

网络出版时间:2014-07-09 11:51

DOI:10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.08.031

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13207/j.cnki.jnwafu.2014.08.031.html>

鸟氨酸脱羧酶结构、功能及表达调控研究进展

陈咨余, 马 容, 康 波, 姜冬梅, 何 琿, 范樱川

(四川农业大学 动物科技学院, 四川 雅安 625014)

[摘 要] 多胺对细胞生长、存活以及增殖具有重要的调控作用, 体内多胺水平变化与疾病和衰老的关系密切。鸟氨酸脱羧酶(Ornithine decarboxylase, ODC)是多胺生物合成途径中的第一个限速酶, 能催化细胞内鸟氨酸脱羧转变成腐胺。因此, ODC 可通过对细胞内多胺水平的调节来参与调控细胞增殖过程。近年来, 对 ODC 功能的研究取得了一定的进展, 特别是在 ODC 调控多胺水平、细胞增殖、癌症以及 ODC 表达调控等方面研究较多。文章对 ODC 结构、功能及其表达调控的研究进行了评述, 并对今后 ODC 的深入研究进行了展望。

[关键词] 鸟氨酸脱羧酶; 多胺; 细胞增殖; 肿瘤; 表达调控

[中图分类号] Q55

[文献标志码] A

[文章编号] 1671-9387(2014)08-0040-05

Research progress on characterization, function and expression regulation of ornithine decarboxylase

CHEN Zi-yu, MA Rong, KANG Bo, JIANG Dong-mei,
HE Hui, FAN Ying-chuan

(College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Ya'an, Sichuan 625014, China)

Abstract: Polyamines play important roles in cell growth, survival and proliferation. Changes in polyamine levels have been associated with diseases and aging. Ornithine decarboxylase (ODC), the first rate-limiting enzyme in the polyamine biosynthesis, catalyzes the decarboxylation of ornithine to yield putrescine. Therefore, ODC can involve in cell proliferation by regulating polyamines amount *in vivo*. In recent years, significant progresses have been made on ODC function, particularly in polyamine levels regulated by ODC, cell proliferation, cancer and regulation of ODC expression. In this review, the molecular characterization, function and expression regulation of ODC were described and the future research directions were prospected.

Key words: ornithine decarboxylase; polyamines; cell proliferation; tumor; expression regulation

多胺包括腐胺、亚精胺和精胺, 是活细胞内一类小分子脂肪族的多聚阳离子, 参与细胞生命活动的调节过程, 对细胞的生存, 特别是对细胞的生长与增殖起着关键的调控作用。细胞内多胺异常可引发肿

瘤, 因此细胞内多胺浓度受到精密的调控^[1]。在动物体内, 鸟氨酸脱羧是腐胺生物合成的主要途径, 腐胺在亚精胺合成酶的作用下转变成亚精胺, 继而生成精胺。鸟氨酸脱羧酶(Ornithine decarboxylase,

[收稿日期] 2013-11-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31201798); 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20105103120003); 四川农业大学大学生创新性实验计划项目(121062606)

[作者简介] 陈咨余(1993—), 女, 四川广元人, 本科生, 主要从事特种经济动物养殖研究。E-mail: oleander0809@163.com

[通信作者] 康 波(1978—), 男, 黑龙江林口人, 副教授, 博士, 主要从事家禽分子遗传育种研究。E-mail: albertkb119@163.com

姜冬梅(1978—), 女, 黑龙江林口人, 讲师, 硕士生导师, 主要从事动物生产领域的研究。

E-mail: jiangdm9277@163.com

ODC)能催化鸟氨酸脱羧反应,是多胺生物合成过程中的第一个限速酶^[2-3],其表达量和生物活性直接影响多胺的生成,并对细胞增殖和凋亡具有重要的调控作用^[4]。近年来的研究发现,在包括神经细胞瘤在内的多种癌症中,ODC 表达水平均显著升高^[5],表明 ODC 对癌症的发生、发展具有重要作用。本文就 ODC 结构、功能及其表达调控进行了综述,以期对 ODC 功能及其调控机理研究提供帮助。

