西方蜜蜂鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 1 的分子特征及基因表达模式*

王芳吉[1**] 王 宁[1**] 李紫诺[1] 龚海宁[1] 姜 敏[1] 刘怡文[1]
付中民[1, 2, 3] 郭 睿[1, 2, 3] 陈大福[1, 2, 3] 邱剑丰[1, 2, 3***]

（1. 福建农林大学蜂学与生物医药学院, 福州 350002；2. 天然生物毒素国家地方联合工程实验室, 福州 350002；
3. 福建农林大学蜂疗研究所, 福州 350002）

摘 要 **【目的】** 旨在分析西方蜜蜂 *Apis mellifera* 鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 1（*Sphingosine-1-phosphate phosphatase 1*, *AmSgpp1*）基因的分子特征、保守基序、结构域和系统进化，并解析 *AmSgpp1* 的时空表达模式，为 AmSGPP1 的功能研究提供参考和基础。**【方法】** 通过 PCR 验证 *AmSgpp1* 的表达，相关软件分析 AmSGPP1 的分子特征、保守基序和系统进化等。RT-qPCR 检测 *AmSgpp1* 在工蜂成虫中肠等 7 个组织中的相对表达量；进一步检测 *AmSgpp1* 在卵、3 日龄（d）（幼虫）、5 d（幼虫）、7 d（预蛹）、9 d（预蛹）和 11 d（蛹），以及工蜂成虫 1、2、6、8、12 d 中的相对表达量。**【结果】** *AmSgpp1* 在西方蜜蜂工蜂中真实表达，CDS 含有 1 302 个核苷酸，编码 433 个氨基酸。AmSGPP1 的分子质量约为 49.53 kD，蛋白质脂溶系数为 107.37，等电荷点为 8.59，氨基酸平均亲水系数为 0.321，可同时定位于质膜、细胞质和过氧化物酶体。AmSGPP1 含有 7 个跨膜结构域，但不含信号肽。西方蜜蜂与其他 8 个物种的 SGPP1 蛋白均包含 1 个相同的 PAP2_SPPase1 结构域和 10 个相同的保守基序。*AmSgpp1* 在西方蜜蜂工蜂成虫的 7 个组织中差异表达，在脂肪体和中肠组织的表达量最高，毒腺次之。*AmSgpp1* 在西方蜜蜂的卵、幼虫期和蛹期差异表达，在卵中的表达量最高，9 d（预蛹）最低，其表达量随发育时间逐渐降低；*AmSgpp1* 在工蜂 1、2、6、8 和 12 d 成虫体内差异表达，在 12 d 成虫中表达量最高，且显著高于其它时期（$P < 0.05$）。**【结论】** AmSGPP1 是疏水性的胞内跨膜蛋白；西方蜜蜂与其他物种的 SGPP1 具有较高的基序和结构域的保守性，以及氨基酸的同源性；*AmSgpp1* 在西方蜜蜂的不同组织和发育阶段中差异表达。

关键词 西方蜜蜂；鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 1；时空表达；生物信息学；分子特征

Molecular features and gene expression of the Sphingosine-1-phosphate phosphatase 1 in *Apis mellifera*

WANG Fang-Ji[1**] WANG Ning[1**] LI Zi-Nuo[1] GONG Hai-Ning[1] JIANG Min[1] LIU Yi-Wen[1]
FU Zhong-Min[1, 2, 3] GUO Rui[1, 2, 3] CHEN Da-Fu[1, 2, 3] QIU Jian-Feng[1, 2, 3***]

(1. College of Bee Science and Biomed, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China; 2. National & Local United Engineering Laboratory of Natural Biotoxin, Fuzhou 350002, China; 3. Apitherapy Research Institute of Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China)

Abstract **[Aim]** To analyze the molecular characteristics, conserved motifs, structural domains and phylogeny of the sphingosine-*1*-phosphate phosphatase *1* (*AmSgpp1*) gene of the western honeybee (*Apis mellifera*), and analyze the spatio-temporal expression pattern of *AmSgpp1*. **[Methods]** The expression of *AmSgpp1* was verified by PCR, and its

*资助项目 Supported projects：国家自然科学基金面上项目（32372943）；国家现代农业产业技术体系专项资金项目（CARS-44-KXJ7）；福建省自然科学基金面上项目（2025J01616，2023J01447）；福建农林大学科技创新专项基金项目（KFb22060XA）；福建省大学生创新创业训练计划项目（S2025103890101，S202510389089）

**共同第一作者 Co-first authors，E-mail：wangfangji0320@163.com；18837280829@163.com

***通讯作者 Corresponding author，E-mail：jfqiu@fafu.edu.cn

收稿日期 Received：2025-08-08；接受日期 Accepted：2025-12-31

molecular characterization, conserved motifs and phylogeny were analyzed using the relevant software. RT-qPCR was used to detect the relative expression of *AmSgpp1* in the antennae, brain, hypopharyngeal glands, midgut, venom glands, epidermis and fat body, of adult worker bees, in eggs, 3-day-old larvae, 5-day-old larvae, 7-day-old pre-pupae, 9-day-old pre-pupae and 11-day-old pupae, and in 1, 2, 6, 8 and 12-day-old adult worker bees. **[Results]** *AmSgpp1* is authentically expressed in worker bees. Its CDS contains 1 302 nucleotides, encoding 433 amino acids. AmSGPP1 has an approximate molecular weight of 49.53 kD, a lipid solubility coefficient of 107.37, an isoelectric point of 8.59, and an average hydrophilic coefficient of 0.321. It can be simultaneously localized to the plasma membrane, cytoplasm and peroxisomes. AmSGPP1 contains seven transmembrane structural domains but no signaling peptide. The SGPP1 proteins of the *A. mellifera* and eight other species all contain one identical PAP2_SPPase1 structural domain, and 10 identical conserved motifs. *AmSgpp1* is differentially expressed in seven adult worker tissues, with the highest expression in the fat body and midgut tissues, followed by the venom glands. *AmSgpp1* is also differentially expressed in the egg, larvae, and pupal stages, with the highest expression in eggs and the lowest in 9-day-old pre-pupae. However, in adult worker bees, significantly higher expression was recorded in 12-day-old adults than in younger adults ($P < 0.05$). **[Conclusion]** AmSGPP1 is a hydrophobic, intracellular, transmembrane protein. *A. mellifera* SGPP1 exhibits high conservation of motifs, domains, and amino acid sequence homology with the SGPP1 of other species. *AmSgpp1* is differentially expressed across various tissues and developmental stages in *A. mellifera*.

