

鞘脂代谢在不孕不育中的研究进展

王纪田^{1,2}, 石拴霞^{1,2}, 魏璐晓^{1,2}, 宋诚^{1,2}, 程耀萍², 王玲^{2*}

基金项目:解放军联勤保障部队第九四〇医院内科研项目(项目编号:2021yxky029)

作者单位:1. 730000 甘肃 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院;2. 730050 甘肃 兰州,解放军联勤保障部队第九四〇医院生殖医学中心

作者简介:王纪田,甘肃中医药大学硕士研究生在读,主要研究方向为男性不育症

* 通信作者, E-mail: szyxzx2020@163. com

【关键词】鞘脂代谢;不孕不育;神经酰胺;鞘氨醇-1-磷酸

【中图分类号】R 711. 6 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2022)12-049-04

doi:10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2022. 12. 12

世界卫生组织(WHO)将不孕症定义为育龄夫妇婚后在适当、定时、无保护性交的情况下 12 个月或更长时间女方未能成功怀孕,由男方原因造成女方不孕称为不育症^[1]。据估计,不孕不育影响着全球 8%~12% 的夫妇,在我国约为 10%,其中男性因素约占 50%^[2]。男性不育是一种由多种病因引起的多因素疾病,包括类固醇激素生成障碍、精子发生缺陷、精子 DNA 损伤和线粒体功能障碍等,通常表现为少、弱、畸形精子症,最严重的是非梗阻性无精子症,其中少弱精子症是男方不育的常见原因,大约占男性不育的 46%^[3-4]。女性不孕因素主要包括输卵管因素、排卵障碍和子宫性因素,其中排卵障碍约占不孕症诊断的 25%,70% 无排卵的女性患有多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)^[5]。不孕不育的病因较多,发病机制复杂,迄今为止尚未完全解释清楚。研究表明,神经酰胺(Cer)与鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)作为脂质第二信使调节细胞内稳态和细胞功能,鞘磷脂(sphingomyeline, SM)及其代谢产物也参与多种疾病(动脉粥样硬化、阿尔兹海默病、癌症等)的病理生理过程,近年来,鞘脂代谢在男性和女性生殖系统中的作用也成为国内外生物学领域的研究热点,并取得了很大进展,特别是鞘脂代谢产物 S1P 和 Cer,成为妊娠期信号转导的新兴分子。因此,如能探明鞘脂代谢在人类生殖系统中发挥的作用,将对不孕不育的诊断及治疗有重大意义,具体内容综述如下。

1 鞘脂代谢及其作用

鞘脂存在于所有真核细胞中,在细胞膜生物学和细胞内外信号转导通路方面发挥重要的作用,包括 SM、

Cer、鞘氨醇(sphingosine, Sph)、S1P 和神经酰胺-1-磷酸(ceramide-1-phosphate, C1P)^[6]。Cer 作为鞘脂代谢的枢纽,在哺乳动物细胞中主要有以下 3 种途径合成^[7-8]:其一,从头合成途径。在内质网中,丝氨酸和棕榈酰 CoA 经丝氨酸棕榈酰转移酶催化形成 3-氧二氢鞘氨醇,随后迅速降解为二氢鞘氨醇,在神经酰胺合成酶作用下生成 Cer;其二,鞘磷脂酶水解途径。酸性或中性鞘磷脂酶水解 SM 生成 Cer,其中酸性鞘磷脂酶的生物学活性约占鞘磷脂酶总活性的 90%,是体内 Cer 生成最快、最直接的途径;其三,补救合成途径。通过复杂鞘脂(糖鞘脂等)分解代谢生成 Sph,后经神经酰胺合成酶催化生成 Cer。另外, Cer 还可经 Sph 与脂肪酸合成途径,以及 C1P 脱磷酸等途径生成。Cer 形成后进行如下代谢过程:① 通过神经酰胺酶磷酸化生成 C1P;② 在酸性神经酰胺酶的作用下生成 Sph,后者在鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, Sphk)的作用下被磷酸化为 S1P;③ 在鞘磷脂合成酶(sphingomyelin synthase, SMS)作用下生成 SM,该途径合成的 SM 可作为 Cer 的惰性贮存池^[9]。Cer 作为重要的信号分子参与控制多种细胞活动,包括细胞凋亡、衰老、自噬等。相反, S1P 作为 G 蛋白偶联受体家族的配体,与不同 G 蛋白受体结合介导多种下游信号通路的激活,从而调节细胞存活、迁移和增殖,以及细胞骨架重组、缝隙连接形成和血管生成等,目前共鉴定出 5 种不同的 S1P 受体亚型,分别为 S1P 受体 1-5(S1P receptor 1-5, S1PRs)。研究发现,小鼠精子及人原代颗粒细胞(hGLCs)中均有 S1PR1、S1PR2、S1PR3 及 S1PR5 的表达^[10]。细胞内 Cer 与 S1P 之间的平衡,也被称为 Cer/S1P 变阻器,对细胞的命运至关重要