1 ODC 的结构和生物学特性

ODC 基因包括 *ODC1* 和 *ODC2*,各自定位在不同的染色体上,*ODC1* 定位于 2p25,*ODC2* 定位于 7q31。*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^[6]。*ODC1* 基因由 12 个外显子和 11 个内含子组成^[7],ODC 的适宜 pH 为 7.0~7.8。虽然 ODC1 和 ODC2 作用于 L-鸟氨酸的米氏常数值(*K_m*)各不相同,但其抗原性却完全相同^[8]。ODC 基因编码 461 个氨基酸的 ODC 亚基,2 个亚基构成具有酶活性的同源二聚体^[9]。ODC 亚基在 N-末端含有一个 β/α 桶状结构域,在 C-末端含有一个 β 片层结构域^[10],ODC 同源二聚体的形成主要是这 2 个结构域之间的相互作用^[11]。ODC 广泛分布于动物组织中的细胞质和细胞核中。正常生理条件下,ODC 活性较低,但在迅速增长的组织中,其活性显著升高。ODC 可被多种无机离子灭活,并易受内外环境因素的影响^[12]。Ghoda 等^[13]研究发现,缺少 C-末端 37 个氨基酸残基的 ODC 的半衰期约为 4 h,而野生型 ODC 的半衰期约为 1 h。因此,C-末端区域是调控小鼠 ODC 细胞内降解的关键结构域。

2 ODC 对多胺水平的调控作用

在精氨酸酶的作用下,细胞内的 L-精氨酸被催化生成 L-鸟氨酸,L-鸟氨酸在 ODC 的作用下脱羧基生成腐胺,腐胺是合成亚精胺和精胺的前体物质。ODC 和 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶、N1-乙酰基转移酶共同调控多胺的代谢^[14]。Gupta 等^[15]研究表明,用 ODC 抑制剂——二氟甲基鸟氨酸(Difluoromethyl-ornithine,DFMO)处理小鼠后,细胞内腐胺和亚精胺明显减少。可见,ODC 的活性和表达量直接影响多胺的生物合成过程^[16]。ODC 的降解主要靠鸟氨酸脱羧酶抗酶(Ornithine decarboxylase antizyme, OAZ)完成。OAZ 可与 ODC 结合生成 ODC-OAZ 复合物^[17],通过 26S 蛋白酶体促使 ODC 的降

解^[18-19],进而抑制体内多胺的生物合成。

3 ODC 对细胞增殖的调控

ODC 活性与细胞增殖密切相关^[20]。研究表明,凡生长旺盛的组织,其 ODC 活性明显高于静止期或生长缓慢的细胞和组织,且 ODC 活性增强和多胺水平的升高与肝再生刺激物密切相关^[21-22]。大鼠肝脏部分切除后,其肝细胞内的 ODC 活性显著升高,提示 ODC 对肝再生有重要的调控作用^[23]。Lee 等^[24]研究发现,增殖期 C_2C_{12} 小鼠成肌细胞和 SkMC 人类骨骼肌细胞高表达 *ODC1*,使用 ODC 抑制剂 DFMO 处理 C_2C_{12} 小鼠成肌细胞后发现, C_2C_{12} 成肌细胞在培养 48 和 72 h 时分别减少了 40% 和 66%,提示 ODC 对细胞增殖有重要的调控作用。Favre 等^[25]用 α -干扰素(IFN- α)作用于大鼠,观察到大鼠肝再生中的 DNA 含量无变化,而腐胺水平降低,推测 IFN- α 通过抑制 ODC 活性来降低细胞内的多胺水平。Pendeville 等^[26]研究表明,敲除小鼠 *ODC1* 基因后,小鼠在胚胎发育第 5 天死亡,证明 ODC1 对生长发育至关重要。此外,迟伟玲等^[27]采用慢病毒载体介导的 RNA 干扰技术沉默 ODC 基因表达,结果细胞增殖受到明显抑制,细胞倍增时间从 223 h 延长到 320 h,S 期细胞增加,G₀/G₁ 和 G₂/M 期细胞显著减少,这进一步证明 ODC 参与了细胞增殖的调控。

