

# LHPP 在消化系统肿瘤中的研究进展

章 越 综述 朱 萱 审校

**摘要** 磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶(LHPP)是一种组氨酸磷酸酶,在肿瘤的进展和转移中发挥着重要作用。最近研究表明 LHPP 在肝细胞癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)、结直肠癌(CRC)、胰腺癌及胃癌等消化系统肿瘤中发挥着抑癌作用。LHPP 在肿瘤组织和细胞中低表达,而低表达的患者预后较差。因其在肿瘤患者中潜在的治疗价值,LHPP 有望成为患者治疗的新靶点。该文对 LHPP 在消化系统肿瘤中生物学功能及作用机制进行综述,以期治疗消化系统肿瘤提供理论依据。

**关键词** 磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶;消化系统;肿瘤;靶点;发病机制

**中图分类号** R 735

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)09-1604-04  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.09.028

磷酸赖氨酸磷酸组氨酸无机焦磷酸盐磷酸酶(phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase, LHPP)是一种组氨酸磷酸酶蛋白,最早自猪脑组织中分离获取,其在脑组织内呈高水平表达,是含卤酸脱卤酶样水解酶结构域基因家族的成员<sup>[1]</sup>。Hindupur et al<sup>[2]</sup>的研究表明 LHPP 可通过作用于氮键的磷酸化蛋白而发挥肿瘤的抑制作用。近年来 LHPP 在消化系统肿瘤如肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、胰腺癌和胃癌中有较多研究<sup>[1]</sup>,而在这些消化系统肿瘤患者中,LHPP 的表达均明显下调,LHPP 在抑制消化系统肿瘤进展中发挥着重要作用。该文阐述了 LHPP 在消化系统肿瘤中的调控作用及机制,并探究 LHPP 作为消化系统肿瘤治疗靶点的潜在应用价值。

2023-06-29 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81660110,81960120);“江西省赣鄱英才555”计划(编号:赣才字[2012]1号);江西省研究生创新专项基金(编号:YC2022-B052)

作者单位:南昌大学第一附属医院消化内科,南昌 330006

作者简介:章 越,男,博士研究生;

朱 萱,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: jyyfyzx@163.com

## 1 LHPP 的结构和功能

**1.1 LHPP 的结构** LHPP 是由 10 号染色体编码的分子量为 29 ku 的肿瘤抑制因子,从蠕虫到人类均高度进化保守,它是一种疏水、非分泌及无跨膜的蛋白,主要位于细胞质中<sup>[2]</sup>。LHPP 由 3 个亮氨酸拉链域组成,其在大脑、肾脏和肝脏中高表达<sup>[2]</sup>。LHPP 能够水解亚胺二磷酸、3-磷酸组氨酸和 6-磷酸赖氨酸<sup>[3]</sup>。当 pH 在 7.6~7.8 之间时,LHPP 活性最佳,其可被谷胱甘肽、半胱氨酸等活化,而对氯汞聚苯甲酸盐则可抑制其活性<sup>[3]</sup>。

**1.2 LHPP 的功能** LHPP 作为一种组氨酸磷酸酶,是生命活动存在时所必需的,与细胞的生存、生长和分化密切相关<sup>[4]</sup>。组氨酸磷酸酶可以使含有组氨酸磷酸的蛋白质去磷酸化,而这种作用与组氨酸激酶相反。蛋白质磷酸化在表观遗传学中起着重要的作用,被认为是调控致癌活性的有力手段<sup>[5]</sup>。由于 LHPP 已被证实是一种肿瘤抑制因子,近年来已成为肿瘤研究领域的热门话题,多项研究<sup>[6-7]</sup>表明 LHPP 在肿瘤的各种进展过程中起着关键作用,包括增殖、转移和凋亡。

## 2 LHPP 与消化系统肿瘤

消化系统肿瘤是消化道及附属消化器官的恶性肿瘤,包括胃癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌、肝癌等<sup>[8]</sup>。最近研究<sup>[9]</sup>表明,在中国,消化道肿瘤的主要类型为胃癌(13.6%)、肝癌(12.9%)和食管癌(9.9%),由此带来的健康支出在逐年增加。因此,探寻消化系统肿瘤新的治疗靶点已迫在眉睫。

