· 论　　著 · Original Article ·

中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年10月　第28卷　第10期　Oct. 2025　Vol. 28　No. 10

EIF5A2通过PI3K/AKT信号通路促进肝内胆管癌细胞上皮间质转化

杨少华[1]　许永平[1]　赵锐预[1]　张世博[1]　方兴保[1]　廖周俊[2]

[1]云南省曲靖市第一人民医院　肝胆胰外科　（云南　曲靖　655000）
[2]攀枝花学院附属医院　普外科　（四川　攀枝花　617000）

【摘要】目的：研究真核翻译起始因子5A2（EIF5A2）在肝内胆管癌细胞株RBE、HCCC9810和HUCCT1中的表达差异及对HCCC9810细胞迁移侵袭、上皮间质转化和PI3K/AKT信号通路的影响。**方法：**采用Western Blot方法检测EIF5A2在RBE、HCCC9810、HUCCT1细胞株中的表达差异，选择EIF5A2表达量最高的HCCC9810细胞株用于本实验，瞬时转染小干扰RNA的方法沉默HCCC9810细胞株中EIF5A2的表达，通过Western Blot筛选沉默效果最佳的小干扰RNA，划痕实验、Transwell迁移侵袭实验检测沉默EIF5A2后对HCCC9810细胞迁移侵袭能力的影响，Western Blot检测HCCC9810细胞中沉默EIF5A2后对PI3K/AKT信号通路及上皮间质转化的影响。**结果：**Western Blot结果显示EIF5A2在HCCC9810细胞株中的表达量最高，siRNA1对HCCC9810细胞株中EIF5A2的沉默效果最佳；划痕实验、Transwell迁移侵袭实验结果显示，在HCCC9810细胞株中沉默EIF5A2后，细胞侵袭转移能力下降（$P<0.05$），同时PI3K/AKT信号通路中的p-PI3K、p-AKT蛋白表达明显下降（$P<0.05$），上皮样细胞标志物E-cadherin升高（$P<0.05$），间质样细胞标志物N-cadherin下降（$P<0.05$）。**结论：**EIF5A2可能通过PI3K/AKT信号通路促进肝内胆管癌细胞上皮间质转化，增强其迁移侵袭能力。

【关键词】肝内胆管癌•真核翻译起始因子5A2•迁移•侵袭•PI3K/AKT信号通路•上皮间质转化
【中图分类号】R735.8
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.10.001
【文章编号】1009-9905（2025）10-0757-06

EIF5A2 promotes epithelial mesenchymal transition in intrahepatic cholangiocarcinoma cells through the PI3K/AKT signaling pathway

YANG Shao-hua[1], XU Yong-ping[1], ZHAO Zhuo-yu[1], ZHANG Shi-bo[1], FANG Xing-bao[1], LIAO Zhou-jun[2]

[1]Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, First People's Hospital of Qujing City, Yunan Province (Qujing 655000, China)
[2]Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Panzhihua University(Panzhihua 617000, China)

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金项目（2024J0320）
[通信作者] 廖周俊，E-mail: 295114153@qq.com

