

## 碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞

### 背景资料

神经鞘脂 (sphingolipid, SPL) 为细胞膜的重要组成部分, 近年来对其代谢通路研究越来越多, 其代谢产物具有重要的生物活性, 参与细胞的增殖凋亡及肿瘤的发生发展。碱性神经酰胺酶 (alkaline ceramidase, ACER) 是 SPL 代谢通路中一种重要的酶, 通过调控神经酰胺、神经鞘氨醇/1-磷酸神经鞘氨醇之间的比率, 介导着细胞的各种生物学活动。

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞, 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室 广西壮族自治区桂林市 541001

金俊飞, 桂林医学院中美健康与疾病脂质研究中心 广西壮族自治区桂林市 541001

董明骏, 在读硕士, 主要从事神经鞘脂的代谢研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81572738; 广西自然科学基金重大项目, No. 2015GXNSFEA139003。

作者贡献分布: 此课题由董明骏、何松青及金俊飞共同设计; 董明骏完成文献收集与论文写作; 金俊飞与江克清修改与审核。

通讯作者: 金俊飞, 教授, 541001, 广西壮族自治区桂林市乐群路15号, 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室。  
[changliangzijin@163.com](mailto:changliangzijin@163.com)  
电话: 0773-2810411

收稿日期: 2016-07-27  
修回日期: 2016-08-01  
接受日期: 2016-08-23  
在线出版日期: 2016-09-28

### Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer

Ming-Jun Dong, Ke-Qing Jiang, Song-Qing He, Jun-Fei Jin

Ming-Jun Dong, Ke-Qing Jiang, Song-Qing He, Jun-Fei Jin, Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jun-Fei Jin, China-USA Lipids in Health and Disease Research Center (LHDRC), Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572738; the Major Program of Guangxi

Natural Sciences Foundation, No. 2015GXNSFEA139003.

Correspondence to: Jun-Fei Jin, Professor, Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, 15 Lequn Road, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. [changliangzijin@163.com](mailto:changliangzijin@163.com)

Received: 2016-07-27

Revised: 2016-08-01

Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-09-28

### Abstract

Alkaline ceramidases (ACERs) are a class of ceramidases (CDase), and three types including ACER1, ACER2, and ACER3 have been identified. ACERs can catalyze the hydrolysis of ceramide (Cer) to generate sphingosine (SPH), and SPH is further phosphorylated to produce sphingosine-1-phosphate (S1P). Cer, SPH, and S1P are several important bioactive metabolites of sphingolipids. ACERs regulate the balance of Cer, SPH and S1P, and thus mediate cell proliferation, differentiation, survival, apoptosis, and tumor initiation and development. This article reviews the biochemical properties and biological function of ACER and its role in liver cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alkaline ceramidase; Ceramide; Sphingosine-1-phosphate; Hepatocellular carcinoma

Dong MJ, Jiang KQ, He SQ, Jin JF. Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3884-3890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3884.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3884>

### 同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

## 摘要

碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)是神经酰胺酶(ceramidases, CDase)的一种, 现已发现3种, 分别是ACER1、ACER2、ACER3。碱性神经酰胺酶能催化水解神经酰胺(ceramide, Cer)生成神经鞘氨醇(sphingosine, SPH), SPH进一步磷酸化生成1-磷酸神经鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, SIP)。Cer、SPH和SIP是具有生物活性的最重要的神经鞘脂代谢产物之一, ACERs通过催化SPH的产生、调控Cer和SIP的平衡, 从而调控细胞的增殖、分化、存活、凋亡, 并影响相关疾病的发生发展。本文就ACER的生化特性、生物学功能及其在细胞行为、相关疾病尤其是在肝癌中的作用进行探讨。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 碱性神经酰胺酶; 神经酰胺; 1-磷酸神经鞘氨醇; 肝癌

**核心提要:** 碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)是神经酰胺酶的一种, 有ACER1、ACER2、ACER3 3个亚型。ACER具有丰富的生物学功能, 对细胞的新陈代谢有着重要的调控作用, 而ACER2在肝癌中的高表达提示着他在肝癌的发生发展中扮演了重要角色。

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞. 碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3884-3890 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3884.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3884>

## 0 引言

神经鞘脂(sphingolipid, SPL)作为细胞膜的重要组成部分, 广泛存在于各类生物中。随着近年对SPL的研究越来越多, 其功能和代谢意义得到极大丰富和完善, 已有研究表明SPL是细胞信号转导通路的参与者, 作为第一和第二信使介导着细胞的各种生物学活动。神经酰胺(ceramide, Cer)、神经鞘氨醇(sphingosine, SPH)和1-磷酸神经鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, SIP)作为SPL三大主要代谢产物, 他们在细胞的各项生物学活动中饰演着重要角色。

