

· 综述 ·

# 多胺和多胺代谢与恶性肿瘤的关系

唐旭鹏<sup>1</sup>, 梁路<sup>1</sup>, 张立<sup>1</sup>, 申娟宁<sup>1</sup>, 李宁<sup>2</sup>

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001;

2. 山西医科大学第一医院病理科, 山西 太原 030001

**摘要:** 多胺包括精胺、亚精胺和腐胺, 在真核生物的增殖、分化和发育起着至关重要的作用。在正常细胞中, 多种调节机制严格控制着多胺的细胞内浓度, 使其维持在特定的生理范围内。然而, 在包括恶性肿瘤在内的许多肿瘤状态中, 多胺代谢途径中的酶的异常表达导致多胺失调。因此, 靶向多胺代谢过程的关键酶有望成为潜在的治疗靶点。多胺还在调节抗肿瘤免疫反应中发挥着重要作用。大量研究表明多胺及其代谢失调在细胞增殖和恶性肿瘤的发生和发展中起着关键作用。本文将系统地阐述多胺及其代谢途径在恶性肿瘤研究中的最新进展。

**关键词:** 多胺; 多胺代谢; 恶性肿瘤; 靶向治疗; 免疫抑制

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)06-0955-05

## Relationship between polyamines and polyamine metabolism with malignant tumors

TANG Xupeng\*, LIANG Lu, ZHANG Li, SHEN Juanning, LI Ning

\* The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: LI Ning, E-mail: shanxingning2013@126.com

**Abstract:** Polyamines such as spermine, spermidine, and putrescine play pivotal roles in the proliferation, differentiation, and development of eukaryotes. Multiple regulatory mechanisms strictly control intracellular polyamine concentrations to maintain them within specific physiological ranges in normal cells. However, abnormal expression of enzymes in the metabolic pathways of polyamines, found in many tumor states such as cancer, results in the dysregulation of polyamines. Targeting key enzymes in the polyamine metabolic process is considered a potential therapeutic strategy, as polyamines are involved in regulating anti-tumor immune responses. Research has shown that dysregulation of polyamine metabolism is critical in cancer development and progression. In this paper, recent advancements in polyamine research will be systematically discussed, including their metabolic pathways in cancer research.

**Keywords:** Polyamines; Polyamine metabolism; Malignant tumor; Targeted therapy; Immunosuppression

多胺是生理 pH 值范围内具有正电荷的脂肪胺。由于其携带正电荷, 它们可以与带负电荷的大分子发生相互作用, 包括 DNA、RNA、ATP、某些类型的蛋白质和磷脂等物质<sup>[1]</sup>。多胺参与了包括核酸和蛋白质合成、染色质结构的稳定、细胞增殖、分化、细胞死亡、信号通路的调节、基因调节和免疫系统的功能在内的许多细胞生长和生存基本过程<sup>[2-3]</sup>。细胞内多胺的浓度因细胞类型、细胞环境和周围微环境的不同而存在很大差异。多胺是细胞正常生长所必需的, 如果多胺被消耗殆尽, 会导致细胞停滞。在肿瘤转化和进展的早期阶段, 多条致癌途径会导致多胺代谢和需求的失调, 表明多胺水平的提高对于转化和肿瘤进展是必需的<sup>[4]</sup>。多胺会在恶性肿瘤患者的肿瘤细胞、组织、尿液和血清中积累, 当多胺的生成因突变或药理手段而减少时, 会导致肿瘤细胞衰老和凋亡<sup>[4]</sup>。这些都表明多胺可以作为抗癌治疗的靶点, 并促进针对多胺生物合

