

多胺代谢在调控肿瘤血管生成中作用机制的研究进展

李妍芸^{1,2,3}, 曾今诚², 梁艳芳^{3*} (1. 汕头市卫生学校, 广东汕头 515000; 2. 广东医科大学东莞市医学活性分子开发与转化重点实验室, 广东东莞 523808; 3. 东莞市滨海湾中心医院病理科, 广东东莞 523905)

摘要: 多胺(PA)是普遍存在于动植物所有组织和细胞类型中的脂族聚阳离子,与肿瘤的血管生成密切相关。该文就多胺代谢与肿瘤血管生成的关系及机制的研究进展进行综述,以期靶向多胺代谢的临床抗肿瘤血管生成治疗提供新的理论依据。

关键词: 多胺代谢; 肿瘤; 血管生成

中图分类号: R 392.9

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 02-0219-05

Research progress of polyamine metabolism in functional regulating tumor angiogenesis

LI Yan-yun^{1,2,3}, ZENG Jin-cheng², LIANG Yan-fang^{3*} (1. Shantou Health School, Shantou 515000, China; 2. Dongguan Key Laboratory of Medical Bioactive Molecular Developmental and Translational Research, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 3. Department of Pathology, Marina Bay Central Hospital of Dongguan, Dongguan 523905, China)

Abstract: Polyamines are aliphatic polymeric cations commonly present in all tissues and cell types of animals and plants and polyamine metabolism is closely related to angiogenesis in tumors. This review summarizes the research progress on the relationship and mechanism by which polyamine metabolism regulate tumor angiogenesis, providing polyamine metabolism as a new target in tumor angiogenesis.

Key words: polyamine metabolism; tumor; angiogenesis

多胺是正常细胞生长必不可少的脂族聚阳离子,它们的消耗会导致细胞停滞,而多胺在细胞内的浓度也会受到细胞类型、细胞环境和周围的微环境的影响。在正常细胞中,多胺水平受到多种生物合成酶和分解代谢酶的控制。早在17世纪就有多胺的相关记载,但直至上世纪50年代,多胺的代谢及其功能的研究才真正取得重大进展和突破。如今越来越多的人发现了多胺代谢在肿瘤中的治疗潜力。近年来大量研究显示在肿瘤转化和进展的早期阶段,多种致癌途径会导致多胺需求和代谢失调^[1-2]。此外,在各种不同类型的癌症中,常见多胺水平升高。多胺可刺激肿瘤细胞增殖和血管生成,从而促进肿瘤的发生和发展^[3-4]。因此,本文对多胺的代谢与肿瘤血管生成关系及其调控肿瘤血管生成的可能机制进行重点阐述,以期临床抗肿瘤血管生成治疗提供新的理论依据。

1 多胺代谢

多胺是普遍存在于动植物所有组织和细胞类型中的脂族聚阳离子,包括腐胺(PUT)、亚精胺(SDP)、精胺(SPM)、N1乙酰化亚精胺(N1-ATSPD)和N1乙酰化精胺(N1-ATSPM)等。多胺代谢能通过多胺的合成、分解和转运,在机体中发挥重要作用,包括调节细胞凋亡、细胞分裂和分化、细胞增殖、DNA和蛋白质合成、基因表达、体内平衡和信号转导等。多胺的生物合成起始于精氨酸(Arg)和鸟氨酸(Orn)。在动物中,Arg首先被线粒体精氨酸酶转化为Orn,通过鸟氨酸脱羧酶(ODC)脱羧以合成PUT,在亚精胺合成酶(SRM)和精胺氧化酶(SMOX)等作用下合成SPD和SPM^[5]。此外,多胺分解代谢可通过SMOX催化使SPM转化为SDP。还可通过乙酰基转移酶(SSAT)将乙酰基添加到SPM或SDP中,再在乙酰基多胺氧化酶(PAOX)

收稿日期: 2023-11-13

基金项目: 东莞市社会发展科技项目(20211800904532),广东省基础与应用基础研究基金项目(2021B1515140066)

