



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.023
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.023
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):604-608.

· 文献综述 ·

真核翻译起始因子 5A 在热疗抗恶性肿瘤中的作用机制研究进展

闫昭飞¹, 龙惠², 王帅¹, 张伯活¹ 综述 巴明臣¹ 审校

(1. 广州医科大学附属肿瘤医院 肝胆肿瘤外科, 广东 广州 510095; 2. 广东省广州市皮肤病防治所 药剂科, 广东 广州 510095)

摘要

近年来, 热疗作为一种治疗恶性肿瘤的方法, 已被广泛应用于临床。热疗能有效防止恶性肿瘤的复发、转移, 提高肿瘤患者的生存质量, 延长患者的生存期, 但热疗抗肿瘤的具体机制尚不清楚。为探讨热疗在治疗恶性肿瘤中的作用及机制, 笔者整理总结并综述近几年有关热疗与真核细胞翻译起始因子 5A (eIF5A) 的研究, 结果显示, eIF5A 在结直肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤中表达较高, 并具有促进肿瘤细胞增殖、侵袭转移的作用, 经热疗处理后胃癌细胞及结肠癌细胞中的 eIF5A 水平均有不同程度下降, 表明 eIF5A 可能在热疗治疗恶性肿瘤中起了重要作用。

关键词

肿瘤; 真核细胞起始因子 5; 高温, 诱发; 综述文献
中图分类号: R730.5

Role of eIF5A in hyperthermia therapy against malignant tumors: recent research progress

YAN Zhaofei¹, LONG Hui², WANG Shuai¹, ZHANG Bohuo¹, BA Mingcheng¹

(1. Department of Hepatobiliary Cancer Surgery, Affiliated Cancer Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China; 2. Department of Pharmacy, Guangzhou Institute of Dermatology, Guangzhou 510095, China)

Abstract

In recent years, hyperthermia as a treatment method for malignant tumors, has been widely used in clinical settings. Hyperthermia can effectively prevent the recurrence and metastasis of malignant tumors, and improve the quality of life and prolong the survival period of the patients, but the anticancer mechanism of hyperthermia is not clear. For gaining insight into the mechanism of action of hyperthermia against malignant tumors, the authors, in this paper, summarize the recent researches about hyperthermia and eukaryotic translation initiation factor 5A (eIF5A), which demonstrate that eIF5A has a relative high expression in colorectal cancer, gastric cancer and other malignant tumors, and plays an important role in promoting the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells, and eIF5A expression level declines in different degrees in gastric cancer and colon cancer cells after hyperthermia, indicating that eIF5A may play an important role in the action of hyperthermia on malignant tumors.

Key words

Neoplasms; Eukaryotic Initiation Factor-5; Hyperthermia, Induced; Review
CLC number: R730.5

收稿日期: 2015-10-30; 修订日期: 2016-03-19。

作者简介: 闫昭飞, 广州医科大学附属肿瘤医院硕士研究生, 主要从事恶性肿瘤的分子生物学行为方面的研究。

通信作者: 巴明臣, Email: bamingchen@126.com

恶性肿瘤的发病率呈逐年升高趋势,已严重威胁着人类的生命。研究恶性肿瘤及治疗方法的具体机制日渐成为热门^[1]。真核细胞翻译起始因子5A(eIF5A)是一类在真核细胞中高度保守的蛋白质,其在肿瘤的发生、细胞增殖、上皮间质转化及凋亡等方面发挥着重要的作用^[2]。eIF5A在多种恶性肿瘤中表达较高,经过热疗治疗后,肿瘤细胞内eIF5A的水平明显降低,提示eIF5A可能参与了热疗抗肿瘤作用。本文就eIF5A因子在热疗治疗恶性肿瘤中的作用机制做一简要综述。