Cer为神经鞘脂代谢通路的重要脂质分子, 亚型较多, 其分类根据分子结构中碳原子

数目来定<sup>[1]</sup>。细胞中Cer主要来源有: Cer从头合成<sup>[2]</sup>、神经鞘磷脂(sphingomyelin, SM)在神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase, Smase)催化下生成<sup>[3]</sup>、SPH在神经酰胺合成酶催化下生成<sup>[4]</sup>以及脑苷脂类在脑苷脂酶催化下生成<sup>[5]</sup>。Cer是一种具有生物活性的脂质分子, 介导细胞的生长阻滞及分化<sup>[6]</sup>, 抑制细胞增殖及促进凋亡<sup>[7-9]</sup>, 参与应激、免疫、炎症<sup>[10]</sup>等多种生理功能。并且Cer也影响肿瘤细胞的分化、增殖及凋亡, 对于肿瘤的发生发展有着重要的意义<sup>[11-14]</sup>。SPH由神经酰胺酶(Cdase)水解Cer生成, 也具有促进细胞生长停滞和凋亡的作用<sup>[15-17]</sup>。SIP由SK磷酸化SPH生成的, SIP主要是通过其5种细胞表面受体(S1PR 1-5)发挥生物学效应<sup>[3]</sup>, 通过和相应的受体结合参与血管生成<sup>[18-20]</sup>及调控细胞的增殖、分化和存活<sup>[21,22]</sup>。Cer到SIP的代谢通路一直被称为“神经鞘脂变阻器”, Cer和SPH促进细胞生长停滞和凋亡; 而SIP则促进细胞生存与增殖; 他们之间的平衡调节着细胞的增殖和凋亡<sup>[23]</sup>, 因此这个平衡被认为在抗肿瘤治疗的研究中有着重要的意义<sup>[24]</sup>。CDase作为“神经鞘脂变阻器”中的一个重要酶, 与神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SMase)一起调控细胞内Cer的生成和水解, 介导Cer、SPH和SIP之间的平衡, 参与细胞的各类生理活动。因此, 越来越多的研究开始关注神经鞘磷脂通路上一一些重要酶及代谢产物在肿瘤中的作用。

## 1 神经酰胺酶的背景介绍

CDase根据其反应所需要的最适PH值, 分为酸性神经酰胺酶(AC/ASAH1)、中性神经酰胺酶(NC/ASAH2)和碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)。AC分布于溶酶体, 最佳的pH值为4.5, 以中链不饱和神经酰胺作为底物<sup>[25,26]</sup>。NC作为一个II型整合膜蛋白分布于质膜(plasma membrane, PM)的外小叶, 具有范围较宽的最佳pH值, 范围从7到9, 相对于其他CDase, NC更倾向以天然D-erythroceramide作为底物<sup>[27-30]</sup>。2000年, 人类第1个碱性神经酰胺酶被克隆出来。目前3种不同的人类碱性神经酰胺酶基因已被确定, 这些基因的蛋白产物分子量都约为31 kDa, 最适pH值在8.5和9.5之间。所有ACER分布于细胞内质网及高尔基体, 选择性的以各类Cer作为底物<sup>[31,32]</sup>。依据其基因编码的差异, ACER分为ACER1、

## ■ 研究前沿

近年来随着对ACER研究不断深入, ACER在细胞的作用机制不断得到完善, 已有研究表明ACER2与肝癌有关, 但具体作用机制尚不清楚, 所以对于其在肝癌或其他肿瘤作用机制的研究成为今后的研究重点。

## ■ 相关报道

多项研究表明在正常肝组织中碱性神经酰胺酶(haCER2)mRNA表达水平低,而在肝癌组织中高表达,说明ACER2的高表达在肝癌细胞的生成与存活中有着重要的作用。Huang等的研究发现在HepG2细胞中,p38 MAPK/AP-1信号通路参与无血清培养所致的haCER2上调,因此推测p38 MAPK, AP-1或者haCER2可作为肝癌化学治疗的靶点。

ACER2、ACER3, 这些CDase分布在不同的细胞内显示不同的底物特异性。3种ACER活性都能被 $\text{Ca}^{2+}$ 增强,被 $\text{Zn}^{2+}$ 及SPH抑制。Xu等<sup>[32]</sup>通过研究发现人的红细胞只存在ACERs(ACER1、ACER2、ACER3),调节红细胞中SPH和S1P的生成,对于K562细胞株的红系分化起关键作用;在小鼠红细胞中ACERs高表达,静脉注射ACERs抑制剂D-e-MAPP能降低红细胞和血浆的SPH和S1P,由此表明,在红细胞中ACERs的活性对S1P前体SPH的产生起着关键的作用。

