

# 鸟氨酸脱羧酶的生理病理特点及其药物研究概况

迟莉, 李茹柳, 陈蔚文

迟莉, 李茹柳, 陈蔚文, 广州中医药大学脾胃研究所 广东省广州市 510405

国家中医药管理局资助课题, No. 2000-j-p-25

上海市教育委员会E-研究院建设计划项目

通讯作者: 陈蔚文, 510405, 广东省广州市机场路12号, 广州中医药大学脾胃研究所. piwei@gzhtcm.edu.cn

电话: 020-36585444 传真: 020-36586563

收稿日期: 2006-01-03 接受日期: 2006-01-25

## 摘要

鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)是多胺代谢中的关键酶, 广泛存在于人体和动物各组织细胞内, 其中对肠细胞的增生、移行和分化起重要作用. 机体调节因素比较复杂. 在黏膜损伤性疾病及某些癌前病变等细胞大量增生的病理情况下ODC的表达发生改变, 可以作为这些疾病分期、预后及药物作用靶点或疗效的指标. 寻找对ODC有作用的药物对于治疗其相关疾病是非常有意义的.

**关键词:** 鸟氨酸脱羧酶; 多胺; 研究进展

迟莉, 李茹柳, 陈蔚文. 鸟氨酸脱羧酶的生理病理特点及其药物研究概况. 世界华人消化杂志 2006;14(10):979-984

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/979.asp>

## 0 引言

鸟氨酸脱羧酶(ODC)是多胺合成过程中的第一个调节酶, 多胺是细胞增生、分化和移行的基础性物质, 起关键作用, 因此ODC对细胞的生长具有重要调节作用. 从这个角度讲ODC对生物体的生长和组织损伤后的修复具有非常意义. ODC的体内外调节因素较复杂, 对此进行全面论述的报道较少, 本文将着重从机体和药物对ODC在生理病理条件下的影响等进行多方面综述.

## 1 鸟氨酸脱羧酶的生物学特性

细胞内的L-精氨酸在精氨酸酶的作用下催化生成L-鸟氨酸, 后者在ODC的作用下脱羧基生成腐胺. 腐胺是精胺和精胺的前体, 腐胺、精胺和精胺又合称为多胺. ODC和S-腺苷基蛋氨酸脱羧酶和N<sup>1</sup>-乙酰基转移酶一起控制着多胺的代谢<sup>[1]</sup>.

ODC广泛存在于动物各组织细胞内, 细胞

质和细胞核中都能发现他的存在, 其存在部位与细胞的种类和状态有关. ODC蛋白含量约占细胞可溶性蛋白总量的0.016%<sup>[1]</sup>.

ODC极不稳定, 可被多种无机离子灭活, 半衰期短, 仅10-20 min, 易受外界因素的影响, 在生长旺盛的组织中活性较高, 并对生长刺激因素有非常迅速的反应性, 其超常转化率和迅速反应性对快速应答外界刺激具有非常重要的意义<sup>[2]</sup>. 有研究发现, 将小鼠ODC的C端氨基酸与其快速转换有关的PEST序列(即含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸的氨基酸序列)截去后, 其对刺激因素的反应性显著下降, 从而认为ODC快速转换率对其迅速反应性起关键作用<sup>[3]</sup>.

ODC蛋白是由两个分子量各为 $M_r$  50 000左右的亚基组成的二聚体<sup>[4]</sup>. ODC基因包括ODC1和ODC2, 各自定位于不同的染色体. ODC1位于2p25处, ODC2位于7q31处. ODC1普遍存在于生物体内, 是主要的功能基因; 而ODC2仅存在于人体, 是伪基因, 无明确功能. ODC1基因全长 $M_r$  7 100, 由12个长短各异的外显子和11个内含子共同组成<sup>[5]</sup>. ODC的适宜pH范围较宽, 最适pH在7.0-7.8之间, 他们作用于L-鸟氨酸的 $K_m$ 值各不相同, 但抗原性却完全相同<sup>[6]</sup>.

ODC的降解主要靠体内产生的抗酶(AZ, antizyme)完成. 抗酶由Heller *et al*<sup>[7]</sup>在1976年于大鼠肝脏的几个培养细胞株中首次发现. 抗酶并不抑制ODC的合成, 而是与ODC结合生成ODC抗酶复合物, 通过26S蛋白酶体促使ODC的凋亡<sup>[8]</sup>. 抗酶家族目前所知包括抗酶1、抗酶2、抗酶3和抗酶4四种同系物, 均可受抗酶抑制剂的调节, 他可使ODC抗酶复合物释放ODC而重新释放活性<sup>[9-10]</sup>. 多胺可通过促使AZ核糖体框架移位促进AZ mRNA翻译而诱导AZ合成<sup>[11]</sup>, 从而降低ODC活性.