要,是维持细胞增殖和分化的必要条件,也是维持鞘脂稳态的重要贡献者。另外,鞘脂除了是细胞膜的重要组成部分外,还可以通过脂质-脂质或脂质-蛋白代谢相互作用来调节细胞稳态。

2 鞘脂代谢与男性不育

2.1 鞘脂代谢与男性弱精症

脂质对哺乳动物精子生物学功能和完整性至关重要,SM 作为细胞膜主要的脂质成分,在人精子中占胞膜总脂质的 12.5%^[11]。在哺乳动物精子膜结构中,SM 和 Cer 含有很高比例的超长链(C24-C34)多不饱和脂肪酸(VLC-PUFA),精子头部的 SM 几乎只含有 VLC-PUFA(文献将其称为 V-SM),而尾部的 SM 主要含有饱和脂肪酸,Cer 主要集中在精子的尾部^[12]。当 SM 被水解生成 Cer 时可增加精子获能率,也可使精子顶体反应(acrosome reaction, AR)更加快速、剧烈,这有利于精卵融合,增加雄性动物的繁殖能力。文献报道,精子膜中 V-SM 水平与精子计数和总运动计数呈正相关,较低水平的 V-SM 影响男性精子质量和数量^[13]。Boguenet M 等^[14]也发现严重少弱精子症患者精子膜中 V-SM 减少。SMS 是参与 SM 生物合成的关键酶,具有 SMS1 和 SMS2 两种异构体,分别定位于反式高尔基体及其质膜上。睾丸脂质谱显示 SMS1 基因敲除小鼠精子 V-SM 生成减少,附睾中成熟精子很少出现,表现为精母细胞和精子细胞凋亡^[15]。此外,研究发现, SMS2 定位于雄性动物睾丸和精子,在弱精症患者精子中的表达显著降低,抑制 SMS2 活性可显著降低 Akt 磷酸化水平,增加 Erk 的磷酸化水平以及显著提高 caspase 3 水平,这会促进人类精子凋亡且影响精子获能、AR 和精子运动从而导致男性弱精症的发生^[16]。因此, V-SM 生成减少与男性弱精症的发生息息相关, SMS 在睾丸多不饱和脂肪酸稳态和男性生育能力中也具有比预期更广泛的作用。

2.2 Cer 参与精子顶体反应

精子 AR 是一种特殊的胞外分泌过程,它由外顶体膜和质膜融合所触发,这一过程需要复杂的融合机制。可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(SNARE)蛋白在 AR 中发挥着核心作用,可使顶体外膜与质膜融合,保证 AR 的顺利进行^[17]。Cer 在获能精子中具有触发 AR 并增强配子对孕酮的反应作用,且是发生 AR 时出现最早和最敏感的脂质生物标志物。先前的研究表明,当鞘磷脂酶活性增强水解 SM 生成 Cer 时,精子膜结构发生重大重构,胆固醇大量流失,伴随着 SM 的减少和不对称分布,使精子膜稳定性与渗透性大幅度降低,质膜与顶体外膜融合,这有助于大量顶体酶的快速释放^[18]。然而,最近的一篇文献报道称, Cer 诱导人类精子细胞内钙增加触发级联反应,精子胞外分泌过程中所需 SNARE 复合物解体,精子质膜与顶体外膜融合,最终诱发顶体内容物胞外分泌^[19]。这表明 Cer 在 AR 中