1 eIF5A 结构及其功能

eIF5A是一个在真核生物中普遍存在的蛋白质,最早是从兔网状红血球的核糖体上分离并纯化出来的。其分子质量较小,是真核生物中高度保守的蛋白质之一,能保证蛋白质的翻译、正确的mRNA-核糖体复合物的形成^[3-4]。eIF5A的结构直接关系着其在生物体内的功能。其C-端区域可以与核酸进行结合,N-端含有一个独特的氨基酸,即羟腐胺赖氨酸(hypusine)——一个高度保守的氨基酸。该氨基酸是eIF5A翻译后在一个赖氨酸残基上经修饰而产生,此修饰反应需要两个酶的参与,它们分别是脱氧羟腐胺赖氨酸合酶(deoxyhypusine synthase, DHS)和脱氧羟腐胺赖氨酸羟化酶(deoxyhypusine hydroxylase, DHH)^[5-7]。近来越来越多的研究发现,eIF5A不仅参与了真核细胞翻译起始阶段,还与肿瘤的发生、发展等方面关系密切。eIF5A经hypusine修饰活化,参与细胞分化和凋亡的过程,其在肿瘤细胞中的异常表达可能在肿瘤侵袭转移调控过程中发挥重要作用。因此,eIF5A有望成为肿瘤靶向治疗的新的分子靶点^[8-10]。

近年的研究发现,eIF5A-2在结直肠癌^[11-12]、肝癌^[13]、胰腺癌^[14-15]、卵巢癌^[16]、肺癌^[17]及膀胱癌^[18]等多种人类恶性肿瘤中高表达。研究表明,eIF5A-2异位表达可导致裸鼠恶性肿瘤的形成^[19];它的过表达与胃癌^[20]、卵巢癌^[21]、膀胱癌^[22]及宫颈癌^[23]的不良预后有关。eIF5A-2在肿瘤的发生发展及进展等多方面生物学过程发挥着至关重要的作用,可能会引发肿瘤的形成,促进上皮间质转化的发生,增加肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[24]。

2 eIF5A 在肿瘤中高表达

2.1 eIF5A 与肿瘤增殖的关系

He等^[18]采用免疫组化与荧光原位杂交的方法对248例手术切除的非小细胞肺癌患者和120例I期非小细胞肺癌患者蛋白的表达和eIF5A-2的扩增进行检测。结果显示,手术切除组中蛋白表达率和基因扩增率分别为48.7%和13.7%;而I期非小细胞肺癌患者组的表达率和扩增率则为33.3%和6%。从而可以得出结论,eIF5A-2的过度表达与基因扩增,可促进癌细胞的增殖,使肿瘤的T分期进展。在手术切除组中,eIF5A-2的表达可作为评估疾病特异性生存率的强有力的预后因素。该研究结果表明,eIF5A-2的过度表达与非小细胞肺癌局部浸润密切相关,并可作为I期非小细胞肺癌患者不良预后的标志物。cyclin D1及cyclin D3可调控细胞周期,从而促进胃癌细胞的增殖。孟庆彬等^[25]通过抑制eIF5A-2可明显下调cyclin D1及cyclin D3水平,进而抑制MKN28胃癌细胞的增殖能力。此研究也证实了eIF5A-2在促进肿瘤细胞增殖方面的作用。

2.2 eIF5A 与上皮间质转化的关系

上皮间质转化是肿瘤侵袭和转移过程中的一个关键事件,上皮细胞失去其黏附性和紧密连接蛋白,失去极性和细胞间的联系,经历显著的细胞骨架重塑,促进细胞运动性和侵袭性^[26-28]。eIF5A除了可以通过调节细胞周期促进细胞增殖,还可以通过多种途径促进上皮间质转化。Xu^[29]和邵国丰等^[30]的研究表明,eIF5A-2是导致上皮间质转化的上游因子,eIF5A-2过表达能够促进非小细胞肺癌细胞株上皮间质转化。而阻断eIF5A-2基因表达则可以明显抑制上皮间质转化的发生,最终抑制细胞生长,诱导细胞发生凋亡。Tang等^[31]通过观察LO2-eIF5A-2细胞的形态学变化,用蛋白印迹法发现,在LO2-eIF5A-2细胞中E-cadherin和 β -cadherin表达降低,而 α -cadherin的表达保持不变;另一方面,对所有的间充质细胞标志物包括纤连蛋白,N-cadherin,波形蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白进行检测,发现这些标志物在LO2-eIF5A-2细胞中表达升高。这一研究结果提示,eIF5A-2可以通过下调上皮标记物(E-cadherin和 β -cadherin),上调间质标记物(纤连蛋白、N-cadherin、波形蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白等)诱导上皮间质转化。因此,eIF5A-2过表达的原发