成和转运的抑制剂的开发。

### 1 多胺的代谢过程

1.1 多胺的合成与分解 多胺在体内的含量由从头合成和饮食摄入控制。细胞内的天然多胺在细胞质中合成。多胺的合成从鸟氨酸开始, 鸟氨酸是尿素循环中的一种氨基酸, 精胺酸酶 1 (Arg1) 先使精氨酸转化为鸟氨酸, 接着鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 将鸟氨酸转化为腐胺 (putrescine)。ODC 是多胺合成过程的关键酶。腐胺被亚精胺合成酶 (SRM) 和精胺合成酶 (SMS) 翻译生成亚精胺和精胺, 合成亚精胺和精胺所需的氨丙基由脱羧 S-腺苷甲硫氨酸 (dcSAM) 提供。S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 通过 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶 1 (AMD1) 脱羧形成所需底物 dcSAM。多胺分解代谢是维持多胺平衡的另一个重要因素。精胺可以直接被精胺氧化酶 (SMOX) 分解成亚精胺。亚

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.06.029

通信作者: 李宁, E-mail: shanxingning2013@126.com

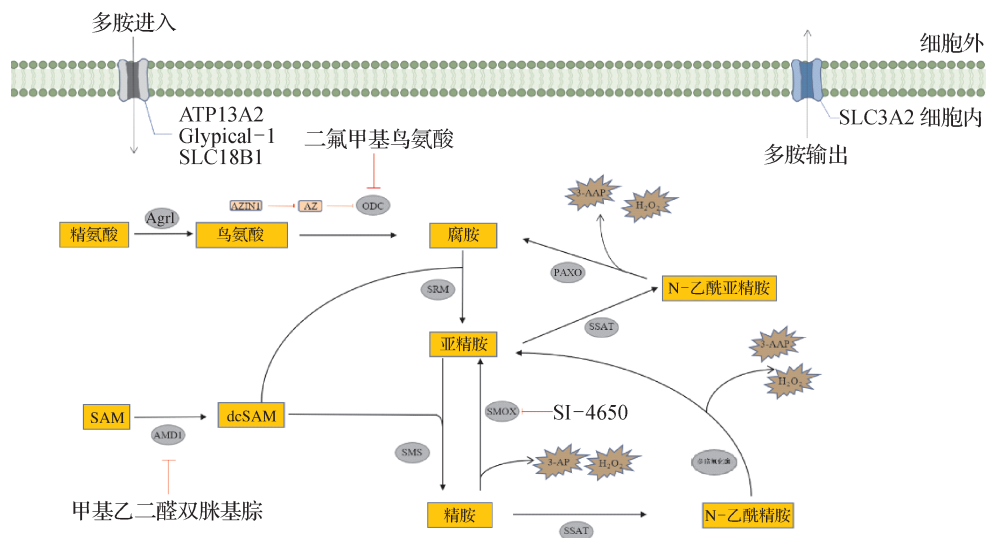
出版日期: 2024-06-20

精胺/精胺 N-乙酰转移酶 (SSAT) 乙酰化亚精胺或精胺的 N1 位置, 分别生成 N-乙酰亚精胺和 N-乙酰精胺, 从而降低多胺含量<sup>[3,5]</sup>。乙酰化的多胺可以排出细胞外, 也可以被多胺氧化酶 (PAOX) 转化为亚精胺或腐胺。PAOX 和 SMOX 在分解多胺的过程中会产生 3-氨基丙醛 (3-AP)、3-乙酰氨基丙醛 (3-AAP) 以及过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 导致氧化损伤<sup>[3]</sup>。多胺的合成和分解代谢途径保持着细胞内多胺浓度的相对平衡, 而多胺之间的相互转化增加了多胺的利用效率, 成为维持细胞内多胺池的另一重要机制 (图 1)。

1.2 多胺的转运 食物是多胺的主要来源之一。植物来源的食物中多胺主要是亚精胺, 而动物中的多胺以精胺为主。饮食来源的多胺会在近端小肠被完全吸收, 一部分通过被动扩散进入循环, 另一部分则通过主动转运进入肠上皮细胞 (IECS) 被吸收<sup>[6]</sup>。抗酶 (AZ) 在多胺的转运过程中发挥着作用, 并且它可以负性调节多胺的摄取过程。当细胞内多胺浓度较高时, AZ 与 ODC 结合后抑制 ODC 的活性并通过非泛素