Key words *Apis mellifera*; sphingosine-1-phosphate phosphatase 1; spatio-temporal expression; bioinformatics; molecular characteristic

西方蜜蜂 *Apis mellifera* 原生于欧洲，该蜂种具备产卵能力突出、分蜂倾向温和、育虫节律稳定、三型蜂分化特征显著以及易维持强群等诸多优势，在我国养蜂产业中被广泛应用（曾志将，2017）。西方蜜蜂作为重要的经济昆虫，其生物学特性和生理机制的研究对于农业生产、生态保护以及生物多样性保护方面都具有重要意义。

鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 1（Sphingosine-1-phosphate phosphatase 1）作为一种内质网驻留酶，具备特定的催化功能，能够专一性地催化鞘氨醇-1-磷酸（Sphingosine-1-phosphate，S1P）发生去磷酸化。S1P 是调控细胞内外多种生物学功能的关键信号分子，是具有生物活性的脂质分子，可参与增殖、细胞分化、细胞骨架构建、迁移和细胞免疫等功能（刘莹等，2011）。S1P 通过与 G 蛋白偶联受体 S1PR1-5 结合，调控胚胎发育、器官功能及多种疾病进程（Cartier and Hla，2019）。研究表明 SGPP1 通过调节细胞内 S1P 稳态，控制未折叠蛋白反应和内质网应激诱导的自噬（Lépine *et al.*，2011）。稻瘟病菌 *Magnaporthe grisea* 中的 S1P 代谢受 S1P 磷酸酶 MoLcb3（SGPP1）调控，敲除 *MoLCB3* 基因会导致 S1P 去磷酸化受阻，破坏鞘脂稳态，影响病菌菌丝生长、产孢、附着胞形成及致病性，表明 MoLcb3 通过调控 S1P 的去磷酸化参与鞘脂平衡和胁迫反应（张晓智，2024）。但在昆虫中关于 SGPP1 的功能研究尚显不足，其代谢途径、生理功能以及调节机制等方面仍有待进一步探讨。西方蜜蜂 SGPP1（AmSGPP1）功能研究也是空白的。

本研究通过生物信息学分析方法，预测 AmSGPP1 蛋白的分子特征和理化性质，对比分析西方蜜蜂与其他物种 SGPP1 的系统进化规律、结构域及保守基序，进一步检测 *AmSgpp1* 基因的时空表达谱，以期为揭示该蛋白在西方蜜蜂体内的生物学功能提供理论参考与实验依据。

1　材料与方法

1.1　样品制备

蜂群来源：福建农林大学蜂学与生物医药学院所饲养西方蜜蜂蜂群。收集卵（n=30），以及孵化后 3 d（幼虫）、5 d（幼虫）、7 d（预蛹 1 d）、9 d（预蛹 3 d）和 11 d（蛹 1 d）的样品（n=3）；并制备工蜂成虫 1、2、6、8 和 12 d 样品（n=3）。选取刚羽化出房的西方蜜蜂工蜂成虫，放置于冰上麻醉处理，剖取触角、脑、咽下腺、中肠、毒腺、表皮和脂肪体组织，液氮速冻，- 80 ℃超低

温冰箱保存备用。本试验设置 3 个生物学重复。

1.2 RT-PCR

在 GenBank 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/409900）中查询 *AmSgpp1*（登录号：XM_001122506.5）的 CDS 区序列信息，设计并合成特异性的全长扩增引物。通过 Trizol 法提取西方蜜蜂工蜂幼虫肠道组织总 RNA，通过反转录试剂盒（翌圣，中国）合成 cDNA，参照 Liu 等（2024）的方法以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。重复 3 次。

1.3 生物信息学分析

通过 NCBI 网站获得 AmSGPP1 蛋白的氨基酸预测序列。AmSGPP1 蛋白的理化性质、亲水性和三级结构通过 Expasy 网站的 Protparam、ProtScale 和 SWISS-model 分析。使用 CELLO2.5 预测 AmSGPP1 的亚细胞定位。利用 TMHMM、NetPhos3.1 和 SignalP4.1 Server 及 SOPMA 分别分析 AmSGPP1 蛋白的磷酸化位点、信号肽、二级结构及跨膜结构域。

使用 Blast 工具将 AmSGPP1 氨基酸序列比对到 NCBI 数据库，根据 E 值小、一致性高、查询覆盖率高的条件筛选序列相似性较高的其他物种的 SGPP1，从 NCBI GeneBank 数据库中下载西方蜜蜂、壁蜂 *Osmia lignaria*、大蜜蜂 *Apis laboriosa*、黄脚胡蜂 *Eufiesea Mexicana*、大蜜蜂 *Apis dorsata*、无刺蜂 *Frieseomelitta varia*、小蜜蜂 *Apis florea*、东方蜜蜂 *Apis cerana* 和熊蜂 *Bombus bifarius* 的 SGPP1 氨基酸序列，进行同源性分析。借助 MEGA11.0 软件所搭载的 CLUSTALW 工具，对 9 个物种的 SGPP1 进行氨基酸序列的多重比对，运用 Bootstrap neighbor-joining 方法构建系统进化树（设置 1 000 次重复）。采用 Blast 的 CD-search 工具和 MEME 网站分别鉴定上述各物种 SGPP1 的保守基序和结构域。以上软件均采用默认参数。