性肝癌细胞可能通过上皮间质转化而获得更强的运动和侵袭能力。

以上研究证明, eIF5A-2的过表达可以诱导某些正常组织及恶性肿瘤的上皮细胞进行上皮间质转化, 并形成具有迁移能力的间质细胞, 随血流转移至其他部位, 进而形成上皮细胞的肿瘤转移灶。

2.3 eIF5A 与肿瘤侵袭、转移的关系

eIF5A-2在肿瘤侵袭、转移的分子机制中也起着重要作用。Tang等^[31]通过对81组原发性肝癌肿瘤及周围非肿瘤组织进行检测发现, eIF5A在肝癌组织中的表达率为50/81 (61.7%), 明显高于周围非肿瘤肝组织。另外, eIF5A-2蛋白在转移性肝癌中的表达率为25/47 (53.2%), 该值要明显高于原发性肝癌中的表达率。该研究还发现, eIF5A-2的异位表达可以增强体外癌细胞及实验小鼠体内癌细胞的迁移和侵袭能力。此外, 通过小干扰RNA (siRNA) 或脱氧羟腐胺赖氨酸合酶 (DHPS) 抑制剂GC7抑制eIF5A-2的成熟, 可以有效降低癌细胞的运动。

eIF5A-2在预测胃癌淋巴结转移方面可能发挥重要作用。eIF5A-2在HGC27、MKN28、正常胃黏膜GES-1细胞内表达水平不一。孟庆彬等^[32]采用实时荧光定量聚合酶链反应及蛋白印迹法检测eIF5A-2在HGC27、MKN28细胞及GES-1细胞内的表达。结果显示, 在MKN28胃癌细胞内eIF5A-2 mRNA及蛋白的表达水平最高, 而在GES-1细胞内eIF5A-2 mRNA及蛋白的表达水平则是最低的; eIF5A-2蛋白在2例人胃癌组织的表达均明显高于非癌的正常胃黏膜组织的表达。研究表明, 用siRNA技术抑制eIF5A-2 mRNA及蛋白MKN28在细胞内的表达后, MKN28细胞增殖能力、迁移及侵袭能力可明显降低。eIF5A-2被抑制后, 波形蛋白的表达发生下调, 而E-cadherin的表达发生上调, cyclin D1、cyclin D3、MTA1及C-myc的表达均明显受到抑制。结果提示, siRNA可通过抑制eIF5A-2减少cyclin D1、cyclin D3的表达, 进而抑制MKN28细胞增殖; 并可通过抑制M7rA1、C-myc及上皮间质转化, 使MKN28细胞迁移及侵袭能力发生明显降低。

3 eIF5A 在热疗抗肿瘤作用中的机制

热疗是根据正常细胞和肿瘤细胞对热耐受能

力的差异, 应用物理方法加热使肿瘤组织内温度上升到有效治疗温度, 并维持一定时间, 达到杀伤肿瘤细胞的目的^[18]。肿瘤热疗已成为继手术、化疗、放疗和免疫疗法之后的第5大疗法, 是现今治疗恶性肿瘤的一种新的手段。热疗联合放、化疗可使热疗与放疗、化疗之间产生协同作用, 增加患者对放疗和化疗的敏感性, 同时又能减轻放、化疗的副作用, 从而使治疗效果得到提高, 而患者的痛苦大大减少^[33]。热疗能有效地杀伤肿瘤细胞, 防止恶性肿瘤的复发、转移, 提高肿瘤患者的生存质量, 延长患者的生存期, 因而被医学界称为“绿色疗法”, 并广泛应用于临床。