## 2 ACER1的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶1(ACER1/ASAH3)分子量为31 kDa,是一种含264个氨基酸的蛋白质,人类碱性神经酰胺酶1(human alkaline ceramidase 1, haCER1)编码基因位于人的第19号染色体(19p13.3)上,在人体皮肤组织中高表达,而在其他组织中的表达量很少甚至不存在<sup>[33,34]</sup>。ACER1存在于细胞内质网,酶反应最适pH值是8.5,ACER1更倾向于以长链不饱和的神经酰胺作为底物<sup>[33-35]</sup>。Sun等<sup>[35]</sup>研究发现细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 能诱导人表皮角质形成细胞(human embryonic kidney, HEK)的生长抑制和分化作用,而haCER1在HEK中高表达,HEK的haCER1表达受 $\text{Ca}^{2+}$ 和表皮生长因子调控,在高钙环境下haCER1被激活和上调,而表皮生长因子能使haCER1表达下调。HEK中haCER1的高表达增加SPH和S1P而减少长链神经酰胺,以及促进 $\text{Ca}^{2+}$ 诱导的HEK的生长抑制和分化作用,而RNAi沉默haCER1有着相反的作用。由此表明ACER1在调节 $\text{Ca}^{2+}$ 诱导的HEK的分化和生长停滞起着重要的作用<sup>[35]</sup>。另据报道,S1P具有抑制HEK增殖和促其分化的作用<sup>[36,37]</sup>。因此可以推断,haCER1通过控制S1P的产生来调控HEK的细胞分化和生长停滞。

## 3 ACER2的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶2(ACER2/ASAH3L)相对分子质量大小为31.3 kDa,由275个氨基酸组成,人类碱性神经酰胺酶2(haCER2)的编码基因位于9号染色体(9p22.1)上<sup>[32,38]</sup>,在人体多种组织细胞中广泛表达,其中在胎盘的表达最高<sup>[38]</sup>。ACER2位于高尔基体,酶反应最适pH值是9.0,优先选择长链或者超长链神经酰胺作为底物<sup>[38,39]</sup>。

Xu等<sup>[38]</sup>指出ACER2促进细胞SPH和S1P的产生,而ACER2过表达能诱导SPH过量生成、积累使细胞高尔基体破裂而诱发细胞生长抑制,说明细胞的正常生理功能需ACER2严格的调控;HeLa细胞无血清培养条件下ACER2的表达水平上调,RNAi沉默ACER2促进无血清诱导的生长抑制和凋亡;这些结果表明ACER2通过调控SPH及S1P的水平来影响细胞增殖和凋亡。刘竹等<sup>[40]</sup>通过测定haCER2基因的启动子区域位点、转录起始位点及其核心启动子区域位点发现haCER2基因启动子区域中存在Sp1、AP-1和GATA-1等转录因子的结合位点,表明在haCER2基因的转录调控中这些转录因子可能发挥着重要的作用;而启动子区域的这些转录因子与细胞增殖、凋亡和肿瘤有关<sup>[41,42]</sup>。由此可以推测Sp1、GATA-1和AP-1等这些转录因子影响haCER2基因的转录调控从而介导着细胞生命活动和肿瘤的发生与发展。Xu等<sup>[43]</sup>最近研究发现用DNA损伤剂化疗药物阿霉素处理HCT116细胞能增加ACER2表达和SPH水平;ACER2高表达增加HeLa细胞SPH水平,而沉默HCT116细胞ACER2能抑制阿霉素所诱导的SPH升高,表明阿霉素可通过上调ACER2来提高SPH水平。沉默ACER2能抑制阿霉素诱导的HCT116细胞凋亡和多聚ADP核糖聚合酶(PARP)分子断裂;而ACER2高表达则导致HeLa细胞凋亡、坏死细胞数量增加以及PARP分子的断裂,这表明阿霉素是通过ACER2通路来增加细胞中的SPH水平,从而诱导程序性细胞死亡(PCD)。Mao等<sup>[44]</sup>发现ACER2高表达促进N-(4-Hydroxyphenyl)retinamide(4-HPR)诱导的T-REx-HeLa细胞凋亡,而ACER2沉默具有相反的效果;在T-REx-HeLa细胞中过表达ACER2并联合二氢神经酰胺脱氢酶(DES)的抑制剂GT11处理后,显著增加二氢神经鞘氨醇(dihydrosphingosine, DHS)的产生,从而诱导细胞凋亡,而单独的ACER2过表达或者GT11处理则没有类似的效果。总之,肿瘤细胞中ACER2/DHS通路参与4-HPR的细胞毒作用,ACER2上调可介导4-HPR的抗肿瘤作用,增加ACER2活性可提高4-HPR抗肿瘤效果。Sun等<sup>[45]</sup>在T-REx HeLa细胞研究发现ACER2的高表达提高SPH水平,导致 $\beta$ 1整合素成熟水平降低,从而抑制参与细胞黏附的纤维连接蛋白或者胶原蛋白;MCF-7细胞中RNAi