1.4 RT-qPCR

根据 *AmSgpp1* 的核苷酸序列，使用 Primer-BLAST 在线软件设计 *AmSgpp1* 的 qPCR 引物（表 1）。为确保内参基因的稳定性，本研究选择 *Actin* 基因（GenBank 登录号：406122）作为内参，该基因在蜜蜂多个发育阶段和组织中表达稳定，已被多项蜜蜂基因表达研究广泛采用（吴鹰等，2022；张凯遥等，2023；张文德等，2023）。分别提取触角等 7 个组织以及所需各发育阶段样品的总 RNA，反转录相应 cDNA 进行 qPCR。均进行 3 次生物重复和 3 次技术重复。在数据分析中，采用单因素方差分析（One-way ANOVA 搭配 Tukey's 检验），将 $P < 0.05$ 作为判断差异显著性的标准阈值，并以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 *AmSgpp1* 的相对表达量，该方法在扩增效率接近 100%（即 E≈2）的情况下具有良好可靠性（Zhou *et al.*，2025）。前期验证表明，本实验中 *AmSgpp1* 与 *Actin* 的扩增效率均处于 90%-110%范围内，符合 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法的适用条件。

2 结果与分析

2.1 *AmSgpp1* 基因 CDS 扩增

PCR 扩增的产物符合预期大小（约 1 300 bp）且条带单一（图 1）。表明 *AmSgpp1* 在西方蜜蜂的肠道中真实存在且表达。

表 1 引物信息

Table 1 Information of primers

名称 Name	序列（5′-3′）Sequence (5′-3′)	用途 Purpose
qPCR-S1P-F	GCAGTTGGTAGAAGAGTTGT	qPCR
qPCR-S1P-R	GCATGAGTGGATGGCATT	
actin-F	CAATCTCTCATCCTCCCTTACT	
actin-R	TCTTCACTCCTCACTTCTCCT	

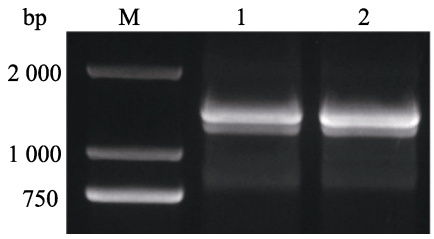


图 1　*AmSgpp1* 基因 CDS 扩增产物的琼脂糖凝胶电泳

Fig. 1　Agarose gel electrophoresis for the amplified product from CDS of *AmSgpp1* gene

M: DNA marker；1，2: 2 只西方蜜蜂工蜂幼虫肠道组织的 PCR 产物。

M: DNA marker; 1, 2: PCR product of gut tissues from two worker bee larvae of *Apis mellifera*.

2.2　AmSGPP1 蛋白的理化性质和分子特征

AmSgpp1 的 CDS 含有 1 302 个核苷酸，能够编码生成由 433 个氨基酸组成的蛋白质，分子质量约 49.53 kD，分子式为 $C_{2296}H_{3544}N_{550}O_{615}S_{268}$，理论等电荷点为 8.59，蛋白质脂溶系数为 107.37，平均氨基酸亲水系数为 0.321，疏水氨基酸数量多于亲水氨基酸数量（图 2：A）。AmSGPP1 含 31 个负电荷氨基酸（14 个 Asp 和 17 个 Glu）和 37 个正电荷氨基酸（13 个 Arg 和 24 个 Lys）。AmSGPP1 含 9 个酪氨酸磷酸化位点，