【ABSTRACT】***Objective:*** To investigate the the differential expression of EIF5A2 in intrahepatic cholangiocarcinoma cell lines RBE, HCCC9810, and HUCCT1, and its effects on HCCC9810 cell migration and invasion, epithelial mesenchymal transition, and PI3K/AKT signaling pathway. ***Methods:*** The differential expression of EIF5A2 in RBE, HCCC9810, and HUCCT1 cell lines was detected using WB method. The HCCC9810 cell line, with the highest expression of EIF5A2, was selected for this experiment. The expression of EIF5A2 in HCCC9810 cell line was silenced by transient transfection of small interfering RNA. The best silencing effect of small interfering RNA was screened by WB. Scratch assay and Transwell migration invasion assay were used to detect the effect of silencing EIF5A2 on the migration and invasion ability of HCCC9810 cells. WB was used to detect the effect of silencing EIF5A2 on PI3K/AKT signaling pathway and epithelial mesenchymal transition in HCCC9810 cells. ***Results:*** The WB results showed that EIF5A2 had the highest expression in the HCCC9810 cell line, and siRNA1 had the best silencing effect on EIF5A2 in the HCCC9810 cell line. Scratch assay and Transwell migration invasion assay results showed that silencing EIF5A2 in the HCCC9810 cell line resulted in a decrease in cell invasion and metastasis ability($P<0.05$). At the same time, the expression of p-PI3K and p-AKT in the PI3K/AKT signaling pathway was significantly decreased($P<0.05$), while the epithelial cell marker E-cadherin expression increased($P<0.05$) and the stromal cell marker N-cadherin expression decreased($P<0.05$). ***Conclusion:*** EIF5A2 may promote epithelial mesenchymal transition and enhance the migration and invasion ability of intrahepatic cholangiocarcinoma cells through the PI3K/AKT signaling pathway.

【KEY WORDS】Intrahepatic cholangiocarcinoma•Eukaryotic translation initiation factor 5A2•Migration•Invasion•PI3K/AKT signaling pathway•Epithelial-mesenchymal

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma,ICC)是一种起源于肝内胆管上皮细胞的强侵袭性恶性肿瘤,占所有胆管细胞癌的20%~25%,占所有肝恶性肿瘤的5%~20%[1-2]。ICC发病隐匿、无特异性临床表现,近年来发病率、死亡率逐年上升[3-4],临床治疗效果差,整体3年、5年生存率分别约为30%和18%[5-6]。ICC手术切除后易复发,对放化疗敏感性差,因此,迫切需要有效的治疗靶点改善患者整体预后。真核翻译起始因子5A2(eukaryotic translation initiation factor 5A2,EIF5A2)最早是从卵巢癌细胞株中鉴定和克隆出的新的候选癌基因,在多种消化道肿瘤中高表达,通过诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)、肿瘤细胞骨架重排以及血管生成等方式驱动肿瘤形成、促进肿瘤侵袭转移[7-8]。PI3K/AKT信号通路在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等生物学行为中发挥重要作用[9]。既往研究报道PI3K/AKT信号通路能够刺激EMT并增强前列腺肿瘤细胞的转移[10],结肠癌细胞中激活的PI3K/AKT通路可下调上皮标志物并诱导EMT[11],EIF5A2可导致前列腺癌类器官大小增加并促进PI3K信号通路的活化[12],EIF5A2/PI3K/AKT轴可促进肝细胞癌增殖、迁移侵袭和EMT[13]。本研究采用瞬时转染小干扰RNA的方法沉默ICC细胞中EIF5A2的表达,探讨EIF5A2促进ICC EMT的分子机制。

1 材料与方法

1.1 ICC细胞株来源 RBE、HCCC9810、HUCCT1细胞株均购自誉驰(上海)生物科技有限公司,由中国科学院昆明动物研究所进行STR鉴定。

1.2 细胞培养及传代 RBE和HUCCT1细胞使用RPMI Medium 1640(Gibco,中国,货号:C11875500BT)作为基础培养基,完全培养基含10%胎牛血清(FBS,Corning,美国,货号:35081007)、1%青霉素-链霉素双抗溶液(Biosharp,中国,货号:BL505A);HCCC9810细胞使用DMEM/F12(1∶1)培养基(Gibco,中国,货号:C11330500BT)作为基础培养基,完全培养基中FBS、双抗溶液比例同上。细胞消化液为胰酶(酚红)(Biosharp,中国,货号:BL512A),细胞洗涤液为1×PBS缓冲液(Biosharp,中国,货号:BL302A)。细胞培养≥90%后进行传代,1×PBS清洗瓶底3次,1 mL胰酶细胞消化液消化细胞,细胞脱落后使用3 mL完全培养基中和,离心(1100 r/min)。RBE细胞株、HCCC9810细胞株以1∶2进行传代,HUCCT1细胞株可以1∶3进行传代。