并不是诱导膜的不稳定,而是生理信号通路的激活,即 Cer 激活了涉及钙通道的信号级联,驱动顶体胞吐,揭示了脂质诱导 AR 的分子机制。

2.3 鞘脂代谢参与雄性生殖细胞凋亡

文献报道, Cer 参与辐射诱导的雄性生殖细胞凋亡,使成熟精子质量下降、数目减少,且可被 S1P 部分抑制。Otal M 等^[20]对酸性鞘磷脂酶基因敲除小鼠进行辐照后发现睾丸中出现了凋亡的精原干细胞、精母细胞和精子细胞,且在雄性生殖细胞凋亡过程中,在出现 caspase3 激活和凋亡 DNA 片段之前,睾丸 Cer 水平首先升高,提示其在雄性生殖细胞凋亡中发挥重要作用。最新的研究结果表明, Cer 通过调节线粒体功能、DNA 损伤反应通路和 MAPK 通路介导 γ 辐射诱导的秀丽隐杆线虫生殖细胞凋亡^[21]。S1P 可部分抑制 Cer 水平增高后的促凋亡作用,但高浓度的 S1P 缺乏抗凋亡作用,甚至可引发男性生殖细胞凋亡,这与 S1P 大量积累使睾丸间质细胞 p21 基因表达增加,以及 caspase3、Bax 和 Bcl-2 水平显著提高有关。Stobezki R 等^[22]首次发现精子中 DNA 修复随着年龄的增长而下降,而 S1P 可通过提高 DNA 修复基因 BRCA1 的表达来改善精子 DNA 修复。因此, Cer/S1P 变阻器调控精子生成及凋亡,在男性不育症的发生中发挥重要作用,且 S1P 对男性生殖细胞起到一定的保护作用,可抑制生殖细胞凋亡、延缓精子衰老和提高精子质量,使用 S1P 改善精子 DNA 修复可能成为治疗男性不育症新的药理靶点。

3 鞘脂代谢与女性不孕

3.1 S1P 与卵巢生理

S1P 在卵巢生理中发挥重要作用,其产生过度或不足与卵巢病理息息相关。S1PR1 和 S1PR3 在 hGLCs 以及人原代卵巢颗粒细胞株 hGL5 中高度表达,已被证明其能够促进环加氧酶 2(COX-2)激活、前列腺素 E2(PGE2)产生、以及激活 PI3K/Akt 通路发挥抗细胞凋亡作用从而有助于卵泡发育、黄体发育、排卵以及类固醇激素合成^[23]。研究表明,颗粒细胞上的 C 型钠肽(NPPC)与其钠尿肽受体 2(NPR2)结合后,通过增加细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)的合成来调控卵母细胞减数分裂、卵泡存活以及卵丘形成,然而当 S1P 大量累积时可降低 NPR2 的活性从而使早期卵泡生长停止^[24]。目前大量研究已证实 S1P 可预防放化疗和电离辐射诱导的卵母细胞死亡。最近发现 S1P 可诱导 Nrf2/ARE(抗氧化反应元件)信号通路保护小鼠免受环磷酸胺(CP)诱导的卵巢衰竭,以及通过抑制线粒体氧化应激保护雌性大鼠免受辐射诱导的卵巢损伤^[25-26],但线粒体参与辐射诱导卵巢损伤的具体机制以及 S1P 潜在的抗氧化作用有待进一步探讨。