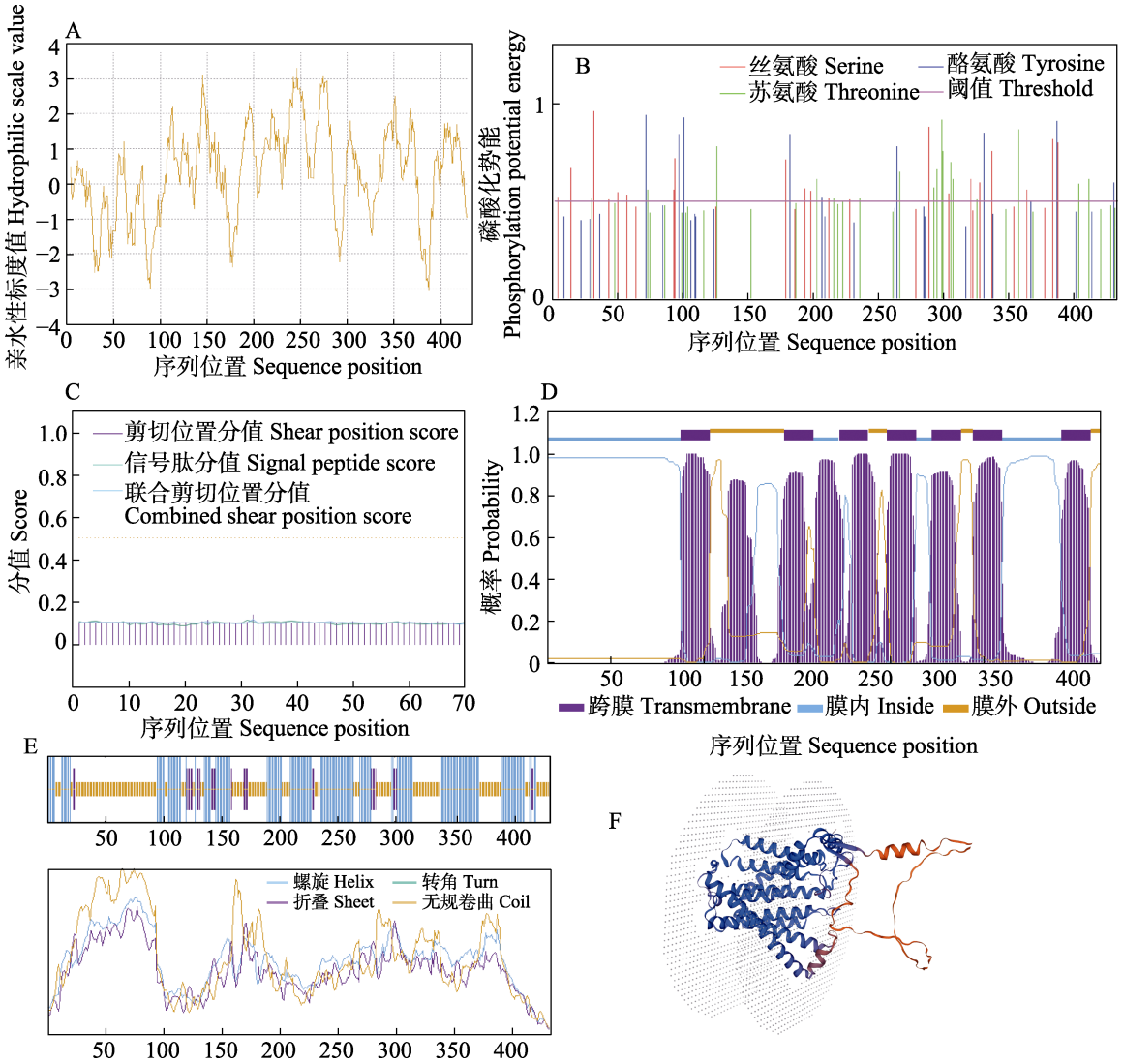


图 2　AmSGPP1 蛋白的理化与分子特性

Fig. 2　Physicochemical and molecular property of AmSGPP1 protein

A. 亲水性；B. 磷酸化位点；C. 信号肽；D. 跨膜结构域；E. 二级结构；F. 三级结构。

A: Hydrophilicity; B: Phosphorylation site; C: Signal peptide; D: Transmembrane domain; E: Secondary structure; F: Tertiary structure.

17 个苏氨酸磷酸化位点和 21 个丝氨酸磷酸化位点（图 2：B）。AmSGPP1 蛋白跨膜域的数量为 7，同时有 187 个氨基酸位于跨膜区，且不含信号肽（图 2：C，D）。此外，AmSGPP1 蛋白可同时定位于细胞质、质膜和过氧化物酶体。二级结构分析结果显示，AmSGPP1 包含 30 个（6.93%）延伸链，198 个（45.73%）无规卷曲和 205 个（47.34%）α-螺旋（图 2：E）。AmSGPP1 的三级结构如图 2（F）所示。

2.3 西方蜜蜂和其他物种 SGPP1 的系统进化分析

在物种进化树分析中，西方蜜蜂与东方蜜蜂的 SGPP1 聚类形成了一个独立的小分支，二者展现出最为亲近的亲缘关系。黄脚胡蜂与熊蜂、黄蜂和无刺蜂的 SGPP1 聚为一个大支；此外，小蜜蜂、大蜜蜂和壁蜂的 SGPP1 各自独立聚类，分别形成单一的分支（图 3）。

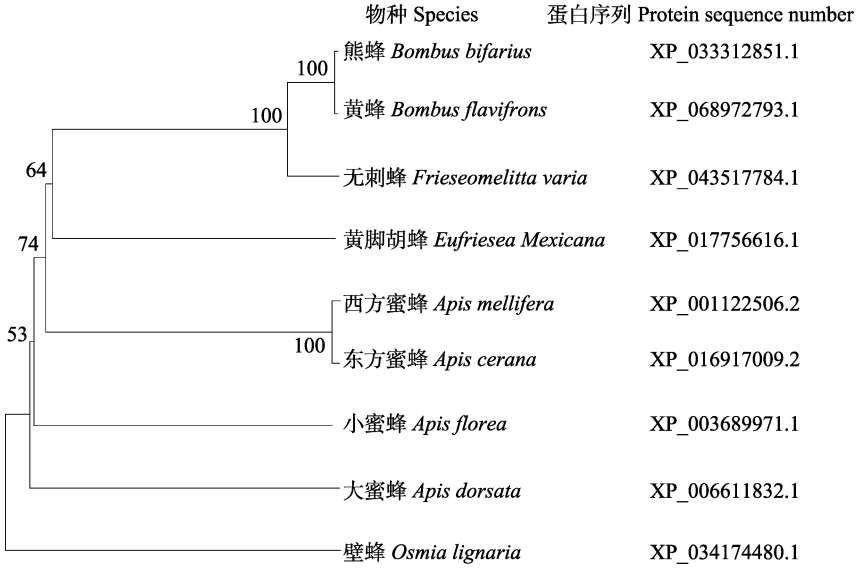


图 3 邻接法构建的基于 S1P 蛋白氨基酸系列的西方蜜蜂与其他 8 个物种的系统进化树（1 000 次重复）

Fig. 3 Phylogenetic tree of *Apis mellifera* and eight other species based on amino acids of S1P proteins constructed using neighbor-joining method (1 000 replicas)