化的方式在 26S 蛋白酶体上降解多胺<sup>[7]</sup>。

多胺通过两种途径进入细胞: 一种是先通过质膜转运, 然后被包裹在囊泡中, 另一种是通过受体介导的内吞途径。迄今为止的研究推测 SLC3A2、SLC12A8A、SLC18B1、SLC22A1-3、SLC22A16 和 SLC47A1 等 8 种 SLC 基因与多胺运输有关<sup>[8]</sup>。尽管上述所有的转运蛋白都被推测与多胺的运输有关, 但 SLC 家族中仅有一个成员 SLC18B1 被实验验证为多胺转运蛋白。SLC18B1 是一种囊泡性多胺转运蛋白 (VPAT), 在人体各组织中广泛表达, 尤其在肺、胎盘和肾上腺中的 mRNA 水平最高<sup>[9]</sup>。已证实, P5B-ATPase 家族的转运蛋白 ATP13A2 和 ATP13A3 参与了细胞内多胺的转运, ATP13A2 通过内吞作用促进多胺进入细胞并将其输送到细胞质, 从而证明了内溶酶体在多胺摄取中起到作用<sup>[10]</sup>。小窝蛋白 1 (caveoline-1) 上的磷脂酰肌醇聚糖 1 (glypical-1) 依赖的内吞作用介导了细胞对多胺的摄取<sup>[11]</sup> (图 1)。



注: AZIN1, 抗酶抑制因子 1; PAOX, 多胺氧化酶; DFMO, 二氟甲基鸟氨酸; MGBG, 甲基乙二醛双脒基踪。

图 1 多胺代谢途径及细胞内调节  
Fig. 1 Polyamine metabolic pathways and intracellular regulation

## 2 多胺与恶性肿瘤

2.1 恶性肿瘤中多胺代谢的异常 许多类型的恶性肿瘤通常会伴随多胺代谢增强, 多胺水平升高会刺激肿瘤中的细胞增殖和血管生成。研究发现胰腺导管腺癌 (PDAC) 上皮样本显示出高 SMS 和高 SMOX 的 mRNA 表达模式, 表明 PDAC 癌细胞产生更多的精胺和亚精胺, SMS 和 SMOX 的高表达有利于 PDAC 的生存和进展<sup>[12]</sup>。编码多胺生物合成的两种限速酶的基因 ODC 和 AMD1 都是骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物 (MYC) 的直接转录靶点。大多数肿瘤都存在一个或多个 MYC 基因的频繁突变。ODC 的过度表达受到 MYC 激活的调节, 导致多胺水平上调和过度增殖<sup>[13]</sup>。MYC 家族癌蛋白, 尤其是 c-MYC, 在多种恶性肿瘤中是代谢重编程的主要调节因子。已经通过对 c-MYC 转基因小鼠的研究证明, c-MYC 通过 ODC 的转录控制促进多胺的产生从而促进前列腺癌的发

生<sup>[14]</sup>。肿瘤抑制基因 P53 与细胞周期阻滞、衰老和凋亡相关, 是人类肿瘤中突变最严重的基因。肿瘤抑制基因 P53 通过抑制尿素循环来调节氨代谢, 氨的积累导致多胺生物合成限速酶 ODC 的 mRNA 翻译量显著下降, 从而抑制了多胺的生物合成和细胞增殖。多胺代谢与癌基因直接相关, 所以长期以来一直是潜在恶性肿瘤治疗药物的靶点。