3.2 鞘脂代谢与多囊卵巢综合征

PCOS 是育龄妇女最常见的内分泌疾病,也是无排

卵性不孕的主要原因,影响全球 10% ~ 15% 的妇女,中国约 5.6% 的育龄妇女患有 PCOS^[27-28],其临床特点表现为稀发排卵、高雄激素和多囊卵巢形态,并伴有严重的代谢紊乱。Hanamatsu H 等^[29]认为长饱和酰基链(18:0、20:0、22:0 和 24:0)SM 与 Cer 代谢综合征、肥胖和胰岛素抵抗的发生密切相关,且大量研究表明,PCOS 患者血清中 S1P、Cer 和长饱和酰基链 SM 水平显著高于对照组,因此,目前的学者普遍认为 SM 及其代谢产物参与了 PCOS 的发病机制,也提示血清鞘脂可以作为 PCOS 的诊断生物标志物。此外,Liu LY 等^[30]利用超高效液相色谱-质谱联用技术(UPLC-MS)发现 PCOS 患者卵泡液中鞘脂代谢水平下调,SM 和 Cer 水平均降低,这可能会影响促性腺激素分泌,以及对卵泡刺激素刺激的反应能力受损,导致颗粒细胞数量减少,从而降低 PCOS 患者卵子的发育潜力,使卵母细胞质量差、受精率低和胚胎质量差,最终影响其生育能力。

3.3 鞘脂代谢与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是一种性激素依赖性的慢性炎症性疾病,全世界估计有 1.9 亿妇女受到这种疾病的影响,子宫外子宫内膜样组织(病变)生长为其病理特征,除了引发盆腔疼痛外,EMT 患者中不孕的发生率为 40% ~ 60%^[31]。其造成女性不孕的原因可能包括异位子宫内膜粘连和纤维化造成的解剖变形、内分泌失调和免疫系统紊乱。研究表明,鞘脂代谢水平异常与 EMT 的发生密切相关,它参与子宫内膜基质细胞迁移、异位子宫内膜组织侵袭、去神经支配和再神经支配过程以及盆腔疼痛等的发生。目前已经证实 S1PRs 在 EMT 病灶中高度表达,S1P 与其受体结合后刺激局部免疫细胞肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 的表达,从而激活前列腺素(PGs)导致 EMT 患者盆腔疼痛和不孕,且转化生长因子- β 1 促进异位子宫内膜纤维化及 S1PRs 重塑也是通过 S1P 信号介导的^[32-33]。Cer 在高尔基体中被糖基化生成糖基神经酰胺(GlcCer),作为重要的胞内信号分子,其可介导子宫内膜基质细胞迁移与侵袭形成异位病灶^[34],而白藜芦醇可通过激活异位子宫内膜基质细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR α)调节鞘脂水平促进 Cer 生成,从而发挥促细胞凋亡作用,抑制异位子宫内膜细胞增殖和侵袭,减小病灶范围^[35],这为白藜芦醇治疗 EMT 提供了理论依据。

4 鞘脂代谢与胚胎发育

S1P 作用于 G 蛋白偶联受体,在胎盘血管生长、免疫反应、子宫蜕膜形成和胎盘滋养细胞分化中具有重要的作用。子痫前期患者胎盘绒毛膜动脉内皮细胞 S1P 合成和信号传导受损,胎盘绒毛膜动脉中 S1P 水平降低及 SM 水平升高参与血管重塑,且在其血浆和胎盘组织中发现 Cer 水平升高^[36-37]。SphK 是 Sph 向 S1P 代谢的关键酶,包括 SphK1 和 SphK2 两种异构酶,分别分布于

细胞质和细胞核,SphK1 缺乏会使未分化子宫内膜基质细胞增殖减少,大量子宫蜕膜细胞在妊娠早期死亡,蜕膜血管破裂,最终导致子宫出血和早期胚胎死亡^[38]。文献报道,血浆中高水平 Cer 会增加滋养细胞自噬,表皮生长因子可通过调节 S1P/Cer 变阻器使 S1P 水平提高,促进妊娠滋养细胞增殖、迁移及侵袭,以及与 S1PR1 结合促进蜕膜血管形成^[39]。此外,Cer 可通过诱导细胞 P53 基因表达促进囊胚期细胞凋亡,影响胚泡形成,而 S1P 在胚胎着床前可部分抑制 Cer 的这种作用^[40]。因此,鞘脂代谢在胚胎发育过程中发挥重大作用,S1P 及相关的神经鞘脂是否可用于不孕症的诊断和治疗,将成为我们未来研究的重点。目前,人类辅助生殖技术在世界范围内得到了广泛的应用,S1P 是否能提高胚胎发育潜力及其存活率尚不清楚,有待进一步研究。