2.4 西方蜜蜂和其他物种 SGPP1 蛋白的保守基序和结构域

AmSGPP1 含 10 个保守基序：Motif1- Motif 10。上述 10 个保守基序也存在于东方蜜蜂、熊蜂、黄蜂、壁蜂、大蜜蜂、小蜜蜂和黄脚胡蜂 7 个物种的 SGPP1 中，在无刺蜂中存在 9 个相同的保守基序（图 4：A）。在 9 个物种中均鉴定到 1 个相同的 PAP2_SPPase1 结构域（图 4：B）。

2.5 *AmSgpp1* 基因的时空表达谱

RT-qPCR 检测结果显示，*AmSgpp1* 在西方蜜蜂工蜂的中肠等 7 个组织中均有表达。*AmSgpp1* 于脂肪体与中肠组织中的表达水平达到最高，并且显著高于在触角、脑、咽下腺以及表皮组织中的表达量（$P < 0.05$）；在毒腺中的表达量位居其次；在触角、脑、咽下腺和表皮组织中不存在显著性差异（$P > 0.05$）（图 5：A）。*AmSgpp1* 在西方蜜蜂工蜂的卵、3 d（幼虫）、5 d（幼虫）、7 d（预蛹）、9 d（预蛹）和 11 d（蛹）中差异表达，其表达量随发育时间逐渐降低。*AmSgpp1* 在卵中的表达量最高，且显著高于 5 d（幼虫）、7 d（预蛹）、9 d（预蛹）和 11 d（蛹）的表达量（$P < 0.05$）；*AmSgpp1* 在 9 d（预蛹）的表达量最低（图 5：B）。*AmSgpp1* 在工蜂 1、2、6、8 和 12 d 成虫体内差异表达，在 12 d 成虫中的表达量最高，显著高于成虫其他日龄的表达量（$P < 0.05$），在 8 d 成虫体内的表达量最低（图 5：C）。本研究中

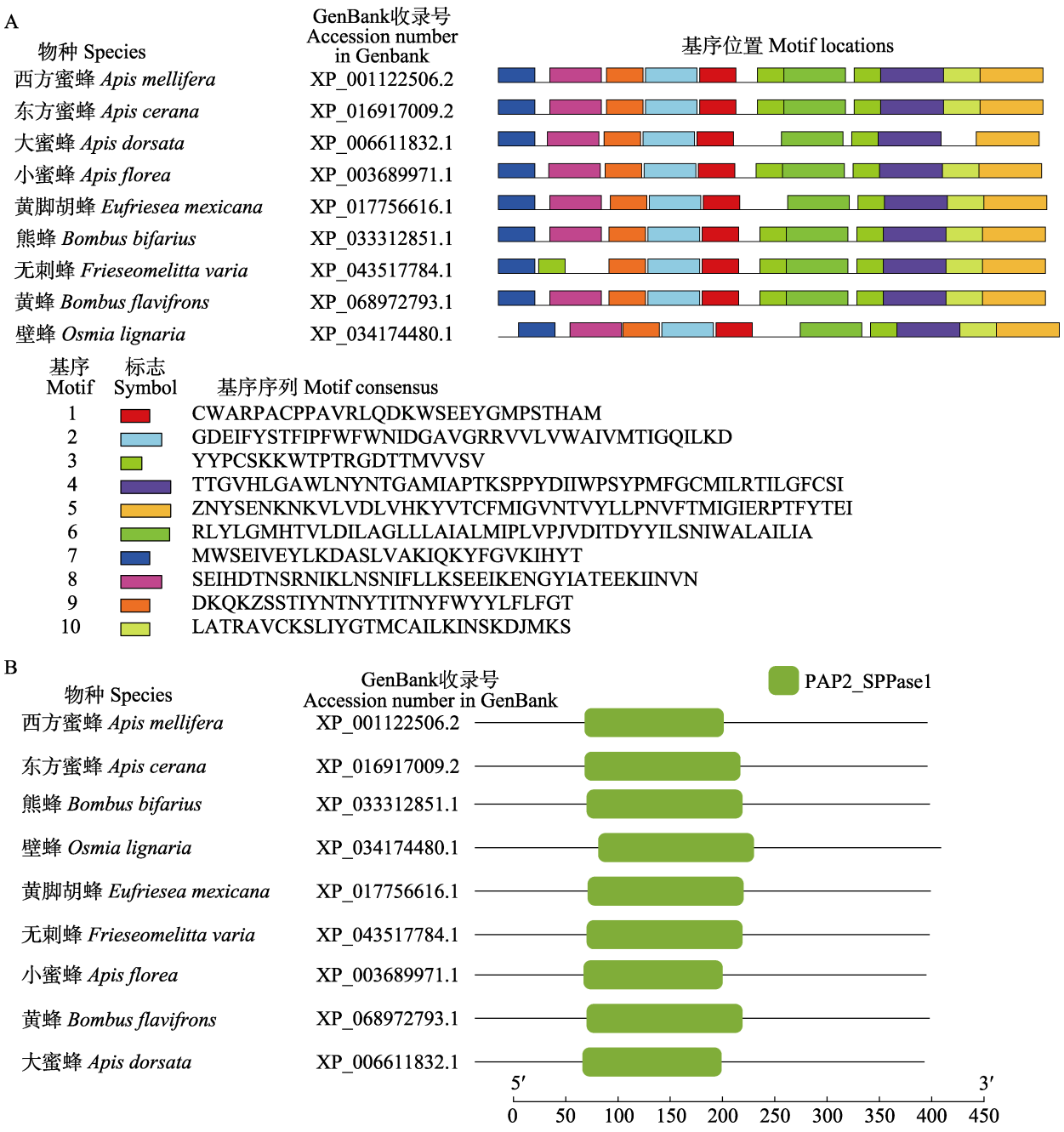


图 4　西方蜜蜂与其他 8 个物种 SGPP1 蛋白的保守基序（A）和结构域（B）

Fig. 4　Conserved motifs (A) and structural domains (B) in SGPP1 proteins among *Apis mellifera* and eight other species