实验研究^[34]发现: 人体正常细胞可耐受43℃高温, 而多数肿瘤细胞在温度达到40~41℃时开始死亡, 到42℃时其死亡率呈指数上升。温热治疗后肿瘤细胞将产生温热应激, 一方面诱导肿瘤细胞内蛋白质发生变性, 使分子伴侣不能及时进行蛋白的正确折叠; 另一方面在温热应激状态下, 肿瘤细胞中变性的蛋白质形成蛋白聚集体^[35], 使原来的蛋白失去其在肿瘤细胞中的作用, 从而导致肿瘤细胞的死亡。国外学者^[36-37]实验证实, 温热应激诱导的肿瘤细胞死亡与温热应激期eIF5A因子的失活密切相关, 稳定的eIF5A-2因子在决定温热应激反应后某些肿瘤细胞命运方面起重要作用。热疗可导致MKN28人胃癌细胞线粒体损伤, DNA双链碎裂, cyclin D1和cyclin D3基因表达降低, 肿瘤细胞的分裂增殖与侵袭转移受到抑制。这与使用siRNA沉默eIF5A-2因子下调MKN28胃癌细胞cyclin D1和cyclin D3的表达具有同样的效果。因此推测, 通过使eIF5A-2失活, 可以使肿瘤细胞线粒体损伤, 肿瘤细胞DNA碎裂, 是温热应激杀伤某些肿瘤细胞的分子生物学基础^[36]。

Gossiau等^[36]通过研究严重的温热应激对eIF5A及不同细胞系生存率的影响发现, 温热应激所导致的细胞死亡与温热应激反应期间eIF5A蛋白的丢失有关。该研究结果显示, 温热应激对HeLa细胞和Caco-2细胞中eIF5A水平具有不同的影响, 经过温热处理后的两种细胞中eIF5A水平存在明显差异: 温热处理后Caco-2结肠癌细胞内eIF5A因子表达水平下降超过90%, 说明Caco-2结肠癌细胞对热杀伤效应最为敏感; 与此不同的是, 温热处理后HeLa宫颈癌细胞内eIF5A因子并无明显变化, 说明这类细胞对温热应激的杀伤效应具有明显抵抗

作用。热疗引起的eIF5A水平下降是结肠癌细胞对温热应激的早期反应,它可能会影响后面一些与热应激反应有关的过程。Caco-2结肠癌细胞经过急性温热应激后无法恢复,正是与细胞内eIF5A水平下降有关;而HeLa和其他癌细胞对温热应激产生抵抗也是因为eIF5A的水平没有发生明显改变。进一步研究发现:苯甲基磺酰氟(phenylmethylsulfonyl fluoride, PMSF)是一种不可逆的丝氨酸蛋白酶抑制剂,它可以阻断温热应激诱导的eIF5A因子失活。用PMSF蛋白酶抑制剂阻断eIF5A因子失活后,可以保护Caco-2和HT-29等结肠癌细胞免受温热应激的杀伤^[37]。以上研究结果表明:肿瘤细胞在温热应激后的命运与该细胞内eIF5A的水平相一致,严重的温热应激反应可灭活某些肿瘤细胞中的eIF5A因子,从而导致肿瘤细胞的死亡。

