



Autotaxin-LPA轴在肥胖及其相关疾病中的作用*

尹楠 张俊杰**

(北京师范大学生命科学学院, 细胞增殖及调控生物学教育部重点实验室, 北京 100875)

摘要 溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 是一种结构简单的生物活性脂质分子, 可通过与细胞膜上的 LPA 受体 (lysophosphatidic acid receptors, LPARs) 结合参与调控细胞生命活动, 在多种生理和病理过程中发挥作用. 分泌型糖蛋白 Autotaxin (ATX) 具溶血磷脂酶 D (lysophospholipase D, lysoPLD) 活性, 能够催化溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 水解生成 LPA, 这是循环系统中 LPA 的主要来源. 近几年的研究表明, ATX 在成熟脂肪细胞中高表达, ATX-LPA 轴与肥胖及肥胖个体的糖脂代谢紊乱有密切的关系, 被认为是肥胖相关疾病治疗的新靶点. 本文综述了 ATX-LPA 轴在肥胖、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病中的作用及作用机制, 为相关领域的基础研究和疾病防治提供新的思路 and 策略.

关键词 ATX, LPA, 脂肪细胞, 肥胖, 胰岛素抵抗, 非酒精性脂肪肝病

中图分类号 Q5, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0345

肥胖是现代社会普遍存在的健康问题, 肥胖导致的糖脂代谢紊乱与 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝病等疾病的发生密切相关. 肥胖个体的脂肪组织发生过量扩增, 脂肪组织除了储存能量外还可分泌瘦素、白介素和脂联素等多种脂肪因子, 参与调节机体的生理和病理过程^[1]. Autotaxin (ATX) 是一种分泌型糖蛋白, 具有溶血磷脂酶 D (lysophospholipase D, lysoPLD) 活性, 能够催化溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 水解生成溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA). LPA 是一类重要的生物活性脂质分子, 能够与细胞膜上特异的 LPA 受体结合, 激活多个细胞信号通路, 参与调控细胞的生物学功能^[2]. ATX 在脂肪细胞中高表达, 因此被认为是一个新的脂肪因子^[3]. 近期大量研究表明, ATX-LPA 轴在肥胖及肥胖相关的糖脂代谢紊乱中发挥了重要作用, 并有望成为防治肥胖相关疾病的新靶点.

1 ATX-LPA轴

LPA 是迄今发现的一类分子质量最小、结构最

简单的甘油磷脂, 分子质量为 430~480 u, 由三磷酸甘油骨架在 sn-1 位或 sn-2 位连接一条脂肪酸链形成^[4]. LPA 主要由两种酶促反应通路催化生成:

a. IIA 分泌型磷脂酶 A2 (group IIA secretory phospholipase A2, sPLA2-IIA) 或膜结合 PA-选择性磷脂酶 1 (membrane-bound PA-selective PLA1, mPA-PLA1) 催化磷脂酸 (phosphatidic acid, PA) sn-1 或 sn-2 位上的酰基水解形成 LPA; b. 卵磷脂-胆固醇酰基转移酶或 sPLA2-IIA 催化磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholines, PC) 形成 LPC, LPC 再经 ATX 水解生成 LPA. LPA 降解的主要方式包括: a. 经磷酸酯磷酸酶 (lipid phosphate phosphatases, LPP) 脱磷酸化形成单酰甘油 (monoacylglycerol, MAG); b. 由肝脏非实质细胞代谢 (图 1b)^[5-6].

LPA 通过与细胞膜上特异的 LPA 受体结合来发

* 北京市自然科学基金 (7192102), 国家自然科学基金 (81972604) 和细胞增殖及调控生物学教育部重点实验室开放课题资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-58802137, E-mail: jjzhang@bnu.edu.cn

收稿日期: 2020-09-27, 接受日期: 2020-12-29

挥作用, 人 LPA 受体基因命名为 *LPAR1~LPAR6*, 鼠 LPA 受体基因命名为 *Lpar1~Lpar6*^[7]. 这些 LPA 受体都是 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs), 其中 *LPAR₁*、*LPAR₂* 和 *LPAR₃* 属于内皮细胞分化基因家族, *LPAR₄* 和 *LPAR₆* 属于嘌呤受体家族, *LPAR₅* 属于游离脂肪酸受体家族^[8] (图 1c). LPA 脂肪酸链的碳链长度和碳饱和度的差异均会影响其与不同受体间的亲和性. LPA 与受体结合后可以激活多条细胞信号通路, 参与调控细胞的增殖、分化、凋亡、神经递质释放等生命活动, 在癌症、纤维化、神经元功能障碍、骨代谢障碍等疾病中发挥重要的作用^[6].

ATX 是一种分泌型的糖蛋白, 也被称为胞外焦磷酸酶/磷酸二酯酶 2 (ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2, ENPP2), 分子质量约为 125 ku, 结构主要包括两个 N 端类生长素 (somatomedin B-like, SMB) 结构域、中间的磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 催化结构域和一个 C 端类核酸酶 (nuclease-like, NUC) 结构域, 其中 PDE 结构域具有 lysoPLD 活性, 可将 LPC 水解为 LPA 和胆碱^[9]. ATX 有 3 个糖基化位点, 分别在第 53、410、524 位的天冬氨酸上, 正确的糖基化对 ATX 的催化功能和促细胞迁移功能的实现至关重要^[10-11]. ATX 的 4 种可变剪切体分别

