



SPK、S1P蛋白在骨肉瘤中的表达及其临床意义

张武, 王守朋, 张兆川, 褚宏章, 王绍伟

引用本文:

张武,王守朋,张兆川,褚宏章,王绍伟. SPK、S1P蛋白在骨肉瘤中的表达及其临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(1): 81-84,88.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.018>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

miR-432、miR-646和miR-100在骨肉瘤细胞中的表达

Expression and clinical significance of miR-432, miR-646 and miR-100 in osteosarcoma cells
蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1646-1650,1654 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.014>

B细胞易位基因1在非小细胞肺癌中的表达及与预后的关系

Expression of BTG1 in non-small cell lung cancer and its relationship with prognosis
蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1695-1697 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.013>

WWOX与ERK1在食管鳞状细胞癌中表达及其临床病理意义

Expression levels of WWOX and ERK1 in esophageal squamous cell carcinoma, and their clinicopathologic significance
蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1313-1316 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.001>

SPINK1和Vimentin在非小细胞肺癌中的表达及意义

Expression levels of SPINK1 and Vimentin in non-small cell lung cancer and its clinical significance
蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 211-214 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.020>

ORAOV1和Vasohibin1在乳腺癌中的表达及其临床意义

Expression of ORAOV1 and Vasohibin1 in infiltrating breast carcinoma, and their clinicopathological significance
蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1619-1623 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.007>

SPK、S1P 蛋白在骨肉瘤中的表达及其临床意义

张 武,王守朋,张兆川,褚宏章,王绍伟

(山东国欣颐养集团枣庄医院 骨科,山东 枣庄 277100)

[摘要] **目的:**探讨鞘氨醇激酶 1 (SPK1)、1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 在骨肉瘤中的表达及其临床意义。**方法:**选择行手术治疗的 73 例骨肉瘤病人作为观察对象,选择同期骨软骨瘤手术切除标本 31 例作为对照,免疫组织化学法检测骨肉瘤组织与软骨瘤组织中 SPK1、S1P 蛋白表达水平,分析 SPK1、S1P 表达水平与骨肉瘤临床病理特征的关系,Kaplan-Meier 生存曲线分析 SPK1、S1P 表达与骨肉瘤病人生存率的关系。**结果:**骨肉瘤组织 SPK1 阳性表达率为 68.49%,高于软骨瘤组织中阳性表达率 16.13% ($P < 0.01$);骨肉瘤组织 S1P 阳性表达率为 58.90%,高于软骨瘤组织中阳性表达率 22.58% ($P < 0.01$);SPK1、S1P 在 Eneeking 分期为 II ~ III 期和肺转移的病人中阳性表达率较高 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$);SPK1、S1P 在病人的不同性别、年龄、肿瘤直径、发病部位、病理类型的阳性表达率差异无统计学意义 ($P > 0.05$);SPK1 阳性表达组 3 年生存率低于 SPK1 阴性表达组 ($P < 0.05$);S1P 阳性表达组 3 年生存率低于 S1P 阴性表达组 ($P < 0.05$)。**结论:**SPK1、S1P 蛋白在骨肉瘤组织中高表达,且与骨肉瘤病人临床病理特征和预后有关,可能作为骨肉瘤病人潜在的预后标志物。

[关键词] 骨肉瘤;鞘氨醇激酶 1;1-磷酸鞘氨醇**[中图分类号]** R 738.1**[文献标志码]** A**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.018