总之,已有的研究表明eIF5A在肿瘤细胞增殖、上皮间质转化、肿瘤侵袭和转移等多种生物学过程中起着重要的作用。热疗可通过抑制eIF5A表达,从而抑制肿瘤细胞的增殖及侵袭、转移,但eIF5A因子在热疗治疗恶性肿瘤中的具体作用机制及过程尚不清楚,进一步研究eIF5A与热疗的关系将为研究热疗抗肿瘤的作用机制提供新的思路。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1):1-8.
Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of Cancer Incidence and Mortality in China, 2012[J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2016, 25(1):1-8.
- [2] Mathews MB, Hershey JW. The translation factor eIF5A and human cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1849(7):836-844.
- [3] 袁金桥,颜贤忠. 真核生物翻译起始因子5A的结构与功能研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 2009, 33(3):267-271.
Yuan JQ, Yan XZ. Structure and function of eukaryotic initiation factor 5A: recent progress in research[J]. Bulletin of the Academy of Military Medical Sciences, 2009, 33(3):267-271.
- [4] Mandal A, Mandal S, Park MH. Genome-wide analyses and functional classification of proline repeat-rich proteins: potential role of eIF5A in eukaryotic evolution[J]. PLoS One, 2014, 9(11):e111800. doi: 10.1371/journal.pone.0111800.
- [5] Fujimura K, Wright T, Strnadel J, et al. A hypusine-eIF5A-PEAK1 switch regulates the pathogenesis of pancreatic cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(22):6671-6681.
- [6] Zanelli CF, Valentini SR. Is there a role for eIF5A in translation?[J]. Amino Acids, 2007, 33(2):351-358.
- [7] Dever TE, Gutierrez E, Shin BS. The hypusine-containing translation factor eIF5A[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2014, 49(5):413-425.
- [8] Tunca B, Tezcan G, Cecener G, et al. Overexpression of CK20, MAP3K8 and eIF5A correlates with poor prognosis in early-onset colorectal cancer patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(4):691-702.
- [9] Francis SM, Taylor CA, Tang T, et al. SNS01-T modulation of eIF5A inhibits B-cell cancer progression and synergizes with bortezomib and lenalidomide[J]. Mol Ther, 2014, 22(9):1643-1652.
- [10] Mémin E, Hoque M, Jain MR, et al. Blocking eIF5A modification in cervical cancer cells alters the expression of cancer-related genes and suppresses cell proliferation[J]. Cancer Res, 2014, 74(2):552-562.
- [11] Xie D, Ma NF, Pan ZZ, et al. Overexpression of EIF-5A2 is associated with metastasis of human colorectal carcinoma[J]. Hum Pathol, 2008, 39(1):80-86.
- [12] Zhu W, Cai MY, Tong ZT, et al. Overexpression of EIF5A2 promotes colorectal carcinoma cell aggressiveness by upregulating MTA1 through C-myc to induce epithelial-mesenchymal transition[J]. Gut, 2012, 61(4):562-575.
- [13] Zhang H, Wei S, Ning S, et al. Evaluation of TGFβ, XPO4, eIF5A2 and ANGPTL4 as biomarkers in HCC[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(1):119-127.
- [14] 韦颖昕,陈革,由磊,等. 真核翻译起始因子5A2在胰腺癌中的表达及与预后的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(6):634-638.
Wei YX, Chen G, You L, et al. Expression of eukaryotic translation initiation factor 5a2 in pancreatic adenocarcinoma and its correlation with the prognosis[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2013, 35(6):634-638.
- [15] Fujimura K, Choi S, Wyse M, et al. Eukaryotic translation initiation factor 5a (EIF5a) regulates pancreatic cancer metastasis by modulating rho and rho-associated kinase (ROCK) protein expression levels[J]. J Biol Chem, 2015, 290(50):29907-29919.
- [16] Khosravi S, Wong RP, Ardekani GS, et al. Role of EIF5A2, a downstream target of Akt, in promoting melanoma cell invasion[J]. Br J Cancer, 2014, 110(2):399-408.
- [17] He LR, Zhao HY, Li BK, et al. Overexpression of eIF5A-2 is an adverse prognostic marker of survival in stage I non-small cell lung cancer patients[J]. Int J Cancer, 2011, 129(1):143-150.
- [18] Luo JH, Hua WF, Rao HL, et al. Overexpression of EIF-5A2 predicts tumor recurrence and progression in pTa/pT1 urothelial carcinoma of the bladder[J]. Cancer Sci, 2009, 100(5):896-902.
- [19] Guan XY, Fung JM, Ma NF, et al. Oncogenic role of eIF-5A2 in the development of ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2004,