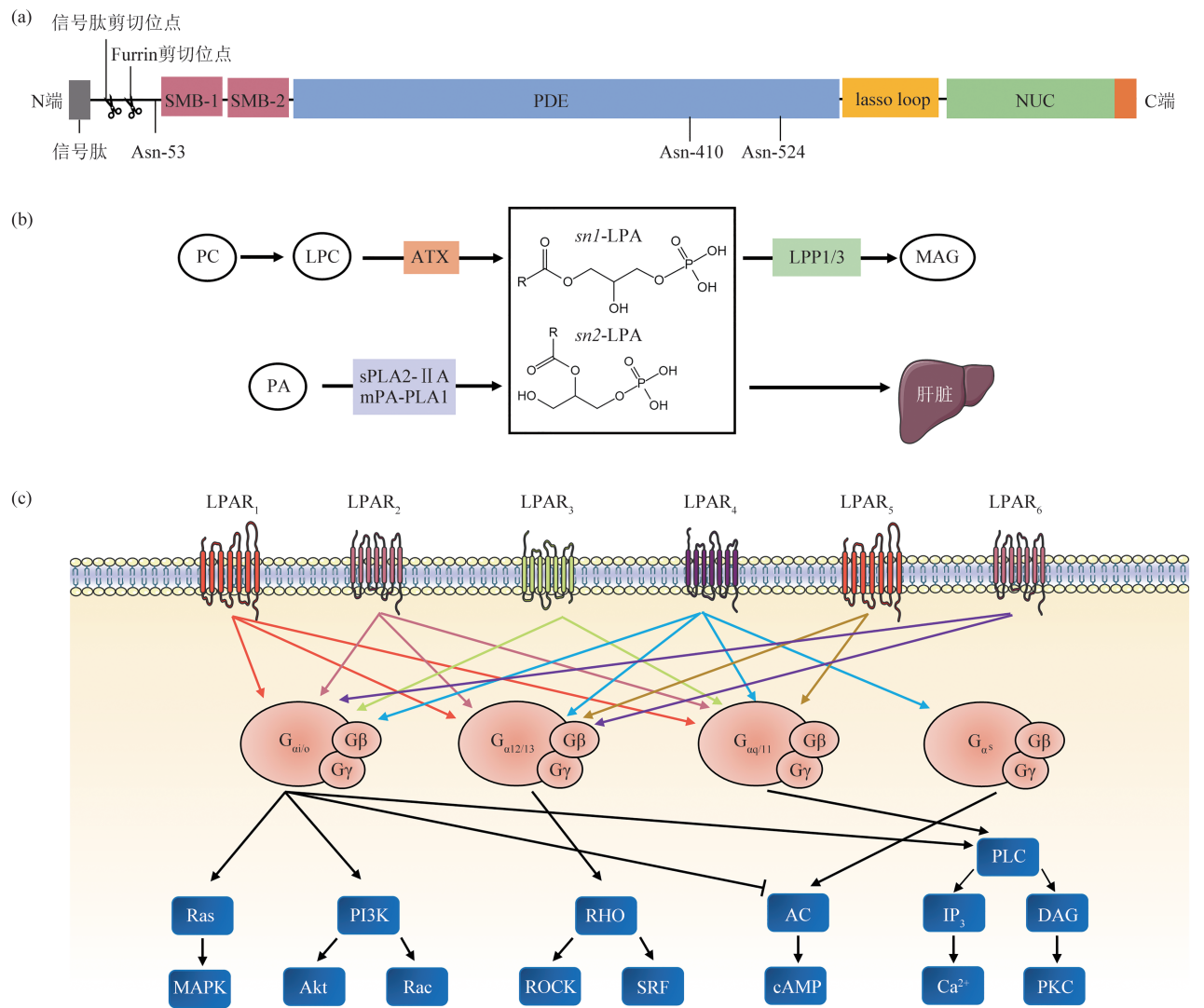


Fig. 1 Metabolism of circulating LPA and signaling pathway activated by LPAR1-6
图1 循环LPA的代谢和LPAR1-6信号通路

(a) ATX β 的结构示意图; (b) LPA可由PLA1/PLA2或ATX分别催化PA或LPC生成, 并经LPP1/3脱磷酸化形成MAG或在肝脏非实质细胞中代谢; (c) LPAR1-6通过不同的G蛋白引发不同的下游信号级联, 包括RHO蛋白、磷脂酶C (phospholipase C, PLC)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷酸肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K) 和腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC).

命名为 ATX α 、 β 、 γ 、 δ ，其中，ATX β 分布最广泛，是最常被研究的亚型，本文讨论的 ATX 均指 ATX β ，其结构如图 1a 所示^[12-14]。ATX 催化产生的 LPA 是血液中 LPA 的主要来源，ATX 杂合敲除小鼠血浆中 LPA 水平为野生型小鼠的 50%。ATX 纯合敲除小鼠由于不能有效地合成 LPA，在胚胎发育阶段神经管和血管发育受阻，胚胎致死^[15]。但是，在小鼠成年后诱导 ATX 基因的缺失并不影响小鼠存活率^[16]。ATX 作为生物体内催化 LPA 生成的关键酶，其表达受到转录水平、转录后水平和分泌过程的多重调控^[17-24]，并深刻影响着生物体内 LPA 的含量和下游信号，因此 ATX 和 LPA 组成的 ATX-LPA 轴在机体中发挥的生物学功能受到了广泛关注。

2 ATX-LPA轴与脂肪组织

2.1 脂肪组织是ATX的重要来源

在体外诱导小鼠前脂肪细胞分化成熟的过程中，ATX 表达和分泌显著增加，并伴随着胞外 LPA 水平的上升^[22, 25-27]。ATX 抑制剂 S32826 可显著减少 3T3F442A 前脂肪细胞、肥胖大鼠附睾脂肪外植体、人类脂肪组织外植体条件培养基中 LPA 的含量，表明脂肪组织产生的 LPA 主要来源于 ATX 的催化^[28-32]。脂肪细胞中 ATX 的分泌和活性依赖于其 N 端糖基化，另外信号肽也在其分泌过程中发挥重要作用^[33]。脂肪细胞特异性 ATX 敲除小鼠 (FATX-KO) 的血清中 ATX 水平下降一半^[34]，血浆 LPA 水平下降 38%^[35]，这表明脂肪组织是 ATX 的重要来源，脂肪组织来源的 ATX 是催化循环系统中 LPA 生成的主要因素。已有的研究表明，不同类型脂肪组织中 ATX 表达水平也不同，在小鼠体内表现为附睾脂肪组织>皮下脂肪组织和棕色脂肪组织^[34]，在人体内表现为皮下脂肪组织>内脏脂肪组织^[36]。脂肪组织包含多个类型的细胞，其中脂肪细胞和前脂肪细胞是 ATX 的主要来源，不同类型细胞表达 ATX 的能力为成熟脂肪细胞>前脂肪细胞>巨噬细胞和 T 细胞^[34]。

2.2 ATX-LPA轴促进前脂肪细胞增殖

脂肪细胞产生的 ATX 及其催化生成的 LPA 可以通过旁分泌途径影响前脂肪细胞的生命活动，如促进前脂肪细胞增殖。Valet 等^[28]第一次发现人原代脂肪细胞条件培养基和人外周脂肪组织透析液中的 LPA 可以促进 3T3F442A 前脂肪细胞增殖与迁移。随后，研究人员陆续发现，重组 ATX 在体

外 (*ex vivo*) 可促进 3T3-L1 前脂肪细胞增殖^[34]，外源 LPA 在体外可促进人前脂肪细胞^[37]、小鼠 3T3-L1 前脂肪细胞^[38]、小鼠原代 Pref1⁺CD34⁺脂肪细胞祖细胞^[34]和猪 DFAT-P 细胞 (猪去分化的成熟脂肪细胞系)^[38]增殖。脂肪组织特异性 ATX 敲除 (FATX-KO) 小鼠的附睾脂肪垫中前脂肪细胞明显减少^[34]。以上结果说明，ATX-LPA 轴促进白色前脂肪细胞增殖，进一步的研究发现这一现象可能是 LPA 通过 LPAR₁ 激活 ERK1/2 来实现的^[30, 39-41]。与上述白色前脂肪细胞结果不同，ATX 抑制剂和外源 LPA 对原代棕色前脂肪细胞中增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达均没有影响，这说明 ATX-LPA 轴促前脂肪细胞增殖的作用可能仅对白色前脂肪细胞有效^[42]。