ODC 高表达与髓细胞白血病、神经母细胞瘤和乳腺癌的低总存活率 (OS) 显著相关, 但在食管癌和皮肤黑色素瘤中, ODC 高表达与更高的 OS 相关<sup>[15]</sup>。通过免疫组织化学在一组慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃异型增生和胃癌患者中证明, ODC 蛋白表达量与胃黏膜的恶性程度呈正相关<sup>[16]</sup>, 提示 ODC 是一种潜在的癌前病变的生物标志物。此外, 支持 ODC 活性的 AZIN1 编码基因已被确认为在人类胃肿瘤中差异表达的基因之一<sup>[17]</sup>。研究还证明 AZIN1 高表达增强了结肠癌的致癌能力<sup>[18]</sup>。前列腺癌组织中多胺含量显著高于良

性前列腺增生症组织。前列腺癌细胞在增殖的同时维持多胺的分泌<sup>[14]</sup>。乳腺癌患者的 AMD1 蛋白和 mRNA 表达水平均高于正常,并已实验证明 AMD1 促进了乳腺癌细胞增殖。多胺在乳腺癌的细胞增殖中起着关键作用。而且有证据表明,多胺促进转录因子如雌激素受体和核因子与其特异性反应元件的相互作用,并参与雌激素受体(ER)阴性和高侵袭性肿瘤细胞模型的增殖<sup>[19]</sup>。

多个原癌基因和抑癌基因协同调节肿瘤多胺代谢,增加了多胺的生物合成。同时可通过上调多胺运输系统来实现提高细胞对多胺的吸收。不同恶性肿瘤对多胺的需求和调节是不同且复杂的,需要进一步研究以了解多胺与恶性肿瘤发生和发展之间的关系及其潜在机制。

**2.2 多胺与恶性肿瘤免疫** 免疫疗法是近些年发展较快的抗癌疗法,在治疗黑色素瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌中已经取得显著成效,但仍存在许多免疫检查点阻断无效的实体肿瘤。研究表明,多胺的免疫抑制作用有助于癌细胞逃避免疫监视,从而促进肿瘤的发生和发展,多胺可能有助于这些“冷”肿瘤的存在。大量研究表明,降低多胺水平可以阻止肿瘤的增殖,同时提高“冷”肿瘤的免疫原性<sup>[20]</sup>。

多胺与适应性免疫系统的功能有关,包括 B 细胞淋巴生成和激活以及 T 细胞激活。MYC 的表达在 B 细胞的淋巴生成和激活过程中都是必需的。T 细胞激活后,ODC 酶活性增加,促进多胺的合成,并且多胺的产生是 T 细胞正常功能的重要组成部分,精氨酸是鸟氨酸的氨基酸前体,是 T 细胞激活和 T 细胞受体(TCR)发挥作用所必需的<sup>[21]</sup>。多胺在维持免疫特权方面也起着重要作用。多胺除了支持癌细胞增殖方面发挥重要作用外,还发挥免疫抑制作用,使癌细胞能够逃避免疫反应。血清 Arg1 水平是胰腺癌预后不良的标志。精氨酸分解代谢的增强有助于髓源性抑制细胞(MDSC)对 PDAC 的免疫抑制。多胺分泌到 PDAC 细胞微环境中可形成富含多胺的免疫特权区。除 PDAC 外,其他恶性肿瘤类型如黑色素瘤、肝细胞癌、前列腺癌以及骨癌也被确定为潜在的 Arg1 介导的精琥珀酸 1(ASS1)剥夺疗法<sup>[22]</sup>。