4 ODC 与肿瘤发生的关系

多胺是肿瘤细胞快速增殖所必需的物质,而 ODC 作为多胺合成代谢的限速酶,也与肿瘤的发生密切相关。研究发现,肿瘤患者血清中 ODC 活性显著增高,且具有统计学意义,其在癌组织中的升高尤为明显^[28]。赵爽等^[29]研究表明,前列腺肿瘤患者血液和组织中的 ODC 活性约为正常人血液和组织中 ODC 活性的 2~3 倍,提示 ODC 活性与肿瘤发生密切相关。另外,Lange 等^[30]检测了神经胶质瘤组织与正常神经组织中 ODC 基因的表达水平和多胺水平,发现神经胶质瘤组织中 ODC 水平明显高于正常的神经组织;瘤组织中精胺和亚精胺含量也均高于正常神经组织,推测 ODC 长期过表达,导致局部组织中精胺和亚精胺含量增加,从而加速了细胞增殖^[31]。丁翔等^[32]检测了卵巢癌组织、癌旁组织和卵巢良性肿瘤中 ODC 基因的表达,结果显示 ODC 基因在卵巢癌组织中的表达明显高于癌旁组织和卵巢良性肿瘤。在雌激素受体 α (Estrogen receptor α -

pha, ER α) 阳性的乳腺癌细胞中, 雌激素上调 ODC 活性并且提高多胺含量, 从而促进细胞的增殖^[33-34]。过表达 ODC 基因的乳腺癌细胞中的胶原蛋白和血管内皮抑制素表达受到抑制, 而胶原蛋白和血管内皮抑制素均具有促进肿瘤细胞侵袭和转移的作用^[35]。另外, Zhu 等^[36]研究表明, RNAi 介导的 ODC1 基因沉默可引起多胺含量减少, 并且阻碍 ER α 阳性的 MCF7 和 T47D 及 ER α 阴性的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的生长。综上所述, ODC 活性的异常升高与肿瘤的发生密切相关。

5 ODC 的表达调控

5.1 ODC 转录的调控

ODC 蛋白质受转录的调节, 许多因素都能促进 ODC 基因的表达。ODC 基因启动子区域包含 cAMP 效应元件、CAAT 和 LSF 基序、AP-1 和 AP-2 位点、富含 GC 的 Sp1 结合位点和 TATA 盒, 这些序列使得 ODC 可应答机体内的激素和生长因子信号^[37]。众所周知, ODC 是致癌基因 *c-myc* 的靶基因, Myc/Max 转录复合物活性增强将导致 ODC 水平的增加^[38]。*c-myc* 水平增加时, ODC 基因启动子可与 Myc/Max 转录因子结合, 从而被激活。在细胞周期处于静止期的细胞中, ODC 基因启动子的这些位点被无活性的 Mnt/Max 复合物所占据, 致使 ODC 转录水平较低^[38]。人类 ODC 基因内含子 1 存在一个单核苷酸多态性位点^[39], 该位点所处的 ODC 基因侧翼序列能够影响 ODC 与 Myc/Max 的结合能力, 含少量 A 等位基因的 ODC 活性显著高于含大量 G 等位基因的 ODC。因此, 当 *myc* 表达上调时, 由于不同个体 ODC 应答能力存在差异, 从而使不同个体对前列腺癌和结肠癌的易感性存在差异^[40]。

5.2 ODC 翻译的调控

ODC 存在翻译水平的调控^[41]。ODC 基因的 mRNA 序列有一个较长的、结构复杂的 5' 非编码区。在高表达 eIF-4E 的细胞中, ODC 含量显著增加^[42]。体内和体外的研究表明, ODC 的 5' 端非编码区含有一个内部开放阅读框和一段富含 GC 的序列, 这些序列对 ODC 翻译具有较强的抑制作用, 而在 3' 端非编码区可能还存在抵消这种抑制效应的区域^[43]。虽然对有关长的、保守的 3' 端非编码区功能的研究较少, 但是已经证实 3' 端非编码区区域对于低渗休克所诱导的 ODC 翻译水平增加是必需的^[44]。ODC 翻译还受到癌基因 *c-myc* 下游基因的调控。

Ras/Raf/MEK/ERK 的激活能显著促进 ODC 基因的翻译。Shantz^[45]研究表明, *Ras* 可由磷脂酰肌醇 3-激酶和 Raf/MEK/ERK 信号调控 eIF-4E 及其结合蛋白 eIF-4E-BP1 的途径来参与调控 ODC 的翻译。此外, ODC 还可通过内部核糖体进入位点 (Internal ribosome entry site, IRES) 以非帽依赖 (Cap-independent) 途径进行翻译, C 的 5' 非编码区含有一个与微小核糖核酸病毒 IRES 相似的序列, 该段序列在 HeLa 细胞周期的 G₂/M 期发挥 IRES 的功能^[41]。大鼠胰腺肿瘤细胞中 ODC 可变剪接体具有较高的 IRES 活性, 并且对细胞周期影响因素的敏感性也显著升高。总之, 机体可通过多种途径调控 ODC 的翻译, 从而维持细胞内多胺的稳态。