1.3 Western Blot步骤 培养的细胞融合度达90%以上后加入细胞裂解液,使用RIPA裂解液(强)(碧云天,中国,货号:P0013B)与PMSF(碧云天,中国,货号:ST506)按照100∶1配置。1×PBS清洗瓶底3次,后将200 μL的细胞裂解液加入T25瓶中,在冰盒内充分裂解细胞后转移至1.5 mL离心管中,4℃高速离心

机（12 000 r/min）离心后取上清液。

BCA法测定样本总蛋白浓度（碧云天，中国，货号：P0010），随后向裂解物中加入5×SDS-PAGE蛋白上样缓冲液（碧云天，中国，货号：P0015），沸水浴中变性。依据说明书配置10%分离胶、5%压缩胶（赛维尔，中国，货号：G2037），总蛋白上样质量为5 μg，进行电泳。转膜：PVDF膜（Immobilon，美国，货号：IPVH00010）使用前在甲醛溶液中浸泡1 min，恒流条件下转膜18 min。脱脂奶粉室温下封闭2 h，TBST清洗3次，加入兔抗人EIF5A2多克隆抗体（Abcam，英国，货号：ab227537），4℃冰箱内孵育过夜；加入山羊抗兔二抗，室温条件下孵育2 h。使用ECL化学发光法进行显影（Immobilon，美国，货号：WBKLS0100）。

本实验使用的其他抗体包括：兔抗人p-PI3K多克隆抗体（Affinity，中国，货号：AF3242）、兔抗人p-AKT多克隆抗体（万类生物，中国，货号：WLP001a）、兔抗人E-cadherin单克隆抗体（Abcam，英国，货号：ab40772）、兔抗人N-cadherin单克隆抗体（Abcam，英国，货号：ab76011）、GAPDH抗体（Protenitech，中国，货号：10494-1-AP）。

1.4　siRNA转染HCCC9810细胞株沉默EIF5A2的表达　使用小干扰RNA（siRNA）瞬时转染的方法沉默EIF5A2。siRNA及转染试剂（siRNA-Mate）均购于上海吉玛基因，siRNA序列信息见表1。

表1　siRNA序列信息

序列名称	序列信息
siRNA-NC	S: 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'
	AS: 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'
siRNA-1	S: 5'-GCAGACGAAAUUGAUUUCATT-3'
	AS: 5'-UGAAAUCAAUUUCGUCUGCTT-3'
siRNA-2	S: 5'-GGAUCUUAAACUGCCAGAATT-3'
	AS: 5'-UUCUGGCAGUUUAAGAUCCTT-3'
siRNA-3	S: 5'-CUACUCACAACAUGGAUGUTT-3'
	AS: 5'-ACAUCCAUGUUGUGAGUAGTT-3'

实验分组：空白对照组（Mock）、阴性对照组（siNC）、siRNA1组、siRNA2组、siRNA3组。空白对照组（Mock）只加入转染试剂；阴性对照组（siNC）加入不针对任何已知基因的siRNA；siRNA1组、siRNA2组、siRNA3组分别加入相应的siRNA，加入的RNA量均为150 pmoL。

瞬时转染步骤：（1）超净工作台内关闭风机后离心siRNA，DEPC水溶解siRNA，提前1 d铺6孔板，细胞生长到70%左右进行转染。（2）siRNA-Mate-基础培养基混合物配制：取1.5 mL灭菌离心管，加入195 μL DMEM/F12（1∶1）基础培养基及5 μL siRNA-Mate，混匀后室温静置5 min。（3）siRNA-基础培养基混合物配制：取1.5 mL灭菌离心管，加入192.5 μL基础培养基，加入7.5 μL siRNA，混匀后室温静置5 min。（4）将siRNA-Mate-基础培养基混合物加入siRNA-基础培养基混合物，混匀后室温静置20 min。（5）取出6孔板，每孔加入1.6 mL基础培养基，然后将混均的siRNA-Mate-基础培养基混合物和siRNA-基础培养基混合物（共400 μL）加入到6孔板中，充分混匀，此时总体积为2 mL。（6）转染完成后继续培养，24 h后更换培养液为DMEM/F12（1∶1）完全培养基，48 h后提取总蛋白，72~96 h进行细胞功能实验。