**2.1 LHPP 与 HCC** HCC 是一种常见的恶性肿瘤,其具有较高的癌症相关病死率。根据 2019 年国家癌症登记处年度报告,2016 年中国共有肝癌新发病例 108 081 例和死亡 94 213 例<sup>[10]</sup>。HCC 约占肝癌病例的 90%<sup>[2]</sup>。HCC 的不良预后与其较高的增殖转移能力密切相关<sup>[11]</sup>。因此,了解 HCC 增殖和转移的潜在机制对治疗至关重要。Hindupur et al<sup>[2]</sup>通过敲除 *PTEN* 和 *TSCI* 基因成功构建了 HCC 的小

鼠模型,研究表明 LHPP 的表达降低与肿瘤的进展有关,而与 mTOR 活性无关。研究<sup>[2]</sup>人员发现,在人 HCC 细胞株细胞中过表达 LHPP 可以抑制细胞增殖,并显著减少 HCC 细胞中肝细胞球状体的形成;相反,敲除 LHPP 则能促进 HCC 细胞的增殖。其研究证实了 LHPP 的失活是 HCC 发生的关键因素。Liao et al<sup>[12]</sup>发现 HCC 患者的 LHPP 降低,LHPP 表达的增加可能与 HCC 患者的总生存期和无病生存期有关。与正常细胞系相比,HCC 细胞系中 LHPP 表达降低。此外,LHPP 过表达可抑制细胞周期蛋白 B1、M2 型丙酮酸激酶 (pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)7 和 MMP9 的表达,从而抑制人 HCC 细胞的增殖和转移。另一项研究<sup>[13]</sup>表明,在 HCC 细胞系中 LHPP 表达明显下调,通过敲除 LHPP 后可促进 HCC 细胞的增殖和迁移,且 LHPP 的表达水平与上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 密切相关,即 LHPP 可抑制 TGF- $\beta$  诱导的 HCC 细胞的 EMT。Yan et al<sup>[14]</sup>研究发现,HCC 组织中 miR-765 水平和 LHPP 水平呈负相关。其进一步研究<sup>[14]</sup>表明,miR-765 可直接靶向结合 LHPP 的 3'非翻译区 (3'UTR) 序列,过表达 miR-765 则可通过下调 LHPP 促进 HepG2 的 EMT 和增殖,抑制 HepG2 凋亡。Chao et al<sup>[15]</sup>在 2010 年至 2015 年期间纳入了经过 HCC 手术切除患者的 90 对 HCC 及癌旁组织,通过免疫组化分析发现 HCC 组织的 LHPP 表达较癌旁正常组织明显下调,进一步研究表明血浆及 HCC 组织中的 LHPP 含量与谷氨酰转氨酶、甲胎蛋白的含量呈负相关,通过分析得出 LHPP 可能是影响 HCC 预后的预测因素。以上研究表明 LHPP 在 HCC 细胞系及组织中的表达较正常细胞系及组织显著降低,LHPP 可能通过调控 HCC 细胞的 EMT 及增殖而影响 HCC 的进展;此外,LHPP 低表达与 HCC 患者的生存率显著相关,LHPP 可能是一种潜在的 HCC 抑癌基因。这些结果为 HCC 发生发展的机制研究提供了新的见解。

**2.2 LHPP 与 ICC** ICC 是仅次于 HCC 的第二位常见的原发性肝脏恶性肿瘤,约占原发性 HCC 的 10% ~ 15%<sup>[16]</sup>。ICC 是一种高度恶性的肿瘤类型,大多数患者在诊断时已处于晚期。研究<sup>[17]</sup>人员发现,LHPP 在 ICC 患者中是下调的,低水平的 LHPP 预示着较低的生存率,体内外实验<sup>[17]</sup>表明 LHPP 对 ICC 细胞的生长、侵袭和 EMT 均有抑制作用。进一步的研究<sup>[17]</sup>表明,LHPP 可通过抑制 TGF- $\beta$ /smad