作者简介: 李妍芸(1995-),女,硕士,初级技师, E-mail: 501331112@qq.com

通信作者: 梁艳芳,女, E-mail: lyfine84@126.com

作用下,将N1-ATSPM和N1-ATSPD分别分解代谢成SDP和PUT^[6]。值得注意的是,尽管在哺乳动物的细胞中已经具有完整的多胺从头生物合成途径和分解代谢途径,但多胺的转运仍然是维持多胺稳态的重要途径。

有研究表明,从肠道中摄取多胺可能是由微囊蛋白1(caveoline-1)和一氧化氮合酶(NOS-2)依赖性过程所介导的。而溶质载体转运蛋白SLC3A2则能从富含多胺的肠道中摄取腐胺^[7]。在细胞水平上,硫酸乙酰肝素蛋白多糖(Gpc-1)能通过细胞内吞的方式整合SPM。caveoline-1依赖性内吞作用也可介导细胞的多胺摄取。此外,SLC3A2可以根据多胺的浓度梯度对其进行摄取或释放^[8]。SLC18B1可促进肥大细胞中多胺的胞吐作用,还能促进大脑中多胺的摄取^[9]。还有研究发现腺苷三磷酸酶(ATP)13A2和13A3也能参与多胺内化,但目前其相关机制的研究尚不清楚^[10-12]。

2 多胺代谢与肿瘤血管生成

血管生成即新血管的形成,是胚胎发育、正常生长和组织修复中必不可少的生理过程,在分子水平上受到严格调控。血管生成的失调是癌症的标志之一,可导致多种病理状况^[13]。早在1972年,已由Gimbrone等^[14]发现肿瘤小于1 mm³通常无血管,但在诱导新生血管形成后,肿瘤表现出快速生长,提示新生血管形成是肿瘤恶性生长的必要条件。而近十年来,越来越多研究发现血管生成的开关位于癌症的癌前病变阶段^[15-16]。

2.1 多胺代谢与乳腺癌血管生成

1995年研究表明,多胺代谢中ODC过表达与乳腺癌发生发展有显著关系^[17]。后来,又有科学家提出 α -二氟甲基鸟氨酸(DFMO)可抑制乳腺癌的血管生成。DFMO作为ODC酶活性特异性抑制剂,可通过抑制ODC,诱导细胞内多胺耗竭,最终对内皮细胞增殖产生细胞抑制作用,从而影响血管生成^[18]。通过分析乳腺癌组织中ODC活性,发现ODC过表达与血管浸润、淋巴结转移和淋巴血管浸润显著相关。此外,在MDA-MB-435人乳腺癌细胞中,DFMO可通过抑制多胺的生物合成,诱导血小板反应蛋白-1(TSP-1)的产生。TSP-1是一种具有强效抗血管生成和抗转移特性的细胞外基质蛋白^[19]。因此,这些研究结果表明多胺代谢可靶向调控乳腺癌中的血管生成,从而参与乳腺癌的发生发展。

2.2 多胺代谢与皮肤癌血管生成

针对非肿瘤ODCER转基因小鼠,其表皮基底上层的ODC过表达会导致表皮基底细胞增殖增加,激活下层基质层,形成新生血管,增加细胞外基质蛋白的合成^[3]。在K6/ODC转基因小鼠的皮肤中,血管化增加也同样存在^[4]。对于ODC/Ras转基因小鼠诱导的自发性皮肤肿瘤,用ODC酶活性特异性抑制剂DFMO治疗后,可使肿瘤快速消退,并伴随肿瘤上皮细胞和间质细胞的血管化减少和凋亡增加^[4]。这些研究表明,多胺代谢与皮肤癌血管生成相关。