Expression of SPK and S1P protein in osteosarcoma and the clinical significance

ZHANG Wu, WANG Shoupeng, ZHANG Zhaochuan, CHU Hongzhang, WANG Shaowei

(Department of Orthopaedics, Zaozhuang Hospital, Shandong Guoxin Yiyang Group, Zaozhuang Shandong 277100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of sphingosine kinase 1 (SPK1) and sphingosine-1-phosphate (S1P) in osteosarcoma and their clinical significance. **Methods:** Seventy-three patients with osteosarcoma who underwent surgical treatment were selected as observation objects, and thirty-one cases of osteochondroma specimens surgically resected during the same period were selected as controls. The expression levels of SPK1 and S1P proteins in osteosarcoma tissue and chondroma tissue were detected with immunohistochemical method, the relationship between the expression levels of SPK1 and S1P and the clinicopathological characteristics of osteosarcoma was analyzed, the relationship between the expression of SPK1 and S1P and the survival rate of patients with osteosarcoma was analyzed with Kaplan-Meier survival curve. **Results:** The positive expression rate of SPK1 in osteosarcoma tissue was 68.49%, which was significantly higher than 16.13% in chondroma tissue ($P < 0.01$). The positive expression rate of S1P in osteosarcoma tissue was 58.90%, which was significantly higher than 22.58% in chondroma tissue ($P < 0.01$). The positive expression rates of SPK1 and S1P were higher in patients with Eneeking stage II - III and lung metastasis ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). There was no significant difference in the positive expression rate of SPK1 or S1P between the different sex, age, tumor diameter, disease location or pathological type of patients ($P > 0.05$). The 3-year survival rate of SPK1 positive expression group was significantly lower than that of SPK1 negative expression group (38.50% vs 74.17%, $\chi^2 = 5.63$, $P < 0.05$). The 3-year survival rate of S1P positive expression group was significantly lower than that of S1P negative expression group (34.06% vs 77.44%, $\chi^2 = 8.95$, $P < 0.05$). **Conclusions:** SPK1 and S1P proteins are highly expressed in osteosarcoma tissues, they are related to the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with osteosarcoma, and may serve as potential prognostic markers for patients with osteosarcoma.

[Key words] osteosarcoma; sphingosine kinase 1; sphingosine-1-phosphate

骨肉瘤为原发性恶性骨肿瘤,多发于儿童与青少年人群,以疼痛、肿胀、病理性骨折为主要临床表现,由于其恶性程度高,侵袭性强,预后较差,病人术

后 5 年生存率为 65% ~ 75%,骨肉瘤易发生转移,以肺转移为常见,发生转移病人的 5 年生存率仅为 20%,目前关于骨肉瘤的发病机制尚不十分清

楚^[1-2]。鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SPK1) 是鞘脂代谢平衡的重要限速酶,可催化神经酰胺磷酸化形成 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P), SPK1 具有癌基因特性,在肿瘤中高表达,并促进肿瘤恶性转化^[3]。吕冰洁等^[4]研究表明,SPK1 在小鼠肺癌细胞中高表达,抑制 SPK1 表达可通过 Bcl-2/Bax 途径干扰肺癌细胞凋亡。SPK1 与 S1P 形成 SPK1/S1P 通路,在调控肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移及耐药性等过程中发挥重要作用^[5]。目前 SPK1、S1P 在骨肉瘤组织中的研究尚未见报道。本研究通过检测骨肉瘤组织中 SPK1 与 S1P 的表达情况,探讨其与骨肉瘤发生发展的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 7 月至 2018 年 8 月我院收治的 73 例骨肉瘤病人作为研究对象,手术取骨肉瘤组织,所选病人中男 45 例,女 28 例,年龄 7~45 岁。73 例病人中,肿瘤直径 <5 cm 者 31 例,≥5 cm 者 43 例;发病部位为肢体 55 例,躯干部 18 例;骨母细胞型 35 例,软骨母细胞型 18 例,纤维骨母细胞型 20 例;Eneeking 分期 I 期者 29 例,II~III 期 44 例;有肺转移者 33 例,无肺转移者 40 例。纳入标准:(1)经病理学检查确诊为骨肉瘤;(2)术前未行靶向治疗、放化疗或免疫治疗;(3)病人临床资料完整。排除合并其他恶性肿瘤病人。

选择同期医院进行手术的骨软骨瘤手术切除标本 31 例作为对照,其中男 18 例,女 13 例,年龄 8~46 岁。本研究样本采集均经过本院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