1.5　划痕实验　将HCCC9810细胞培养在6孔板中，每孔5×10^5个细胞，分为siNC组、siRNA1组。细胞长满后用200 μL吸头垂直于横向标记线做竖向划痕，每孔做竖向划痕3条，PBS清洗3次，每孔加入2 mL无血清DMEM/F12（1∶1）基础培养基，在培养0、36 h时于显微镜下观察并拍照记录。

1.6　Transwell迁移侵袭实验　将Matrigel基质胶（Corning，美国，货号：354234）包被在Transwell小室（Corning，美国，货号：REF3422）内，分为siNC组、siRNA1组。开始前饥饿HCCC9810细胞24 h，Transwell迁移实验每孔30 000个细胞，Transwell侵袭实验每孔60 000个细胞。Transwell小室下室内加入600 μL含20%胎牛血清的DMEM/F12（1∶1）完全培养基，上室加入200 μL DMEM/F12（1∶1）基础培养基和HCCC9810细胞，37℃培养箱培养48 h后以4%多聚甲醛固定，结晶紫染色，PBS清洗，显微镜下拍照记录。

1.7　统计学方法　采用GraphPad Prism 10和SPSS Statistics 27软件进行数据分析与可视化。所有实验重复3次。正态分布的计量资料行t检验，非正态分布的计量资料行秩和检验；多组计量资料比较采用方差分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　RBE、HCCC9810、HUCCT1细胞株中EIF5A2的表达差异　结果显示，EIF5A2在RBE、HCCC9810、HUCCT1细胞株中均有表达；与RBE、HUCCT1细胞株相比，HCCC9810细胞株中EIF5A2表达量最高（$P<0.05$，图1）。因此选择HCCC9810细胞株通过瞬时转染siRNA沉默EIF5A2表达，并完成后续细胞功能实验及分子实验。

2.2　siRNA干扰HCCC9810细胞株中EIF5A2的表达　Mock组与siNC组EIF5A2蛋白的表达量差异无统计学意义（$P>0.05$）；与siNC组比较，siRNA1组、siRNA2组、siRNA3组中EIF5A2的表达量均下降（P

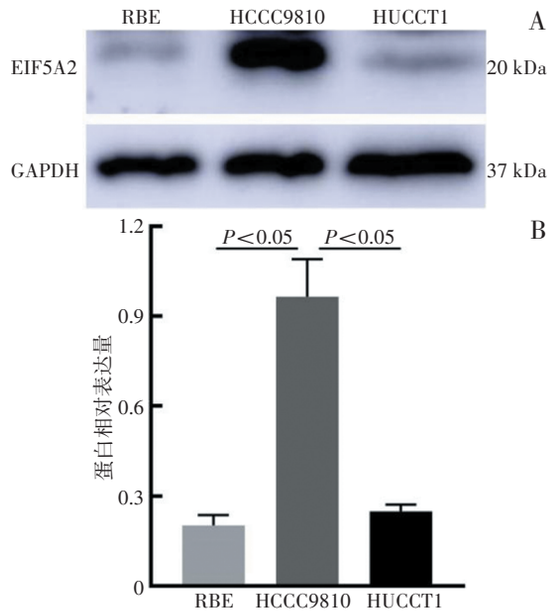

图 1　EIF5A2 在 RBE、HCCC9810、HUCCT1 细胞中的表达

A：不同细胞 EIF5A2 蛋白表达免疫印迹图；B：不同细胞 EIF5A2 蛋白相对表达量柱状图。

<0.05），且 siRNA1 组中 EIF5A2 的表达量下降最为明显（图 2）。因此，后续选择 siRNA1 对 HCCC9810 细胞株中 EIF5A2 进行沉默。