6 结语与展望

ODC 作为多胺合成的第一限速酶, 在维持细胞内多胺稳态中发挥着重要作用, 进而参与调节细胞增殖。ODC 的表达在转录和翻译水平受到精确调控, 而 ODC 表达水平的异常亦与包括肿瘤在内的多种疾病的发生与发展密切相关。因此, ODC 可作为一个潜在的抗肿瘤药物作用靶点。然而, 目前有关 ODC 的研究还存在一些尚待解决的问题: 1) ODC 调控细胞增殖的功能是直接的, 还是通过介导多胺代谢途径而间接实现的; 2) ODC 参与调控肿瘤发生、发展过程的精确机制仍不十分清楚; 3) ODC 过表达促进组织再生的机制仍有待进一步研究; 4) 以 ODC 作为药物作用靶点, 开发抗肿瘤药物值得深入研究。

[参考文献]

- [1] Kahana C. Regulation of cellular polyamine levels and cellular proliferation by antizyme and antizyme inhibitor [J]. *Essays Biochem*, 2009, 46: 47-61.
- [2] Pegg A E, McCann P P. Polyamine metabolism and function [J]. *Am J Physiol*, 1982, 243(5): C212-221.
- [3] Thomas T, Thomas T J. Polyamine metabolism and cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2003, 7(2): 113-126.
- [4] Grimminger P P, Schneider P M, Metzger R, et al. Ornithine decarboxylase mRNA expression in curatively resected non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2010, 11(2): 114-119.
- [5] Samal K, Zhao P, Kendzicky A, et al. AMXT-1501, a novel polyamine transport inhibitor, synergizes with DFMO in inhibiting neuroblastoma cell proliferation by targeting both ornithine decarboxylase and polyamine transport [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(6): 1323-1333.
- [6] Holtta E, Hirvonen A, Wahlfors J, et al. Human ornithine de-