在炎症和自身免疫的背景下,多胺水平与自身免疫表型呈负相关,多胺水平越低,炎症反应越高。与健康对照组相比,系统性红斑狼疮(SLE)患者的 N1-乙酰腐胺、亚精胺、N1-乙酰亚精胺和精胺的多胺水平显著降低<sup>[23]</sup>。但在恶性肿瘤的背景下,多胺和多胺生物合成基因与恶性肿瘤的严重程度呈正相关。阻断恶性肿瘤中的多胺代谢会导致肿瘤生长减少,这种影响似乎是通过增加 T 细胞的渗透和巨噬细胞的促炎表型来实现的<sup>[24]</sup>。多胺在小鼠 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化和增殖中起着必要的作用。多胺还可以通过自噬提高抗癌免疫力。多胺会调节 T 细胞分化,亚精胺通过诱导叉头框蛋白 P3(FOXP3)的表达,促进 T 细胞分化为调节性表型,减少整体炎症反应。多胺代谢还对辅助性 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为不同功能亚群起着核心作用,包括辅助性 T 细胞 Th1、Th2、Th17 细胞以及调节性 T 细胞(Treg),研究表明来自骨髓来源抑制细胞的多胺促进 Th17 的极化<sup>[25]</sup>。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)在建立

促进或抗肿瘤形成的肿瘤微环境中起着重要作用。T 淋巴细胞通常是 TIL 的主要成分,其中 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞(如 Th1)、调节性 T 细胞(Tregs)、CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞在多种肿瘤中普遍存在。多胺代谢的增加还参与调节 CD8<sup>+</sup> TIL 的存活和效应功能。此外,多胺还可以减少趋化因子的表达,从而抑制 CD8<sup>+</sup> TIL 的迁移和募集,这是抗肿瘤应答的关键步骤<sup>[26]</sup>。

多胺可以通过将肿瘤免疫微环境(TIME)中的促炎 M1 型巨噬细胞重编程为抗炎 M2 型巨噬细胞表型,抑制淋巴细胞增殖,减少中性粒细胞和 NK 细胞活性,并抑制巨噬细胞介导的杀瘤活性。大量研究表明,多胺参与调节巨噬细胞的极化和功能,特别是在调节肿瘤免疫方面起重要作用<sup>[27]</sup>。此外,多胺可能参与自然杀伤细胞(NK 细胞)的分化,并促进其成熟和保护其活性。众所周知,白细胞介素 2(IL-2)能诱导 NK 细胞增殖并提高其杀伤活性。多胺的生物合成可以增加 IL-2 的产生,从而增强 NK 细胞的细胞毒作用<sup>[28]</sup>。

然而,对这些免疫功能的研究并不全面,主要集中在巨噬细胞和 T 淋巴细胞,而且不同细胞类型和不同疾病之间存在显著差异。因此,有必要进一步探讨多胺在不同 TIME 的作用。多胺代谢及其代谢分子在生理和病理条件下对各种免疫细胞的分化和功能起着复杂的作用。

### 3 靶向多胺药物

由于多胺水平的普遍升高及其对肿瘤和免疫细胞的广谱作用,靶向多胺药物在恶性肿瘤的化学预防和治疗方面显示出极好的前景。迄今为止,最成功的抑制剂是 DFMO。DFMO 是一种高效、高度特异的、不可逆转的 ODC 活性抑制物,DFMO 通过共价结合到 ODC 活性部位而不可逆地抑制 ODC,通过耗尽腐胺和亚精胺来阻滞细胞生长<sup>[29]</sup>。临床试验表明,低剂量的 DFMO 是安全的,足以降低多胺水平。用 DFMO 处理培养的 MYCN 扩增的神经母细胞瘤细胞会导致细胞周期蛋白依赖的激酶抑制因子 p27(也称为 CDKN1B)和 p27-RB1 偶联的 G1 期细胞周期受阻<sup>[30]</sup>。但作为一种单一的抗癌药物,DFMO 只取得了很小的成功,因为当多胺耗尽时,多胺转运会补偿性增加。