2.3 多胺代谢与胃癌血管生成

通过构建人胃癌模型的研究发现,ODC抑制剂DFMO在体外可显著抑制血管内皮细胞和胃癌细胞的增殖,还能抑制裸鼠移植肿瘤的生长。特别是在早期阶段,还可以防止原位植入胃肿瘤转移到肝脏。DFMO还可以显著抑制肿瘤的血管生成和细胞增殖^[20]。此外,通过对胃癌组织ODC的检测,也发现ODC在肿瘤组织中的过表达可能与血管浸润相关,且对胃部肿瘤恶化有促进作用。因此,多胺代谢中的ODC被认为是评估胃癌风险的重要标志物^[21]。

2.4 多胺代谢与黑色素瘤血管生成

黑色素瘤是由黑色素细胞恶变而来的肿瘤,恶化程度高。在黑色素瘤中,ODC抑制剂DFMO可在体外抑制B16黑色素瘤诱导的血管生成和血管内皮细胞的增殖。而在加入外源性PUT和SDP后,可显著促进血管内皮细胞的增殖和血管生成。这表明DFMO对实体瘤的抗肿瘤活性可能更多是由于它通过抑制多胺代谢诱导的内皮细胞增殖来抑制肿瘤诱导的血管生成,而不是对肿瘤细胞增殖的直接影响^[22]。

2.5 多胺代谢与食管鳞癌血管生成

通过对41例食管鳞癌患者癌组织(T)和癌旁组织(N)中的ODC mRNA、内皮抑素 mRNA 和微血管密度(MVD)进行测定后发现,ODC mRNA的T/N值与MVD的T/N值呈正相关,与内皮抑素 mRNA 的T/N值呈负相关,内皮抑素 mRNA 的T/N值与MVD的T/N值呈负相关。这一研究说明ODC过表达可显著抑制内皮抑素的生成,促进血管生成、食管鳞癌的浸润和转移。因此,多胺代谢中的ODC与食管鳞癌血管生成和肿瘤浸润转移密切相关^[23]。

2.6 多胺代谢与结肠癌血管生成

通过对58例结肠癌患者癌组织(T)和癌旁组织(N)中ODC和基质金属蛋白酶2(MMP-2)水平进行测定后发现,与癌旁组织相比,结肠癌的ODC活性和MMP-2表达显著升高,且ODC活性与MMP-2水平有

显著的相关性。此外, MMP-2 也已被证实在血管生成中起到关键作用。因此, 多胺代谢中的 ODC 与结肠癌血管生成密切相关^[24]。

3 多胺代谢参与肿瘤血管生成的可能机制

3.1 ODC-MMP-2 信号轴

ODC是生物体内多胺合成中的限速酶,它能催化鸟氨酸脱羧形成腐胺,这是哺乳动物产生腐胺的唯一途径。此前已有大量研究报道ODC过表达能诱导肿瘤细胞的生长、增殖、转移和血管生成^[25-26],而DFMO是ODC的一种特异性抑制剂,能抑制这些过程^[4,20],在癌症的化学预防 and/或治疗中显示出良好的前景。

已有研究发现,在结肠癌组织和癌旁正常组织中,ODC活性与MMP-2表达有显著的正相关性^[24]。在ODC抑制剂DFMO治疗后,MMP-2的表达显著下调^[18]。进一步研究发现,ODC诱导MMP-2表达,与其抑制ROS的生成^[22]和激发MAPK的活性^[27]有关。此外,MMP-2也已被证实在血管生成中起到关键作用^[18]。说明ODC过表达能抑制活性氧(ROS)的生成和激发丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的活性,进而诱导肿瘤中MMP-2的生成,从而促进肿瘤的血管生成。另外,还有研究发现ODC可通过刺激新的血管生成因子的表达和分泌,以及抑制抗血管生成的血栓反应素、内皮抑素和司他汀等的产生和释放,进而促进内皮细胞的增殖,从而诱导肿瘤的血管生成^[28-29]。上述研究提示通过扰乱肿瘤细胞的多胺稳态,靶向细胞的生理活动,可有助于肿瘤的血管生成,为有效抑制肿瘤细胞增殖提供了一条新的可能的治疗途径。见图1。

3.2 多胺和一氧化氮(NO)