## 2 鸟氨酸脱羧酶的调控因素

**2.1 促进因素** ODC在机体内的调节机制很复杂, 受多种因素的影响, 目前较多报道对ODC有促进作用的因素有以下几种.

### ■背景资料

多胺(精胺、精胺及其前体腐胺)是细胞增生所必需的, 多胺生物合成在控制细胞生长中起着重要作用. 细胞内多胺的浓度与细胞的生长状态有关, 尤其取决于鸟氨酸脱羧酶的激活或抑制, 他是影响多胺生物合成的第一步关键酶, 能催化细胞内鸟氨酸转变成多胺.

## ■ 研发前沿

鸟氨酸脱羧酶的活性、蛋白表达和核酸表达往往预示着细胞增生或修复的趋势,因此很多研究者以此来作为炎症性疾病如食管炎、结肠炎等病变严重程度或药物疗效的一个指标。

**2.1.1 表皮生长因子(EGF)** EGF可以与细胞膜上的表皮生长因子受体结合,激活特异性蛋白激酶C,引起一系列的生化反应,从而发挥生物学效应。其生化效应包括提高ODC活性,使细胞或组织合成腐胺增加,并使细胞发生有丝分裂,促进上皮细胞增生<sup>[12]</sup>。Bauske *et al*<sup>[13]</sup>发现在Coca-2细胞上用EGF可以使ODC的活性在几分钟内开始增加,3 h增加到最高。给大鼠注射EGF也可以在12 h后提高ODC的活性,并且能解除过氧化物引起的ODC活性的抑制<sup>[14]</sup>。

**2.1.2 氨基酸** 氨基酸是构成生物体蛋白质的基本单位,各种氨基酸对ODC的作用也引起诸多研究者的兴趣,但对其作用有不同看法。Minami *et al*<sup>[15]</sup>根据其在大鼠活体上的观察结果认为几乎所有的氨基酸都能提高大鼠肠道和肝脏ODC活性,以甘氨酸和半胱氨酸最有效。而Kandil *et al*<sup>[16-17]</sup>报道只有部分氨基酸如D-甘露醇、甘氨酸、L-天冬酰胺、L-丝氨酸、谷氨酰胺及他们的异构体能在结肠上皮细胞及结肠癌细胞株上促使ODC活性增加;而D-甲硫氨酸、L-赖氨酸、L-天冬氨酸或L-谷氨酸、L-苯丙氨酸则效果不明显或无效;L-精氨酸和L-半胱氨酸还对ODC活性有抑制作用。表皮生长因子和谷氨酰胺在这方面有较好的协同作用<sup>[18]</sup>。Chabanon *et al*<sup>[19]</sup>在Caco-2细胞上发现,加入的氨基酸剂量与诱导的ODC蛋白、ODC活性有剂量依赖关系,而对ODC mRNA几乎没有影响,因此推测氨基酸对ODC的作用主要在翻译而不是转录阶段。

**2.1.3 胃泌素(gastrin)** 胃泌素通过他的G-蛋白配对受体以ras-MAPK途径诱导c-fos和c-jun基因的转录,由此促进ODC mRNA的翻译<sup>[20]</sup>。研究发现胃泌素在IEC-6细胞及大鼠活体上都能显著增加ODC活性,本实验室也证实IEC-6细胞上五肽胃泌素可以增加ODC mRNA和ODC活性<sup>[21-23]</sup>。

**2.1.4 胆囊收缩素(CCK)** CCK是一种广泛应用的对胰脏有潜在营养作用的物质。细胞和动物实验可以发现CCK对胰脏ODC活性、mRNA和蛋白表达都有显著促进作用,表明从翻译到转录水平CCK都是一种有效的ODC促进剂。一些可以促进CCK分泌的物质如大豆胰蛋白酶抑制剂(SBTI)、胆囊收缩素连接肽及CCK的同型体(CCK-LP)雨蛙肽(caerulein)等也有促进ODC的作用<sup>[24-27]</sup>。CCK和胃泌素有协同作用,有人认为这是由于他们有共同的胆囊收缩素-胃泌素受体(CCK-G receptor)<sup>[28-29]</sup>。

**2.1.5 雄激素** 雄激素可以诱导ODC的分泌,因此♂鼠体内的ODC活性大大高于♀鼠。某些雄激素可以明显促进大鼠ODC的分泌,如给出生21 d的大鼠注射丙酸睾酮有很强提高ODC活性的作用<sup>[30]</sup>,♀鼠增加幅度高于♂鼠,甚至可以观察到在短时间内提高70倍<sup>[14]</sup>。Bettuzzi *et al*<sup>[31]</sup>则检测到阉割7 d的♂鼠ODC水平降低40%,反证了睾酮可以促进ODC分泌。