SP 免疫组化试剂盒及配套试剂、辣根过氧化物酶 (horse radish peroxidase, HRP) 标记山羊抗兔 IgG 购自北京索莱宝科技有限公司,兔抗人 SPK1、S1P 多克隆抗体购自 Abcam 公司。

1.3 免疫组织化学染色

手术过程中取得的骨肉瘤组织与软骨瘤组织标本石蜡包埋,连续切片(约 4 μm 厚)后,使用二甲苯脱蜡,浸入 EDTA 溶液中微波抗原修复 10 min,去离子水洗涤,使用 3% H₂O₂ 溶液以灭活内源性过氧化物酶,加入兔抗人 SPK1 (1:800)、S1P (1:1 000) 多克隆抗体,4 ℃ 冰箱孵育过夜后,PBS 洗涤,加入 HRP 标记的 IgG (按 1:1 000 稀释),室温孵育 1 h, PBS 洗涤, DAB 染色,苏木素复染,梯度乙醇脱水,中性树脂胶封片,用已知阳性骨肉瘤组织切片做阳性对照, PBS 为一抗作为阴性对照,显微镜观察。

染色结果判断:SPK1、S1P 阳性表现为棕色或黄色颗粒,主要定位于细胞质或细胞膜。

评分 = 染色强度评分 × 阳性细胞比例评分,阴性 (-) 0 分,弱阳性 1~4 分,记为 (+),阳性为 5~8 分,记为 2+,强阳性为 9~12 分,记为 3+。细胞染色强度评分:无着色评 0 分、淡黄色评 1 分、棕黄色评 2 分、棕褐色评 3 分;阳性细胞比例评分:阳性细胞比例为 0~5%、6%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%,分别评分为 0、1、2、3、4 分。

1.4 统计学方法

采用 χ^2 检验和 Kaplan-Meier 生存曲线。

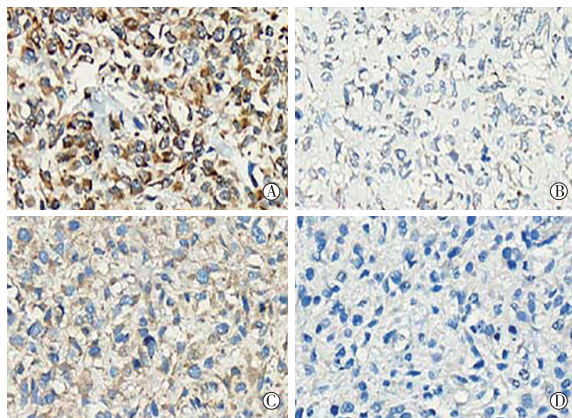
2 结果

2.1 骨肉瘤组织与软骨瘤组织中 SPK1 及 S1P 表达水平比较

免疫组织化学染色结果显示,SPK1、S1P 主要定位于细胞膜或细胞质,骨肉瘤组织 SPK1 阳性表达率为 68.49%,高于软骨瘤组织中阳性表达率 16.13%;骨肉瘤组织 S1P 阳性表达率为 58.90%,高于软骨瘤组织中阳性表达率 22.58%,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (见表 1、图 1、2)。

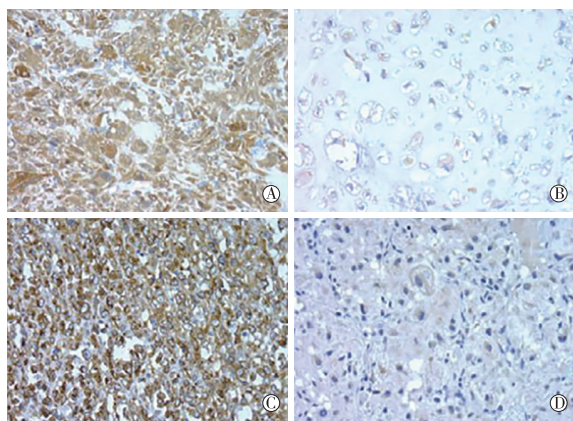
表 1 骨肉瘤组织与软骨瘤组织中 SPK1 及 S1P 表达水平比较 [n; 百分率 (%)]

	n	-	+	2+	3+	阳性	χ^2	P
SPK1								
软骨瘤组织	31	26	5	0	0	5 (16.13)	23.95	<0.01
骨肉瘤组织	73	23	15	24	11	50 (68.49)		
S1P								
软骨瘤组织	31	24	6	1	0	7 (22.58)	11.50	<0.01
骨肉瘤组织	73	30	13	18	12	43 (58.90)		