信号通路而抑制 ICC。综上可以看出,LHPP 在 ICC 中发挥着抑癌作用,但仍需进一步深入探究其抑制 ICC 的机制。

**2.3 LHPP 与 CRC** CRC 是全球居第三位常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第二大原因。近年来 CRC 的发病率在不断增加,据估计,2020 年约出现 190 万例新的 CRC 病例,发生 93.5 万例死亡<sup>[16]</sup>。磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinases B, PI3K/AKT) 信号通路是参与肿瘤发生的最经典的信号通路之一<sup>[18]</sup>。PI3K/AKT 信号通路在细胞活动中发挥着极其重要的作用,包括细胞增殖、迁移、自噬和其他功能。Hou et al<sup>[19]</sup>报道,与正常结肠组织相比,LHPP 在 CRC 组织中表达降低,LHPP 表达可能与肿瘤的直径、TNM 分期以及淋巴结转移有关,通过体内及体外实验<sup>[19]</sup>也证实了 LHPP 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路而抑制 CRC 细胞的生长和增殖。Hou et al<sup>[20]</sup>的另一项研究在 Caco2 及 Sw480 的结肠癌细胞株中进行了探索,研究<sup>[20]</sup>表明,LHPP 可通过下调 cyclinD1/CDK4 和上调 p53 的表达来调节细胞周期,抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭,并可通过抑制 smad3 的磷酸化而抑制 TGF- $\beta$ /smad 信号通路,从而抑制结肠癌细胞的 EMT。Li et al<sup>[21]</sup>研究表明,LHPP 可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路而抑制 CRC 细胞的生长,LHPP 过表达能够抑制癌细胞增殖,并且诱导结肠癌细胞的凋亡。最近的一项研究<sup>[22]</sup>在探索长链非编码 RNA DLGAP1-AS2 在 CRC 的作用及机制时发现,相较于正常对照组,LHPP 在 CRC 中显著降低,且 LHPP 的表达与 DLGAP1-AS2 呈显著负相关,而 DLGAP1-AS2 能显著促进 CRC 的生长和转移,同时 LHPP 过表达能抑制 CRC 的 AKT 信号通路的活性。以上表明,LHPP 在 CRC 中表达较正常组织显著降低,LHPP 可通过去磷酸化的作用抑制 PI3K/AKT 及 TGF- $\beta$ /smad 信号通路而抑制 CRC 的进展;此外,LHPP 低表达的 CRC 患者预后差,LHPP 的过表达可抑制 CRC 细胞的增殖转移,并能促进 CRC 细胞凋亡而发挥抑癌作用。

**2.4 LHPP 与胰腺癌** 胰腺癌是最具侵袭性的恶性肿瘤之一。胰腺癌相关病死率是所有癌症中最高的,患者 5 年总生存率仅为 5% ~ 10%,其发病率与病死率比值在所有实体肿瘤中最高<sup>[23]</sup>。胰腺癌预后不佳的一个原因是 90% 患者的肿瘤扩散到胰腺以外器官组织时才被诊断,其中 50% 患者已全身转移<sup>[24]</sup>。Wu et al 研究<sup>[25]</sup>发现,LHPP 在胰腺癌组织

及细胞系中的表达相较于正常的胰腺组织及细胞系显著降低,其表达与肿瘤细胞分化和淋巴细胞转移程度有关,进一步发现 LHPP 可通过 AKT 信号通路抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭,并增加细胞凋亡。综上所述可以看出,LHPP 在胰腺癌中发挥了抑癌作用,其抑癌机制可能与 LHPP 调控 PTEN/AKT 信号通路进而影响肿瘤的侵袭、迁移等行为相关,然而,因 LHPP 目前在胰腺癌中研究较少,其深入机制仍需要进一步探索。

**2.5 LHPP 与胃癌** 胃癌发病率位居全球癌症第 2 位,在美国,每年仍有 27 000 例新发病例和 11 000 例死亡病例<sup>[26]</sup>。肿瘤细胞代谢适应的显著特征是 Warburg 效应,即无论氧状态如何,许多癌细胞依赖于较高的葡萄糖摄取率,通过糖酵解将大部分葡萄糖转化为乳酸,而不是通过氧化磷酸化分解葡萄糖<sup>[27]</sup>。Lin et al<sup>[28]</sup> 通过生物信息学方法分析公共数据库的数据发现 LHPP 可能通过乙酰化作用影响肿瘤的糖酵解,在胃癌组织中 LHPP 表达是显著降低的。LHPP 在胃癌中作为肿瘤抑制因子,可抑制癌细胞的增殖、侵袭和耐药,LHPP 受 m<sup>6</sup>A 甲基化的调控,可通过改变乙酰化水平来调节胃癌的代谢。因此,研究证实了 LHPP 为胃癌潜在的预测生物标志物及治疗靶点。最近的一项研究<sup>[29]</sup> 在胃癌细胞系 HGC-27 进行,作者发现 LHPP 在正常组织表达显著高于胃癌组织,在 HGC-27 中过表达 LHPP 能显著抑制癌细胞的增殖、侵袭和迁移,细胞周期的关键分子和 EMT 相关蛋白如 CDK4、CyclinD1、Vimentin 等显著降低,且细胞自噬的生物标志物 Beclin1 也降低。综上,LHPP 在胃癌中有抑癌效应,但仍需体内实验进一步证实。