**2.1.6 精氨酸酶-L-精氨酸** 在精氨酸酶的作用下合成L-鸟氨酸,L-鸟氨酸是ODC的底物,因此应用精氨酸酶可使ODC的活性和蛋白表达升高。也有实验表明在溃疡性结肠炎大鼠上应用精氨酸酶的抑制剂S-(2-boronoethyl)-L-cysteine可以明显看到ODC活性下降,蛋白减少,大鼠黏膜增生减少<sup>[32-33]</sup>,反证了精氨酸酶的作用。

**2.1.7 血管活性肠肽(VIP)** VIP是一种在胃肠道广泛分布的神经肽,被认为是一种潜在的细胞生长和分化的调节物质。VIP通过与细胞膜上广泛分布的VIP受体结合,经G-蛋白介导途径引起细胞内cAMP水平的变化,调节ODC的增生或抑制,但这种调控效应尚无定论<sup>[34-36]</sup>。Yu *et al*<sup>[34]</sup>发现在人结肠癌细胞株LoVo上10-10 000 pmol/L浓度的VIP可以促进ODC活性及升高ODC mRNA表达,而100 nmol/L以上的浓度却能抑制ODC活性,可能VIP除了cAMP还存在另一种可以抑制细胞生长的第二信使。Gamet *et al*<sup>[35]</sup>报道20 mol/L的VIP可促进HT细胞内ODC活性提高,而当无牛血清培养情况下则不能促进细胞增生。单独应用VIP可以显著提高ODC活性,从而提高大鼠肿瘤的发生率,应用ODC抑制剂1,3-二氨基丙胺(DAP)可以减弱这种作用<sup>[36]</sup>,也证实对ODC的作用是VIP的一个作用途径。

**2.1.8 蛋白激酶(PKC)** PKC和ODC是目前比较公认的两个癌标志物,PKC被认为是TPA(12-O-十四烷酰佛波醋酸酯-13)等促癌物作用的主要细胞膜受体,TPA等促癌物广泛的生物活性是通过PKC介导的。ODC因为对细胞的增生分化有重要影响也是肿瘤增生的一个关键物质,因此两者之间是否存在相关性也成为研究的热点。目前多数研究认为PKC的活化可以介导或者激活ODC的活化过程,引起ODC蛋白和ODC mRNA 表达的改变。有研究<sup>[37]</sup>表明在人内皮细胞上应用PKC的抑制剂白屈菜赤碱(chelerythrine)可以完全抑制ODC活性,而PKC的活化剂脂磷(酸)聚糖也能上调ODC活性<sup>[2]</sup>。但也有学者认为两者之间不存在相关性<sup>[38-39]</sup>。

## 2.2 抑制因素

**2.2.1 多胺的负反馈调节作用** ODC的催化产物是多胺(包括腐胺、精脒和精胺), 这三种多胺可以诱导ODC抗酶的形成, 对ODC有负反馈调节的作用. 研究表明腐胺可抑制由天冬酰胺或牛血清诱导的小肠隐窝干细胞ODC活性的上升<sup>[40-41]</sup>. 在自主产生的三种多胺中, Seely *et al*<sup>[42]</sup>认为精脒最有效, 而腐胺效果最差. 而更多的体外实验表明精胺可以最有效地抑制ODC而精脒次之<sup>[17,43-44]</sup>. 多胺虽可抑制ODC活性但仍可促进胃肠黏膜的修复, 当用ODC的特异性和不可逆性抑制剂二氟甲基鸟氨酸(DFMO)耗竭内源性多胺时, 小肠黏膜细胞内多胺水平显著下降, 黏膜细胞的生长和溃疡愈合也受到抑制. 如果同时使用外源性多胺如腐胺、精胺和精脒, 尽管ODC活性完全抑制, 但未影响黏膜生长和溃疡愈合. 说明多胺可以阻断DFMO引起的小肠黏膜生长的抑制, 促进胃肠黏膜修复, 是生理和病理条件下胃肠黏膜生长的重要刺激剂.

**2.2.2 一氧化氮(NO)** NO抑制细胞增生主要通过两个途径: 一方面NO和L-鸟氨酸都以精氨酸为前体, 因此NO的生成能竞争性地抑制多胺合成; 另一方面NO本身的氧化性可导致细胞毒性. 细胞和动物实验均证实应用NO的某些供体如硝普钠<sup>[45]</sup>或者直接应用S-亚硝基半胱氨酸、S-亚硝基谷胱甘肽形式的NO<sup>[46]</sup>等可以直接抑制ODC的活性. 因此有学者认为可以在NO的供体中找到与DFMO同样有效的药物<sup>[33]</sup>.