沉默ACER2则具有相反的作用. 这些结果表明, ACER2能够通过控制SPH形成, 调节 $\beta$ 1整合素成熟, 因而ACER2/SPH通路在调节 $\beta$ 1整合素成熟和细胞黏附中起着重要的作用<sup>[45]</sup>.

#### 4 ACER3的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶3(ACER3/APHC/PHCA), 分子量为31.6 kDa, 由267个氨基酸组成, 人碱性神经酰胺酶3(haCER3)也称作haPHC(human alkaline phytoceramidase), 编码基因定位于人类第11号染色体(11p13.5)上<sup>[31]</sup>. ACER3存在于胞浆内质网和高尔基体中, 在大多数组织中都有表达<sup>[31,46]</sup>, 以长链不饱和神经酰胺作为底物<sup>[31,35,47]</sup>. 有研究<sup>[31]</sup>表明ACER3作为管家基因负责特定的神经酰胺代谢, 以维持细胞中SPH、DHS或植物鞘氨醇及代谢通路上其他脂质分子的标准水平. 研究<sup>[47]</sup>发现ACER3的沉默能抑制细胞增殖和上调周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21(CIP1/WAF1), 也能抑制无血清诱导的细胞凋亡; 阻断p21(CIP1/WAF1)的上调能减弱ACER3基因沉默对细胞增殖的抑制作用, 表明ACER3基因沉默使p21(CIP1/WAF1)上调从而抑制细胞增殖; 另外还发现ACER3沉默能上调ACER2的表达, 表明ACER3与ACER2联合参与调节细胞增殖和存活. Wang等<sup>[48]</sup>研究认为ACER3缺乏使大脑中的神经鞘脂类稳态失调, 导致浦肯野细胞变性及小脑共济失调; 大脑中Cer和S1P稳态失衡与神经退行性病变有关; 研究还发现ACER3在小鼠大脑中主要催化不饱和长链神经酰胺C<sub>18:1</sub>-神经酰胺的水解; 并且ACER3在小鼠大脑中随着年龄增大而增加; 通过ACER3基因敲除小鼠模型研究发现ACER3基因敲除导致小鼠大脑中不饱和长链神经酰胺积累, 降低SPH和S1P水平, 从而导致小脑浦肯野细胞退变及小脑运动协调和平衡的缺陷. 综上所述, ACER3调控Cer、SPH、S1P等各种神经鞘脂之间平衡及在防止浦肯野细胞的过早退化中起重要作用. 该研究对小脑正常老化提出新的见解, 阐明了ACER3通过调控神经鞘脂代谢, 进而影响与衰老有关的神经退行性疾病的关系, 为今后进一步探索神经系统疾病的治疗方法有重要意义.

#### 5 碱性神经酰胺酶与肝癌

Graveel等<sup>[49]</sup>首次在小鼠中克隆出小鼠肝癌

相关基因(CRG-L1)即小鼠碱性神经酰胺酶2(maCER2), 并且发现在小鼠肝癌组织中maCER2 mRNA明显上调. 已有研究<sup>[35,38]</sup>发现haCER2 mRNA在正常肝组织表达水平低, 而在肝癌中高表达; haCER2和maCER2是同源物, 由此可以推测ACER2的高表达在肝癌细胞的生成与存活中有着重要的作用, 可能与肝癌发生发展有密切关系. 在人肝癌细胞株中无血清培养能使haCER2 mRNA增加, 上调haCER2的活性<sup>[38]</sup>. Huang等<sup>[50]</sup>的研究发现在HepG2细胞中p38 MAPK/AP-1信号通路参与无血清培养所致的haCER2上调, 无血清培养影响p38 MAPK信号通路, 使转录因子AP-1活化从而调节haCER2 mRNA表达; 该信号通路可以解释haCER2在肝癌上调的原因, 因此我们推测p38 MAPK, AP-1或者haCER2可作为肝癌化学治疗的靶点. 众所周知, Cer和SPH调节细胞分化、生长抑制和凋亡, 而S1P有着相反作用, 通过改变Cer/SPH及S1P的比例, ACER表达水平的差异可以导致细胞和肿瘤不同的结局. 我们推测在肝癌中ACER2的高表达, 导致Cer的水平降低, 而Cer的降低, S1P增加会促进肿瘤生长, 加速癌症进展<sup>[24]</sup>; 通过ACER2控制Cer/SPH和S1P的平衡, 可能影响肝癌的发生发展; 那么抑制ACER2的表达, 调节Cer/SPH和S1P之间的平衡, 有助于肝癌的治疗. 如果推测正确的话, ACER2将成为肝癌化学治疗干预的一个重要靶点. 目前关于ACER的细胞生物学功能或肿瘤的研究相对较少, 很多作用机制还不明朗, 他在肿瘤及肝癌中的具体作用机制并不明确. ACER作为肝癌或其他肿瘤治疗的一个潜在靶点, 今后可以做进一步的深入研究.

