

# 溶血磷脂酸在消化系肿瘤中的作用

钟月圆, 黄杰安

**背景资料**  
溶血磷脂酸(LPA)又称1-脂酰-甘油3-磷酸酯, 是一种细胞间磷脂类信号分子。通过G蛋白偶联受体(GPRs)发挥多种生物学效应。大量研究已显示LPA参与许多肿瘤的发生和发展、浸润、转移和预后也有密切的关系。目前, LPA及其受体在消化系肿瘤生成和转移中的重要作用已得到证实, 使得通过阻断LPA的代谢途径, 阻断LPA受体及其信号通路而达到抗肿瘤生长和转移的目的成为可能。但在临床应用中也面临着诸多问题。

钟月圆, 黄杰安, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021  
国家自然科学基金资助项目, No. 30760275;  
广西自然科学基金资助项目, No. 0832008  
作者贡献分布: 本综述由钟月圆完成; 黄杰安审校。  
通讯作者: 黄杰安, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院消化内科. jh23229@gmail.com  
收稿日期: 2009-11-03 修回日期: 2009-12-09  
接受日期: 2009-12-14 在线出版日期: 2010-01-28

## Recent advances in understanding the role of lysophosphatidic acid in the pathogenesis of gastrointestinal tumors

Yue-Yuan Zhong, Jie-An Huang

Yue-Yuan Zhong, Jie-An Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30760275; and the Guangxi Science Foundation, No. 0832008

Correspondence to: Professor Jie-An Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. jh23229@gmail.com  
Received: 2009-11-03 Revised: 2009-12-09  
Accepted: 2009-12-14 Published online: 2010-01-28

## Abstract

Lysophosphatidic acid is an important intercellular lipid mediator that acts through G-protein coupled receptors to mediate the development and progression of a variety of tumors. In this article, we will summarize the structure and physiological function of lysophosphatidic acid and review its role in the pathogenesis of colon cancer, gastric cancer, liver cancer and other gastrointestinal tumors.

**Key Words:** Lysophosphatidic acid; Gastrointestinal tumor; G protein-coupled receptor

Zhong YY, Huang JA. Recent advances in understanding the role of lysophosphatidic acid in the pathogenesis of gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(3): 276-279

## 摘要

溶血磷脂酸是一种细胞间磷脂类信号分子, 通过G蛋白偶联受体参与多种肿瘤的发生和发展, 本文就溶血磷脂酸的结构及生物学作用在消化系肿瘤发生、发展中的作用机制进行探讨。

**关键词:** 溶血磷脂酸; 消化系肿瘤; G蛋白偶联受体

钟月圆, 黄杰安. 溶血磷脂酸在消化系肿瘤中的作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(3): 276-279

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/276.asp>

## 0 引言

溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)又称1-脂酰-甘油3-磷酸酯(1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate), 是一种细胞间磷脂类信号分子, 通过G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPRs)发挥多种生物学效应<sup>[1]</sup>。大量研究已显示LPA参与许多肿瘤的发生和发展, 如在胶质瘤、子宫肿瘤、前列腺肿瘤等均发现有LPA的表达改变, 与结肠癌、胃癌、肝癌和胰腺癌等消化系肿瘤的浸润、转移和预后也有密切的关系。研究LPA与消化系肿瘤的关系在肿瘤防治中具有重要的意义。

## 1 LPA的结构及生物学作用

LPA为类生长因子的脂类信号分子, 是结构最简单的甘油磷脂, 甘油骨架是其最基本的结构, 1位碳原子上连接脂肪酸链, 脂肪酸链越长, 其生物活性愈大; 2位碳原子上有羟基, 使其具有亲水性, 易溶于水, 尤其易溶于不含钙镁离子的溶液, 在胞内合成后可迅速释放到胞外, 充当信号分子。LPA体内的合成途径有: (1)细胞活化后, 在磷脂酶尤其是磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)作用下, 水解膜磷脂产生。目前认为, 该途径是LPA产生的主要途径; (2)通过溶血磷脂酶-D降解溶血磷脂酰胆碱产生, 能被脂质磷酸酶脱磷酸<sup>[2]</sup>; (3)在内质网通过乙酰CoA, 3-磷酸甘油酰基化的过程中产生。该途径产生的LPA大部分被