- carboxylase (ODC)-encoding gene; Cloning and expression in ODC-deficient CHO cells [J]. *Gene*, 1989, 83(1): 125-135.
- [7] Radford D M, Nakai H, Eddy R L, et al. Two chromosomal locations for human ornithine decarboxylase gene sequences and elevated expression in colorectal neoplasia [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(19): 6146-6153.
- [8] Kritsi Z I, Theoharides T C, Baumgarten A, et al. Affinity chromatography with specific antibody increases activity and retains antigenicity of ornithine decarboxylase [J]. *Prep Biochem*, 1982, 12(5): 445-460.
- [9] Guevara-Olvera L, Hung C Y, Yu J J, et al. Sequence, expression and functional analysis of the *Coccidioides immitis* ODC (ornithine decarboxylase) gene [J]. *Gene*, 2000, 242(1/2): 437-448.
- [10] Jackson L K, Baldwin J, Akella R, et al. Multiple active site conformations revealed by distant site mutation in ornithine decarboxylase [J]. *Biochemistry*, 2004, 43(41): 12990-12999.
- [11] 张贺吉, 韩珏, 王艳林. 鸟氨酸脱羧酶与肿瘤 [J]. *生命科学*, 2012, 24(5): 434-438.
- Zhang H J, Han J, Wang Y L. Ornithine decarboxylase and tumor [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2012, 24(5): 434-438. (in Chinese)
- [12] Mates J M, del Valle A E, Urdiales J L, et al. Structure/function relationship studies on the T/S residues 173-177 of rat ODC [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1386(1): 113-120.
- [13] Ghoda L, van Daalen Wetters T, Macrae M, et al. Prevention of rapid intracellular degradation of ODC by a carboxyl-terminal truncation [J]. *Science*, 1989, 243(4897): 1493-1495.
- [14] Schipper R G, Verhofstad A A. Distribution patterns of ornithine decarboxylase in cells and tissues; Facts, problems, and postulates [J]. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50(9): 1143-1160.
- [15] Gupta N, Zhang H, Liu P. Chronic difluoromethylornithine treatment impairs spatial learning and memory in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100(3): 464-473.
- [16] Smirnova O A, Isagulians M G, Hyvonen M T, et al. Chemically induced oxidative stress increases polyamine levels by activating the transcription of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine-N1-acetyltransferase in human hepatoma HUH7 cells [J]. *Biochimie*, 2012, 94(9): 1876-1883.
- [17] Ramos-Molina B, Lambertos A, Lopez-Contreras A J, et al. Mutational analysis of the antizyme-binding element reveals critical residues for the function of ornithine decarboxylase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(11): 5157-5165.
- [18] Choi K S, Suh Y H, Kim W H, et al. Stable siRNA-mediated silencing of antizyme inhibitor; Regulation of ornithine decarboxylase activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328(1): 206-212.
- [19] Chattopadhyay M K, Fernandez C, Sharma D, et al. Yeast ornithine decarboxylase and antizyme form a 1 : 1 complex *in vitro*; Purification and characterization of the inhibitory complex [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2): 177-182.
- [20] Passariello C L, Gottardi D, Cetrullo S, et al. Evidence that AMP-activated protein kinase can negatively modulate ornithine decarboxylase activity in cardiac myoblasts [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(4): 800-807.
- [21] Hirvonen A. Ornithine decarboxylase activity and the accumulation of its mRNA during early stages of liver regeneration [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1007(1): 120-123.
- [22] Beyer H S, Zieve L. Effects of partial and sham hepatectomy on ornithine decarboxylase and thymidine kinase activities and mRNA contents [J]. *Biochem Int*, 1990, 20(4): 761-765.
- [23] 尹艳莲, 刘海宏, 师旭光. 鸟氨酸脱羧酶与细胞增殖 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2004, 17(6): 542-543.
- Yin Y L, Liu H H, Shi X G. Ornithine decarboxylase and cell proliferation [J]. *Journal of Handan Medical College*, 2004, 17(6): 542-543. (in Chinese)
- [24] Lee N K, Skinner J P, Zajac J D, et al. Ornithine decarboxylase is upregulated by the androgen receptor in skeletal muscle and regulates myoblast proliferation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(1): E172-179.
- [25] Favre C, Carnovale C E, Monti J A, et al. Inhibition by interferon alpha-2b of rat liver regeneration; Effect on ornithine decarboxylase and total protein synthesis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 61(12): 1587-1593.
- [26] Pendeville H, Carpino N, Marine J C, et al. The ornithine decarboxylase gene is essential for cell survival during early murine development [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(19): 6549-6558.
- [27] 迟伟玲, 宋现让, 刘贤锡. 鸟氨酸脱羧酶基因沉默抑制宫颈癌细胞生长的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(16): 1215-1219.
- Chi W L, Song X R, Liu X X. Inhibition effects of gene silencing of ornithine decarboxylase on cervical cancer cell growth [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2007, 14(16): 1215-1219. (in Chinese)
- [28] 李建生, 牛正先, 周天星, 等. 消化道肿瘤患者鸟氨酸脱羧酶和腐胺测定的临床意义 [J]. *医师进修杂志*, 2000, 23(11): 20-22.
- Li J S, Niu Z X, Zhou T X, et al. Ornithine decarboxylase and putrescine in patients with gastrointestinal cancer [J]. *Chinese Journal of Postgraduates of Medicine*, 2000, 23(11): 20-22. (in Chinese)
- [29] 赵爽, 李季. 高效液相色谱荧光检测法测定鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 活性 [J]. *药物分析杂志*, 2009, 29(11): 1863-1866.
- Zhao S, Li J. HPLC determination of ornithine decarboxylase (ODC) activity with fluorescence detection [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2009, 29(11): 1863-1866. (in Chinese)
- [30] Lange I, Geerts D, Feith D J, et al. Novel interaction of ornithine decarboxylase with sepiapterin reductase regulates neuroblastoma cell proliferation [J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(2): 332-346.
- [31] 王春, 武文娟, 陈士文, 等. 神经胶质瘤组织中鸟氨酸脱羧酶