因此,使用无毒的多胺转运抑制剂(PTI)联合 DFMO 来耗尽多胺是一个更有前景的领域,被称为多胺阻断疗法(PBT)。PBT 治疗不仅可以耗尽肿瘤细胞中的多胺,还可以促进抗肿瘤免疫反应。PBT 通过减少肿瘤微环境中多胺介导的免疫抑制来发挥作用,可能是通过增加 T 细胞的渗透和促炎巨噬细胞表型来实现的<sup>[31]</sup>。随着 PTI 的研发进展,出现了有效抑制多胺转运且毒性最小的抑制剂。其中,AMXT 1501 和 Trimer44NMe 是研究最充分的 PTI。在免疫功能正常的淋巴瘤、黑色素瘤和结肠癌小鼠模型中,DFMO 与 AMXT1501 联合治疗通过减少肿瘤浸润骨髓抑制细胞和增加 CD3<sup>+</sup> T 细胞来抑制肿瘤生长<sup>[24]</sup>。同时使用 DMFO 和多胺转运抑制剂 Trimer44NMe 可通过诱导细胞凋亡而大大降低 PDAC 细胞的存活率<sup>[32]</sup>。

20 世纪 60 年代,MGBG 被尝试用作抗癌药物,但其严重的毒性限制了其疗效。后来发现 MGBG 是 AMD1 的紧密结合

抑制剂,这表明 AMD1 是一个有潜力的药物靶点。作为亚精胺的类似物和竞争性的 AMD1 抑制剂, MGBG 降低亚精胺和精胺水平,提高腐胺水平。MGBG 通过触发线粒体凋亡级联反应来抑制癌细胞的生长<sup>[33]</sup>。SI-4650 可作为 SMOX 的有效抑制剂,实验证明 SI-4650 可以抑制 A549 细胞内的 SMOX 酶活性,降低多胺含量。另外,SI-4650 还能够抑制 A549 细胞的增殖和迁移,同时能够诱导细胞周期 S/G2 阻滞、细胞凋亡和自噬<sup>[34]</sup>,SI-4650 具有开发为新型抗肿瘤药物的潜能。SBP-101(ivospemin)是一种精胺类似物,在体外和体内均显示出减缓胰腺肿瘤进展的功效,并且已安全地用于胰腺癌患者的 I 期临床试验<sup>[35]</sup>。

#### 4 总结与展望

随着对受多胺影响的途径和多胺参与的分子机制的理解不断加深,逐渐认识到利用多胺代谢途径作为恶性肿瘤治疗和预防策略的潜力。多胺直接参与多种致癌和细胞信号通路的发现为研究者提供了新的干预点,值得进一步探索。