2.3 ATX-LPA轴影响前脂肪细胞分化

ATX-LPA 轴对脂肪细胞分化的影响还存一些争议。一些研究表明 ATX-LPA 轴强烈抑制白色和棕色前脂肪细胞分化。例如，通过检测甘油三酯积累水平和成熟脂肪细胞特异基因的表达水平，发现外源 LPA 处理可以抑制小鼠 3T3-F442A 和 3T3-L1 细胞、猪 DFAT 细胞 (成熟脂肪细胞去分化后形成)、人前脂肪细胞、小鼠原代白色、棕色前脂肪细胞的分化^[38, 42-43]。抑制 ATX 的活性可促进小鼠原代棕色前脂肪细胞的分化，同时 ATX 过表达小鼠的棕色脂肪组织中成熟棕色脂肪细胞的标志物——解偶联蛋白 1 (uncoupling protein-1, UCP1) 表达显著降低^[42]。ATX-LPA 轴对前脂肪细胞分化的抑制作用可能是通过 LPAR₁ 下调 PPAR γ 2 的表达实现的^[38, 43]。

但是，Nishimura 等^[34]却认为 ATX-LPA 轴促进白色前脂肪细胞分化。他们发现，从 ATX^{-/-}小鼠体内分离的白色前脂肪细胞在成脂诱导后分化为成熟脂肪细胞的比例降低，脂肪组织特异性 ATX 敲除 (FATX-KO) 小鼠原代白色前脂肪细胞中促脂肪生成基因 *Cebpa*、*Cebpb*、*Cebpd*、*Pparg* 和脂肪生成转录因子 *Klf5*、*Klf15* 的表达降低，抗脂肪生成基因 *Klf2* 的表达增加。并且，外源 LPA 处理促进 Pref1⁺CD34⁺ 脂肪细胞祖细胞分化。研究材料的不同可能是上述实验结果差异的原因：Nishimura 是以 ATX^{-/-}和 FATX-KO 小鼠的前脂肪细胞为材料，小鼠整个生长发育期 ATX-LPA 缺失造成的其他因素改变可能会间接影响前脂肪组织的分化。因此，ATX-LPA 轴对白色前脂肪细胞分化的影响及其分子机制还有待进一步阐释。

3 ATX-LPA轴与肥胖

3.1 肥胖过程中ATX-LPA-LPAR轴的表达调控

无论是由于基因缺陷还是高脂饮食导致的肥胖, 小鼠体内 ATX 和 LPA 受体的表达均会发生改变. 例如, db/db 小鼠脂肪组织中 ATX 的表达及活性高于非肥胖的野生型小鼠^[26, 44]. 与正常饮食小鼠相比, 饮食诱导肥胖 (diet induced obesity, DIO) 小鼠血浆 LPCs 含量显著降低, 性腺脂肪垫 ATX mRNA 表达增加, LPA 水平上升^[22, 45-46], 多个 LPAR mRNA 表达发生变化^[47]. 我们实验室的工作发现, DIO 小鼠脂肪组织中 IL-6 家族细胞因子通过激活 gp130-JAK-STAT3 通路导致了脂肪细胞 ATX 表达的显著上调^[22].

人的肥胖与 ATX-LPA 轴的关联还存在争议. 例如, 一项针对老年超重或肥胖患者 (BMI: 25.0~37.0) 的统计学研究发现, 血清 ATX 水平与被试者的 BMI 和腰围均具有相关性^[48]. 与之相符的是, 肥胖 (BMI>30.0) 患者血浆 16:0 LPA 含量显著增高^[49]. 另外减脂手术可使严重肥胖患者血浆 ATX 水平迅速下降, 并在较长一段时间内保持低水平^[47, 50]. 但另一项针对 101 名非糖尿病肥胖女性 (BMI: 35.0~64.5) 的统计学研究表明, 血清 ATX 水平与体重、BMI、腰围均不相关^[51]. 这两项研究最大的差异在于研究对象肥胖程度不同, 因此推测血清 ATX 水平可能仅在超重和肥胖早期会随体重和/或 BMI 增加发生变化, 但当肥胖程度加重后, 血清 ATX 水平可能受到其他因素的影响. 除此之外, 性别和/或年龄也可能导致统计结果的差异. 相比于整体 ATX 水平, 人脂肪组织 ATX 水平与肥胖的关联更为密切. 与非肥胖患者 (BMI<25.0) 相比, 重度肥胖患者 (BMI>40.0) 内脏脂肪 ATX 表达显著上升, 这可能是肥胖过程中内脏脂肪炎症导致的. 但值得注意的是, 两组患者皮下脂肪 ATX 表达无变化, 说明 ATX 表达调控是具有脂肪组织类型特异性的^[36]. 另外, 肥胖会导致人和小鼠白色脂肪组织中 LPAR 表达发生改变, 从而影响 ATX-LPA 信号调控. 例如, DIO 小鼠性腺脂肪组织中 LPAR₁、LPAR₃ 表达显著降低, LPAR_{4,6} 表达显著增加. 而人皮下脂肪组织 LPAR₂ 在肥胖前期表达增加后期降低并高于非肥胖人群, LPAR₄ 和 LPAR₆ 在肥胖前期表达增加后期降低并低于非肥胖人群, LPAR₅ 在肥胖前期表达无明显变化, 后期低于非肥胖人群^[47].

3.2 ATX-LPA轴对肥胖的影响

ATX-LPA 轴主要通过影响脂肪组织扩张从而改变体重的增长速度, 而对小鼠瘦体重和其他脏器重量没有影响^[35]. 一些研究显示, ATX-LPA-LPAR 轴可促进自发性肥胖和饮食诱导肥胖的产生. 例如, ATX 杂合敲除 (ATX^{+/-}) 抑制 db/db 小鼠脂肪组织扩增^[34]. 在饲喂高脂高糖饮食的条件下, 与野生型相比 ATX^{+/-}小鼠的体重增量减少, 外周脂肪积累、性腺脂肪组织重量明显降低^[52]. 与储能的白色脂肪细胞不同的是, 啮齿动物和人类的棕色脂肪细胞最主要的功能是消耗能量, 通过解耦联作用维持体温^[53-54]. 针对 ATX 过表达小鼠、脂肪组织特异性 ATX 敲除 (FATX-KO) 小鼠和脂肪组织特异性 ATX 过表达 (FATX) 小鼠的研究发现, 脂肪细胞产生的 ATX 通过抑制棕色脂肪组织功能降低能量消耗, 促进高脂饮食诱导的肥胖^[34, 42]. 另外, LPAR₁-KO 小鼠在摄入高脂食物后并未表现出体重和脂肪垫重量的明显增加, 这可能是由于 LPAR₁ 缺失诱导脂肪组织分泌的瘦素增加, 瘦素信号使小鼠摄食量减少导致的^[55].

