

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.026>

· 综述 ·

内脂酶与疾病和肿瘤关系的研究进展

陈兆鑫 综述 俞静 审校

(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 北京100050)

[摘要] 内脂酶(endothelial lipase, EL)属于三酰甘油脂肪酶家族的一员, 具有微弱三酰甘油酶活性的同时也具有很强的磷脂酶活性, 在脂蛋白代谢, 尤其是高密度脂蛋白的代谢中起重要的作用。近年研究表明EL的表达不仅和心血管疾病的发生发展有关, 还通过对脂质的分解作用, 参与调控多种脂质代谢, 影响肿瘤的发生发展及预后。

[关键词] 内脂酶; 脂质代谢; 动脉粥样硬化; 肿瘤

Research progress of the relationship between endothelial lipase and disease or cancer

CHEN Zhaoxin, YU Jing

(Department of Oncology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract Endothelial lipase (EL) is a member of triglyceride lipase family, which has the weak triglyceride lipase activity and strong phospholipase activity. EL plays an important role in lipoprotein metabolism, especially in the metabolism of high-density lipoprotein. The expression of EL is related to the occurrence of cardiovascular disease. EL impacts the occurrence, development and prognosis of tumor by participating in the hydrolysis of lipid and the regulation of lipid metabolism.

Keywords endothelial lipase; lipid metabolism; atherosclerosis; cancer

内脂酶(endothelial lipase, EL)是血管内皮细胞的产物, 作用于血管局部, 故被命名为内脂酶^[1]。巨噬细胞和血管平滑肌细胞也可分泌少量的内脂酶。内脂酶主要通过与其细胞表面的蛋白多糖结合发挥其作用。编码内脂酶的基因位于人类18号染色体上(18q21.1), 称为内脂酶基因(endothelial lipase gene, LIPG)^[2]。EL及其调控基因内脂酶基因(endothelial lipase gene, LIPG)

与乳腺癌、胃癌及睾丸原位癌的发生、发展有关。本文就EL的生理功能及与相关疾病的研究进展做一综述。

1 内脂酶的概况和生理功能

LIPG编码的核苷酸序列与脂蛋白脂肪酶、肝脂肪酶和胰脂肪酶基因编码的核苷酸序列具有很

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-03

通信作者 (Corresponding author): 俞静, Email: yujing026@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81272615, 81101737); 北京市“215”高层次卫生人才资助项目 (2014-3-004)。This work was supported by National Natural Science Foundation (81272615, 81101737), Beijing “215” High Level Medical Personnel Subsidy Project (2014-3-004), China.

高的同源性, 因此EL被认定为属于三酰甘油脂肪酶家族^[3]。EL通过对脂质的水解作用, 参与调控脂蛋白代谢。研究^[4-5]发现: 在人类胎盘、甲状腺、肺、肝、肾、卵巢、睾丸、巨噬细胞以及人类动脉粥样硬化斑块内的泡沫细胞中均有EL的表达, 但不同组织和器官的表达量有所不同, 同一组织在生理及病理状态下的EL的表达也不同。

EL的主要活性为磷脂酶活性, 是血中HDL代谢的关键酶^[6-7]。EL可以高效地将非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acid, NEFA)从HDL的磷脂成分中水解出来, 而这种对HDL磷脂成分的分解作用可以使HDL颗粒变小从而更易于分解。研究^[7]发现LIPG敲除的小鼠, 其血浆HDL的水平升高, 测量发现HDL颗粒的直径增大, 血浆中HDL的清除延迟。而转入LIPG基因的小鼠, HDL的水平下降。EL对HDL代谢的影响主要与EL的催化活性有关, 抑制EL的催化活性可升高HDL-C的水平。有研究^[8]表明: EL的磷脂酶活性可被血管生成素样蛋白-3抑制。

2 内脂酶与动脉粥样硬化

炎症反应是动脉粥样硬化形成的重要机制之一。构成炎症反应的重要因素包括炎症因子、单核细胞、血小板和血管内皮细胞等。而人动脉粥样硬化斑块中的平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞及动脉粥样硬化病变处新生血管内均发现有EL的表达, 证实EL参与动脉粥样硬化的发生、发展。

单核细胞的黏附和聚集是粥样斑块形成的重要环节。EL可促进单核细胞与血管内膜的黏附从而介导血管内膜内皮细胞与单核细胞结合, 并促进血管内膜内皮细胞黏附分子的表达, 包括血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)等^[6], 在黏附分子的作用下单核细胞聚集到病灶部位, 参与动脉粥样硬化的发生。

有研究^[9]发现机体表达EL的内皮细胞往动脉粥样硬化受损区的迁移速度较正常内皮细胞快, 但此类表达EL的内皮细胞却并不具备正常内皮细胞的修复功能, 从而使病损区暴露于致炎环境下, 导致粥样硬化的形成, 引起动脉再狭窄。此外, EL还可特异性地水解HDL, 降低血中的HDL-C水平, 减少HDL受体介导的胆固醇逆向转运, 从而促进动脉粥样硬化的发生和发展。

