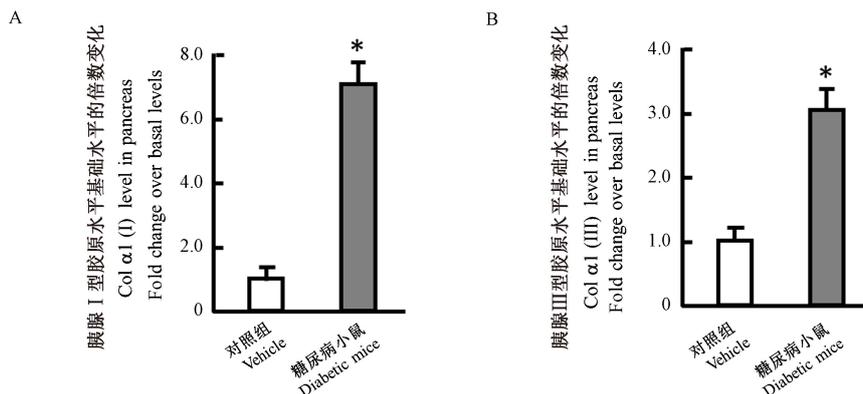
有研究表明 S1P 参与了多种组织纤维化时肌成纤维细胞活化过程<sup>[10]</sup>。既往的研究表明,TGF- $\beta$ 1 是胰腺星状细胞活化成为肌成纤维细胞的主要



注:*C57* 对照小鼠和 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中  $\alpha$ -SMA 的 mRNA 表达水平对比。所有结果均在三个独立的实验中得到证实。与对照组相比, \**P* < 0.05。

图 1 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺高表达  $\alpha$ -SMA  
Note. mRNA expression of  $\alpha$ -SMA in pancreas of *C57* mice and *KkAy* type 2 diabetic mice. All results were confirmed in three independent experiments. \**P* < 0.05.

Figure 1  $\alpha$ -SMA mRNA expression was up-regulated in pancreas of *KkAy* type 2 diabetic mice



注:*C57* 对照小鼠和 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 Col  $\alpha$ 1(I) (图 2A) 和 Col  $\alpha$ 1(III) (图 2B) 的 mRNA 表达水平比较。所有结果均在三个独立的实验中得到证实。与对照组相比, \**P* < 0.05。

图 2 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中胶原表达水平明显高于对照组

Note. mRNA expression of Col  $\alpha$ 1(I) (2A) and Col  $\alpha$ 1(III) (2B) in *C57* mice and *KkAy* type 2 diabetic mice. All results were confirmed in three independent experiments. Compared with vehicle, \**P* < 0.05.

Figure 2 Collagen mRNA expression was up-regulated in *KkAy* type 2 diabetic mice

刺激因素之一<sup>[11]</sup>。研究证实, TGF- $\beta$ 1 能促进多种细胞, 包括肝星状细胞、肺成纤维细胞、小鼠的骨髓间充质干细胞以及胰腺星状细胞向肌成纤维细胞分化<sup>[7]</sup>。本研究应用 Real-time RT-PCR 的方法检测 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠和 *C57* 对照小鼠胰腺中 SphK1 及 TGF- $\beta$ 1 的 mRNA 水平。结果表明, *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 及 TGF- $\beta$ 1 含量分别为 *C57* 对照小鼠的 2.6 倍(图 3A)及 15 倍(图 3B), 这提示, SphK1 及 TGF- $\beta$ 1 可能参与了糖尿病相关胰腺纤维化的发生。

#### 2.4 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 水平呈明显正相关

我们之前的研究表明 TGF- $\beta$ 1 通过上调人肝肌成纤维细胞内 SphK1 的表达和活化, 从而诱导胶原表达<sup>[12]</sup>。为了探讨 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺纤维

化是否与 TGF- $\beta$ 1 诱导 SphK1 活化相关, 我们对 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 等指标的 mRNA 水平进行相关性分析。结果表明, *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、Col  $\alpha$ 1(I) 及 Col  $\alpha$ 1(III) 水平均呈明显正相关, 结果有统计学意义(表 5), 这提示, TGF- $\beta$ 1 与 SphK1 参与糖尿病相关胰腺纤维化的发生存在相关性。