A: SPK1 阳性表达; B: SPK1 阴性表达; C: S1P 阳性表达; D: S1P 阴性表达。

图 1 骨肉瘤组织中 SPK1 及 S1P 表达



A: SPK1阳性表达; B: SPK1阴性表达; C: S1P阳性表达; D: S1P阴性表达。

图2 软组织瘤组织中SPK1及S1P表达

表 2 SPK1、S1P 与骨肉瘤临床病理特征的关系 [n;百分率 (%)]

临床病理特征	n	SPK1		χ^2	P	S1P		χ^2	P
		阳性(n=50)	阴性(n=23)			阳性(n=50)	阴性(n=23)		
性别									
男	45	32(71.11)	13(28.89)	0.37	>0.05	24(53.33)	21(46.67)	1.50	>0.05
女	28	18(64.29)	10(35.71)			19(67.86)	9(32.14)		
年龄/岁									
<18	58	40(68.97)	18(31.03)	0.03	>0.05	36(62.07)	22(37.93)	1.17	>0.05
≥18	15	10(66.67)	5(33.33)			7(46.67)	8(53.33)		
肿瘤直径/cm									
<5	32	20(62.50)	12(37.50)	0.95	>0.05	21(65.63)	11(34.37)	1.06	>0.05
≥5	41	30(73.17)	11(26.83)			22(53.66)	19(46.34)		
发病部位									
肢体	55	37(67.27)	18(32.73)	0.15	>0.05	29(52.73)	26(47.27)	3.52	>0.05
躯干	18	13(72.22)	5(27.28)			14(77.78)	4(22.22)		
病理类型									
骨母细胞型	35	23(65.71)	12(34.29)	0.55	>0.05	18(51.43)	17(48.57)	1.56	>0.05
软骨母细胞型	18	12(66.67)	6(33.33)			12(66.67)	6(33.33)		
纤维骨母细胞型	20	15(75.00)	5(25.00)			13(65.00)	7(35.00)		
Eneeking 分期									
I	29	15(51.72)	14(48.28)	6.27	<0.05	11(37.93)	18(62.07)	8.74	<0.01
II ~ III	44	35(79.55)	9(20.45)			32(72.73)	12(27.27)		
肺转移									
是	33	24(84.85)	9(15.15)	7.47	<0.01	25(75.76)	8(24.24)	7.07	<0.01
否	40	26(65.00)	14(35.00)			18(45.00)	22(55.00)		

2.3 SPK1 和 S1P 表达与骨肉瘤病人生存率关系的 Kaplan-Meier 生存分析

73 例病人全部完成随访,27 例因死亡而终止随访,通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析可知,SPK1 阳性表达病人 3 年生存率为 38.50%,SPK1 阴性表达病人 3 年生存率为 74.17%,SPK1 阳性表达组 3 年生存率低于 SPK1 阴性表达组 ($\chi^2 = 5.63, P < 0.05$);S1P 阳性表达病人 3 年生存率为 34.06%,

2.2 SPK1、S1P 与骨肉瘤临床病理特征的关系

根据 SPK1、S1P 在骨肉瘤组织中表达阳性结果,将骨肉瘤病人分为 SPK1 阳性表达组 50 例和 S1P 阴性表达组 23 例,S1P 阳性表达组 43 例和 S1P 阴性表达组 30 例。分析发现,SPK1、S1P 在 Eneeking 分期为 II ~ III 期和肺转移的病人中阳性表达率较高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$);SPK1、S1P 在病人不同性别、年龄、肿瘤直径、发病部位、病理类型的阳性表达率差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