**2.2.3 促胰液素(secretin)** IEC-6细胞及大鼠活体实验均表明单独应用任何剂量的促胰液素对ODC都不起作用, 但适当剂量的促胰液素可以完全阻抑由胃泌素引起的大鼠盲肠、结肠或IEC-6细胞内ODC活性及ODC mRNA上升<sup>[22,47]</sup>. 促胰液素对由表皮生长因子、缩胆囊素、禁食后重喂养<sup>[48]</sup>引起的ODC活性增加则没有抑制作用. 表明促胰液素主要是通过抑制胃泌素而抑制ODC. 缩胆囊素和促胰液素合用能使ODC活性升高, 作用速度快、幅度大, 但消逝也快<sup>[49]</sup>.

## 3 鸟氨酸脱羧酶在胃肠道疾病中的作用

ODC与肠细胞增生和分化密切相关, 正常肠黏膜组织中ODC几乎没有表达, 细胞增生时ODC活性升高, 含量上升, 催化更多的鸟氨酸合成多胺以促进细胞增生分化, 因此ODC的活性和含量是肠黏膜细胞增生状态的一个标志<sup>[32,50]</sup>.

**3.1 在黏膜损伤性疾病中的变化** 黏膜损伤后

ODC会通过大量表达来促进细胞的增生、分化和移行, 因此可以作为黏膜损伤程度及修复效果的一个标志. Pillai *et al*<sup>[50]</sup>发现儿童炎症性肠病患者结肠内ODC活性比正常人升高, 且感染程度越高ODC活性越高, 应用糖皮质激素治疗病情好转后, ODC活性降低. 这与本实验室的初步研究结果类似.

但也有学者得出了相反的结论. 有人<sup>[51]</sup>研究了ODC在炎症性肠病不同分期中的变化情况, 结果发现在所有炎症性肠病患者病变部位和非病变部位ODC的含量都低于正常对照组; 程度严重的克隆氏病患者ODC含量比中等程度的病人明显降低; 中等程度和重度病变的溃疡性结肠炎患者中, 病变部位的ODC都明显低于非病变部位<sup>[52]</sup>. 肠大部分切除后的患者往往会出现营养吸收障碍, 称为短肠综合征. Segovia-Silvestre *et al*<sup>[53]</sup>发现短肠综合征结肠造口术患者结肠ODC活性和mRNA水平均明显降低.

出现这种差异, 我们推测和疾病的愈合趋势有关, ODC大量表达时细胞有增生的基础, 往往可以迅速愈合. Obayashi *et al*<sup>[51]</sup>发现溃疡性结肠炎活动期病人ODC活性和ODC mRNA都低于溃疡愈合期的病人和正常对照组. 这就是溃疡活动期病人愈合的趋势不如愈合期病人的原因. 但具体ODC变化在黏膜损伤性疾病中所代表的意义, 需要更多的证据来证实.

**3.2 在癌前病变中的变化** 细胞的过度增生可造成癌变, 因此细胞增生的限速酶ODC对于检测细胞增生状态是非常敏感的, 目前很多研究都把ODC作为检测疾病癌前病变的重要指标. 研究表明有癌前病变趋向的炎症性肠病和Barrett's食管炎患者多数存在ODC活性增加, ODC mRNA含量升高的情况<sup>[54-55]</sup>. Brabender *et al*<sup>[54-55]</sup>发现ODC mRNA的水平随Barrett's食管炎相关性腺癌发生的进程而升高, 由此认为ODC mRNA可作为隐匿性腺癌发生的一个诊断标准. 利用ODC在疾病中的变化可以通过定期检测病人相关组织的ODC表达以监控有无癌变趋势.

ODC和多胺参与正常细胞生长和分化的调控, 是细胞增生所必需的. ODC过表达与肿瘤细胞转化、增生、浸润、转移及血管生成都有密切的关系, 因此更多的研究把ODC表达作为肿瘤生长的一个标志物.

## 4 影响鸟氨酸脱羧酶的药物研究

由于ODC是黏膜损伤后修复的关键酶, 也是肿

### ■创新盘点

国内有关鸟氨酸脱羧酶的研究多集中在其对肿瘤的作用方面, 有关综述也多集中在肿瘤方面, 而涉及其对组织损伤后修复的作用方面的论述比较少, 本文主要从这个角度对ODC的影响因素等进行了综述.

## ■应用要点

因为在肿瘤生长中的重要作用, ODC在研究中经常是作为肿瘤生长的标志物. 此外寻找对鸟氨酸脱羧酶有适当作用, 可以促进细胞生长而不会过度增生导致肿瘤的药物对于治疗组织损伤如黏膜损伤性疾病是有意义的.

瘤生长的一个标志物, 因此寻找对ODC有显著作用的药物很有意义.

4.1 对ODC 有抑制作用的药物往往认为有可能抗肿瘤, 很多目前应用的抗肿瘤药物也有抑制ODC的作用. 较多报道抑制ODC物质包括以下几种:

4.1.1 二氟甲基鸟氨酸(DFMO) DFMO已成为公认的最有效的ODC特异性抑制剂. 他同鸟氨酸的结构类似, 可作为ODC的底物进行脱羧反应, 导致ODC发生不可逆的结构改变, 活性丧失. 但是该物质具有一定的毒副作用, 临床用量远不能达到有效的血药浓度, 所以目前还不能在临床得到广泛应用<sup>[2]</sup>.