### 3 总结与展望

作为一种新型组氨酸磷酸酶,LHPP 在多种消化系统肿瘤中的表达显著下调,其与肿瘤分级、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤大小、患者生存率等临床和病理特征密切相关。LHPP 在消化系统肿瘤组织中低表达,LHPP 可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移及糖酵解,同时可抑制癌细胞的 EMT 并诱导癌细胞凋亡;此外,LHPP 可通过其去磷酸化作用抑制 TGF- $\beta$ /smad、PI3K/AKT 及 PTEN/AKT 等多条信号通路而抑制肿瘤的进展。随着 LHPP 在消化系统肿瘤发病机制中研究的逐渐增多,LHPP 可能不久会成为肿瘤治疗的可行靶点。因此,研究人员需要对 LHPP 的作用机制进行全面的了解,探索 LHPP 是如何调

控肿瘤进展的,并为 LHPP 作为治疗靶点提供更深层次研究证据。

### 参考文献

- [1] Wu F, Ma H, Wang X, et al. The histidine phosphatase LHPP: an emerging player in cancer[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(11): 1140–52.
- [2] Hindupur S K, Colombi M, Fuhs S R, et al. The protein histidine phosphatase LHPP is a tumour suppressor[J]. *Nature*, 2018, 555:678–82.
- [3] Hauser A, Hwang S, Sun H, et al. Combining free energy calculations with tailored enzyme activity assays to elucidate substrate binding of a phospho-lysine phosphatase[J]. *Chem Sci*, 2020, 11(47):12655–61.
- [4] Choi Y, Shin S H, Jung H, et al. Specific fluorescent probe for protein histidine phosphatase activity[J]. *ACS Sens*, 2019, 4(4):1055–62.
- [5] Abramczyk H, Miela A, Brozek-Pluska B, et al. Aberrant protein phosphorylation in cancer by using raman biomarkers[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12):2017.
- [6] Zhang X, Kang H, Xiao J, et al. LHPP inhibits the proliferation and metastasis of renal cell carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:7020924.
- [7] Chen W J, Chen L H, Wang J, et al. LHPP impedes energy metabolism by inducing ubiquitin-mediated degradation of PKM2 in glioblastoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4):1369–90.
- [8] Shalpour S, Karin M. Cruel to be kind: epithelial, microbial, and immune cell interactions in gastrointestinal cancers[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:649–71.
- [9] Feng R M, Zong Y N, Cao S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):22.
- [10] Wang Y, Zhang L, Han F, et al. Using period analysis to timely assess and predict 5-year relative survival for liver cancer patients from Taizhou, eastern China [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 920094.
- [11] Desideri E, Castelli S, Dorard C, et al. Impaired degradation of YAP1 and IL6ST by chaperone-mediated autophagy promotes proliferation and migration of normal and hepatocellular carcinoma cells[J]. *Autophagy*, 2023, 19(1):152–62.
- [12] Liao L, Duan D, Liu Y, et al. LHPP inhibits hepatocellular carcinoma cell growth and metastasis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(14): 1846–54.
- [13] Ma L, Sun H, Xu X, et al. Tumor suppressor LHPP suppresses cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(4):807–17.
- [14] Yan J, He L, Li G, et al. Clinical value of serum LHPP-associated miR-765 in the prognosis of laparoscopic or open hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2020, 30(5):395–402.