S1P 阴性表达病人 3 年生存率为 77.44%,S1P 阳性表达组 3 年生存率低于 S1P 阴性表达组 ($\chi^2 = 8.95, P < 0.05$) (见图 3)。

3 讨论

骨肉瘤是一种恶性程度及自残率极高的原发性肿瘤,其起病较为隐匿,早期发现比较困难,但进展快,多数病人确诊时已到中晚期,10% ~ 20% 的病人

确诊时发生灶转移,导致病人预后较差,5 年生存率较低,因此研究骨肉瘤的发病机制,对骨肉瘤的早期

诊断及治疗具有重要临床意义^[6-7]。

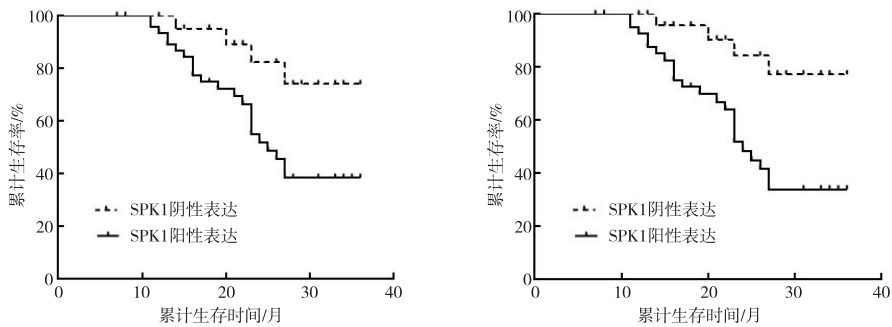


图3 Kaplan-Meier生存曲线分析SPK1和S1P表达与骨肉瘤病人生存率的关系

细胞内鞘磷脂代谢如 SPK1、S1P 与细胞增殖、凋亡密切相关,在肿瘤的发生中发挥重要作用,SPK1 是一种具有广泛作用的细胞因子,对内皮细胞、软骨细胞、肿瘤细胞等多种细胞具有调节作用,与细胞的凋亡、增殖和迁移密切相关^[8-9]。既往研究表明,SPK1 在胃癌、结肠癌、鼻咽癌、肝癌、白血病等多种肿瘤中均有研究^[10-11]。研究^[12]显示,SPK1 在骨肉瘤细胞中上调表达,与阿霉素耐药有关,敲低或过表达 SPK1 可改变阿霉素耐药性和细胞增殖活性。本研究结果显示,骨肉瘤组织 SPK1 阳性表达率显著高于软骨瘤组织中阳性表达率,提示 SPK1 可能与骨肉瘤的发生有关。通过分析 SPK1 与骨肉瘤临床病理特征相关性显示,SPK1 在 Eneeking 分期为 II ~ III 期和肺转移的病人中阳性表达率较高,提示 SPK1 表达水平与骨肉瘤进展有关,与以往研究结果类似。蔡笃雄等^[13]研究表明,胰腺癌中 SPK1 表达水平升高,SPK1 的激活可促进胰腺癌细胞的增殖并抑制细胞的凋亡。推测 SPK1 可能通过促进骨肉瘤细胞增殖与转移,进而促进骨肉瘤的发生发展。进一步分析发现,SPK1 阳性表达组 3 年生存率低于 SPK1 阴性表达组病人,提示 SPK1 可能与骨肉瘤病人生存情况有关,提示 SPK1 可能作为评估骨肉瘤病人预后的生物标志物。

SPK1 是细胞内合成 S1P 的主要限速酶,S1P 是一种抗凋亡基因,可促进细胞增殖,S1P 与其受体 S1PR 结合,在调控肿瘤细胞的增殖、迁移等过程中发挥重要作用^[14]。宋娟等^[15]研究表明,乳腺癌细胞中 S1P 激活可通过调节 STAT3 信号通路促进乳腺癌细胞增殖。而抑制 S1P 及其受体信号通路,可抑制乳腺癌细胞的迁移与侵袭^[16]。本研究结果显示,与软骨瘤组织比较,S1P 在骨肉瘤组织中阳性表达率显著升高,提示 S1P 与骨肉瘤的发生发展过程