5 总结与展望

综上所述,鞘脂代谢在精子能量代谢、卵泡发育以及胚胎发育中的作用已取得重大进展,充分证实了鞘脂代谢产物 Cer、S1P 及鞘脂代谢过程中的关键酶在生殖系统生理病理中发挥重要作用,同时也为不孕症的诊断提供了新的生物标志物,但其在人类生殖系统中的作用机制尚未完全明确,且目前大多数研究只是针对基因敲除小鼠及动物实验,相关临床研究较少。另外,还需要进一步研究来证实 S1P 在保护女性卵巢、男性生殖细胞及胚胎发育方面的有效性及安全性。随着“三孩”政策的实施,辅助生殖技术需求大大增加,积极研究鞘脂代谢稳态对人类生殖系统的影响和机制,寻求改善、解决、治疗和预防的不孕不育方案,有利于提高人类生育率。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017 [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(3):393-406.
- [2] Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility [J]. *Lancet*, 2021, 397(10271):319-333.
- [3] 王莉,姜珊珊,王亚玲,等.少弱精子症中医研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(2):296-298.
- [4] 张星雨,祝天喻,张清荣,等.精子发生障碍的遗传学研究进展[J]. *遗传*, 2021, 43(5):473-486.
- [5] Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review [J]. *JAMA*, 2021, 326(1):65-76.
- [6] Quinville BM, Deschenes NM, Ryckman AE, et al. A comprehensive review: sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5793.
- [7] He X, Schuchman EH. Potential role of acid sphingomyelinase in environmental health [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2012, 37(2):109-125.
- [8] 张阔军,顾勤兰,王明慧,等.酸性鞘脂酶/神经酰胺通路在疾病发生发展中作用机制的研究进展[J]. *药学进展*, 2015, 39