**同行评议者**  
沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

进一步乙酰化形成磷脂酸(phosphatidic acid, PA), 故不是产生LPA的主要途径; (4)新产生的PA脱酰基作用形成LPA. 此外血小板、某些炎症细胞、神经细胞、损伤细胞和内皮细胞受到各种刺激后均可生成LPA, 通过内分泌和旁/自分泌的方式释放<sup>[3]</sup>.

LPA的生物活性是通过GPRs介导而发挥作用的, 目前已鉴定哺乳动物中至少有6种LPA特定的GPRs即LPA1-6: Edg2/LPA1<sup>[4]</sup>, Edg4/LPA2<sup>[5]</sup>, Edg7/LPA3<sup>[6]</sup>, p2y9/LPA4<sup>[7]</sup>, GPR92/LPA5<sup>[8]</sup>, LPA6/GPR87<sup>[9]</sup>, 其中LPA1-3是内皮分化基因(endothelial differentiation gene, EDG)家族中的3个成员.

LPA通过特异性G蛋白的偶联受体LPA1-6, 调控着许多重要的生物和病理生理过程, 介导着多种信号传导通路从而发挥其广泛的生物效应<sup>[1]</sup>, 这些作用包括血管平滑肌收缩, 血小板聚集, 改变细胞形态, 调控细胞增殖, 抗凋亡, 调节趋化作用以及细胞的侵袭和转移等<sup>[10,11]</sup>. 随着现代分子生物学技术的发展, 其新功能还在不断地被发现. 当然, LPA受体和代谢LPA的酶在不同的细胞中表达不同<sup>[12]</sup>, 从而使LPA在不同的细胞中表现出不同的作用.

## 2 LPA与消化系肿瘤的关系

**2.1 LPA与结肠癌** LPA通过其特异性的GPRs而发挥生长因子样作用. 不同的细胞表达不同的LPA受体, 根据其结合的受体不同其传导通路及生物作用亦不尽相同. Shida等<sup>[13]</sup>研究发现在结肠癌DLD1、Caco2和Colo320中主要表达LPA1, 通过激活Rho/Rock信号通路参与细胞黏附、迁移, 而在HT29、WiDR和Colo201中LPA1表达则不明显. 但LPA2在结肠癌各种细胞系中均呈高表达, 通过LPA2介导的信号通路可能与促进肿瘤细胞的生长和生存关系密切. Rusovici等<sup>[14]</sup>发现结肠癌细胞COLO-2中LPA通过LPA2诱导ERK活化从而发挥抗细胞凋亡的作用. 活化的ERK(即P-ERK)从胞质转位到胞核磷酸化并激活一系列转录因子和其他激酶从而改变基因的表达. LPA干预细胞后ERK活化延迟, 细胞的凋亡受阻. 在结肠癌中发现ERK1/2信号传导途径的过度激活<sup>[15]</sup>, 因此, 如果通过LPA2抑制剂影响ERK1/2的表达, 加快细胞凋亡, 可能是结肠癌治疗的新思路. 另外, Zhang等<sup>[16]</sup>发现在结肠癌细胞如SW480中LPA2与MAGI-3偶联复合体进而激活ERK和RhoA. MAGI-3可能是提高细胞生存力