有关。进一步分析结果显示,骨肉瘤组织中 S1P 表达水平与 Eneeking 分期和肺转移有关,提示 S1P 表达水平与骨肉瘤疾病进展有关。另外,本研究还显示,S1P 阳性表达组 3 年生存率低于 S1P 阴性表达组,提示 S1P 阳性表达病人可能生存率较低,与病人预后相关。

综上所述,SPK1、S1P 蛋白在骨肉瘤组织中高表达,且与骨肉瘤病人临床病理特征和预后有关,可能作为骨肉瘤病人潜在的预后标志物。但由于本研究临床样本数据少,可能存在一定偏倚,将扩大样本量作进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 苏海鹏,白左明,李昕,等. 高迁移率蛋白 A2 和环氧合酶 2 在骨肉瘤组织和骨软骨瘤组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2021,38(8):1591.
- [2] GAO E, LI Y, ZHAO W, *et al.* Necessity of thoracotomy in pulmonary metastasis of osteosarcoma[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(8):3578.
- [3] ROHRBACH T, MACEYKA M, SPIEGEL S. Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate in liver pathobiology[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2017, 52(5):543.
- [4] 吕冰洁,赵洁,郝东,等. SPK1 通过调节 Bcl-2/Bax 途径干扰 LLC 细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(5):950.
- [5] 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(1):85.
- [6] 刘大旭,张艳锋,鲜文峰,等. 锌- α -糖蛋白 1 在骨肉瘤组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(1):55.
- [7] SMRKE A, ANDERSON PM, GULIA A, *et al.* future directions in the treatment of osteosarcoma[J]. Cells, 2021, 10(1):172.
- [8] 吕冰洁,安超,郝东,等. 鞘氨醇激酶 1 通过 ERK1/2 信号通路促进非小细胞肺癌细胞的侵袭和迁移[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(7):1224.

后 2 组间数据差异减小。以上结果提示, miRNA-16、circRNA-100679、miRNA-124 确实为差异基因。在此基础上, 根据治疗后 HAMD-17 评分的变化将观察组病人分为 A、B、C 3 组, 对比其 RNA 水平及 HAMD-17 评分后发现, A 组 HAMD-17 评分、miRNA-124 相对表达量低于 B 组, B 组则低于 C 组, 各组 miRNA-16、circRNA-100679 相对表达量则具有相反的变化趋势。进而行相关分析表明: miRNA-124 相对表达量与 HAMD-17 评分呈正相关关系, miRNA-16、circRNA-100679 相对表达量则与其呈负相关关系。说明 miRNA-124 具有促进抑郁症发生, 而 miRNA-16、circRNA-100679 则对于抑郁症具有一定的抑制作用。

有研究^[12]指出, miRNA-124 可以在发生脑损伤时在蓝斑区高表达, 而蓝斑则是去甲肾上腺素产生的重要区域, 去甲肾上腺素表达量不足被认为与抑郁症的发生有关。动物实验同样表明^[13], miRNA-124 的表达可增强小鼠的慢性应激反应能力, 从而造成神经可塑性失调及心境障碍性疾病的发生。miRNA-16 在去甲肾上腺素及 5-羟色胺能神经元中均可表达, 而在前者中表达水平更高, miRNA-16 在去甲肾上腺素能神经元中表达量下降时可促使 5-羟色胺转运体的表达, 推动抑郁症的发生^[4]。circRNA 在不同组织及细胞中的表达水平差异性较大, circRNA 与 miRNA 的竞争性结合作用成为人们研究的热点, 部分 circRNA 可具有多个 miRNA 结合位点^[14]。本研究中, circRNA-100679 可能通过竞争性与 miRNA-124 具有同样致抑郁症发生的 miRNA 而与 miRNA-16 共同发挥保护性作用。然而, 有关详细作用机制尚需进一步的探究。