#### 6 结论

随着人们对神经鞘脂信号通路的深入研究, 其生物学功能以及在肿瘤发生与发展中的作用将不断得到完善. CDase作为神经鞘磷脂代谢通路上的一个重要酶, 在细胞增殖、分化、凋亡等各项活动中发挥重要的作用. 由于CDase在组织细胞中的分布、表达水平的高低、底物的不同等种种区别, 3种CDase发挥着不同的作用. 然而, 针对CDase的研究不多, 大多研究以酸性和碱性神经酰胺酶为主, 而ACER的研究尚未完全展开, 研究成果相对较少. 目前, ACER在肝癌中的重要作用被忽视, 相关研究

#### ■创新盘点

本文首次对近几年来有关ACER的研究进行系统的总结, 分别从ACER1、ACER2、ACER3的生化特性, 生物学活性及在相关疾病尤其在肝癌中的研究进展进行介绍.

## ■应用要点

本文研究ACER的生物学功能, 及在肝癌发生发展中的作用, 对进一步探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及未来探索肝癌新的治疗方法上有着重要的意义。

较少, 作用机制还不清楚。所以在以后的工作中, 我们将深入研究ACER在肝癌或者其他肿瘤发生发展中的作用及机制, 为肝癌或者其他肿瘤的治疗提供新策略。通过研究ACER在肝癌发生发展中的作用, 对我们进一步探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及寻求肝癌新的治疗方法上有着重要的意义。