4.1.2 1,3-二氨基连苯胺(DAP) DAP是腐胺的同型物, 可能这是其抑制ODC表达从而抑制或治疗肿瘤的一个原因. 近年来已经在很多肿瘤动物模型如BBN诱导的膀胱癌、MNNG诱导的胃癌、AOM导致的结肠癌上得到验证, 1%-3%的浓度口服就可较好地降低ODC活性、mRNA和蛋白表达, 从而抑制肿瘤, 而且没有严重的毒副作用发生, 被认为是一种较具潜力的肿瘤治疗物<sup>[36,56-57]</sup>.

4.1.3 雷帕霉素(rapamycin) 作为一种免疫抑制剂可以抑制ODC mRNA的翻译过程, 有学者认为是因为他失活了ODC mRNA翻译过程中信号转导途径P70 S6激酶<sup>[58]</sup>, 并且也可以阻抑翻译过程中的4E-BP1的磷酸化<sup>[20]</sup>, 同时也发现雷帕霉素不能完全阻止ODC mRNA的翻译, 也可能是因为除了P70 S6还有别的信号转导途径<sup>[59]</sup>. 但还没有报道雷帕霉素对癌症的治疗效果.

4.1.4 茶多酚 1990年以来, 茶的提取物茶多酚良好的抗癌效果引起了国际上的广泛关注. 饮用或者直接擦涂茶多酚对TPA(12-O-十四烷酰佛波醋酸酯-13)或者uvB(紫外线B光谱)诱导的多种癌症如前列腺癌、皮肤癌等的ODC活性、mRNA和蛋白表达都有显著的降低, 也有较好的预防作用. Gupta *et al*<sup>[60]</sup>研究发现茶多酚对前列腺癌细胞中用睾酮诱发的ODC活性上升有很好的抑制作用, 说明茶多酚对ODC有特异性的抑制作用, 可能是他阻断了ODC mRNA翻译的信号转导途径<sup>[61-62]</sup>.

4.1.5 很多植物药的提取物如 $\beta$ -胡萝卜素、越桔植物提取物、沙姜中的肉桂酸乙酯化合物、葡萄籽原花都可以降低癌组织或者细胞中ODC含量, 从而对恶性肿瘤有一定的抑制作用.

4.2 黏膜损伤后修复是通过细胞的增生分化来完成的, 而ODC又在很大程度上影响着细胞的增生分化过程, 促进细胞分化和适度增生的药物有利于黏膜损伤疾病的治疗, 本实验室近年来进行了这方面的药物研究.

我们采用化学提取方法得到党参、白术、黄芪及甘草有效部位. 发现其中一些部位可促进IEC-6细胞增生、诱导细胞分化、促进细胞迁移、提高ODC蛋白、ODC mRNA 表达水平、ODC活性和腐胺含量<sup>[23,63-69]</sup>. 表明益气健脾中药以不同化学有效组分的物质形式, 可通过鸟氨酸脱羧酶和多胺机制促进小肠隐窝细胞增生、迁移、分化, 其有效组分的配伍运用可协同增强药效. 研究成果阐述了健脾益气中药促进胃肠黏膜上皮修复药理作用可能的靶细胞、靶分子及其主要作用物质基础, 对“健脾益气”治法方药的肠上皮细胞药理研究有理论指导意义.

总之, 鸟氨酸脱羧酶作为细胞增生的限速酶, 在肿瘤方面的作用得到比较广泛的研究, 被认为是肿瘤分期及疗效的重要指标. 但其在胃肠道疾病中尤其是肠黏膜损伤性疾病中的作用尚未得到广泛的研究, 有关药物作用的机制研究比较少, 利用其体内外的调控因素寻找对ODC有特异性作用的药物, 把ODC作为药物作用靶点值得深入研究.

## 5 参考文献

- 1 Schipper RG, Verhofstad AA. Distribution patterns of ornithine decarboxylase in cells and tissues: facts, problems, and postulates. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 1143-1160
- 2 Tsuji T, Todd R, Meyer C, McBride J, Liao PH, Huang MF, Chou MY, Donoff RB, Wong DT. Reduction of ornithine decarboxylase antizyme (ODC-Az) level in the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis model. *Oncogene* 1998; 16: 3379-3385
- 3 Ghoda L, van Daalen Wetters T, Macrae M, Ascherman D, Coffino P. Prevention of rapid intracellular degradation of ODC by a carboxyl-terminal truncation. *Science* 1989; 243: 1493-1495
- 4 Haddox MK, Russell DH. Ornithine decarboxylase from calf liver. Purification and properties. *Biochemistry* 1981; 20: 6721-6729
- 5 Radford DM, Nakai H, Eddy RL, Haley LL, Byers MG, Henry WM, Lawrence DD, Porter CW, Shows TB. Two chromosomal locations for human ornithine decarboxylase gene sequences and elevated expression in colorectal neoplasia. *Cancer Res* 1990; 50: 6146-6153
- 6 Kritsi ZI, Theoharides TC, Baumgarten A, Bondy PK, Canellakis ZN. Affinity chromatography with specific antibody increases activity and retains antigenicity of ornithine decarboxylase. *Prep Biochem* 1982; 12: 445-460