3 内脂酶与肿瘤

肿瘤细胞代谢活跃, 需要大量的生物合成前体物质, 如ATP、脂质等, 以满足肿瘤快速增殖对能量和基质的需求, 其中脂质代谢在肿瘤的发生发展中起重要的作用。研究^[8,10]表明: EL可能通过调控脂质代谢影响肿瘤的发生、发展及预后。

3.1 EL 促进乳腺癌的发生

有研究^[11]对正常乳腺上皮和20例乳腺癌组织标本中的LIPG表达进行检测, 发现正常乳腺上皮组织LIPG的表达水平显著低于乳腺癌组织, 并且乳腺癌组织中肿瘤细胞的LIPG表达水平显著高于基质细胞, 提示LIPG可能参与乳腺癌的发生、发展。而进一步对469例乳腺癌患者进行分析, 发现LIPG的阳性表达率为83.8%。但LIPG的阳性表达与乳腺癌患者的总生存(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)无关, 提示LIPG可能只参与乳腺癌的发生、发展, 但与患者的生存预后无关。

在体外研究^[11]中, 敲除乳腺癌细胞系MCF7细胞株和MDA231细胞株的LIPG基因, 发现乳腺癌细胞增殖受抑, 并且肿瘤细胞中乙醇胺(phosphatyl, PEs)、胆碱(phosphatyl)、三酰甘油和二酰甘油等甘油磷脂的表达下调, 而有研究^[12-13]已证明上述脂质能促进恶性肿瘤的发生、发展。EL作为存在于胞质和细胞膜的一种磷脂酶, 通过水解HDL的细胞外磷脂, 能将肿瘤细胞外的脂质转运到肿瘤细胞内, 进而为肿瘤细胞的恶性增殖提供脂质补给。抑制乳腺癌细胞中LIPG的表达能导致肿瘤细胞内脂质合成受阻, 肿瘤细胞增殖受抑^[14-15]。以上研究结果均证实LIPG与乳腺癌的发生有关, 而抑制肿瘤细胞内LIPG的表达能抑制肿瘤细胞增殖。

3.2 EL 与胃癌的早期诊断

胃癌在全世界范围内是发病率最高的癌症之一。胃癌的5年相对生存期在20%左右。早期胃癌患者常缺乏特异的临床症状, 不能被早期诊断发现, 因此大多数胃癌患者确诊时已处于疾病晚期。寻找早期胃癌患者尿液和血液中的生物学标志物对胃癌的早期诊断有重要的临床意义。有研究^[16]对90名胃癌患者和57名健康志愿者尿液样本中的EL做半定量分析, 发现健康志愿者尿液样本中的EL含量大约是胃癌患者尿液标本中EL含量的9.9倍, 胃癌患者尿液中的EL水平降低可能做为胃

癌的预测指标。这可能与肾小球滤过系统的特性有关, 血浆蛋白的肾小球滤过率与它们的大小、所带电荷和结构形状有关^[17], 带正电荷的分子更容易滤过, EL的序列中含有许多带正电荷的集群^[18], 健康人肾小球滤过系统容易滤过, 而肿瘤细胞的细胞微环境趋向于酸性环境^[19], 可能使EL的正电集群转变为负电集群, 从而使EL的肾小球滤过率降低。但采用免疫印迹法对12名初治的胃癌患者的肿瘤组织样本和癌旁组织样本的EL表达水平进行检测, 发现胃癌组织中内皮脂酶的表达率为58%(7/12), 癌旁组织为67%(8/12), 两者之间差异没有统计学意义。

3.3 EL与睾丸癌的早期诊断

研究^[20-22]表明: EL的表达水平与睾丸癌有关。正常人类睾丸的细精管和间质间隔、睾丸间质细胞、支持细胞和生殖细胞内均编码EL的mRNA, 表达EL。原位癌细胞和睾丸生殖细胞肿瘤表达丰富的EL mRNA, EL常位于这些细胞的细胞质中。EL可通过提供胆固醇参与睾丸间质细胞生成睾酮, 并参与睾丸组织营养补给和类固醇的生成。细精管中EL表达增高及脂质含量增加对睾丸原位癌可能有一定的诊断价值^[23]。

4 结语

EL作为三酰甘油脂肪酶家族的一员, 以其较强的磷脂酶活性在脂质代谢中发挥重要的作用, 是HDL代谢的关键酶。EL与心血管疾病的发生、发展密切相关, 尤其通过参与炎症反应影响动脉粥样硬化斑块的形成。同时, EL通过参与脂质代谢影响肿瘤的发生、发展及预后。EL与乳腺癌的发生、发展相关, 在胃癌患者尿液中的水平降低可能做为胃癌的预测指标, EL的表达与睾丸癌相关。因此, 进一步探索内皮脂酶与恶性肿瘤发生、发展及预后的关系、相关的靶点分子及相关的信号通路对恶性肿瘤的早期诊断及探索肿瘤治疗的新靶点都具有非常重要的临床意义。