## 7 参考文献

- Ishikawa J, Shimotoyodome Y, Ito S, Miyauchi Y, Fujimura T, Kitahara T, Hase T. Variations in the ceramide profile in different seasons and regions of the body contribute to stratum corneum functions. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 151-162 [PMID: 22987221 DOI: 10.1007/s00403-012-1286-5]
- Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 604-616 [PMID: 15286740 DOI: 10.1038/nrc1411]
- Taha TA, Argraves KM, Obeid LM. Sphingosine-1-phosphate receptors: receptor specificity versus functional redundancy. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1682: 48-55 [PMID: 15158755 DOI: 10.1016/j.bbalip.2004.01.006]
- Artetxe I, Sergelius C, Kurita M, Yamaguchi S, Katsumura S, Slotte JP, Maula T. Effects of sphingomyelin headgroup size on interactions with ceramide. *Biophys J* 2013; 104: 604-612 [PMID: 23442911 DOI: 10.1016/j.bpj.2012.12.026]
- Kanbe H, Kamijo Y, Nakajima T, Tanaka N, Sugiyama E, Wang L, Fang ZZ, Hara A, Gonzalez FJ, Aoyama T. Chronic ethanol consumption decreases serum sulfatide levels by suppressing hepatic cerebroside sulfotransferase expression in mice. *Arch Toxicol* 2014; 88: 367-379 [PMID: 24065054 DOI: 10.1007/s00204-013-1132-3]
- Mizutani Y, Sun H, Ohno Y, Sassa T, Wakashima T, Obara M, Yuyama K, Kihara A, Igarashi Y. Cooperative Synthesis of Ultra Long-Chain Fatty Acid and Ceramide during Keratinocyte Differentiation. *PLoS One* 2013; 8: e67317 [PMID: 23826266 DOI: 10.1371/journal.pone.0067317]
- Pettus BJ, Chalfant CE, Hannun YA. Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 114-125 [PMID: 12531544 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00331-1]
- Rego A, Costa M, Chaves SR, Matmati N, Pereira H, Sousa MJ, Moradas-Ferreira P, Hannun YA, Costa V, Côrte-Real M. Modulation of mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by ceramide metabolism. *PLoS One* 2012; 7: e48571 [PMID: 23226203 DOI: 10.1371/journal.pone.0048571]
- Lin HY, Delmas D, Vang O, Hsieh TC, Lin S, Cheng GY, Chiang HL, Chen CE, Tang HY, Crawford DR, Whang-Peng J, Hwang J, Liu LF, Wu JM. Mechanisms of ceramide-induced COX-2-dependent apoptosis in human ovarian cancer OVCAR-3 cells partially overlapped with resveratrol. *J Cell Biochem* 2013; 114: 1940-1954 [PMID: 23495037 DOI: 10.1002/jcb.24539]
- Jung JS, Shin KO, Lee YM, Shin JA, Park EM, Jeong J, Kim DH, Choi JW, Kim HS. Anti-inflammatory mechanism of exogenous C2 ceramide in lipopolysaccharide-stimulated microglia. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1016-1026 [PMID: 23384839 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.01.020]
- Iwayama H, Ueda N. Role of mitochondrial Bax, caspases, and MAPKs for ceramide-induced apoptosis in renal proximal tubular cells. *Mol Cell Biochem* 2013; 379: 37-42 [PMID: 23543151 DOI: 10.1007/s11010-013-1624-8]
- Kujjo LL, Acton BM, Perkins GA, Ellisman MH, D'Estaing SG, Casper RF, Jurisicova A, Perez GI. Ceramide and its transport protein (CERT) contribute to deterioration of mitochondrial structure and function in aging oocytes. *Mech Ageing Dev* 2013; 134: 43-52 [PMID: 23246342 DOI: 10.1016/j.mad.2012.12.001]
- Jiang W, Ogretmen B. Ceramide stress in survival versus lethal autophagy paradox: ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Autophagy* 2013; 9: 258-259 [PMID: 23182807 DOI: 10.4161/auto.22739]
- Best C, Calianese D, Szulak K, Cammarata G, Brum G, Carbone T, Still E, Higgins K, Ji F, DI W, Wanebo H, Wan Y. Paclitaxel disrupts polarized entry of membrane-permeable C6 ceramide into ovarian cancer cells resulting in synchronous induction of cell death. *Oncol Lett* 2013; 5: 1854-1858 [PMID: 23833655 DOI: 10.3892/ol.2013.1305]
- Menaldino DS, Bushnev A, Sun A, Liotta DC, Symolon H, Desai K, Dillehay DL, Peng Q, Wang E, Allegood J, Trotman-Pruett S, Sullards MC, Merrill AH. Sphingoid bases and de novo ceramide synthesis: enzymes involved, pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2003; 47: 373-381 [PMID: 12676511 DOI: 10.1016/S1043-6618(03)00054-9]
- Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 153-162 [PMID: 12531549 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00336-0]
- Woodcock J. Sphingosine and ceramide signalling in apoptosis. *IUBMB Life* 2006; 58: 462-466 [PMID: 16916783 DOI: 10.1080/15216540600871118]
- Paik JH, Chae Ss, Lee MJ, Thangada S, Hla T. Sphingosine 1-phosphate-induced endothelial cell migration requires the expression of EDG-1 and EDG-3 receptors and Rho-dependent activation of alpha vbeta3- and beta1-containing integrins. *J Biol Chem* 2001; 276: 11830-11837 [PMID: 11150298 DOI: 10.1074/jbc.M009422200]
- Miura Y, Yatomi Y, Rile G, Ohmori T, Satoh K, Ozaki Y. Rho-mediated phosphorylation of focal adhesion kinase and myosin light chain in human endothelial cells stimulated with sphingosine 1-phosphate, a bioactive lysophospholipid released from activated platelets. *J Biochem* 2000; 127: 909-914 [PMID: 10788802]
- Kimura T, Watanabe T, Sato K, Kon J, Tomura H, Tamama K, Kuwabara A, Kanda T, Kobayashi I, Ohta H, Ui M, Okajima F. Sphingosine 1-phosphate stimulates proliferation and migration of human endothelial cells possibly