然而与上述结果不同的是, 一项针对 FATX-KO 小鼠的研究发现, 高脂饮食条件下脂肪组织分泌的 ATX 抑制脂肪组织扩张, 并抑制小鼠皮下脂肪组织多个肥胖相关基因表达^[35]. 无独有偶, 另一项研究发现, 在摄入等量普通食物的条件下, LPAR₁-KO 小鼠虽表现出体型体重减小, 但脂肪垫重量却明显高于 WT 小鼠^[43]. ATX-LPA 轴对前脂肪细胞分化影响的不确定性可能是造成以上研究结果存在差异的原因.

4 ATX-LPA轴与胰岛素抵抗和葡萄糖稳态

4.1 胰岛素抵抗过程中ATX-LPA轴的表达调控

在细胞水平上, 胰岛素抵抗会导致脂肪细胞 ATX-LPA 轴活化程度发生改变. 例如, 使用药物 (TNF- α) 诱导胰岛素抵抗或高糖高胰岛素处理模拟糖尿病环境均会导致脂肪细胞 ATX 表达增加, 激活 PPAR γ 提升胰岛素敏感性后又可抑制 ATX 表达和分泌^[27, 44]. 葡萄糖对脂肪细胞 ATX 表达的调控具有时间和浓度依赖性, 胰岛素处理初期虽可增加脂肪细胞 ATX 的分泌活性 (依赖 PI3K 的激活), 但长期处理会导致 ATX 表达和分泌减少^[27].

在整体水平上, 前驱糖尿病小鼠血浆 LPA 水平显著高于对照小鼠^[46]. 相较于健康女性, 患胰岛素抵抗的重度肥胖女性内脏脂肪中 ATX 表达显

著上升^[36]. 多个统计学研究表明, 血清和血浆 ATX 水平与胰岛素抵抗以及反映胰岛素敏感性的多个指标(空腹血糖、空腹血胰岛素、糖化血红蛋白等)相关, 另外血清 ATX 水平可作为胰岛素敏感性(GIR)和胰岛素抵抗(HOMA-IR)的独立预测指标^[48, 50-51].

4.2 ATX-LPA轴对胰岛素抵抗和血糖稳态的影响

脂肪、肝脏和肌肉是机体胰岛素作用的主要部位和葡萄糖消耗的主要场所. 这些部位发生胰岛素抵抗会导致胰岛素促葡萄糖摄取和利用效率下降, 机体糖耐受能力降低而出现高血糖症, 代偿性的胰岛素分泌过多造成高胰岛素血症. 大量研究表明, ATX-LPA-LPAR_{1/3}轴对胰岛素抵抗的发生具有促进作用.

在整体水平上, 抑制 ATX-LPA-LPAR_{1/3}通路(ATX^{+/-}、FATX-KO、gp130 抑制剂 SC144 处理、LPAR_{1/3}抑制剂 Ki16425 处理等)均可提升肥胖小鼠的胰岛素敏感性和葡萄糖耐受能力, 改善高脂饮食导致的高血糖和高胰岛素血症^[22, 34-35, 52]. 在脂肪中, ATX 抑制剂 PF-8380 处理可上调 3T3-L1 细胞 PPAR γ 及其靶蛋白表达, 但不会影响胰岛素诱导的 Akt S473 磷酸化和线粒体耗氧量^[27], 随后发现, ATX 杂合敲除虽不会改变 DIO 小鼠性腺脂肪组织 Akt 磷酸化水平, 但可促进其 p70S6K 磷酸化^[52]. 在肝脏中, ATX 杂合敲除或抑制 LPAR_{1/3}均可提升 DIO 小鼠肝脏中胰岛素诱导的 AKT 磷酸化, 增加肝脏储存和利用葡萄糖的能力^[52]. 另外, 外源 LPA 处理影响大鼠原代肝脏细胞的胰岛素信号传递, 抑制葡萄糖激酶表达和肝糖原合成, 该过程需 LPAR₃ 激活^[49]. 在肌肉中, Dsouza 等^[52]发现 ATX-LPA 信号抑制了小鼠肌肉细胞中 GLUT4 向细胞膜的转运, 影响葡萄糖吸收, 损害其线粒体功能, 从而造成 DIO 小鼠胰岛素抵抗和葡萄糖稳态受损.

除脂肪、肝脏和肌肉等组织胰岛素信号的正常传递外, 血糖增高后胰岛分泌功能的稳定也是维持血糖稳态所必需的. Rancoule 等^[46]认为 LPA-LPAR 对小鼠糖耐量的损害是通过减少胰腺上胰岛的数量和抑制单个胰岛分泌胰岛素的能力来实现的, 与其他组织的胰岛素敏感性无关. 但是 1986 年的一项研究发现, LPA 对大鼠离体胰岛的胰岛素分泌能力并无影响^[56], 出现差异的原因可能是该项研究中使用的 LPA 是直接溶解在 PBS 中的, 未添加 BSA,

导致 LPA 在体外与受体的亲和力大大降低.

5 ATX-LPA轴与非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指从非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)到非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的一系列肝脏异常, 包含不同程度肝损伤和肝纤维化的状况^[57]. 其中 NASH 可增加肝脏疾病(如肝硬化、肝功能衰竭和肝癌)和其他疾病(如心血管疾病和恶性肿瘤)的风险. 肥胖和代谢综合征是 NAFLD 的高风险因素, 80% 的肥胖人群患有 NAFLD^[58], 75% 的 2 型糖尿病患者患有 NAFLD^[59]. 由于 ATX-LPA 轴在肥胖和胰岛素抵抗病程中的重要作用, 人们开始关注 ATX-LPA 轴和 NAFLD 的关系, 并发现两者存在一定相关性^[60].

5.1 ATX-LPA轴可能通过影响肝脏脂毒性从而影响NAFLD的发生

NAFL 和 NASH 的致病因素之一是肝细胞过量摄入碳水化合物和脂肪酸等初级代谢产物, 导致有毒脂类的积累^[57]. 脂肪细胞胰岛素抵抗导致的脂肪分解紊乱是过量脂肪酸的来源之一^[61]. 我们的研究发现, ATX-LPA 轴可以提升胰岛素抵抗的 3T3-L1 细胞中脂肪酶的活性, 促进脂肪分解, 造成血液中脂肪酸含量增加^[22]. 将过量脂肪酸和碳水化合物转运到脂肪组织和骨骼肌可减少肝细胞对这些物质的摄入, 从而改善 NASH, 但是 LPA 通过 LPAR1-ERK/Rho 通路可以抑制脂肪细胞 PPAR γ 的表达, 降低白色脂肪细胞吸收脂肪酸储存脂肪的能力^[38, 42-43, 62]. 另一种预防或治疗 NASH 的策略是增加棕色脂肪组织的丰度和功能^[57], 而 ATX-LPA 信号被认为可抑制棕色前脂肪细胞分化, 损害其功能^[34, 42]. 在肝细胞中, 过量葡萄糖和果糖摄入导致脂肪酸从头合成增加, 而 ATX 杂合敲除可使高脂高蔗糖饮食(high fat, high sucrose, HFHS)小鼠肝脏甘油三酯积累减少^[52], 这可能与肝细胞中脂质摄取合成相关基因 *Cd36*、*Dgat1*、*Lpl*、*Lipin1* 的表达改变相关^[63]. 根据以上研究结果推测, ATX-LPA 轴可以加速肝脏有毒脂类的积累, 从而直接和/或间接加速 NAFL 和 NASH 的病程发展, 具体的作用机制还需要进一步研究.