AmSgpp1 的表达趋势在不同组织和发育阶段中表现出一致性，且与脂代谢相关的生理背景相吻合，表明当前数据仍具有较高的生物学可信度。

3　结论与讨论

鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 1（SGPP1）在脂代谢、内质网应激和肿瘤发生发展中具有重要作用（Taguchi *et al.*，2016；Petrusca *et al.*，2022）。SGPP1 催化 S1P 的去磷酸化，S1P 直接作用于抗增殖蛋白（Prohibitin2），调节线粒体呼吸功能（Wen *et al.*，2014）；S1P 也参与阿兹海默症的病理过程（Tang *et al.*，2019）。通过旁分泌或自

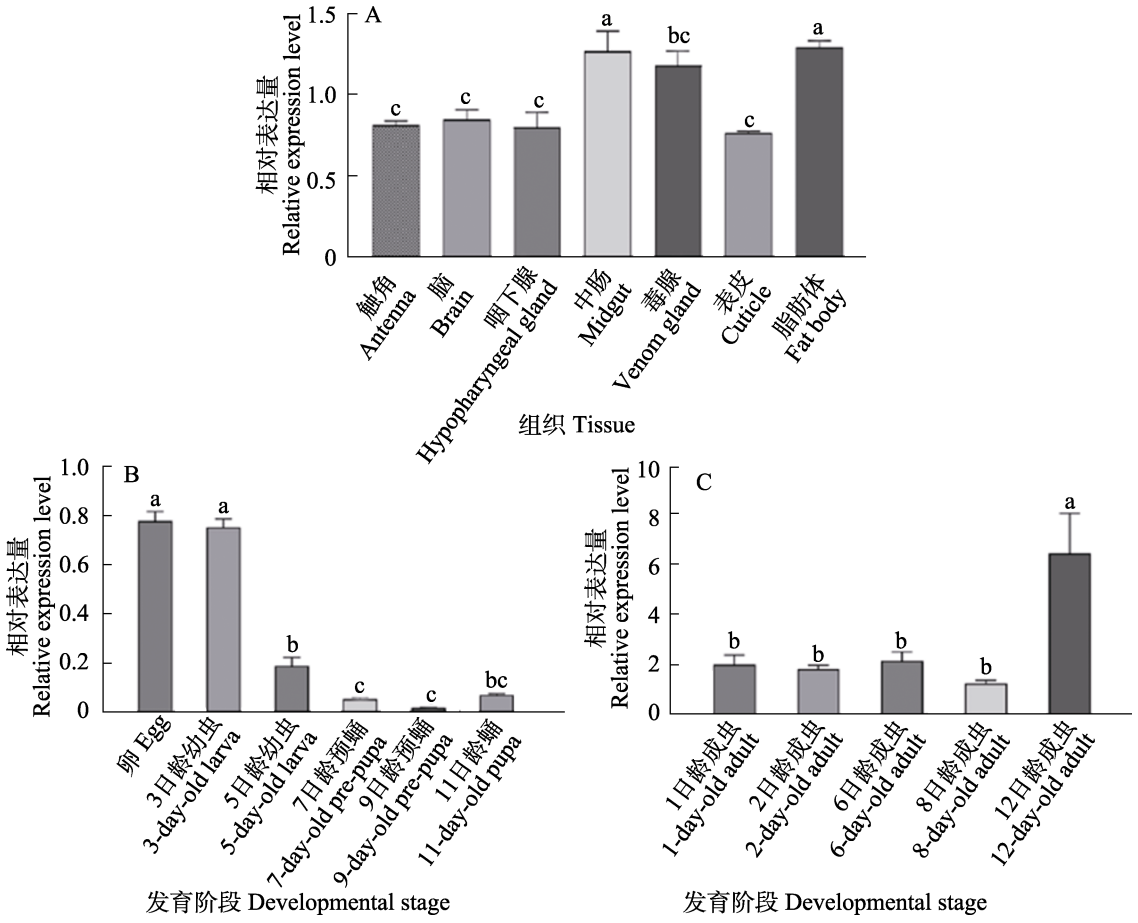


图 5　*AmSgpp1* 基因在西方蜜蜂工蜂成虫不同组织（A）和不同发育阶段（B，C）中的相对表达量

Fig. 5　Relative expression level of *AmSgpp1* gene in different adult tissues (A) and developmental stages (B, C) of *Apis mellifera* workers

图中数据为平均值+标准差，柱上不同字母表示差异显著（$P < 0.05$，Tukey's 检验）。

Data in the figure are mean+SD. Different letters above bars indicate significant difference ($P < 0.05$, Tukey's HSD test).