### 3 讨论

胰腺纤维化常常是与慢性胰腺炎和胰腺癌相伴随的一种病理变化, 可导致胰腺功能丧失。胰腺纤维化是胰腺癌的发病基础, 胰腺癌由于其不易早期发现及无有效治疗方法成为恶性程度最高的肿瘤之一<sup>[13]</sup>。目前有大量的研究在寻找潜在有应用价值的胰腺纤维化标志物, 但其敏感性和特异性并

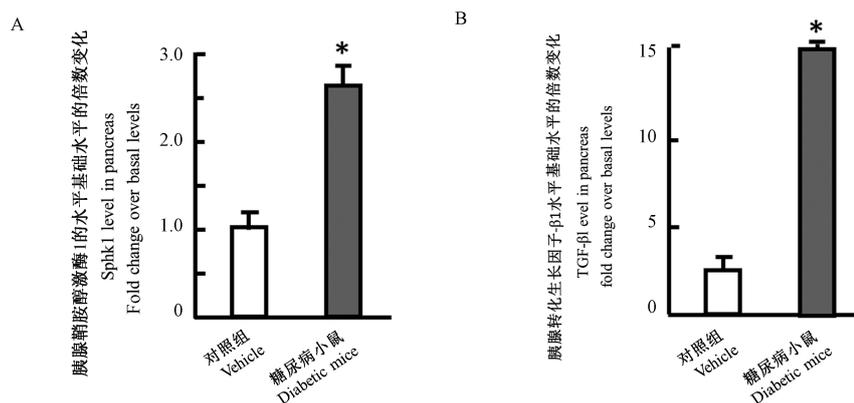
表 3 *C57* 对照小鼠与 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺胶原表达  
Table 3 Collagen mRNA expression in pancreas of *C57* mice and *KkAy* type 2 diabetic mice

组别 Groups	I 型胶原 Col $\alpha$ 1(I)	III 型胶原 Col $\alpha$ 1(III)
对照组 Vehicle	7.130 $\pm$ 2.621	6.630 $\pm$ 1.218
糖尿病小鼠 Diabetic mice	49.315 $\pm$ 4.549	18.915 $\pm$ 2.035
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001

表 4 *C57* 对照小鼠与 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺 SphK1 及 TGF- $\beta$ 1 表达

Table 4 SphK1 and TGF- $\beta$ 1 mRNA expression in pancreas of *C57* mice and *KkAy* type 2 diabetic mice

组别 Groups	鞘氨醇激酶 1 SphK1	转化生长因子- $\beta$ 1 TGF- $\beta$ 1
对照组 Vehicle	1.263 $\pm$ 0.243	0.697 $\pm$ 0.230
糖尿病小鼠 Diabetic mice	3.290 $\pm$ 0.265	10.853 $\pm$ 0.199
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001



注: *C57* 对照小鼠和 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1(图 3A)及 TGF- $\beta$ 1(图 3B)的 mRNA 表达水平比较。所有结果均在三个独立的实验中得到证实。与对照组相比, \* $P$ <0.05。

图 3 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 及 TGF- $\beta$ 1 表达水平明显高于 *C57* 小鼠对照组

Note. mRNA expression of SphK1 (3A) and TGF- $\beta$ 1 (3B) in *C57* mice and *KkAy* type 2 diabetic mice. All results were confirmed in three independent experiments. Compared with vehicle, \* $P$ <0.05.

Figure 3 SphK1 and TGF- $\beta$ 1 mRNA expression were up-regulated in *KkAy* type 2 diabetic mice

表 5 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 等指标 mRNA 水平相关性分析  
Table 5 Correlation analysis between mRNA levels of SphK1 and TGF- $\beta$ 1

项目 Items	转化生长因子- $\beta$ 1 TGF- $\beta$ 1	平滑肌肌动蛋白 $\alpha$ $\alpha$ -SMA	I 型胶原 Col $\alpha$ 1 (I)	III 型胶原 Col $\alpha$ 1 (III)
鞘氨醇激酶 1 皮尔逊相关系数 SphK1 pearson correlation	0.993 **	0.985 **	0.981 **	0.824 *
显著性 Sig.	0.000	0.002	0.000	0.023
例数 N	7	7	7	7

注: *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达的相关性分析表明小鼠胰腺中 SphK1 及 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达呈明显正相关 ( $r=0.993, P<0.0001$ ), 结果有统计学意义。\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$  均具有统计学意义。

Note. Correlation analysis of SphK1 and TGF- $\beta$ 1 mRNA expression in the pancreas of *KkAy* type 2 diabetic mice ( $r=0.993, P<0.0001$ ). \* $P<0.05$  and \*\* $P<0.01$  are statistically significant.