- 的表达及其多胺含量检测的意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2006, 31(6): 569-571.
- Wang C, Wu W J, Chen S W, et al. Clinical significance of determination of ornithine decarboxylase and polyamine in human gliomas [J]. Bengbu Med Coll, 2006, 31(6): 569-571. (in Chinese)
- [32] 丁 翔, 李红霞. 卵巢癌组织中鸟氨酸脱羧酶基因过度扩增及其临床意义 [J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(3): 289-292.
- Ding X, Li H X. Clinical significance of ornithine decarboxylase overexpression in ovarian carcinoma [J]. Journal of Capital Medical University, 2009, 30(3): 289-292. (in Chinese)
- [33] Thomas T, Thomas T J. Estradiol control of ornithine decarboxylase mRNA, enzyme activity, and polyamine levels in MCF-7 breast cancer cells; Therapeutic implications [J]. Breast Cancer Res Treat, 1994, 29(2): 189-201.
- [34] Cohen F J, Manni A, Glikman P, et al. Involvement of the polyamine pathway in antiestrogen-induced growth inhibition of human breast cancer [J]. Cancer Res, 1988, 48(23): 6819-6825.
- [35] 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.
- [36] Zhu Q, Jin L, Casero R A, et al. Role of ornithine decarboxylase in regulation of estrogen receptor alpha expression and growth in human breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(1): 57-66.
- [37] Qin C, Samudio I, Ngwenya S, et al. Estrogen-dependent regulation of ornithine decarboxylase in breast cancer cells through activation of nongenomic cAMP-dependent pathways [J]. Mol Carcinog, 2004, 40(3): 160-170.
- [38] Nilsson J A, Maclean K H, Keller U B, et al. Mnt loss triggers Myc transcription targets, proliferation, apoptosis, and transformation [J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(4): 1560-1569.
- [39] O'Brien T G, Guo Y, Visvanathan K, et al. Differences in ornithine decarboxylase and androgen receptor allele frequencies among ethnic groups [J]. Mol Carcinog, 2004, 41(2): 120-123.
- [40] Martinez M E, O'Brien T G, Fultz K E, et al. Pronounced reduction in adenoma recurrence associated with aspirin use and a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(13): 7859-7864.
- [41] Pyronnet S, Pradayrol L, Sonenberg N. A cell cycle-dependent internal ribosome entry site [J]. Mol Cell, 2000, 5(4): 607-616.
- [42] Shantz L M, Hu R H, Pegg A E. Regulation of ornithine decarboxylase in a transformed cell line that overexpresses translation initiation factor eIF-4E [J]. Cancer Res, 1996, 56(14): 3265-3269.
- [43] Grens A, Scheffler I E. The 5'- and 3'-untranslated regions of ornithine decarboxylase mRNA affect the translational efficiency [J]. J Biol Chem, 1990, 265(20): 11810-11816.
- [44] Lovkvist Wallstrom E, Takao K, Wendt A, et al. Importance of the 3' untranslated region of ornithine decarboxylase mRNA in the translational regulation of the enzyme [J]. Biochem J, 2001, 356: 627-634.
- [45] Shantz L M. Transcriptional and translational control of ornithine decarboxylase during Ras transformation [J]. Biochem J, 2004, 377: 257-264.

(上接第 39 页)

- [22] Wooster T J, Golding M, Sanguansri P. Impact of oil type on nanoemulsion formation and Ostwald ripening stability [J]. Langmuir, 2008, 24: 12758-12765.
- [23] Chen H B, Khemtong C, Yang X L, et al. Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs [J]. Drug Discovery Today, 2011, 16(7/8): 354-360.
- [24] Nornoo A O, Chow D S. Cremophor-free intravenous microemulsions for paclitaxel: II. Stability, *in vivo* release and pharmacokinetics [J]. Int J Pharm, 2008, 349(1/2): 117-123.
- [25] 兰 莹. 复方酮康唑纳米乳的制备及其药效学研究 [D]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学, 2012.
- Lan Y. Preparation of compound ketconazole nanoemulsion and its pharmacodynamics [D]. Yangling, Shaanxi: Northwest A&F University, 2012. (in Chinese)
- [26] Kreilgaard M, Kemme M J, Burggraaf J. Influence of a microemulsion vehicle on cutaneous bioequivalence of a lipophilic model drug assessed by microdialysis and pharmacodynamics [J]. Pharm Res, 2001, 18(5): 593-599.
- [27] Bouchemal K, Briancon S, Perrier E, et al. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: Solvent, oil and surfactant optimization [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2004, 280: 241-251.