分泌方式，S1P 可以作用于 S1PRs，诱导肥胖小鼠乳腺癌的发生和三阴乳腺癌细胞的转移，促进胆汁酸介导的胆管细胞增殖和胆汁淤积性肝损伤（Fathi and Farahzadi，2018）。在昆虫中，S1P 也在脂质代谢（Taguchi *et al.*，2016）、抗病毒（Imeri *et al.*，2015）和抗炎（Liu *et al.*，2024）中发挥作用，但昆虫中关于 SGPP1 的相关研究没有报道。

本研究从西方蜜蜂中成功克隆到 *AmSgpp1* 的 CDS 区（图 1）。生物信息学分析显示，AmSGPP1 的分子量约为 49.53 kD，脂溶系数为 107.37，理论等电点为 8.59，含有 7 个跨膜蛋白，但不含典型信号肽（图 2：C，D）。AmSGPP1 的平均亲水系数为 0.321，说明其可能是疏水性蛋白（图 2：A）。AmSGPP1 的脂溶性高和跨膜结构域，使其能锚定细胞膜磷脂双分子层，这与 SGPP1 参与脂代谢、细胞信号转导、物质运输和细胞间相互作用的功能有关（Petrusca *et al.*，2022；Zhang *et al.*，2022）。AmSGPP1 定位于质膜、细胞质和过氧化物酶体，表明其主要在膜上发挥作用。过氧化物酶体是分解过氧化氢和代谢脂质的细胞器，在免疫代谢中具有重要作用（Di Cara *et al.*，2023）。推测 AmSGPP1 可能参与氧化应激反应和免疫防疫（丁涛，2021）。以上结果对 AmSGPP1 的理化属性与分子特征相关信息进行了补充，为其后续功能探索研究提供了重要的参考支撑。

蛋白质结构域作为蛋白质层面可独立存在

的最小结构与功能单元,其构成通常需要 30-100 个氨基酸残基。值得注意的是，在不同蛋白质中普遍存在的共有结构域,往往具备相近的生物学功能与作用机制（Sahoo and Buck，2021）。本研究在西方蜜蜂及其他 8 个物种的 SGPP1 中，均鉴定到 1 个相同的 PAP2_SPPase1 结构域和 5 个相同的保守基序（图 4），PAP2_SPPase1 结构域在人类 *Homo sapiens*、家鼠 *Mus musculus* 和猕猴 *Macaca mulatta* 等哺乳动物的 SGPP1 中均存在（Wang *et al.*，2023）。说明 SGPP1 不仅在上述 9 个物种,也在哺乳动物等其他物种中高度保守。

本研究发现,*AmSgpp1* 在西方蜜蜂 7 个不同组织中均有表达，体现出 *AmSgpp1* 分布和表达的广泛性。相比于其它组织，昆虫的中肠和脂肪体组织是脂质代谢的主要场所（Qiu *et al.*, 2023；Wang *et al.*, 2023）。*AmSgpp1* 在中肠和脂肪体中高表达,推测 AmSGPP1 参与蜜蜂的脂代谢过程。*AmSgpp1* 在西方蜜蜂工蜂的卵和 3 d 幼虫的表达量较高,这两个时期是物质合成和脂肪积累的关键时期。说明该时期 *AmSgpp1* 的高表达与能量积累和信号传导有关。蜜蜂是研究社会行为的模式生物,其工蜂群体存在随日龄递增而变化的显著职能分工：初羽化工蜂的核心任务为巢房清理和巢内保温；5-12 d 的工蜂专职哺育幼虫；12-18 d 个体承担筑巢、守卫等职责；待日龄达到 18 d 后，工蜂则完全转入外勤采集的工作阶段（曾志将，2017）。本研究中，*AmSgpp1* 的表达量在 12 d 显著上升（图 6：B）。西方蜜蜂的筑巢、保卫以及后期的采集行为均需要消耗大量的能量，推测 *AmSgpp1* 的表达量与成虫行为相关联，但需进一步研究验证。

参考文献 (References)

Cartier A, Hla T, 2019. Sphingosine 1-phosphate: Lipid signaling in pathology and therapy. *Science*, 366(6463): eaar5551.

Di Cara F, Savary S, Kovacs WJ, Kim P, Rachubinski RA, 2023. The peroxisome: An up-and-coming organelle in immunometabolism. *Trends in Cell Biology*, 33(1): 70–86.

Ding T, 2021. The role of SPHK1/S1P/S1PR2 in calcium oxalate crystals-induced renal injury via regulating GSDMD-related pyroptosis. Doctor dissertation. Shanghai: Naval Medical University. [丁涛, 2021. SPHK1/S1P/S1PR2 通路调控 GSDMD 相关焦亡参与草酸钙晶体性肾损伤的作用与机制研究. 博士学位论文. 上海: 中国人民解放军海军军医大学.]

Fathi E, Farahzadi R, 2018. Zinc sulphate mediates the stimulation of cell proliferation of rat adipose tissue-derived mesenchymal stem cells under high intensity of emf exposure. *Biological Trace Element Research*, 184(2): 529–535.

Imeri F, Blanchard O, Jenni A, Schwalm S, Wünsche C, Zivkovic A, Stark H, Pfeilschifter J, Huwiler A, 2015. FTY720 and two novel butterfly derivatives exert a general anti-inflammatory potential by reducing immune cell adhesion to endothelial cells through activation of $S1P_3$ and phosphoinositide 3-kinase. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 388(12): 1283–1292.

Lépine S, Allegood JC, Park M, Dent P, Milstien S, Spiegel S, 2011. Sphingosine-1-phosphate phosphohydrolase-1 regulates ER stress-induced autophagy. *Cell Death and Differentiation*, 18(2): 350–361.

Liu N, Xu Y, Sun L, Li M, Huang J, Hao B, 2024. The signal peptide of *BmNPV* GP64 activates the ERAD pathway to regulate heterogeneous secretory protein expression. *Microbial Cell Factories*, 23(1): 284.

Liu Y, Wang YB, Zhang Q, She JX, 2011. Developments in small molecule immunosuppressive drugs. *Chinese Journal of New Drugs*, 20(20): 1981–1988. [刘莹, 王玉斌, 张琪, 佘金雄, 2011. 新型小分子免疫抑制剂研究进展. 中国新药杂志, 20(20): 1981–1988.]