- 7 Heller JS, Fong WF, Canellakis ES. Induction of a protein inhibitor to ornithine decarboxylase by the end products of its reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 1858-1862
- 8 Choi KS, Suh YH, Kim WH, Lee TH, Jung MH. Stable siRNA-mediated silencing of antizyme inhibitor: regulation of ornithine decarboxylase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 206-212
- 9 Mangold U, Leberer E. Regulation of all members of the antizyme family by antizyme inhibitor. *Biochem J* 2005; 385: 21-28
- 10 Coffino P. Antizyme, a mediator of ubiquitin-independent proteasomal degradation. *Biochimie* 2001; 83: 319-323
- 11 Palanimurugan R, Scheel H, Hofmann K, Dohmen RJ. Polyamines regulate their synthesis by inducing expression and blocking degradation of ODC antizyme. *EMBO J* 2004; 23: 4857-4867
- 12 Ostrowski J, Wojciechowski K, Konturek SJ, Butruk E. Inhibitory effect of EGF on secretory response of rat parietal cells is associated with an induction of ODC. *Am J Physiol* 1993; 264: C1428-C1433
- 13 Bauske R, Milovic V, Turchanowa L, Stein J. EGF-stimulated polyamine accumulation in the colon carcinoma cell line, Caco-2. *Digestion* 2000; 61: 230-236
- 14 Svechnikov K, Ritzen EM, Holst M. Androgen and estrogen stimulation of ornithine decarboxylase activity in mouse kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 75: 329-333
- 15 Minami H, Miyamoto K, Fujii Y, Nakabou Y, Hagi-hira H. Induction of intestinal ornithine decarboxylase by single amino acid feeding. *J Biochem (Tokyo)* 1985; 98: 133-139
- 16 Kandil HM, Argenzio RA, Chen W, Berschneider HM, Stiles AD, Westwick JK, Rippe RA, Brenner DA, Rhoads JM. L-glutamine and L-asparagine stimulate ODC activity and proliferation in a porcine jejunal enterocyte line. *Am J Physiol* 1995; 269: G591-G599
- 17 Stefanelli C, Bonavita F, Stanic' I, Mignani M, Facchini A, Pignatti C, Flamigni F, Caldara CM. Spermine causes caspase activation in leukaemia cells. *FEBS Lett* 1998; 437: 233-236
- 18 Ray RM, Viar MJ, Patel TB, Johnson LR. Interaction of asparagine and EGF in the regulation of ornithine decarboxylase in IEC-6 cells. *Am J Physiol* 1999; 276: G773-G780
- 19 Chabanon H, Aubel C, Larvaron P, Villard C, Carraro V, Brachet P. Ornithine decarboxylase activity is inhibited by the polyamine precursor amino acids at the protein stability level in Caco-2 cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1723: 74-81
- 20 Pyronnet S, Gingras AC, Bouisson M, Kowalski-Chauvel A, Seva C, Vaysse N, Sonenberg N, Pradayrol L. Gastrin induces phosphorylation of eIF4E binding protein 1 and translation initiation of ornithine decarboxylase mRNA. *Oncogene* 1998; 16: 2219-2227
- 21 Chabanon H, Persson L, Wallace HM, Ferrara M, Brachet P. Increased translation efficiency and antizyme-dependent stabilization of ornithine decarboxylase in amino acid-supplemented human colon adenocarcinoma cells, Caco-2. *Biochem J* 2000; 348: 401-408