然而目前临床上使用的多胺代谢靶向药物及其抑制恶性肿瘤的疗效低于最初的预期。这可能是由于其作用机制和调节机制相关的分子信息仍然有限。进一步的研究和探索将有助于揭示多胺代谢在恶性肿瘤发展和治疗中的细节,能够更好地将患者分层,并开发基于多胺抑制剂的组合疗法,从而最大限度地提高这种抗肿瘤代谢策略的疗效。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Dever TE, Ivanov IP. Roles of polyamines in translation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(48): 18719-18729.
- [2] Terui Y, Yoshida T, Sakamoto A, et al. Polyamines protect nucleic acids against depurination[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 99: 147-153.
- [3] Pegg AE. Functions of polyamines in mammals[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(29): 14904-14912.
- [4] Casero RA Jr, Stewart TM, Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(11): 681-695.
- [5] Pegg AE. Spermidine/spermine-N1-acetyltransferase: a key metabolic regulator[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(6): E995-E1010.
- [6] Ramos-Molina B, Queipo-Ortuño MI, Lambertos A, et al. Dietary and gut microbiota polyamines in obesity- and age-related diseases [J]. *Front Nutr*, 2019, 6: 24.
- [7] Kahana C. Protein degradation, the main hub in the regulation of cellular polyamines[J]. *Biochem J*, 2016, 473(24): 4551-4558.
- [8] Azfar M, van Veen S, Houdou M, et al. P5B-ATPases in the mammalian polyamine transport system and their role in disease[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2022, 1869(12): 119354.
- [9] Moriyama Y, Hatano R, Moriyama S, et al. Vesicular polyamine transporter as a novel player in amine-mediated chemical transmission [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Biomembr*, 2020, 1862(12): 183208.
- [10] Sekhar V, Andl T, Phanstiel O. ATP13A3 facilitates polyamine transport in human pancreatic cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4045.
- [11] Roy UK, Rial NS, Kachel KL, et al. Activated K-RAS increases polyamine uptake in human colon cancer cells through modulation of caveolar endocytosis[J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(7): 538-553.
- [12] Nakkina SP, Gitto SB, Pandey V, et al. Differential expression of polyamine pathways in human pancreatic tumor progression and effects of polyamine blockade on tumor microenvironment[J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6391.
- [13] Chen YH, León-Letelier RA, Abdel Sater AH, et al. C-MYC-driven polyamine metabolism in ovarian cancer: from pathogenesis to early detection and therapy[J]. *Cancers*, 2023, 15(3): 623.
- [14] Kaminski L, Torrino S, Dufies M, et al. PGC1 $\alpha$  inhibits polyamine synthesis to suppress prostate cancer aggressiveness[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3268-3280.
- [15] Novita Sari I, Setiawan T, Kim KS, et al. Metabolism and function of polyamines in cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2021, 519: 91-104.
- [16] Miao XP, Li JS, Li HY, et al. Expression of ornithine decarboxylase in precancerous and cancerous gastric lesions[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(20): 2867-2871.
- [17] Okugawa Y, Toiyama Y, Shigeyasu K, et al. Enhanced AZIN<sub>1</sub> RNA editing and overexpression of its regulatory enzyme ADAR1 are important prognostic biomarkers in gastric cancer[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 366.
- [18] Shigeyasu K, Okugawa Y, Toden S, et al. AZIN<sub>1</sub> RNA editing confers cancer stemness and enhances oncogenic potential in colorectal cancer[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(12): e99976.
- [19] Gao HY, Li HJ, Wang JJ, et al. Polyamine synthesis enzyme AMD1 is closely related to the tumorigenesis and prognosis of human breast cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 417(2): 113235.
- [20] Holbert CE, Cullen MT, Casero RA Jr, et al. Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and antitumor immunity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(8): 467-480.
- [21] Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1037-1044.
- [22] Sun NH, Zhao X. Argininosuccinate synthase 1, arginine deprivation therapy and cancer management [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935553.
- [23] Kim HA, Lee HS, Shin TH, et al. Polyamine patterns in plasma of patients with systemic lupus erythematosus and fever [J]. *Lupus*, 2018, 27(6): 930-938.
- [24] Hayes CS, Shicora AC, Keough MP, et al. Polyamine-blocking therapy reverses immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(3): 274-285.
- [25] Hu C, Zhen Y, Ma ZC, et al. Polyamines from myeloid-derived suppressor cells promote Th17 polarization and disease progression[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(2): 569-584.

(下转第 964 页)