参考文献

1. Trbušić M, Potočnjak I, Tiran B, et al. Endothelial lipase plasma levels are increased in both sexes in stable coronary artery disease and only in women with acute coronary syndrome but not associated with the severity of coronary artery disease[J]. Croat

- Med J, 2016, 57(5): 482-492.
2. Xie L, Sun Y, Tong Y, et al. Association of endothelial lipase gene-384A/C with coronary artery disease in Han Chinese people[J]. BMJ Open, 2015, 5(6): 620-621.
3. 刘文鹏, 刘艳, 魏灿, 等. T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶和内皮脂酶基因多态性与出血性脑卒中的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(9): 979-982.
LIU Wenpeng, LIU Yan, WEI Can, et al. The relevance research of T-cell protein tyrosine phosphatase, polymorphism of the endothelial lipase gene and cerebral hemorrhagic stroke[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2016, 18(9): 979-982.
4. Barrett HL, Kubala MH, Scholz Romero K, et al. Placental lipase expression in pregnancies complicated by preeclampsia: a case-control study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 99-100.
5. Amin N, Jovanova O, Adams HH, et al. Exome-sequencing in a large population-based study reveals a rare Asn396Ser variant in the LIPG gene associated with depressive symptoms[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(4): 634.
6. Potočnjak I, Trbušić M, Terešak SD, et al. Metabolic syndrome modulates association between endothelial lipase and lipid/lipoprotein plasma levels in acute heart failure patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1165.
7. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis[J]. Circ J, 2010, 74(11): 2263-2270.
8. 萨仁高娃, 朱清, 吴明绘. 内皮脂酶与高密度脂蛋白代谢[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(1): 80-84.
SAREN Gaowa, ZHU Qing, WU Minghui. Endothelial lipase and the metabolism of high-density lipoprotein[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2012, 20(1): 80-84.
9. 方玉强, 黄岚, 赵晓辉, 等. 脐静脉内皮细胞高表达内皮脂酶后其生物学特性的变化及意义[J]. 心血管康复医学杂志, 2007, 16(6): 529-532.
FANG Yuqiang, HUANG Lan, ZHAO Xiaohui, et al. Effects of over-expressing endothelial lipase on the bionomics of human umbilical vein endothelial cell[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2007, 16(6): 529-532.
10. Martin LJ, Melnichouk O, Huszti E, et al. Serum lipids, lipoproteins, and risk of breast cancer: a nested case-control study using multiple time points[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(5): djv032.
11. Slebe F, Rojo F, Vinaixa M, et al. FoxA and LIPG endothelial lipase control the uptake of extracellular lipids for breast cancer growth[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11199.
12. Nomura DK, Long JZ, Niessen S, et al. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis[J].

- Cell, 2010, 140(1): 49-61.
13. Mulvihill MM, Nomura DK. Therapeutic potential of monoacylglycerol lipase inhibitors[J]. *Life Sci*, 2013, 92(8/9): 492-497.
 14. Choi SY, Hirata K, Ishida T, et al. Endothelial lipase: a new lipase on the block[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(11): 1763-1769.
 15. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2010, 74(11): 2263-2270.
 16. Dong X, Wang G, Zhang G, et al. The endothelial lipase protein is promising urinary biomarker for diagnosis of gastric cancer[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 45.
 17. Haraldsson B, Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier[J]. *News Physiol Sci*, 2004, 19: 7-10.
 18. Griffon N, Jin W, Petty TJ, et al. Identification of the active form of endothelial lipase, a homodimer in a head-to-tail conformation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(35): 23322-23330.
 19. Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. pH control mechanisms of tumor survival and growth[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(2): 299-308.
 20. McCoy MG, Sun GS, Marchadier D, et al. Characterization of the lipolytic activity of endothelial lipase[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(6): 921-929.
 21. Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(3): 347-355.
 22. Maugeais C, Tietge UJ, Broedl UC, et al. Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase[J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2121-2126.
 23. Nielsen JE, Lindegaard ML, Friis-Hansen L, et al. Lipoprotein lipase and endothelial lipase in human testis and in germ cell neoplasms[J]. *Int J Androl*, 2010, 33(1): e207-e215.

本文引用: 陈兆鑫, 俞静. 内脂酶与疾病和肿瘤关系的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1699-1702. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.026

Cite this article as: CHEN Zhaoxin, YU Jing. Research progress of the relationship between endothelial lipase and disease or cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1699-1702. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.026