网络出版时间:2023-08-31 11:31:59 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230830.1831.010

# 线粒体质量控制与高血压血管重塑

沈 灿<sup>1,2</sup>, 张龙标<sup>3</sup>, 彭晓清<sup>1,2,3</sup> 综述 骆志刚<sup>4</sup> 审校

**摘要** 高血压是心脑血管疾病发病率和死亡率高居全球首位的最重要的因素之一,因此对于高血压的预防和治疗已成为中国乃至全世界最为关注的社会问题。线粒体是能量代谢的主要部位,其功能失调可导致高血压。线粒体质量控制主要通过调控线粒体的生物发生、融合、分裂和自噬影响其结构和功能的完整性,进而参与血管重塑过程。现详细阐述了线粒体质量控制与高血压血管重塑的关系,有望有助于高血压所致疾病的预防和治疗。

**关键词** 线粒体生物发生;线粒体动力学;线粒体自噬;高血压;血管重塑

压;血管重塑

中图分类号 R 544.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)09-1607-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.09.029

2023-08-28 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82000399)

作者单位:<sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

<sup>2</sup> 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室,合肥 230022

<sup>3</sup> 安徽医科大学药学院,合肥 230032

<sup>4</sup> 安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

作者简介:沈 灿,女,硕士研究生;

骆志刚,男,副主任医师,责任作者,E-mail:lzgj72605@sina.com

高血压是心脑血管疾病的关键危险因素,据2017年数据统计,254万中国人死于高血压,并影响着中国近23.2%的成年人<sup>[1]</sup>。血管功能失衡及损伤修复异常引起的血管重构是高血压的关键病理学基础,其涉及血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖迁移、细胞外基质沉积等过程。近几年研究<sup>[2]</sup>表明线粒体质量控制与高血压密切相关。线粒体质量控制机制的研究极大拓展了对高血压的理解。因此,线粒体参与高血压血管重塑过程的具体机制是目前研究的重点。

## 1 线粒体质量控制体系

### 1.1 线粒体生物发生 线粒体生物发生过程需要

- [15] Chao X, Zhang W, Wu J, et al. Downregulation of LHPP expression associated with AFP acts as a good prognostic factor in human hepatocellular carcinoma [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1971048.
- [16] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-49.
- [17] Wang D, Ning Z, Zhu Z, et al. LHPP suppresses tumorigenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma by inhibiting the TGFbeta/smad signaling pathway [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 132: 105845.
- [18] Chen X, Wang W, Li Y, et al. MYSM1 inhibits human colorectal cancer tumorigenesis by activating miR-200 family members/CDH1 and blocking PI3K/AKT signaling [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):341.
- [19] Hou B, Li W, Li J, et al. Tumor suppressor LHPP regulates the proliferation of colorectal cancer cells via the PI3K/AKT pathway [J]. Oncol Rep, 2020, 43(2):536-48.
- [20] Hou B, Li W, Xia P, et al. LHPP suppresses colorectal cancer cell migration and invasion *in vitro* and *in vivo* by inhibiting Smad3 phosphorylation in the TGF-beta pathway [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1):273.
- [21] Li Z, Zhou X, Zhu H, et al. Purpurin binding interacts with LHPP protein that inhibits PI3K/AKT phosphorylation and induces apoptosis in colon cancer cells HCT-116 [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(3):e22665.
- [22] Wang X, Cheng H, Zhao J, et al. Long noncoding RNA DLGAP1-AS2 promotes tumorigenesis and metastasis by regulating the Trim21/ELOA/LHPP axis in colorectal cancer [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):210.
- [23] Liu L, Huang X, Shi F, et al. Combination therapy for pancreatic cancer: anti-PD-(L) 1-based strategy [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1):56.
- [24] Wood L D, Canto M I, Jaffee E M, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment [J]. Gastroenterology, 2022, 163(2):386-402 e1.
- [25] Wu F, Chen Y, Zhu J. LHPP suppresses proliferation, migration, and invasion and promotes apoptosis in pancreatic cancer [J]. Biosci Rep, 2020, 40(3):BSR20194142.
- [26] Li G Z, Doherty G M, Wang J. Surgical management of gastric cancer: a review [J]. JAMA Surg, 2022, 157(5):446-54.
- [27] Choi J E, Sebastian C, Ferrer C M, et al. A unique subset of glycolytic tumour-propagating cells drives squamous cell carcinoma [J]. Nat Metab, 2021, 3(2):182-95.
- [28] Lin J X, Lian N Z, Gao Y X, et al. m6A methylation mediates LHPP acetylation as a tumour aerobic glycolysis suppressor to improve the prognosis of gastric cancer [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5):463.
- [29] Guo K, Tian W, Wang H, et al. Does the LHPP gene share a common biological function in pancreatic progression? [J]. BMC medical genomics, 2022, 15(1):239.