5.2 ATX-LPA与肝纤维化

不断累积的纤维变性是 NASH 病程中重要一

环, 因此减少纤维化是治疗NASH的主要手段之一. 血液中ATX-LPA水平被认为与多种因素(药物、病毒感染)导致的肝脏纤维化相关, 并可作为判断肝脏纤维化的新型标志物^[64]. Fujimori等^[60]发现, NAFLD患者血清ATX水平升高, 且与肝脏纤维化程度显著相关, 血清ATX水平在一定程度上可反映NAFLD的组织学严重程度. Ikeda等^[65]认为ATX用于诊断NAFLD导致的纤维化的效果不如其他标志物, 但Honda等^[66]则认为血清ATX水平在诊断准确性上不如其他指标, 但适用于诊断NAFLD患者 $\geq$ F2期 $\geq$ F3期纤维化. 随后肝细胞特异性缺失ATX或ATX过表达进一步表明ATX-LPA轴的活化增加了促纤维基因表达, 促进肝细胞坏死和凋亡, 加重了肝纤维化^[67], LPAR₁在其中发挥了重要作用^[68-69]. 肝脏纤维化的本质是肝脏纤维生成速度超过其溶解速度, 胞外基质积累过量^[57]. 肝星状细胞活化形成的肌成纤维细胞是胞外基质的主要来源^[70]. ATX-LPA信号激活可激活肝星状细胞, 例如有研究表明LPA可增强肝星状细胞增殖和抑制其凋亡^[64]; 一种ATX新型抑制剂(四氢吡啶[4, 3-d]嘧啶衍生物)可以抑制肝星状细胞增殖^[71].

因此, 除了作为判断肝脏纤维化的生物学标志物, 药物抑制ATX活性可减缓多种慢性肝病(包括NASH)中肝纤维化程度, 表明ATX还可作为肝脏纤维化的新型治疗靶点^[67, 71-73].

6 靶向ATX-LPA-LPAR₁₋₆通路的药物及其应用

目前, 已有多个ATX的特异性抑制剂正在进行临床前实验, 用于治疗癌症、炎症、哮喘、特发性肺纤维化和青光眼等疾病^[74]. 作为第一个进入临床试验的ATX抑制剂, GLPG1690已进入对特发性肺纤维化治疗的三期临床试验^[75]. 几种靶向LPAR的化合物正处于临床前研究阶段, 主要是用于治疗皮肤和肾脏纤维化、神经病理性疼痛、癌症、类风湿性关节炎、脑积水、脊柱和外伤性脑损伤、排尿功能障碍^[76]. 目前6个LPAR中, LPAR₁的多个拮抗剂进入治疗银屑病、特发性肺纤维化和弥漫性皮肤系统性硬化症的临床实验^[77-79].

基于ATX-LPA轴在肥胖及其相关的胰岛素抵

抗、NAFLD中的重要作用, 人们通过实验探讨了靶向ATX-LPA-LPAR通路的药物在这些疾病防治中的作用. 研究发现, 腹腔注射或口服LPAR_{1/3}受体拮抗剂Ki16425均可缓解高脂饮食导致的胰岛素抵抗和葡萄糖耐受^[22, 46]. ATX抑制剂PF8380、PAT-505、10g、Ex_31均可缓解不同诱因导致的肝脏纤维化和NASH^[67, 71-73]. 这些结果表明, 靶向ATX-LPA-LPAR的化合物在治疗肥胖及其并发症中具有应用潜力, 值得研究人员和医药市场关注.

7 总结与展望

本文重点对ATX-LPA轴在肥胖、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病发生发展中的作用及其作用机制进行综述(图2), 旨在为该领域的研究提供新的思路. 该领域还存在一系列有待解决的科学问题.

a. ATX-LPA轴对前脂肪细胞增殖和分化的影响: 在脂肪组织中, ATX-LPA-LPAR₁轴的激活促进前脂肪细胞增殖. 有趣的是, Nishimura等^[34]发现敲低小鼠原代脂肪细胞祖细胞的*Lpar1*虽可强烈抑制LPA的促增殖作用, 但仅能微弱抑制ATX的促增殖效果, 这说明ATX可能存在一种不依赖LPA-LPAR₁的促前脂肪细胞增殖途径, 相关机制还需进一步研究^[80]. ATX-LPA轴抑制棕色前脂肪细胞分化^[42], 但对白色前脂肪细胞分化的影响还存在争议^[34, 38, 43].

b. ATX-LPA对成熟脂肪细胞功能的影响: Pages等^[39]发现, 在前脂肪细胞分化过程中, *Lpar1*表达显著下降, 说明成熟脂肪细胞不是ATX-LPA-LPAR₁轴主要作用的对象. 但除LPAR₁外, 成熟脂肪细胞上还表达多个LPAR^[47], 这些LPAR对成熟脂肪细胞功能的影响值得探究.

c. 参与ATX-LPA轴调控糖脂代谢过程的LPAR及其下游信号通路: 尽管有实验表明LPAR_{1/3}受体拮抗剂如Ki16425、VPC-12249处理可以改善肥胖导致的糖脂代谢紊乱, 但是在研究中很难利用这些拮抗剂区分LPAR₁和LPAR₃分别发挥的作用, LPAR₁和LPAR₃单基因敲除小鼠也许可以很好地解决这个问题. 这些问题的解决将有助于进一步阐明ATX-LPA与2型糖尿病、NAFLD发生的深层次的分子机制, 探讨相关干预措施.