综上所述, miRNA-16、circRNA-100679、miRNA-124 均可参与抑郁症的发生, 对以上基因的调控可

能成为治疗抑郁症的新思路。

[参 考 文 献]

- [1] 解瑞宁, 乔艺, 张跃兵, 等. 抑郁症发病危险因素分析[J]. 中国预防医学志, 2018, 19(5):356.
- [2] 王睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(12):1332.
- [3] LIU Q, SUN NN, WU ZZ, *et al.* Chaihu-Shugan-San exerts an antidepressive effect by downregulating miR-124 and releasing inhibition of the MAPK14 and Gria3 signaling pathways[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(5):837.
- [4] 徐宁, 张广芬, 余海鹰, 等. 抑郁症的表现遗传学机制研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(10):1093.
- [5] 孔李明, 牛威, 姚高峰, 等. 外周血 circRNA 的差异表达及其与抑郁症严重程度的关系[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(6):504.
- [6] 袁梅菊, 毕雪飞. 首发抑郁症患者外周血 microRNA-124 的变化及临床意义[J]. 精神医学杂志, 2018, 31(1):27.
- [7] 徐俊冕. 抑郁症诊断与治疗进展[J]. 世界临床药物, 2006, 27(3):158.
- [8] 邵传朕, 鲍纪雪, 许秀峰, 等. 首发抑郁症患者认知功能的影响因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2018, 32(10):808.
- [9] 刘婉婉, 董宪喆, 刘屏. MTHFR-C677T 基因多态性-抑郁症治疗的新思路[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(7):915.
- [10] 王宏浩, 韩文静, 张燕军, 等. circRNA 研究现状及展望[J]. 南方农业学报, 2018, 49(3):431.
- [11] 胡煜, 王玲, 毕武, 等. miR-1246 在疾病上的研究进展[J]. 生物技术通报, 2017, 33(3):29.
- [12] LLORENS F, THUNE K, SANDRES-B, *et al.* Ferrer I. MicroRNA expression in the locus coeruleus, entorhinal cortex, and hippocampus at early and middle stages of braak neurofibrillary tangle pathology[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 63(2):206.
- [13] HIGUCHI F, UCHIDA S, YAMAGATA H, *et al.* Hippocampal microRNA-124 enhances chronic stress resilience in mice[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(27):7253.
- [14] 余昊, 王刚, 孙备. 环状 RNA 和癌症[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(9):940.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 84 页)

- [9] SUKOCHEVA OA, FURUYA H, NG ML, *et al.* Sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptor signaling pathway in inflammatory gastrointestinal disease and cancers: a novel therapeutic target[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207(1):107464.
- [10] MACEYKA M, ROHRBACH T, MILSTIEN S, *et al.* Role of sphingosine kinase 1 and sphingosine-1-phosphate axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, 259(1):3.
- [11] BAO Y, GUO Y, ZHANG C, *et al.* Sphingosine kinase 1 and sphingosine-1-phosphate signaling in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):2109.
- [12] REN X, SU C. Sphingosine kinase 1 contributes to doxorubicin resistance and glycolysis in osteosarcoma[J]. *Mol Med Rep*,

2020, 22(3):2183.

- [13] 蔡笃雄, 苏颖洁, 汤净. 鞘氨醇激酶-1 对胰腺癌 SW1990 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(10):1552.
- [14] SUKOCHEVA OA. Expansion of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptor function in normal and cancer cells; from membrane restructuring to mediation of estrogen signaling and stem cell programming[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):420.
- [15] 宋娟, 杨晶, 王明, 等. 鞘氨醇-1-磷酸信号激活对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17):2286.
- [16] 黎展华, 周继红, 陈斯宁, 等. 白藜芦醇通过调控 S1P/S1PR3 抑制非小细胞肺癌细胞迁移及侵袭[J]. 现代医学, 2021, 49(6):610.

(本文编辑 刘畅)