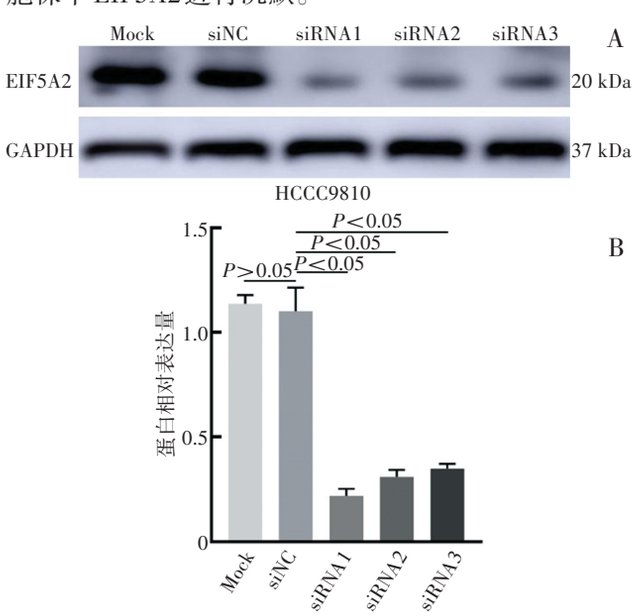

图 2　不同 siRNA 对 HCCC9810 细胞中 EIF5A2 表达的影响

A：不同组别 EIF5A2 蛋白表达免疫印迹图；B：不同组别 EIF5A2 蛋白相对表达量柱状图

2.3　划痕实验　siNC 组细胞划痕愈合面积明显小于 siRNA1 组（图 3），提示 HCCC9810 细胞株沉默 EIF5A2 后迁移能力明显减弱。

2.4　迁移侵袭实验　迁移实验结果显示，与 siNC 组相比，siRNA1 组细胞迁移数量明显减少（$P<0.05$）；侵袭实验结果显示，与 siNC 组相比，siRNA1 组跨越 Transwell 小室的细胞数量明显减少（$P<0.05$）。提示