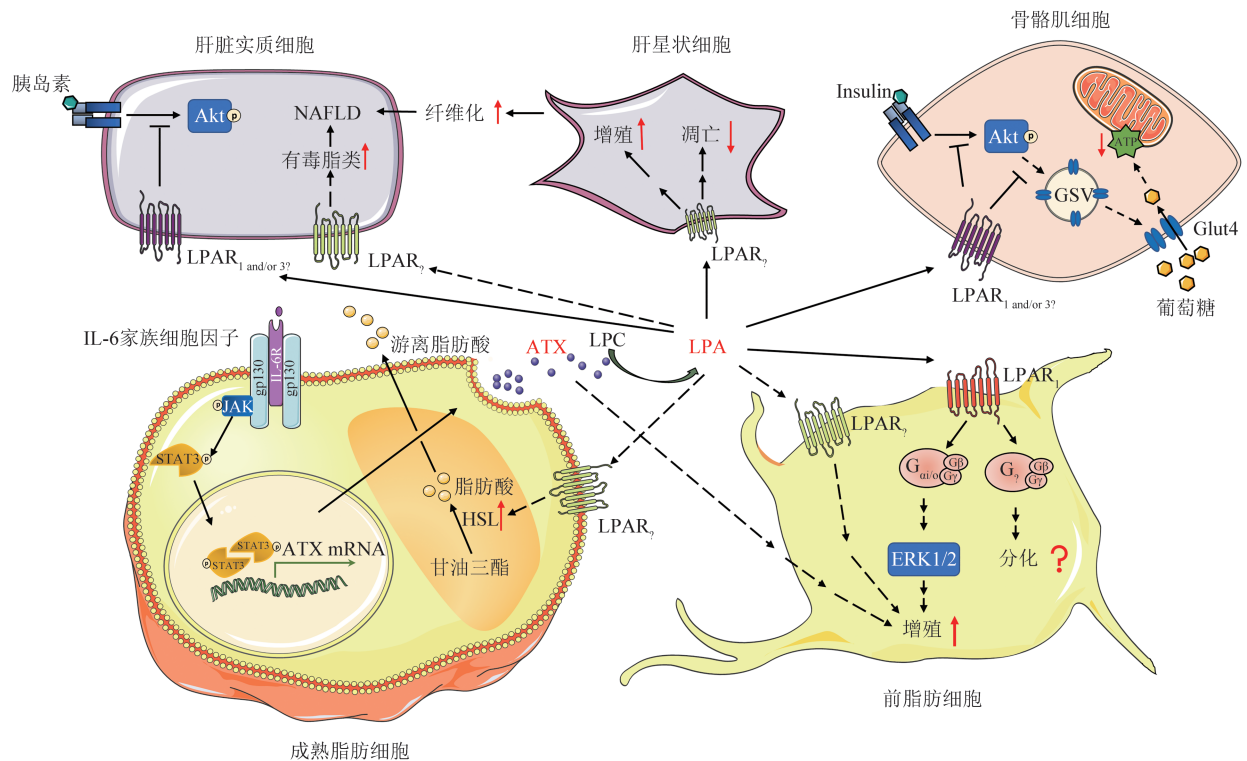


Fig. 2 ATX-LPA axis in obesity and related diseases

图2 Autotaxin-LPA轴在肥胖及其相关疾病中的作用

肥胖患者脂肪组织分泌的IL-6等炎性因子增加, 激活脂肪细胞gp130-JAK-STAT3通路上调其ATX的表达. 脂肪细胞来源的ATX增加不仅影响前脂肪细胞的生物学功能, 同时还会导致循环系统中ATX和LPA水平的上升, 在胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝病等肥胖相关疾病的发病过程中起到重要作用.

参 考 文 献

- [1] Kahn C R, Wang G, Lee K Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, **129**(10): 3990-4000
- [2] Kaffe E, Magkrioti C, Aidinis V. Deregulated lysophosphatidic acid metabolism and signaling in liver cancer. *Cancers*, 2019, **11**(11): 1626
- [3] Choi J, Cha Y J, Koo J S. Adipocyte biology in breast cancer: from silent bystander to active facilitator. *Prog Lipid Res*, 2018, **69**: 11-20
- [4] Ramesh S, Govindarajulu M, Suppiramaniam V, *et al.* Autotaxin-lysophosphatidic acid signaling in alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(7): 1827
- [5] Dsouza K, Paramel G V, Kienesberger P C. Lysophosphatidic acid signaling in obesity and insulin resistance. *Nutrients*, 2018, **10**(4): 399
- [6] Lee J H, Kim D, Oh Y S, *et al.* Lysophosphatidic acid signaling in diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(11): 2850
- [7] Choi J W, Herr D R, Noguchi K, *et al.* LPA receptors: subtypes and biological actions. *Annual Review of Pharmacology Toxicology*, 2010, **50**(1): 157-186
- [8] Zhao Y, Hasse S, Zhao C, *et al.* Targeting the autotaxin-lysophosphatidic acid receptor axis in cardiovascular diseases. *Biochemical Pharmacology*, 2019, **164**: 74-81
- [9] Ninou I, Magkrioti C, Aidinis V. Autotaxin in pathophysiology and pulmonary fibrosis. *Frontiers in Medicine*, 2018, **5**: 180
- [10] Peyruchaud O, Saier L, Leblanc R. Autotaxin implication in cancer metastasis and autoimmune disorders: functional implication of binding autotaxin to the cell surface. *Cancers*, 2019, **12**(1): 105
- [11] Magkrioti C, Galaris A, Kanellopoulou P, *et al.* Autotaxin and chronic inflammatory diseases. *Journal of Autoimmunity*, 2019, **104**: 102327
- [12] Giganti A, Rodriguez M, Fould B, *et al.* Murine and human autotaxin alpha, beta, and gamma isoforms: gene organization, tissue distribution, and biochemical characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, **283**(12): 7776-7789
- [13] Takafumi H, Shinichi O, Koji I, *et al.* Identification and biochemical characterization of a novel autotaxin isoform, ATX δ , with a four-amino acid deletion. *Journal of Biochemistry*, 2012, **151**(1): 89-97
- [14] Salgado-Polo F, Fish A, Matsoukas M T, *et al.* Lysophosphatidic acid produced by autotaxin acts as an allosteric modulator of its