和基因转染的潜在因子. 活化的ERK1/2可促进肿瘤细胞的生长及促进细胞周期进展; 活化的RhoA调控肿瘤细胞的黏附、收缩和移动、黏附结合的解除、基质的降解及对血管和淋巴脉管系统侵入等过程<sup>[17,18]</sup>. 有报道<sup>[13]</sup>LPA在结肠癌细胞中也可诱导NF- $\kappa$ B向胞核易位, NF- $\kappa$ B被活化, 细胞的增殖、黏附能力提高, 从而使结肠癌细胞的浸润与转移能力增强. Sun等<sup>[19]</sup>发现在结肠癌SW480细胞中LPA通过Ras/Raf1/MEK/ERK和PI3K-AKT/PKB信号通路刺激细胞增殖, 促进细胞黏附及迁移, 抗细胞凋亡. 同时他们发现使用MAPK抑制剂PD98059和PI3K抑制剂LY294002能阻断LPA在结肠癌细胞SW480中的促增殖和抗凋亡作用.

**2.2 LPA与胃癌** LPA和鞘氨醇-1(sphingosine-1-phosphate, S1P)是两种在癌症进展中介导各种细胞进程的溶血磷脂, 都是具有促胃癌细胞分裂作用. Shida等<sup>[20]</sup>报道LPA显著提高胃癌MKN1细胞中的SPHK1 mRNA及其蛋白产物表达, LPA也能上调内源性表达LPA1受体的人类癌细胞中的SPHK1表达, 进而激活这些细胞的EGFR, 促进了肿瘤细胞的迁移与运动. 运用EGFR抑制剂AG1478能降低LPA诱导的SPHK1和S1P5表达, 减弱的LPA刺激MKN1细胞的迁移与运动. 而Li等<sup>[21]</sup>发现SPHK1 mRNA及蛋白水平在各系胃癌细胞中均较正常胃上皮细胞高表达, 同时胃癌病灶中SPHK1蛋白水平较癌旁组织也上调. 高SPHK1表达的胃癌患者总体生存时间短, 而那些低SPHK1表达的则存活较长的时间, 进一步多因素分析表明SPHK1上调是胃癌预后的独立指标. 鉴于LPA与SPHK1之间的关系可以推断在胃癌细胞LPA可通过提高SPHK1水平来促进癌细胞的迁移与运动. 有学者<sup>[22]</sup>发现使用一种可渗透入细胞的cAMP类似物CPT-cAMP(8-chlorophenylthio)预处理胃癌细胞SGC-7901, 能阻断LPA的抗凋亡作用.

**2.3 LPA与肝癌** 凋亡在肿瘤发生、发展中发挥着极重要作用, 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3与Siva-1是介导细胞凋亡的重要蛋白分子. Lin等<sup>[23]</sup>报道了在肝癌细胞中Siva-1和LPA2受体相互作用的功能与意义: 他们之间的相互作用提高依赖-LPA的泛素化和Siva-1的降解, 从而减弱Siva-1在DNA损伤反应中发挥促凋亡作用. 因此, 除了活化的AKT/PKB和ERK通路能提高细胞生存能力外, LPA直接抑制与LPA2受体特异性结合的Siva-1, 减少凋亡作用而提高细胞生

**相关报道**  
Sun等发现在结肠癌SW480细胞中LPA通过Ras/Raf1/MEK/ERK和PI3K-AKT/PKB信号通路刺激细胞增殖, 促进细胞黏附及迁移, 抗细胞凋亡. 同时他们发现使用MAPK抑制剂PD98059和PI3K抑制剂LY294002能阻断LPA在结肠癌细胞SW480中的促增殖和抗凋亡作用. Zhang等发现在结肠癌细胞如SW480中LPA2与MAGI-3偶联复合体进而激活ERK和RhoA.