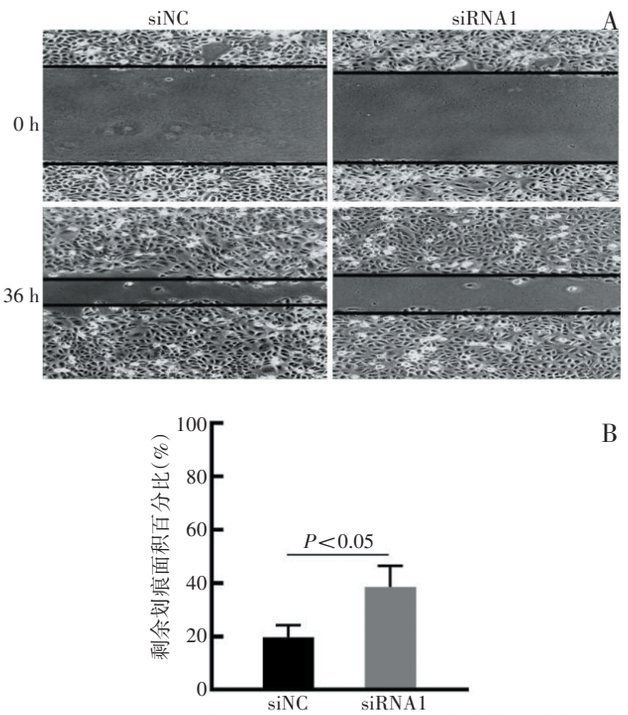

图 3　沉默 EIF5A2 对 HCCC9810 细胞迁移能力的影响（40×）

A：不同组别 0、36 h 的细胞划痕图；B：划痕剩余面积百分比柱状图。

沉默 EIF5A2 后 HCCC9810 细胞的迁移和侵袭能力明显降低。见图 4。

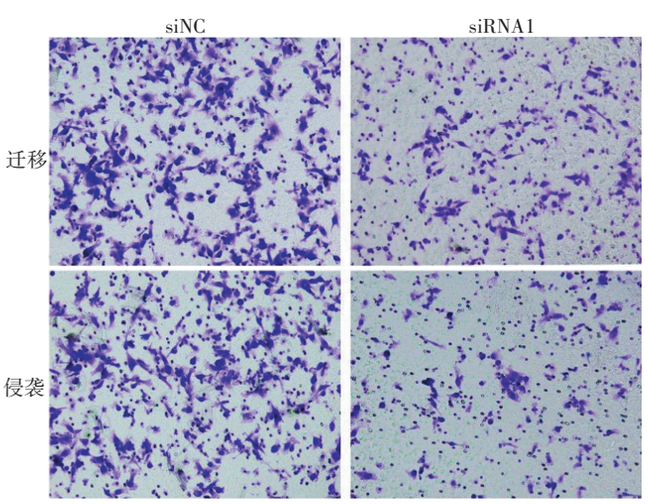

图 4　沉默 EIF5A2 对 HCCC9810 细胞迁移、侵袭能力的影响

2.5　HCCC9810 细胞沉默 EIF5A2 后对 PI3K/AKT 信号通路及 EMT 的影响　实验结果显示 PI3K/AKT 信号通路关键蛋白 p-PI3K（p85）、p-AKT（Ser473）在 siRNA1 组中明显下调（$P<0.05$），上皮样细胞标志物 E-cadherin 升高（$P<0.05$），间质样细胞标志物 N-cadherin 下降（$P<0.05$），见图 5。提示沉默 EIF5A2 后，HCCC9810 细胞的 PI3K/AKT 信号通路活化和 EMT 均受到抑制。