不理想,因此研究胰腺纤维化发生的机制并寻找靶点能够早期阻止或逆转胰腺纤维化甚至是胰腺癌的发生有着重要的价值和意义<sup>[13-15]</sup>。目前关于胰腺纤维化有大量的研究,但其发病机制尚不明确,有研究表明胰腺星状细胞的活化在胰腺纤维化的发生发展中起着非常重要的作用,活化的胰腺星状细胞可以通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路以及 Hedgehog 信号通路介导胰腺癌的发生和发展<sup>[5]</sup>。胰腺星状细胞活化为肌成纤维细胞后表现为平滑肌肌动蛋白  $\alpha$  以及 I 型胶原和 III 型胶原水平增加<sup>[16-17]</sup>。我们的研究表明与正常对照组 C57 小鼠相比, *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中  $\alpha$ -SMA、Col $\alpha$ 1 (I) 及 Col $\alpha$ 1 (III) 水平明显增加,这表明糖尿病小鼠胰腺星状细胞活化成为肌成纤维细胞,并产生大量的细胞外基质,从而促进胰腺纤维化的发生。与正常小鼠相比,糖尿病小鼠胰腺纤维化发生明显增加。为了探讨 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺中胰腺星状细胞活化的机制,我们检测了胰腺中 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 的水平,结果表明糖尿病小鼠胰腺中 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 的水平均明显增加,并且二者呈明显正相关。上述结果提示 SphK1 与 TGF- $\beta$ 1 参与了胰腺星状细胞的活化及胰腺纤维化的发生。为了进一步明确 S1P 在糖尿病小鼠胰腺纤维化发生过程中的作用,我们接下来的研究会在体外培养小鼠胰腺星状细胞,通过给予 SphK 的药理学抑制剂 DMS 或者用 RNA 干扰的方法特异性沉默胰腺星状细胞中 SphK1 的表达,从而检测高糖诱导下胰腺星状细胞的活化及胶原水平的变化。此外,我们的实验发现 *KkAy* 2 型糖尿病小鼠胰腺组织中 TGF- $\beta$  水平明显高于对照组,并且 SphK1 与 TGF- $\beta$  水平呈明显正相关,那么在糖尿病小鼠中是否因 TGF- $\beta$  水平升高进而诱导 SphK1 激活胰腺星状细胞进而促进胰腺纤维化的发生呢,这将在我们之后的实验进一步明确。

S1P 可以在细胞内作为第二信使直接发挥作

用,也可通过 ATP 结合转运蛋白分泌到细胞外,与细胞膜上的 S1P 受体(S1P receptors, S1PRs)结合后激活不同的下游信号通路并诱导不同的生理及病理过程。有研究表明 S1P 参与了多种器官纤维化的发生发展过程,但其参与胰腺纤维化发生的机制目前仍不明确。胰腺纤维化发病的高危因素包括家族史、吸烟、肥胖、慢性胰腺炎以及糖尿病等<sup>[18-20]</sup>。目前有研究认为胰腺纤维化甚至是胰腺癌的高发与糖尿病发病率的增加呈相关性<sup>[21-23]</sup>。大约 85% 的胰腺纤维化患者患有糖耐量异常或糖尿病<sup>[24]</sup>。有学者认为糖尿病导致胰腺纤维化发生率增高与高血糖、高胰岛素血症及胰岛素抵抗相关<sup>[20, 24-25]</sup>,然而其机制目前仍不明确,需要进一步的研究。我们的研究已经证实,糖尿病小鼠胰腺中高表达 SphK1,这提示 S1P 可能参与了糖尿病相关胰腺纤维化的发生,接下来的实验我们还将探讨 S1P 是通过与 S1PRs 结合参与胰腺纤维化的发生还是作为第二信使直接在细胞内发挥作用的。我们的实验已经表明,在糖尿病小鼠胰腺中 SphK1、TGF- $\beta$ 1、胰腺星状细胞活化的标志物  $\alpha$ -SMA 以及反映细胞外基质水平的 Col $\alpha$ 1 (I) 及 Col $\alpha$ 1 (III) 水平都明显增加, S1P 参与这一过程是否通过其受体发挥作用呢? 是否为 TGF- $\beta$ 1 诱导 SphK1 激活从而促进胰腺星状细胞活化促进胶原产生呢? 此外,在胰腺星状细胞活化过程中,是否还有其他调控因子参与了高糖诱导 SphK1 表达的过程? 这些问题尚需进一步深入研究。