- through the lipid receptors, Edg-1 and Edg-3. *Biochem J* 2000; 348 Pt 1: 71-76 [PMID: 10794715]
- 21 English D, Welch Z, Kovala AT, Harvey K, Volpert OV, Brindley DN, Garcia JG. Sphingosine 1-phosphate released from platelets during clotting accounts for the potent endothelial cell chemotactic activity of blood serum and provides a novel link between hemostasis and angiogenesis. *FASEB J* 2000; 14: 2255-2265 [PMID: 11053247 DOI: 10.1096/fj.00-0134com]
  - 22 Ohmori T, Yatomi Y, Okamoto H, Miura Y, Rile G, Satoh K, Ozaki Y. G(i)-mediated Cas tyrosine phosphorylation in vascular endothelial cells stimulated with sphingosine 1-phosphate: possible involvement in cell motility enhancement in cooperation with Rho-mediated pathways. *J Biol Chem* 2001; 276: 5274-5280 [PMID: 11056155 DOI: 10.1074/jbc.M005405200]
  - 23 Cuvillier O, Pirianov G, Kleuser B, Vanek PG, Coso OA, Gutkind S, Spiegel S. Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1-phosphate. *Nature* 1996; 381: 800-803 [PMID: 8657285 DOI: 10.1038/381800a0]
  - 24 Maceyka M, Payne SG, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine kinase, sphingosine-1-phosphate, and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 193-201 [PMID: 12531554 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00341-4]
  - 25 He X, Okino N, Dhami R, Dagan A, Gatt S, Schulze H, Sandhoff K, Schuchman EH. Purification and characterization of recombinant, human acid ceramidase. Catalytic reactions and interactions with acid sphingomyelinase. *J Biol Chem* 2003; 278: 32978-32986 [PMID: 12815059 DOI: 10.1074/jbc.M301936200]
  - 26 Ferlinz K, Kopal K, Bernardo K, Linke T, Bar J, Breiden B, Neumann U, Lang F, Schuchman EH, Sandhoff K. Human acid ceramidase: processing, glycosylation, and lysosomal targeting. *J Biol Chem* 2001; 276: 35352-35360 [PMID: 11451951 DOI: 10.1074/jbc.M103066200]
  - 27 Hwang YH, Tani M, Nakagawa T, Okino N, Ito M. Subcellular localization of human neutral ceramidase expressed in HEK293 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 37-42 [PMID: 15845354 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.134]
  - 28 Mitsutake S, Tani M, Okino N, Mori K, Ichinose S, Omori A, Iida H, Nakamura T, Ito M. Purification, characterization, molecular cloning, and subcellular distribution of neutral ceramidase of rat kidney. *J Biol Chem* 2001; 276: 26249-26259 [PMID: 11328816 DOI: 10.1074/jbc.M102233200]
  - 29 El Bawab S, Roddy P, Qian T, Bielawska A, Lemasters JJ, Hannun YA. Molecular cloning and characterization of a human mitochondrial ceramidase. *J Biol Chem* 2000; 275: 21508-21513 [PMID: 10781606 DOI: 10.1074/jbc.M002522200]
  - 30 Novgorodov SA, Riley CL, Yu J, Borg KT, Hannun YA, Proia RL, Kindy MS, Gudiz TI. Essential roles of neutral ceramidase and sphingosine in mitochondrial dysfunction due to traumatic brain injury. *J Biol Chem* 2014; 289: 13142-13154 [PMID: 24659784 DOI: 10.1074/jbc.M113.530311]
  - 31 Mao C, Xu R, Szulc ZM, Bielawska A, Galadari SH, Obeid LM. Cloning and characterization of a novel human alkaline ceramidase. A mammalian enzyme that hydrolyzes phytoceramide. *J Biol Chem* 2001; 276: 26577-26588 [PMID: 11356846 DOI: 10.1074/jbc.M102818200]
  - 32 Xu R, Sun W, Jin J, Obeid LM, Mao C. Role of alkaline ceramidases in the generation of sphingosine and its phosphate in erythrocytes. *FASEB J* 2010; 24: 2507-2515 [PMID: 20207939 DOI: 10.1096/fj.09-153635]
  - 33 Mao C, Xu R, Szulc ZM, Bielawski J, Becker KP, Bielawska A, Galadari SH, Hu W, Obeid LM. Cloning and characterization of a mouse endoplasmic reticulum alkaline ceramidase: an enzyme that preferentially regulates metabolism of very long chain ceramides. *J Biol Chem* 2003; 278: 31184-31191 [PMID: 12783875 DOI: 10.1074/jbc.M303875200]
  - 34 Houben E, Holleran WM, Yaginuma T, Mao C, Obeid LM, Rogiers V, Takagi Y, Elias PM, Uchida Y. Differentiation-associated expression of ceramidase isoforms in cultured keratinocytes and epidermis. *J Lipid Res* 2006; 47: 1063-1070 [PMID: 16477081 DOI: 10.1194/jlr.M600001-JLR200]
  - 35 Sun W, Xu R, Hu W, Jin J, Crellin HA, Bielawski J, Szulc ZM, Thiers BH, Obeid LM, Mao C. Upregulation of the human alkaline ceramidase 1 and acid ceramidase mediates calcium-induced differentiation of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 389-397 [PMID: 17713573 DOI: 10.1038/sj.jid.5701025]
  - 36 Schüppel M, Kürschner U, Kleuser U, Schäfer-Korting M, Kleuser B. Sphingosine 1-phosphate restrains insulin-mediated keratinocyte proliferation via inhibition of Akt through the S1P2 receptor subtype. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1747-1756 [PMID: 18219276 DOI: 10.1038/sj.jid.5701259]
  - 37 Kim DS, Kim SY, Kleuser B, Schäfer-Korting M, Kim KH, Park KC. Sphingosine-1-phosphate inhibits human keratinocyte proliferation via Akt/protein kinase B inactivation. *Cell Signal* 2004; 16: 89-95 [PMID: 14607279 DOI: 10.1016/S0898-6568(03)00114-1]
  - 38 Xu R, Jin J, Hu W, Sun W, Bielawski J, Szulc Z, Taha T, Obeid LM, Mao C. Golgi alkaline ceramidase regulates cell proliferation and survival by controlling levels of sphingosine and S1P. *FASEB J* 2006; 20: 1813-1825 [PMID: 16940153 DOI: 10.1096/fj.05-5689com]
  - 39 Sun W, Jin J, Xu R, Hu W, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Substrate specificity, membrane topology, and activity regulation of human alkaline ceramidase 2 (ACER2). *J Biol Chem* 2010; 285: 8995-9007 [PMID: 20089856 DOI: 10.1074/jbc.M109.069203]
  - 40 刘竹, 艾青, 兰欢, 吉颖, 杨正梅, 何江宜, 郝晓璐, 宋方洲, 卜友泉. 人ACER2基因启动子的鉴定与初步分析. *中国细胞生物学学报* 2011; 6: 674-680
  - 41 Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFB1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway. *Genes Cells* 2008; 13: 53-66 [PMID: 18173747 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2007.01144.x]
  - 42 Kobayashi M, Yamamoto M. Regulation of GATA1 gene expression. *J Biochem* 2007; 142: 1-10 [PMID: 17567656 DOI: 10.1093/jb/mvm122]