在人机体中, L-Arg既可以作为NO合成的前体, 也可以作为多胺合成的前体, 通过将L-Arg逐步转化为L-Orn, 再通过ODC脱羧以合成PUT, 最后合成SPD和SPM。多胺在肿瘤血管生成起到至关重要的作用,

4 总结与展望

大量研究证实,调节多胺代谢是调控肿瘤血管生成的有效策略之一。多胺代谢能通过 ODC-MMP-2 信号轴和多胺与 NO 的机制,参与乳腺癌、皮肤癌、胃癌等肿瘤血管生成的调节(图 1)。目前,DFMO 在肿瘤的化学预防和治疗中显示出良好的前景。体外模型的证据也表明,多胺在肿瘤血管生成中起着关键的调节作用,但是目前仍有许多问题有待解决。首先,虽然关于多胺代谢作用机制的研究报道较多,但是关于其参与调控肿瘤血管生成的研究仍相对较少,并且其中涉及到的具体调节机制仍不十分明确。其次,肿瘤来源不同会导致其病理变化也大不相同,多胺代谢调控血管生成作用是否可以在不同肿瘤中通用也尚不清晰。最后,多胺代谢对肿瘤血管生成的调控作用能否应用到肿瘤的防治和新药开发中等问题还有待进一步验证。经过几十年的深入研究,多胺代谢在肿瘤中发挥的血管生成调控作用是令人惊讶的,这也为临床以多胺代谢为靶点抗肿瘤血管生成治疗带来了新的机会。今后随着多胺代谢参与调节肿瘤血管生成机制的进一步阐明,也将为肿瘤患者的靶向治疗带来新的希望。

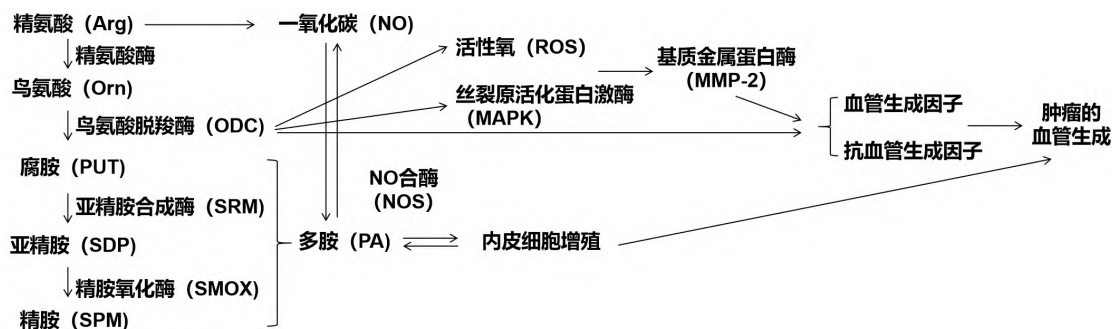


图1 多胺代谢调控肿瘤血管生成的作用机制

参考文献:

- [1] SODA K. The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 95.
- [2] RAJ K P, ZELL J A, ROCK C L, et al. Role of dietary polyamines in a phase III clinical trial of difluoromethylornithine (DFMO) and sulindac for prevention of sporadic colorectal adenomas[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(3): 512-518.
- [3] LAN L, HAYES C S, LAURY-KLEINTOP L, et al. Suprabasal induction of ornithine decarboxylase in adult mouse skin is sufficient to activate keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(3): 602-614.
- [4] LAN L, TREMPUS C, GILMOUR S K. Inhibition of ornithine decarboxylase (ODC) decreases tumor vascularization and reverses spontaneous tumors in ODC/Ras transgenic mice[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(20): 5696-5703.
- [5] WANG X, YING W, DUNILAP K A, et al. Arginine decarboxylase and agmatinase: An alternative pathway for de novo biosynthesis of polyamines for development of mammalian conceptuses[J]. *Biol Reprod*, 2014, 90(4): 84.
- [6] CASERO R A J, MURRAY STEWART T, PEGG A E. Polyamine metabolism and cancer: Treatments, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11): 681-695.
- [7] UEMURA T, STRINGER D E, BLOHM-MANGONE K A, et al. Polyamine transport is mediated by both endocytic and solute carrier transport mechanisms in the gastrointestinal tract[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(2): G517-G522.
- [8] UEMURA T, YERUSHALMI H F, TSAPRAILIS G, et al. Identification and characterization of a diamine exporter in colon epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(39):26428-26435.
- [9] FREDRIKSSON R, SREEDHARAN S, NORDENANKAR K, et al. The polyamine transporter Slc18b1 (VPAT) is important for both short and long time memory and for regulation of polyamine content in the brain[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(12): e1008455.
- [10] SEKHAR V, ANDL T, PHANSTIEL O 4TH. ATP13A3 facilitates polyamine transport in human pancreatic cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):4045.
- [11] HEINICK A, URBAN K, ROTH S, et al. *Caenorhabditis elegans* P5B-type ATPase CATP-5 operates in polyamine transport and is crucial for norspermidine-mediated suppression of RNA interference[J]. *FASEB J*, 2010, 24(1): 206-217.
- [12] DE LA HERA D P, CORRADI G R, ADAMO H P, et al. Parkinson's disease-associated human P5B-ATPase ATP13A2 increases spermidine uptake[J]. *Biochem J*, 2013, 450(1): 47-53.
- [13] KITAHARA S, SUZUKI Y, MORISHIMA M, et al. Vasohibin-2 modulates tumor onset in the gastrointestinal tract by normalizing tumor angiogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 99.
- [14] GIMBRONE M A, JR, LEAPMAN S B, COTRAN R S, et al. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization[J]. *J Exp Med*, 1972, 136(2): 261-276.
- [15] STATON C A, CHETWOOD A S, CAMERON I C, et al. The angiogenic switch occurs at the adenoma stage of the adenoma carcinoma sequence in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2007, 56(10): 1426-1432.
- [16] CARLILE J, HARADA K, BAILLIE R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in oral tissues: Possible relevance to angiogenesis, tumour progression and field cancerisation[J]. *J Oral Pathol Med*, 2001, 30(8): 449-457.
- [17] MANNI A, GROVE R, KUNSELMAN S, et al. Involvement of the polyamine pathway in breast cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 1995, 92(1): 49-57.
- [18] ZHANG Y, ZHANG T T, GAO L, et al. Downregulation of MTAP promotes Tumor Growth and Metastasis by regulating ODC Activity in Breast Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 3034-3047.
- [19] MANNI A, RAGER T, KIMBALL S R, et al. Effects of alpha-difluoromethylornithine on thrombospondin-1 production by human breast cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(5): 1187-1191.
- [20] TAKAHASHI Y, MAI M, NISHIOKA K. Alpha-difluoromethylornithine induces apoptosis as well as anti-angiogenesis in the inhibition of tumor growth and metastasis in a human gastric cancer model[J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(2): 243-247.
- [21] MIAO X P, LI J S, LI H Y, et al. Expression of ornithine decarboxylase in precancerous and cancerous gastric lesions[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(20): 2867-2871.
- [22] TAKIGAWA M, ENOMOTO M, NISHIDA Y, et al. Tumor angiogenesis and polyamines: Alpha-difluoromethylornithine, an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase, inhibits B16 melanoma-induced angiogenesis in ovo and the proliferation of vascular endothelial cells in vitro[J]. *Cancer Res*, 1990, 50(13): 4131-4138.
- [23] 苗新普, 李建生, 师晓天. 食管鳞癌中鸟氨酸脱羧酶 mRNA、内皮抑素 mRNA 表达和血管生成相关性研究[J]. *中华消化杂志*, 2004(11): 668-671.
- [24] NEMOTO T, KUBOTA S, ISHIDA H, et al. Ornithine decarboxylase, mitogen-activated protein kinase and matrix metalloproteinase-2 expressions in human colon tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(20): 3065-3069.
- [25] GUO Y, YE Q, DENG P, et al. Spermine synthase and MYC cooperate to maintain colorectal cancer cell survival by repressing Bim expression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3243.
- [26] ASAI Y, ITOI T, SUGIMOTO M, et al. Elevated polyamines in saliva of pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2): 43.