- catalytic efficiency. *J Biol Chem*, 2018, **293**(37): 14312-14327
- [15] Lee D, Suh D S, Lee S C, *et al.* Role of autotaxin in cancer stem cells. *Cancer Metastasis Reviews*, 2018, **37**(2-3): 509-518
- [16] Katsifa A, Kaffe E, Nikolaidou-Katsaridou N, *et al.* The bulk of autotaxin activity is dispensable for adult mouse life. *Plos One*, 2015, **10**(11): e0143083
- [17] Li S, Wang B, Xu Y, *et al.* Autotaxin is induced by TSA through HDAC3 and HDAC7 inhibition and antagonizes the TSA-induced cell apoptosis. *Mol Cancer*, 2011, **10**: 18
- [18] Li S, Xiong C, Zhang J. ATX and LPA receptor 3 are coordinately up-regulated in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 cells through PKR and SPK1-mediated pathways. *FEBS Lett*, 2012, **586**(6): 792-797
- [19] Li S, Zhang J. Lipopolysaccharide induces autotaxin expression in human monocytic THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **378**(2): 264-268
- [20] Lyu L, Wang B, Xiong C, *et al.* Selective export of autotaxin from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 2017, **292**(17): 7011-7022
- [21] Song J, Guan M, Zhao Z, *et al.* Type I interferons function as autocrine and paracrine factors to induce autotaxin in response to TLR activation. *Plos One*, 2015, **10**(8): e0136629
- [22] Sun S, Wang R, Song J, *et al.* Blocking gp130 signaling suppresses autotaxin expression in adipocytes and improves insulin sensitivity in diet-induced obesity. *J Lipid Res*, 2017, **58**(11): 2102-2113
- [23] Sun S, Zhang X, Lyu L, *et al.* Autotaxin expression is regulated at the post-transcriptional level by the RNA-binding proteins HuR and AUF1. *J Biol Chem*, 2016, **291**(50): 25823-25836
- [24] Xu X, Zhang Y, Zhang J, *et al.* NSun2 promotes cell migration through methylating autotaxin mRNA. *J Biol Chem*, 2020, **10**: RA119.012009
- [25] Gesta S, Simon M, Rey A, *et al.* Secretion of a lysophospholipase D activity by adipocytes involvement in lysophosphatidic acid synthesis. *J Lipid Res*, 2002, **43**(6): 904-910
- [26] Ferry G, Tellier E, Try A, *et al.* Autotaxin is released from adipocytes, catalyzes lysophosphatidic acid synthesis, and activates preadipocyte proliferation. Up-regulated expression with adipocyte differentiation and obesity. *J Biol Chem*, 2003, **278**(20): 18162-18169
- [27] Dsouza K, Kane D A, Touaibia M, *et al.* Autotaxin is regulated by glucose and insulin in adipocytes. *Endocrinology*, 2017, **158**(4): 791-803
- [28] Valet P, Pages C, Jeanneton O, *et al.* Alpha2-adrenergic receptor-mediated release of lysophosphatidic acid by adipocytes. A paracrine signal for preadipocyte growth. *Journal of Clinical Investigation*, 1998, **101**(7): 1431-1438
- [29] Ferry G, Moulharat N, Pradere J, *et al.* S32826, A nanomolar inhibitor of autotaxin: discovery, synthesis and applications as a pharmacological tool. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 2008, **327**(3): 809-819
- [30] Pages C, Girard A, Jeanneton O, *et al.* LPA as a paracrine mediator of adipocyte growth and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, **905**(1): 159-164
- [31] Pages C, Rey A, Lafontan M, *et al.* Ca(2+) -independent phospholipase A2 is required for alpha2-adrenergic-induced preadipocyte spreading. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 1999, **265**(2): 572-576
- [32] Pages C, Valet P, Jeanneton O, *et al.* Alpha2-adrenergic receptor-mediated release of lysophosphatidic acid by adipocytes: a paracrine signal for preadipocyte growth. *Lipids*, 1999, **34**: S79
- [33] Pradere J P, Tarnus E, Gres S, *et al.* Secretion and lysophospholipase D activity of autotaxin by adipocytes are controlled by N-glycosylation and signal peptidase. *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1771**(1): 93-102
- [34] Nishimura S, Nagasaki M, Okudaira S, *et al.* ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity. *Diabetes*, 2014, **63**(12): 4154-4164
- [35] Dusaucy R, Rancoule C, Gres S, *et al.* Adipose-specific disruption of autotaxin enhances nutritional fattening and reduces plasma lysophosphatidic acid. *J Lipid Res*, 2011, **52**(6): 1247-1255
- [36] Rancoule C, Dusaucy R, Treguer K, *et al.* Depot-specific regulation of autotaxin with obesity in human adipose tissue. *Journal of Physiology Biochemistry*, 2012, **68**(4): 635-644
- [37] Maumus M, Sengenès C, Decaunes P, *et al.* Evidence of *in situ* proliferation of adult adipose tissue-derived progenitor cells: influence of fat mass microenvironment and growth. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2008, **93**(10): 4098-4106
- [38] Nobusue H, Kondo D, Yamamoto M, *et al.* Effects of lysophosphatidic acid on the *in vitro* proliferation and differentiation of a novel porcine preadipocyte cell line. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2010, **157**(4): 401-407
- [39] Pages C, Daviaud D, An S, *et al.* Endothelial differentiation gene-2 receptor is involved in lysophosphatidic acid-dependent control of 3T3F442A preadipocyte proliferation and spreading. *J Biol Chem*, 2001, **276**(15): 11599-11605
- [40] Holmstrom T E, Mattsson C L, Wang Y, *et al.* Non-transactivational, dual pathways for LPA-induced Erk1/2 activation in primary cultures of brown pre-adipocytes. *Exp Cell Res*, 2010, **316**(16): 2664-2675
- [41] Mattsson C L, Andersson E R, Nedergaard J. Differential involvement of caveolin-1 in brown adipocyte signaling: impaired beta3-adrenergic, but unaffected LPA, PDGF and EGF receptor signaling. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1803**(8): 983-989
- [42] Federico L, Ren H, Mueller P, *et al.* Autotaxin and its product lysophosphatidic acid suppress brown adipose differentiation and promote diet-induced obesity in mice. *Molecular Endocrinology*, 2012, **26**(5): 786-797
- [43] Simon M F, Daviaud D, Pradère J P, *et al.* Lysophosphatidic acid inhibits adipocyte differentiation *via* lysophosphatidic acid 1 receptor-dependent down-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2. *J Biol Chem*, 2005, **280**(15): 14656-14662
- [44] Boucher J, Quilliot D, Praderes J P, *et al.* Potential involvement of