## ■名词解释

神经鞘磷脂: 人体内含量最多的神经鞘脂, 广泛存在于各种生物组织中, 由神经鞘氨醇、脂肪酸和磷脂酰胆碱构成。神经鞘磷脂是生物膜的重要组成部分, 分布于细胞膜外侧, 参与细胞信号转导过程。

# 同行评价

本文深入研究ACER在肝癌发生发展中的作用,对探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性,以及寻求肝癌新的治疗方法上有着重要的意义。

- 43 Xu R, Wang K, Mileva I, Hannun YA, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 and its bioactive product sphingosine are novel regulators of the DNA damage response. *Oncotarget* 2016; 7: 18440-18457 [PMID: 26943039 DOI: 10.18632/oncotarget.7825]
- 44 Mao Z, Sun W, Xu R, Novgorodov S, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 (ACER2) and its product dihydrosphingosine mediate the cytotoxicity of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in tumor cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 29078-29090 [PMID: 20628055 DOI: 10.1074/jbc.M110.105296]
- 45 Sun W, Hu W, Xu R, Jin J, Szulc ZM, Zhang G, Galadari SH, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 regulates beta1 integrin maturation and cell adhesion. *FASEB J* 2009; 23: 656-666 [PMID: 18945876 DOI: 10.1096/fj.08-115634]
- 46 Mao C, Obeid LM. Ceramidases: regulators of cellular responses mediated by ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781: 424-434 [PMID: 18619555 DOI: 10.1016/j.bbailip.2008.06.002]
- 47 Hu W, Xu R, Sun W, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 3 (ACER3) hydrolyzes unsaturated long-chain ceramides, and its down-regulation inhibits both cell proliferation and apoptosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 7964-7976 [PMID: 20068046 DOI: 10.1074/jbc.M109.063586]
- 48 Wang K, Xu R, Schrandt J, Shah P, Gong YZ, Preston C, Wang L, Yi JK, Lin CL, Sun W, Spyropoulos DD, Rhee S, Li M, Zhou J, Ge S, Zhang G, Snider AJ, Hannun YA, Obeid LM, Mao C. Alkaline Ceramidase 3 Deficiency Results in Purkinje Cell Degeneration and Cerebellar Ataxia Due to Dyshomeostasis of Sphingolipids in the Brain. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005591 [PMID: 26474409 DOI: 10.1371/journal.pgen.1005591]
- 49 Graveel CR, Jatke T, Madore SJ, Holt AL, Farnham PJ. Expression profiling and identification of novel genes in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2001; 20: 2704-2712 [PMID: 11420682 DOI: 10.1038/sj.onc.1204391]
- 50 Huang Z, Huang G, Li Q, Jin J. p38 mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 involved in serum deprivation-induced human alkaline ceramidase 2 upregulation. *Biomed Rep* 2015; 3: 225-229 [PMID: 25798247 DOI: 10.3892/br.2014.394]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