目前,仍然缺乏有效的治疗纤维化的方法。纤维组织一旦形成,很难修复成正常组织。因此,越来越多的研究致力于如何预防或减慢纤维化疾病发展及阻断纤维化之前上游生物学过程。大量的体外和体内实验表明, S1P 及其信号通路参与了多种组织纤维化的发展。此外, S1P 和相关的信号通路构成了复杂的信号网络,并具有许多信号通路,

例如炎症,凋亡和自噬,并调节纤维化的发展<sup>[4]</sup>。但是,目前的研究尚未完全阐明 S1P 作用的机制和相关的纤维化信号传导途径,它们在不同器官和物种中的作用不同,需要进一步研究。此外,S1P 的干预和相关的信号通路是与纤维化有关的疾病的潜在治疗方法,S1P 也有望在将来成为纤维化疾病严重程度度的有效生物标志物。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Rodriguez YI, Campos LE, Castro MG, et al. Sphingosine-1 phosphate: a new modulator of immune plasticity in the tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 218.
- [ 2 ] Uranbileg B, Ikeda H, Kurano M, et al. Increased mRNA levels of sphingosine kinases and S1P lyase and reduced levels of S1P were observed in hepatocellular carcinoma in association with poorer differentiation and earlier recurrence [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149462.
- [ 3 ] Li J, Wu H, Li W, et al. Downregulated miR-506 expression facilitates pancreatic cancer progression and chemoresistance via SPHK1/Akt/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Oncogene*, 2016, 35(42): 5501-5514.
- [ 4 ] Wang E, He X, Zeng M. The role of S1P and the related signaling pathway in the development of tissue fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1504.
- [ 5 ] Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(3): 382-405.
- [ 6 ] Apte M, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(5): 416-423.
- [ 7 ] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [ 8 ] Ricard-Blum S, Baffet G, Théret N. Molecular and tissue alterations of collagens in fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 122-149.
- [ 9 ] Sherman MH. Stellate cells in tissue repair, inflammation, and cancer [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2018, 34: 333-355.
- [ 10 ] Pyne NJ, Dubois G, Pyne S. Role of sphingosine 1-phosphate and lysophosphatidic acid in fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(1): 228-238.
- [ 11 ] Jin G, Hong W, Guo Y, et al. Molecular mechanism of pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(6): 1505-1515.
- [ 12 ] Xiu L, Chang N, Yang L, et al. Intracellular sphingosine 1-phosphate contributes to collagen expression of hepatic myofibroblasts in human liver fibrosis independent of its receptors [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(2): 387-398.
- [ 13 ] Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, et al. A multidisciplinary approach to pancreas cancer in 2016: a review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(4): 537-554.
- [ 14 ] Halbrook CJ, Lyssiotis CA. Employing metabolism to improve the diagnosis and treatment of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 5-19.
- [ 15 ] Zhang B, Dong Y, Liu J, et al. Immunotherapy for patients with advanced pancreatic carcinoma: A promising treatment [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 5703-5716.
- [ 16 ] Masamune A, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells: A dynamic player of the intercellular communication in pancreatic cancer [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(1): S98-S103.
- [ 17 ] Moir JA, Mann J, White SA. The role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(3): 232-238.
- [ 18 ] Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(5): F9-F26.
- [ 19 ] Peto R. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010 [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(2): S1.
- [ 20 ] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(44): 9694-9705.
- [ 21 ] Polvani S, Tarocchi M, Tempesti S, et al. Peroxisome proliferator activated receptors at the crossroad of obesity, diabetes, and pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2441-2459.
- [ 22 ] Szablewski L. Diabetes mellitus: influences on cancer risk [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(7): 543-553.
- [ 23 ] Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(5): 400-406.
- [ 24 ] Biadgo B, Abebe M. Type 2 diabetes mellitus and its association with the risk of pancreatic carcinogenesis: a review [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 67(4): 168-177.
- [ 25 ] Ng ML, Wadham C, Sukocheva OA. The role of sphingolipid signalling in diabetes-associated pathologies (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(2): 243-252.

[收稿日期]2020-03-27