- 22 Wang JY, McCormack SA, Viar MJ, Johnson LR. Secretin inhibits induction of ornithine decarboxylase activity by gastrin in duodenal mucosa and IEC-6 cells. *Am J Physiol* 1994; 267: G276-G284
- 23 Zhang ZL, Chen WW. Proliferation of intestinal crypt cells by gastrin-induced ornithine decarboxylase. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 183-187
- 24 Rosewicz S, Riecken EO. Cholecystokinin as a regulator of rat pancreatic gene expression. *Z Gastroenterol Verh* 1991; 26: 299-301
- 25 Haarstad H, Winnberg A, Petersen H. Effects of a cholecystokinin-like peptide on DNA and polyamine synthesis in the rat pancreas. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 530-538
- 26 Morisset J, Sarfati P, Grondin G. Immunocytochemical demonstration of ornithine decarboxylase in the rat exocrine pancreas using the protein A-gold technique. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64: 444-448
- 27 Loser C, Cleffmann U, Alves F, Folsch UR, Creutzfeldt W. Ornithine decarboxylase and polyamine biosynthesis in pancreatic adaptation. *Adv Exp Med Biol* 1988; 250: 379-388
- 28 Scemama JL, De Vries L, Pradayrol L, Seva C, Tronchere H, Vaysse N. Cholecystokinin and gastrin peptides stimulate ODC activity in a rat pancreatic cell line. *Am J Physiol* 1989; 256: G846-G850
- 29 Seva C, Scemama JL, Pradayrol L, Sarfati PD, Vaysse N. Coupling of pancreatic gastrin/cholecystokinin-B (G/CCKB) receptors to phospholipase C and protein kinase C in AR4-2J tumoral cells. *Regul Pept* 1994; 52: 31-38
- 30 Sanchez-Capelo A, Tejada F, Ruzafa C, Cremades A, Penafiel R. Postnatal exposure to androgens alters renal ornithine decarboxylase ontogeny and abolishes renal sexual dimorphism in mice. *Biol Neonate* 1999; 76: 72-83
- 31 Bettuzzi S, Strocchi P, Davalli P, Marinelli M, Furci L, Corti A. Androgen responsiveness and intrarenal localization of transcripts coding for the enzymes of polyamine metabolism in the mouse. *Biochem Cell Biol* 2001; 79: 133-40
- 32 Gobert AP, Cheng Y, Akhtar M, Mersey BD, Blumberg DR, Cross RK, Chaturvedi R, Drachenberg CB, Boucher JL, Hacker A, Casero RA Jr, Wilson KT. Protective role of arginase in a mouse model of colitis. *J Immunol* 2004; 173: 2109-2117
- 33 Ignarro LJ, Buga GM, Wei LH, Bauer PM, Wu G, del Soldato P. Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4202-4208
- 34 Yu D, Seitz PK, Selvanayagam P, Rajaraman S, Townsend CM Jr, Cooper CW. Effects of vasoactive intestinal peptide on adenosine 3',5'-monophosphate, ornithine decarboxylase, and cell growth in a human colon cell line. *Endocrinology* 1992; 131: 1188-1194
- 35 Gamet L, Cazenave Y, Trocheris V, Denis-Pouxviel C, Murat JC. Involvement of ornithine decarboxylase in the control of proliferation of the HT29 human colon cancer cell line. Effect of vasoactive intestinal peptide on enzyme activity. *Int J Cancer* 1991; 47: 633-638
- 36 Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Yamamoto R, Uehara H, Nakaizumi A. Attenuation of vasoactive intestinal peptide enhancement of colon carcinogenesis by ornithine decarboxylase inhibitor. *Cancer Lett* 1995; 93: 219-225