Petrusca DN, Mulcrone PL, Macar DA, Bishop RT, Berdyshev E, Suvannasankha A, Anderson JL, Sun Q, Auron PE, Galson DL, Roodman GD, 2022. GFI1-dependent repression of SGPP1 increases multiple myeloma cell survival. *Cancers*, 14(3): 772.

Qiu JF, Cui WZ, Zhang Q, Dai TM, Liu K, Li JL, Wang YJ, Sima YH, Xu SQ, 2023. Temporal transcriptome reveals that circadian clock is involved in the dynamic regulation of immune response to bacterial infection in *Bombyx mori*. *Insect Science*, 30(1): 31–46.

Sahoo AR, Buck M, 2021. Structural and functional insights into the transmembrane domain association of Eph receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16): 8593.

Taguchi Y, Allende ML, Mizukami H, Cook EK, Gavrilova O, Tuymetova G, Clarke BA, Chen W, Olivera A, Proia RL, 2016. Sphingosine-1-phosphate phosphatase 2 regulates pancreatic islet β-cell endoplasmic reticulum stress and proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, 291(23): 12029–12038.

Tang JY, Yeh TW, Huang YT, Wang MH, Jang LS, 2019. Effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on B16F10 cancer cells. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 38(2): 149–157.

Wang J, Chitsaz F, Derbyshire MK, Gonzales NR, Gwadz M, Lu S, Marchler GH, Song JS, Thanki N, Yamashita RA, Yang M, Zhang D, Zheng C, Lanczycki CJ, Marchler-Bauer A, 2023. The conserved domain database in 2023. *Nucleic Acids Research*, 51(D1): D384–D388.

Wang Y, Wang M, Chen J, Li Y, Kuang Z, Dende C, Raj P, Quinn G, Hu Z, Srinivasan T, Hassell B, Ruhn KA, Behrendt CL, Liang T, Dou X, Song Z, Hooper LV, 2023. The gut microbiota reprograms intestinal lipid metabolism through long noncoding RNA Snhg9. *Science*, 381(6660): 851–857.

Wen J, Jiang S, Chen Z, Zhao W, Yi Y, Yang R, Chen B, 2014. Apoptosis selectively induced in BEL-7402 cells by folic acid-modified magnetic nanoparticles combined with 100 Hz magnetic field. *International Journal of Nanomedicine*, 9: 2043–2050.

Wu Y, Ye YP, Zhang JX, Qian JJ, Zhang WD, Yu KJ, Ji T, Lin ZG, Zhao HX, Chen DF, Guo R, 2022. Expression profiles of nce-miR-12220 and its target genes during the *Nosema ceranae* infection process of *Apis mellifera ligustica* workers. *Mycosystema*, 41(10): 1546–1557. [吴鹰, 叶亚萍, 张佳欣, 钱加珺, 张文德, 余岢骏, 吉挺, 蔺哲广, 赵红霞, 陈大福, 郭睿, 2022. 东方蜜蜂微孢子虫侵染意大利蜜蜂工蜂过程中 nce-miR-12220 及其靶基因的表达谱. 菌物学报, 41(10): 1546–1557.]

Zeng ZJ, 2017. Apiology (3rd edition). Beijing: China Agriculture Press. 25–30, 45–50. [曾志将, 2017. 养蜂学(第三版). 北京: 中国农业出版社. 25–30, 45–50.]

Zhang B, Gao S, Bao Z, Pan C, Tian Q, Tang Q, 2022. MicroRNA-656-3p inhibits colorectal cancer cell migration, invasion, and chemo-resistance by targeting sphingosine-1-phosphate phosphatase 1. *Bioengineered*, 13(2): 3810–3826.

Zhang KY, Zhang WD, Wang ZX, Hu Y, Qian JJ, Wang SY, Zhao HD, Gu XY, Niu QS, Fu ZM, Chen DF, Guo R, 2023. Expression profiles of nce-miR-10660 and its target genes in *Apis mellifera ligustica* workers during the infection of *Nosema ceranae*. *Acta Entomologica Sinica*, 66(2): 181–189. [张凯遥, 张文德, 王紫馨, 胡颖, 钱加珺, 王思懿, 赵浩东, 顾小雨, 牛庆生, 付中民, 陈大福, 郭睿, 2023. 东方蜜蜂微孢子虫侵染意大利蜜蜂工蜂过程中 nce-miR-10660 及其靶基因表达谱. 昆虫学报, 66(2): 181–189.]

Zhang WD, Hu Y, Zhang KY, Qian JJ, Zhao HX, Ji T, Lin ZG, Chen DF, Guo R, 2023. Expression profiles of nce-miR-23928 and its target genes in the *Nosema ceranae* infection of *Apis mellifera ligustica* workers. *Microbiology China*, 50(1): 185–193. [张文德, 胡颖, 张凯遥, 钱加珺, 赵红霞, 吉挺, 蔺哲广, 陈大福, 郭睿, 2023. 东方蜜蜂微孢子虫侵染意大利蜜蜂工蜂过程的 nce-miR-23928 及其靶基因表达谱. 微生物学通报, 50(1): 185–193.]

Zhang XZ, 2024. Functional analysis of sphingosine-1-phosphate phosphatase MoLcb3 on sphingolipid balance and stress responses in *Magnaporthe oryzae*. Master dissertation. Hangzhou: Zhejiang Agriculture and Forestry University. [张晓智, 2024. 稻瘟病菌鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 MoLcb3 调控鞘脂平衡和胁迫反应的功能研究. 硕士学位论文. 杭州: 浙江农林大学.]