- adipocyte insulin resistance in obesity-associated up-regulation of adipocyte lysophospholipase D/autotaxin expression. *Diabetologia*, 2005, **48**(3): 569-577
- [45] Barber M N, Risis S, Yang C, *et al.* Plasma lysophosphatidylcholine levels are reduced in obesity and type 2 diabetes. *Plos One*, 2012, **7**(7): e41456
- [46] Rancoule C, Attane C, Gres S, *et al.* Lysophosphatidic acid impairs glucose homeostasis and inhibits insulin secretion in high-fat diet obese mice. *Diabetologia*, 2013, **56**(6): 1394-1402
- [47] Brown A, Hossain I, Perez L J, *et al.* Lysophosphatidic acid receptor mRNA levels in heart and white adipose tissue are associated with obesity in mice and humans. *Plos One*, 2017, **12**(12): e0189402
- [48] Reeves V L, Trybula J S, Wills R C, *et al.* Serum autotaxin/ENPP2 correlates with insulin resistance in older humans with obesity. *Obesity*, 2015, **23**(12): 2371-2376
- [49] Fayyaz S, Japtok L, Schumacher F, *et al.* Lysophosphatidic acid inhibits insulin signaling in primary rat hepatocytes via the LPA3 receptor subtype and is increased in obesity. *Cellular Physiology*, 2017, **43**(2): 445-456
- [50] Bourgeois R, Piche M, Auclair A, *et al.* Acute and chronic effect of bariatric surgery on circulating autotaxin levels. *Physiological Reports*, 2019, **7**(5): e14004
- [51] Rachakonda V, Reeves V L, Aljammal J, *et al.* Serum autotaxin is independently associated with hepatic steatosis in women with severe obesity. *Obesity*, 2015, **23**(5): 965-972
- [52] Dsouza K, Nzirorera C, Cowie A, *et al.* Autotaxin-LPA signaling contributes to obesity-induced insulin resistance in muscle and impairs mitochondrial metabolism. *J Lipid Res*, 2018, **59**(10): 1805-1817
- [53] Heine M, Fischer A W, Schlein C, *et al.* Lipolysis triggers a systemic insulin response essential for efficient energy replenishment of activated brown adipose tissue in mice. *Cell Metab*, 2018, **28**(4): 644-655
- [54] Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, *et al.* Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, **13**(1): 26-35
- [55] Dusauley R, Daviaud D, Pradere J P, *et al.* Altered food consumption in mice lacking lysophosphatidic acid receptor-1. *Journal of Physiology Biochemistry*, 2009, **65**(4): 345-350
- [56] Metz S A. Lysophosphatidylinositol, but not lysophosphatidic acid, stimulates insulin release. A possible role for phospholipase A2 but not de novo synthesis of lysophospholipid in pancreatic islet function. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986, **138**(2): 720-727
- [57] Friedman S L, Neuschwandertetri B A, Rinella M E, *et al.* Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*, 2018, **24**(7): 908-922
- [58] Younossi Z M, Anstee Q M, Marietti M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology*, 2018, **15**(1): 11-20
- [59] Younossi Z M, Golabi P, De Avila L, *et al.* The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 2019, **71**(4): 793-801
- [60] Fujimori N, Umemura T, Kimura T, *et al.* Serum autotaxin levels are correlated with hepatic fibrosis and ballooning in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, **24**(11): 1239-1249
- [61] Renu K, K B S, Parthiban S, *et al.* Elevated lipolysis in adipose tissue by doxorubicin via PPAR α activation associated with hepatic steatosis and insulin resistance. *Eur J Pharmacol*, 2019, **843**: 162-176
- [62] Sanyal A J, Chalasani N, Kowdley K V, *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 2010, **362**(18): 1675-1685
- [63] Brandon J A, Kraemer M, Vandra J, *et al.* Adipose-derived autotaxin regulates inflammation and steatosis associated with diet-induced obesity. *Plos One*, 2019, **14**(2): e0208099
- [64] Khomich O, Ivanov A V, Bartosch B. Metabolic hallmarks of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Cells*, 2019, **9**(1): 24
- [65] Ikeda H, Kobayashi M, Kumada H, *et al.* Performance of autotaxin as a serum marker for liver fibrosis. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2018, **55**(4): 469-477
- [66] Honda Y, Imajo K, Kobayashi T, *et al.* Autotaxin is a valuable biomarker for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*, 2019, **49**(10): 1136-1146
- [67] Kaffe E, Katsifa A, Xylourgidis N, *et al.* Hepatocyte autotaxin expression promotes liver fibrosis and cancer. *Hepatology*, 2017, **65**(4): 1369-1383
- [68] Rancoule C, Pradere J, Gonzalez J, *et al.* Lysophosphatidic acid-1-receptor targeting agents for fibrosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2011, **20**(5): 657-667
- [69] Eraky S M, Elmesery M, Elkaref A, *et al.* Silymarin and caffeine combination ameliorates experimentally-induced hepatic fibrosis through down-regulation of LPAR1 expression. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2018, **101**: 49-57
- [70] Sherman M H. Stellate cells in tissue repair, inflammation, and cancer. *Annual Review of Cell Developmental Biology*, 2018, **34**(1): 333-355
- [71] Jiang N, Zhou Y, Zhu M, *et al.* Optimization and evaluation of novel tetrahydropyrido[4, 3-d]pyrimidine derivatives as ATX inhibitors for cardiac and hepatic fibrosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, **187**: 111904
- [72] Bain G, Shannon K E, Huang F, *et al.* Selective inhibition of autotaxin is efficacious in mouse models of liver fibrosis. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 2016, **360**(1): 1-13
- [73] Baader M, Bretschneider T, Broermann A, *et al.* Characterization of the properties of a selective, orally bioavailable autotaxin inhibitor in preclinical models of advanced stages of liver fibrosis. *British Journal of Pharmacology*, 2018, **175**(4): 693-707
- [74] Matralis A N, Afantitis A, Aidinis V. Development and therapeutic

- potential of autotaxin small molecule inhibitors: from bench to advanced clinical trials. *Med Res Rev*, 2019, **39**(3): 976-1013
- [75] Maher T M, Kreuter M, Lederer D J, *et al.* Rationale, design and objectives of two phase III, randomised, placebo-controlled studies of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, in idiopathic pulmonary fibrosis (ISABELA 1 and 2). *BMJ Open Respir Res*, 2019, **6**(1): e000422
- [76] Stoddard N C, Chun J. Promising pharmacological directions in the world of lysophosphatidic acid signaling. *Biomol Ther (Seoul)*, 2015, **23**(1): 1-11
- [77] Clinicaltrials. Gov. Safety study of BMS-986202 in healthy subjects and to treat psoriasis. 2017
- [78] Palmer S M, Snyder L, Todd J L, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial of BMS-986020, a lysophosphatidic acid receptor antagonist for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 2018, **154**(5): 1061-1069
- [79] Allanore Y, Distler O, Jagerschmidt A, *et al.* Lysophosphatidic acid receptor 1 antagonist SAR100842 for patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: a double-blind, randomized, eight-week placebo-controlled study followed by a sixteen-week open-label extension study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2018, **70**(10): 1634-1643
- [80] Yuelling L M, Fuss B. Autotaxin (ATX): a multi-functional and multi-modular protein possessing enzymatic lysoPLD activity and matricellular properties. *Biochim Biophys Acta*, 2008, **1781**(9): 525-530

Autotaxin–LPA Axis in Obesity and Obesity–related Diseases*

YIN Nan, ZHANG Jun-Jie**

(Key Laboratory for Cell Proliferation and Regulation Biology of Ministry of Education, Institute of Cell Biology,
College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract Lysophosphatidic acid (LPA), a set of bioactive lipid species with simple structure, is able to regulate various cellular activities, and participates in a variety of physiological and pathological processes *via* binding to the LPA receptors, a series of G protein coupled receptors on cellular membrane. Autotaxin (ATX) is a secretory glycoprotein with lysophosphatidase D (lysoPLD) activity to generate LPA from lysophosphatidylcholine (LPC), which is the main source of circulating LPA. Recently, increasing evidences have revealed that ATX is highly expressed in mature adipocytes and that the ATX-LPA axis plays a role in obesity and obesity-related disorder of glucose and lipid metabolism. The ATX-LPA axis has been regarded as the novel therapeutic target for obesity-related diseases. In the present paper, we will review the research progresses of ATX-LPA axis in obesity and obesity-related diseases, such as insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease.

Key words autotaxin, lysophosphatidic acid, adipocyte, obesity, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0345

* This work was supported by grants from the Beijing Natural Science Foundation (7192102), The National Natural Science Foundation of China (81972604) and the Open Fund from Key Laboratory of Cell Proliferation and Regulation Biology, Ministry of Education, China.

** Corresponding author.

Tel: 86-10-58802137, E-mail: jjzhang@bnu.edu.cn

Received: September 27, 2020 Accepted: December 29, 2020