## 同行评价

本文综述了LPA的结构、信号转导、生物学作用,及其与消化系统肿瘤的关系,有一定参考意义。

存能力,也与肿瘤的发生发展有密切联系。抑制LPA2受体表达增加Siva-1水平和减弱LPA抵抗阿霉素诱导的caspase-3的裂解。同时,他们发现Siva-1过度表达明显提高阿霉素诱导的caspase-3的裂解,这些作用都在应用LPA治疗后减弱。

2.4 LPA与胰腺癌  $\text{Ca}^{2+}$ 是细胞运动、迁移所需要的信号分子。Arita等<sup>[24]</sup>发现在胰腺癌Panc-1细胞系中LPA可能通过LPA1或者LPA2动员胞质释放游离钙诱导NF- $\kappa\text{B}$ 向胞核易位从而被活化,而活化的NF- $\kappa\text{B}$ 与抗细胞凋亡相关<sup>[25]</sup>。通过LPA抑制剂来减少胞质中 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,可以减弱NF- $\kappa\text{B}$ 对癌细胞的抗凋亡作用,达到抑制胰腺癌细胞增殖和转移的治疗效果。

## 3 结论

LPA及其受体在消化系肿瘤生成和转移中的重要作用已得到证实,使得通过阻断LPA的代谢途径,阻断LPA受体及其信号通路而达到抗肿瘤生长和转移的目的成为可能。但在临床应用中也面临着诸多问题,如LPA有多种传导通路,阻止其中任一条传导通路能否达到很好的抗肿瘤效果,现在还不完全清楚。但无论如何,对LPA与消化系肿瘤的关系研究为消化系肿瘤的防治提供了新研究方向。

## 4 参考文献

- 1 Sakamoto S, Yokoyama M, Zhang X, Prakash K, Nagao K, Hatanaka T, Getzenberg RH, Kakehi Y. Increased expression of CYR61, an extracellular matrix signaling protein, in human benign prostatic hyperplasia and its regulation by lysophosphatidic acid. *Endocrinology* 2004; 145: 2929-2940
- 2 Pyne S, Kong KC, Darroch PI. Lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate biology: the role of lipid phosphate phosphatases. *Semin Cell Dev Biol* 2004; 15: 491-501
- 3 Xie Y, Gibbs TC, Meier KE. Lysophosphatidic acid as an autocrine and paracrine mediator. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582: 270-281
- 4 Chun J, Goetzl EJ, Hla T, Igarashi Y, Lynch KR, Moolenaar W, Pyne S, Tigyi G. International Union of Pharmacology. XXXIV. Lysophospholipid receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 265-269
- 5 Contos JJ, Ishii I, Chun J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 1188-1196
- 6 Fukushima N, Ishii I, Contos JJ, Weiner JA, Chun J. Lysophospholipid receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 507-534
- 7 Noguchi K, Ishii S, Shimizu T. Identification of p2y9/GPR23 as a novel G protein-coupled receptor for lysophosphatidic acid, structurally distant from the Edg family. *J Biol Chem* 2003; 278: 25600-25606
- 8 Lee CW, Rivera R, Gardell S, Dubin AE, Chun J. GPR92 as a new G12/13- and Gq-coupled lysophosphatidic acid receptor that increases