- [27] ZONG L, CHENG G, ZHAO J, et al. Inhibitory effect of Ursolic acid on the migration and invasion of doxorubicin-resistant breast cancer[J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1282.
- [28] NEMOTO T, HORI H, YOSHIMOTO M, et al. Overexpression of ornithine decarboxylase enhances endothelial proliferation by suppressing endostatin expression[J]. *Blood*, 2002, 99(4): 1478-1481.
- [29] KUCHARZEWSKA P, WELCH J E, SVENSSON K J, et al. Ornithine decarboxylase and extracellular polyamines regulate microvascular sprouting and actin cytoskeleton dynamics in endothelial cells[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(16): 2683-2691.
- [30] KAWANO K, MASUDA H, YANO M, et al. Altered nitric oxide synthase, arginase and ornithine decarboxylase activities, and polyamine synthesis in response to ischemia of the rabbit detrusor[J]. *J Urol*, 2006, 176(1): 387-393.
- (责任编辑: 李阳飞)

133 名三甲医院手术室护士职业压力与工作疲劳状况及影响因素的分析

杨艳丽, 许小霞*, 许晓桃, 周云霞 (广东医科大学附属医院手术室, 广东湛江 524001)

摘要: **目的** 了解手术室护士的职业压力、工作疲劳现状及其影响因素。**方法** 以中国护士工作压力源量表及疲劳量表为基础制定问卷, 对 3 家三甲医院 133 名手术室护士进行调查。**结果** 133 名手术室护士中压力程度为轻、中、重度者分别占 6.8%、67.7%、25.6%, 工作疲劳轻、中、重度者分别占 30.8%、42.9%、26.3%。logistic 回归分析显示工作疲劳为手术室护士职业压力程度的危险因素 ($P < 0.01$)。**结论** 手术室护士职业压力和工作疲劳会影响工作效率和服务质量。

关键词: 手术室护士; 职业压力; 工作疲劳; 影响因素

中图分类号: R 473

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 02-0223-04

Current situation and influencing factors of occupational stress and work fatigue in 133 operating room nurses of grade-A tertiary hospitals

YANG Yan-li, XU Xiao-xia*, XU Xiao-tao, ZHOU Yun-xia (Operating Room, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the current situation and influencing factors of occupational stress and work fatigue in operating room nurses. **Methods** A total of 133 operating room nurses in three grade-A tertiary were surveyed using a CNSS and FS-14-based questionnaire. **Results** Among 133 operating room nurses, mild, moderate and severe stress was 6.8%, 67.7% and 25.6%, while mild, moderate and severe work fatigue was 30.8%, 42.9% and 26.3%, respectively. Logistic regression analysis revealed that work fatigue was the risk factor for occupational stress in operating room nurses ($P < 0.01$). **Conclusion** The occupational stress and work fatigue can affect the working efficiency and service quality in operating room nurses.

Key words: operating room nurses; occupational stress; work fatigue; influencing factors

压力是人面对紧张状态时的一种自然反映。当产生压力时, 大脑会分泌肾上腺素等。适当的压力会激发人的潜能, 也是人们前进的动力。然而, 当压力过大难以承受时, 会导致人的生理甚至心理上的不良结果。随着医学技术的不断发展和人们对医疗服务的需求,

医护人员成为人们关注的焦点, 护士因压力过大和工作疲劳导致的身心健康问题需要引起我们的重视。本文通过调查三甲医院手术室护士的职业压力和工作疲劳现状, 分析其影响因素, 以期制定缓解护士压力和工作疲劳措施提供参考。

收稿日期: 2023-09-20

基金项目: 湛江市科技计划项目 (2020B0188)

作者简介: 杨艳丽 (1988-), 女, 本科, 主管护士, E-mail: 30749303@qq.com

通信作者: 许小霞 (1980-), 女, 本科, 主管, E-mail: 644646823@qq.com