- (11):838-845.
- [9] 李瑶,李俊磊,孙艳荣,等.鞘脂代谢与心血管疾病关系的研究进展[J].解剖学报,2021,52(1):146-151.
- [10] Blaho VA, Hla T. An update on the biology of sphingosine 1-phosphate receptors [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(8):1596-1608.
- [11] 王婷,史潇,全松.生殖细胞膜脂质对精子生成的影响[J].中华男科学杂志,2016,22(5):450-454.
- [12] Shan S, Xu F, Hirschfeld M, et al. Sperm lipid markers of male fertility in mammals [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8767.
- [13] Craig LB, Brush RS, Sullivan MT, et al. Decreased very long chain polyunsaturated fatty acids in sperm correlates with sperm quantity and quality [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(7):1379-1385.
- [14] Boguenet M, Bocca C, Bouet PE, et al. Metabolomic signature of the seminal plasma in men with severe oligoasthenospermia [J]. *Andrology*, 2020, 8(6):1859-1866.
- [15] Wittmann A, Grimm MO, Scherthan H, et al. Sphingomyelin synthase 1 is essential for male fertility in mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e164298.
- [16] Li X, Luo T, Li H, et al. Sphingomyelin synthase 2 participate in the regulation of sperm motility and apoptosis [J]. *Molecules*, 2020, 25(18):4231.
- [17] 郝杏飞,曾海涛. SNARE 蛋白及其相关蛋白在精子顶体反应中的作用[J].生命科学研究,2016,20(6):548-554.
- [18] Penalva DA, Antollini SS, Ambroggio EE, et al. Membrane restructuring events during the enzymatic generation of ceramides with very long-chain polyunsaturated fatty acids [J]. *Langmuir*, 2018, 34(14):4398-4407.
- [19] Vaquer CC, Suhaiman L, Pavarotti MA, et al. Ceramide induces a multicomponent intracellular calcium increase triggering the acrosome secretion in human sperm [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(7):118704.
- [20] Ojala M, Pentikainen MO, Matikainen T, et al. Effects of acid sphingomyelinase deficiency on male germ cell development and programmed cell death [J]. *Biol Reprod*, 2005, 72(1):86-96.
- [21] Yang Y, Xu G, Xu Y, et al. Ceramide mediates radiation-induced germ cell apoptosis via regulating mitochondria function and MAPK factors in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208:111579.
- [22] Stobezki R, Titus S, Halicka D, et al. Declining BRCA-Mediated DNA repair in sperm aging and its prevention by sphingosine-1-phosphate [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(3):940-953.
- [23] Hernandez-Coronado CG, Guzman A, Castillo-Juarez H, et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) in ovarian physiology and disease [J]. *Ann Endocrinol*, 2019, 80(5-6):263-272.
- [24] Yuan F, Wang Z, Sun Y, et al. Sgpl1 deletion elevates S1P levels, contributing to NPR2 inactivity and p21 expression that block germ cell development [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):574.
- [25] Liu H, Zhang Y, Li M, et al. Beneficial effect of *sepia esculenta* ink polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppression and ovarian failure in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 140:1098-1105.
- [26] Zhao J, Zhang S, Chen L, et al. Sphingosine 1-phosphate protects against radiation-induced ovarian injury in female rats-impact on mitochondrial-related genes [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1):99.
- [27] Visser JA. The importance of metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(2):77-78.
- [28] Hu KL, Gan K, Wang R, et al. Vitamin D supplementation prior to in vitro fertilisation in women with polycystic ovary syndrome; a protocol of a multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e41409.
- [29] Hanamatsu H, Ohnishi S, Sakai S, et al. Altered levels of serum sphingomyelin and ceramide containing distinct acyl chains in young obese adults [J]. *Nutr Diabetes*, 2014, 4:e141.
- [30] Liu LY, Yin TL, Chen Y, et al. Follicular dynamics of glycerophospholipid and sphingolipid metabolisms in polycystic ovary syndrome patients [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 185:142-149.
- [31] Hogg C, Panir K, Dhami P, et al. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(6):e2013776118.
- [32] Adamyan LV, Starodubtseva N, Borisova A, et al. Direct mass spectrometry differentiation of ectopic and eutopic endometrium in patients with endometriosis [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(3):426-433.
- [33] Bernacchioni C, Capezzuoli T, Vannuzzi V, et al. Sphingosine 1-phosphate receptors are dysregulated in endometriosis: possible implication in transforming growth factor beta-induced fibrosis [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(2):501-511.
- [34] Wimalachandra D, Yang JX, Zhu L, et al. Long-chain glucosylceramides crosstalk with LYN mediates endometrial cell migration [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(1):71-80.
- [35] Chen Z, Wang C, Lin C, et al. Lipidomic alterations and PPAR α activation induced by resveratrol lead to reduction in lesion size in endometriosis models [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:9979953.
- [36] Del GI, Sasset L, Lorenzo AD, et al. Sphingolipid signature of human feto-placental vasculature in preeclampsia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):1019.
- [37] Amraoui F, Hassani LH, Spijkers L, et al. Plasma ceramide is increased and associated with proteinuria in women with preeclampsia and HELLP syndrome [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 19:100-105.
- [38] Ye Q, Zeng X, Cai S, et al. Mechanisms of lipid metabolism in uterine receptivity and embryo development [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(12):1015-1030.
- [39] Fakhr Y, Brindley DN, Hemmings DG. Physiological and pathological functions of sphingolipids in pregnancy [J]. *Cell Signal*, 2021, 85:110041.
- [40] Guo L, Geng X, Ma L, et al. Sphingosine-1-phosphate inhibits ceramide-induced apoptosis during murine preimplantation embryonic development [J]. *Theriogenology*, 2013, 80(3):206-211.

(收稿日期:2022-03-28 编辑:杨叶)