# ■名词解释

益气健脾: 益气健脾是补气养血和健运脾胃的方法, 是中医治疗脾气虚证的根本法则。

- 37 Pintos G, Tadolini B, Maioli M, Posadino AM, Bennardini F, Bettuzzi S, Ventura C. Heparin inhibits phorbol ester-induced ornithine decarboxylase gene expression in endothelial cells. *FEBS Lett* 1998; 423: 98-104
- 38 Nickel KP, Belury MA. Inositol hexaphosphate reduces 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ornithine decarboxylase independent of protein kinase C isoform expression in keratinocytes. *Cancer Lett* 1999; 140: 105-111
- 39 Voskas D, Kim M, Hurta RA. Platelet-derived growth factor mediated altered expression and regulation of ornithine decarboxylase in H-ras-transformed cell lines. *Cell Signal* 2001; 13: 401-409
- 40 Ginty DD, Marlowe M, Pekala PH, Seidel ER. Multiple pathways for the regulation of ornithine decarboxylase in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol* 1990; 258: G454-G460
- 41 Iwami K, Wang JY, Jain R, McCormack S, Johnson LR. Intestinal ornithine decarboxylase: half-life and regulation by putrescine. *Am J Physiol* 1990; 258: G308-G315
- 42 Seely JE, Pegg AE. Effect of 1,3-diaminopropane on ornithine decarboxylase enzyme protein in thioacetamide-treated rat liver. *Biochem J* 1983; 216: 701-707
- 43 Yuan Q, Ray RM, Viar MJ, Johnson LR. Polyamine regulation of ornithine decarboxylase and its anti-zyme in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G130-G138
- 44 Shah N, Thomas T, Shirahata A, Sigal LH, Thomas TJ. Activation of nuclear factor kappaB by polyamines in breast cancer cells. *Biochemistry* 1999; 38: 14763-14774
- 45 Pignatti C, Tantini B, Stefanelli C, Giordano E, Bonavita F, Clo C, Caldarera CM. Nitric oxide mediates either proliferation or cell death in cardiomyocytes. Involvement of polyamines. *Amino Acids* 1999; 16: 181-190
- 46 Bauer PM, Fukuto JM, Buga GM, Pegg AE, Ignarro LJ. Nitric oxide inhibits ornithine decarboxylase by S-nitrosylation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 355-358
- 47 Johnson LR, Wang P, Haddox K. Ornithine decarboxylase in large bowel mucosa: regulation by gastrin, secretin and EGF. *J Physiol Pharmacol* 1992; 43: 33-41
- 48 Haarstad H, Petersen H. The effects of graded doses of a cholecystokinin-like peptide with and without secretin on pancreatic growth and synthesis of RNA and polyamines in rats. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 907-915
- 49 Haarstad H, Petersen H. Short- and long-term effects of secretin and a cholecystokinin-like peptide on pancreatic growth and synthesis of RNA and polyamines. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 721-732
- 50 Pillai RB, Tolia V, Rabah R, Simpson PM, Vijesurier R, Lin CH. Increased colonic ornithine decarboxylase activity in inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1565-1570
- 51 Obayashi M, Matsui-Yuasa I, Matsumoto T, Kitano A, Kobayashi K, Otani S. Polyamine metabolism in colonic mucosa from patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 736-740
- 52 Ricci G, Stabellini G, Bersani G, Marangoni G, Fabbrì P, Gentili G, Alvisi V. Ornithine decarboxylase in colonic mucosa from patients with moderate or severe Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 903-904
- 53 Segovia-Silvestre T, Pita AM, Vilar L, Venereo Y, Orta X, Farriol M. Intestinal ornithine decarboxylase in short bowel syndrome patients with oral diet. *Clin Nutr* 2001; 20: 171-175
- 54 Brabender J, Lord RV, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Uetake H, Kawakami K, Park JM, Salonga D, Peters JH, DeMeester TR, Holscher AH, Danenberg PV. Upregulation of ornithine decarboxylase mRNA expression in Barrett's esophagus and Barrett's-associated adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 174-181
- 55 Garewal H, Ramsey L, Sharma P, Kraus K, Sampliner R, Fass R. Biomarker studies in reversed Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2829-2833
- 56 Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Kim S, Yano Y, Yamamoto S, Fukushima S. Inhibitory effects of 1,3-diaminopropane, an ornithine decarboxylase inhibitor, on rat two-stage urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Carcinogenesis* 2000; 21: 195-203
- 57 Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Yano H, Sakai N, Uehara H, Nakaizumi A. Ornithine decarboxylase inhibitor lessens the rat gastric carcinogenesis enhancement caused by tyrosine methyl ester. *Int J Cancer* 1997; 73: 113-116
- 58 Flamigni F, Marmiroli S, Capanni C, Stefanelli C, Guarnieri C, Caldarera CM. Phosphatidylinositol 3-kinase is required for the induction of ornithine decarboxylase in leukemia cells stimulated to growth. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239: 729-733
- 59 Seidel ER, Ragan VL. Inhibition by rapamycin of ornithine decarboxylase and epithelial cell proliferation in intestinal IEC-6 cells in culture. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 571-574
- 60 Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: *in vitro* and *in vivo* inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999; 59: 2115-2120
- 61 Bachrach U, Wang YC. Cancer therapy and prevention by green tea: role of ornithine decarboxylase. *Amino Acids* 2002; 22: 1-13
- 62 Qi L, Han C. The antioxidative mechanisms of tea polyphenols in inhibiting tumor promotion by TPA. *Weisheng Yanjiu* 1998; 27: 50-52
- 63 张子理, 陈蔚文. 黄芪注射液通过激活鸟氨酸脱羧酶促进IEC-6细胞分化的研究. *中国中西医结合杂志* 2002; 22: 439-443
- 64 张子理, 陈蔚文. 黄芪注射液和白术提取部位对小肠上皮细胞迁移的影响. *中草药* 2002; 33: 912-915
- 65 张子理, 陈蔚文. 党参、黄芪、白术提取物配伍应用对小肠上皮细胞增生的影响. *广州中医药大学学报* 2002; 19: 137-140
- 66 陈蔚文, 张子理. 党参白术提取物分别和合用诱导IEC-6细胞增生分化的作用. *中国药理学通报* 2002; 18: 241-244
- 67 张子理, 陈蔚文. 党参、黄芪、白术、甘草提取部位对小肠上皮细胞增生的影响. *中药药理与临床* 2002; 18: 10-12
- 68 Zhang Z, Chen W. Plating densities, alpha-difluoromethylornithine effects and time dependence on the proliferation of IEC-6 cells. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 518-520
- 69 Wang Z, Chen WW, Li RL, Wen B, Sun JB. Effect of gastrin on differentiation of rat intestinal epithelial cells *in vitro*. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1786-1790