- treated with nivolumab[J]. *Lung Cancer*, 2018, 120: 108–112.
- [24] 赵韵琳, 黄诗, 柯舒慧, 等. 液体活检在直肠癌新辅助治疗中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(30): 55–58.
- Zhao YL, Huang S, Ke SH, et al. Research progress of liquid biopsy in the neoadjuvant treatment of rectal cancer[J]. *China Med Her*, 2023, 20(30): 55–58.
- [25] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 446–451.
- [26] Qiu B, Guo W, Zhang F, et al. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6770.
- [27] Kotaka M, Shirasu H, Watanabe J, et al. Association of circulating tumor DNA dynamics with clinical outcomes in the adjuvant setting for patients with colorectal cancer from an observational GALAXY study in CIRCULATE-Japan[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4 suppl): 9.
- [28] Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(24): 2261–2272.
- [29] Zviran A, Schulman RC, Shah M, et al. Genome-wide cell-free DNA mutational integration enables ultra-sensitive cancer monitoring[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1114–1124.
- [30] Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20): 5586–5594.
- [31] Wang YQ, Fan XJ, Bao H, et al. Utility of circulating free DNA fragmentomics in the prediction of pathological response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *Clin Chem*, 2023, 69(1): 88–99.
- [32] Widschwendter M, Jones A, Evans I, et al. Epigenome-based cancer risk prediction: rationale, opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 292–309.
- [33] 杜逸玮, 贾军梅, 王兴. 液体活检与肿瘤标志物诊断早期肝细胞癌的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37(7): 689–693.
- Du YW, Jia JM, Wang X. Liquid biopsy and tumor markers in early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2023, 37(7): 689–693.
- [34] Luo HY, Zhao Q, Wei W, et al. Circulating tumor DNA methylation profiles enable early diagnosis, prognosis prediction, and screening for colorectal cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(524): eaax7533.
- [35] Liu WQ, Liu J, Zhang QQ, et al. Downregulation of serum exosomal miR-216b predicts unfavorable prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(1): 113–120.
- [36] Yang KS, Im H, Hong S, et al. Multiparametric plasma EV profiling facilitates diagnosis of pancreatic malignancy[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(391): eaal3226.
- [37] Karim MA. Cologuard test: A Possible Alternate To Colonoscopy? [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2017, 29(1): 176.
- [38] Cohen JD, Li L, Wang YX, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test[J]. *Science*, 2018, 359(6378): 926–930.
- [39] Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I, et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention[J]. *Science*, 2020, 369(6499): eabb9601.
- [40] Bao H, Wang Z, Ma X, et al. An ultra-sensitive assay using cell-free DNA fragmentomics for multi-cancer early detection[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 129.

收稿日期: 2023-10-18 编辑: 叶小舟

(上接第 958 页)

- [26] Lian JC, Liang YF, Zhang HL, et al. The role of polyamine metabolism in remodeling immune responses and blocking therapy within the tumor immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 912279.
- [27] Latour YL, Gobert AP, Wilson KT. The role of polyamines in the regulation of macrophage polarization and function[J]. *Amino Acids*, 2020, 52(2): 151–160.
- [28] Levin AM, Bates DL, Ring AM, et al. Exploiting a natural conformational switch to engineer an interleukin-2 ‘superkine’[J]. *Nature*, 2012, 484(7395): 529–533.
- [29] Mamont PS, Duchesne MC, Grove J, et al. Anti-proliferative properties of DL- $\alpha$ -difluoromethyl ornithine in cultured cells. A consequence of the irreversible inhibition of ornithine decarboxylase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978, 81(1): 58–66.
- [30] Kooma DL T, Geerts D, Lange I, et al. DFMO/eflornithine inhibits migration and invasion downstream of MYCN and involves p27Kip1 activity in neuroblastoma[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(4): 1219–1228.
- [31] Alexander ET, Minton A, Peters MC, et al. A novel polyamine blockade therapy activates an anti-tumor immune response[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48): 84140–84152.
- [32] Gitto SB, Pandey V, Oyer JL, et al. Difluoromethylornithine combined with a polyamine transport inhibitor is effective against gemcitabine resistant pancreatic cancer[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(2): 369–376.
- [33] Islam A, Shaikat Z, Hussain R, et al. One-carbon and polyamine metabolism as cancer therapy targets[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1902.
- [34] Sun LD, Yang JL, Qin Y, et al. Discovery and antitumor evaluation of novel inhibitors of spermine oxidase[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 1140–1151.
- [35] Holbert CE, Foley JR, Murray Stewart T, et al. Expanded potential of the polyamine analogue SBP-101 (diethyl dihydroxyhomospemine) as a modulator of polyamine metabolism and cancer therapeutic[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6798.

收稿日期: 2023-09-06 编辑: 王娜娜