- 64(12):4197-4200.
- [20] Yang Q, Ye Z, Zhang Q, et al. Expression of eukaryotic translation initiation factor 5A-2 (eIF5A-2) associated with poor survival in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015. [Epub ahead of print]
- [21] Yang GF, Xie D, Liu JH, et al. Expression and amplification of eIF-5A2 in human epithelial ovarian tumors and overexpression of EIF-5A2 is a new independent predictor of outcome in patients with ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(2):314-318.
- [22] Chen W, Luo JH, Hua WF, et al. Overexpression of EIF-5A2 is an independent predictor of outcome in patients of urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(2):400-408.
- [23] Yang S, Gao Y, Wang D, et al. Overexpression of Eukaryotic Initiation Factor 5A2 is associated with cancer progression and poor prognosis in patients with early-stage cervical cancer[J]. *Histopathology*, 2016. [Epub ahead of print]
- [24] Wang FW, Guan XY, Xie D. Roles of eukaryotic initiation factor 5A2 in human cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(10):1013-1020.
- [25] 孟庆彬, 于健春, 马志强. EIF5A2在肿瘤中的作用研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(1):123-125.
- Meng QB, Yu JC, Ma ZQ. The progress of studies on the role of EIF5A2 in human cancer[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2013, 33(1):123-125.
- [26] 姜小云, 刘来奎, 陶震江. 上皮-间质转化与恶性肿瘤的侵袭转移[J]. *国际口腔医学杂志*, 2010, 37(4):424-427.
- Jiang XY, Liu LK, Tao ZJ. Epithelial-mesenchymal transformation in malignant tumor invasion and metastasis[J]. *Journal of International Stomatology*, 2010, 37(4):424-427.
- [27] 杨士明, 彭廷芳, 隋永博, 等. 上皮间质转化与胆管癌[J]. *医学与哲学*, 2014, 35(3B):66-67.
- Yang SM, Peng YF, Sui YB, et al. Epithelial mesenchymal transformation and cholangiocarcinoma[J]. *Medicine & Philosophy*, 2014, 35(3B):66-67.
- [28] Bao Y, Lu Y, Wang X, et al. Eukaryotic translation initiation factor 5A2 (eIF5A2) regulates chemoresistance in colorectal cancer through epithelial mesenchymal transition[J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15:109. doi: 10.1186/s12935-015-0250-9.
- [29] Xu GD, Shi XB, Sun LB, et al. Down-regulation of eIF5A-2 prevents epithelial-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer cells[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(6):460-467.
- [30] 邵国丰, 徐国栋, 史信宝, 等. eIF5A-2在非小细胞肺癌上皮间质化过程中的作用机制[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2013, 29(9):528-531.
- Shao GF, Xu GD, Shi XB, et al. The role of eIF5A-2 in regulating epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, 29(9):528-531.
- [31] Tang DJ, Dong SS, Ma NF, et al. Overexpression of eukaryotic initiation factor 5A2 enhances cell motility and promotes tumor metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4):1255-1263.
- [32] 孟庆彬, 于健春, 康维明, 等. 小干扰RNA抑制真核翻译起始因子5A2对MKN28胃癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(5):482-487.
- Meng QB, Yu JC, Kang WM, et al. Effects of eukaryotic translation initiation factor 5a2 down-regulation by small interfering RNA on aggressiveness of mkn28 human gastric cancer cells[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2014, 36(5):482-487.
- [33] Valle SJ, Alzahrani NA, Liauw W, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) methodology, drugs and bidirectional chemotherapy[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2016, 7(2):152-159.
- [34] Masunaga S, Ono K, Akaboshi M, et al. Augmentation in chemosensitivity of intratumor quiescent cells by combined treatment with nicotinamide and mild hyperthermia[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88(8):770-777.
- [35] Armour EP, McEachern D, Wang Z, et al. Sensitivity of human cells to mild hyperthermia[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(12):2740-2744.
- [36] Gossiau A, Jao DL, Butler R, et al. Thermal killing of human colon cancer cells is associated with the loss of eukaryotic initiation factor 5A[J]. *J Cell Physiol*, 2009, 219(2):485-493.
- [37] Takeuchi K, Nakamura K, Fujimoto M, et al. Heat stress-induced loss of eukaryotic initiation factor 5A (eIF-5A) in a human pancreatic cancer cell line, MIA PaCa-2, analyzed by two-dimensional gel electrophoresis[J]. *Electrophoresis*, 2002, 23(4):662-669.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 闫昭飞, 龙惠, 王帅, 等. 真核翻译起始因子5A在热疗抗恶性肿瘤中的作用机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(4):604-608. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.023

Cite this article as: Yan ZF, Long H, Wang S, et al. Role of eIF5A in hyperthermia therapy against malignant tumors: recent research progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(4):604-608. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.023