- cAMP, LPA5. *J Biol Chem* 2006; 281: 23589-23597
- 9 Tabata K, Baba K, Shiraishi A, Ito M, Fujita N. The orphan GPCR GPR87 was deorphanized and shown to be a lysophosphatidic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 861-866
- 10 Goetzl EJ, An S. Diversity of cellular receptors and functions for the lysophospholipid growth factors lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate. *FASEB J* 1998; 12: 1589-1598
- 11 Moolenaar WH. Lysophosphatidic acid, a multifunctional phospholipid messenger. *J Biol Chem* 1995; 270: 12949-12952
- 12 Mills GB, Eder A, Fang X, Hasegawa Y, Mao M, Lu Y, Tanyi J, Tabassam FH, Wiener J, Lapushin R, Yu S, Parrott JA, Compton T, Tribbley W, Fishman D, Stack MS, Gaudette D, Jaffe R, Furui T, Aoki J, Erickson JR. Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis, and management of ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002; 107: 259-283
- 13 Shida D, Kitayama J, Yamaguchi H, Okaji Y, Tsuno NH, Watanabe T, Takuwa Y, Nagawa H. Lysophosphatidic acid (LPA) enhances the metastatic potential of human colon carcinoma DLD1 cells through LPA1. *Cancer Res* 2003; 63: 1706-1711
- 14 Rusovici R, Ghaleb A, Shim H, Yang VW, Yun CC. Lysophosphatidic acid prevents apoptosis of Caco-2 colon cancer cells via activation of mitogen-activated protein kinase and phosphorylation of Bad. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770: 1194-1203
- 15 Chang F, Steelman LS, Lee JT, Shelton JG, Navolanic PM, Blalock WL, Franklin RA, McCubrey JA. Signal transduction mediated by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway from cytokine receptors to transcription factors: potential targeting for therapeutic intervention. *Leukemia* 2003; 17: 1263-1293
- 16 Zhang H, Wang D, Sun H, Hall RA, Yun CC. MAGI-3 regulates LPA-induced activation of Erk and RhoA. *Cell Signal* 2007; 19: 261-268
- 17 Fiordalisi JJ, Keller PJ, Cox AD. PRL tyrosine phosphatases regulate rho family GTPases to promote invasion and motility. *Cancer Res* 2006; 66: 3153-3161
- 18 Pillé JY, Denoyelle C, Varet J, Bertrand JR, Soria J, Opolon P, Lu H, Pritchard LL, Vannier JP, Malvy C, Soria C, Li H. Anti-RhoA and anti-RhoC siRNAs inhibit the proliferation and invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro and in vivo. *Mol Ther* 2005; 11: 267-274
- 19 Sun H, Ren J, Zhu Q, Kong FZ, Wu L, Pan BR. Effects of lysophosphatidic acid on human colon cancer cells and its mechanisms of action. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4547-4555
- 20 Shida D, Fang X, Kordula T, Takabe K, Lépine S, Alvarez SE, Milstien S, Spiegel S. Cross-talk between LPA1 and epidermal growth factor receptors mediates up-regulation of sphingosine kinase 1 to promote gastric cancer cell motility and invasion. *Cancer Res* 2008; 68: 6569-6577
- 21 Li W, Yu CP, Xia JT, Zhang L, Weng GX, Zheng HQ, Kong QL, Hu LJ, Zeng MS, Zeng YX, Li M, Li J, Song LB. Sphingosine kinase 1 is associated with gastric cancer progression and poor survival of patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1393-1399
- 22 Tao Y, Chen YC, Li YY, Yang SQ, Xu WR. Localization and translocation of RhoA protein in the human gastric cancer cell line SGC-7901. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1175-1181
- 23 Lin FT, Lai YJ, Makarova N, Tigyi G, Lin WC. The



- lysophosphatidic acid 2 receptor mediates down-regulation of Siva-1 to promote cell survival. *J Biol Chem* 2007; 282: 37759-37769
- 24 Arita Y, Ito T, Oono T, Kawabe K, Hisano T, Takayanagi R. Lysophosphatidic acid induced nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in Panc-1 cells by mobilizing cytosolic free calcium. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4473-4479
- 25 Khanbolooki S, Nawrocki ST, Arumugam T, Andtbacka R, Pino MS, Kurzrock R, Logsdon CD, Abbruzzese JL, McConkey DJ. Nuclear factor-kappaB maintains TRAIL resistance in human pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2251-2260

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》计量单位标准

**本刊讯** 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体,  $r$ 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体,  $r$ 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 $u$ (小写正体). 计量单位在+、-、 $\pm$ 及-后列出. 如37.6℃ $\pm$ 1.2℃, 45.6岁 $\pm$ 24岁, 56.4 d $\pm$ 0.5 d. 3.56 pg/ml $\pm$ 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L $\pm$ 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/L$ , WBC数用 $\times 10^9/L$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_i$ 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu$ mol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm $\times$ 6 cm $\times$ 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>2</sub>、维生素B<sub>6</sub>、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B<sub>12</sub>用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5  $\mu$ g, hr改成h, 重量 $\gamma$ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg $\cdot$ d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 $\times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.