3　讨论

ICC 是发病率仅次于肝细胞癌的肝脏恶性肿瘤，

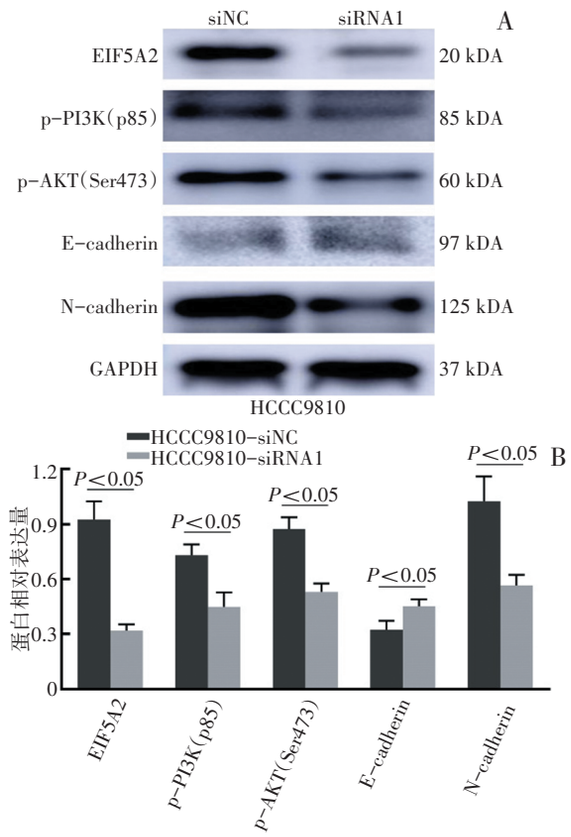

图5　沉默EIF5A2后HCCC9810细胞的PI3K/AKT信号通路蛋白及E-cadherin、N-cadherin蛋白的表达

A：蛋白免疫印迹图；B：蛋白相对表达量柱状图。

且侵袭性更强[14-15]。目前，ICC治疗首选手术切除，术后化疗药物主要为吉西他滨联合铂类药物。由于缺乏血管，ICC对放疗不敏感。目前研究显示，ICC分子靶向治疗效果不理想，尚未发现可用于靶向治疗及整体预后预测的特异分子[16]。有研究发现，PD-L1在有高密度肿瘤浸润淋巴细胞的ICC中表达上调，可能成为ICC免疫治疗的方向；嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（CAR-T）作为ICC靶向免疫治疗的重要方法，目前处于探索和临床试验阶段[17-18]。

EIF5A2是一种新的候选癌基因，能够促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，增强肿瘤抵抗力[19-21]，被认为是肿瘤转移的关键基因[22-23]。既往研究发现，EIF5A2在ICC中的高表达与神经侵犯、淋巴结转移和周围脂肪组织浸润显著相关[24-25]。众多研究表明EIF5A2参与了人类恶性消化道肿瘤的进展[26-28]，但其与肝内胆管癌的关系尚不明确。EMT可促进肿瘤侵袭转移和化疗耐药[29]。Zhao等[30]研究发现，EIF5A2的沉默能够抑制人卵巢癌细胞系SKOV3和OVCAR8细胞的EMT及迁移侵袭；EIF5A2过表达能够促进OVCAR3细胞中的EMT，增加其迁移和侵袭能力。在原位卵巢癌症小鼠模型中，EIF5A2通过激活TGF-β途径促进EMT，而EIF5A2基因敲除后卵巢肿瘤生长和转移受到抑制[30]。关于口腔癌的研究结果显示，体外靶向沉默SCC-9细胞中EIF5A2的表达可上调E-cadherin表达，抑制癌细胞侵袭迁移并促进其凋亡[31]；临床病理研究也发现，EIF5A2高表达的口腔鳞状细胞癌组织中E-cadherin表达下降[32]。本实验结果显示，HCCC9810沉默EIF5A2表达后，划痕的愈合能力明显减弱，迁移、侵袭细胞数量明显减少；上皮样细胞标志物E-cadherin水平升高，间质样细胞标志物N-cadherin水平下降，说明EIF5A2促进了HCCC9810细胞的迁移、侵袭及EMT。

PI3K/AKT信号通路是肿瘤细胞内关键的信号转导途径，在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等过程中发挥重要作用[9]。前列腺癌类器官研究发现EIF5A2能够影响PI3K信号通路，推动p-AKT表达持续增加、PTEN蛋白水平降低，并直接参与PTEN蛋白的翻译过程[12]。EIF5A2/PI3K/AKT信号通路能够明显影响HCC的EMT和肿瘤干细胞特性[13]。本研究发现，在HCCC9810细胞株中沉默EIF5A2后，其p-PI3K、p-AKT明显下调，E-cadherin升高，N-cadherin下降，推测EIF5A2可能通过活化PI3K/AKT信号通路影响HCCC9810的EMT；而EIF5A2是否对ICC肿瘤干细胞特性产生影响，尚需进一步研究。

综上所述，本研究通过体外实验证实EIF5A2可能通过PI3K/AKT信号通路促进ICC的迁移、侵袭及EMT，提示EIF5A2可能成为治疗ICC的新靶点。但本研究缺少回复实验，亦未通过动物模型验证EIF5A2敲低对肿瘤生长和转移的作用，后续有待于进一步完善相关实验，阐明EIF5A2促进ICC侵袭、转移及EMT的具体分子机制，评估EIF5A2作为治疗靶点的临床转化潜力，为开发ICC靶向干预策略提供实验依据。

参　考　文　献

[1] LEE AJ ,CHUN YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates[J]. Chin Clin Oncol, 2018, 7(5): 52-57. DOI: 10.21037/cco.2018.07.03.

[2] MANSOOR J, HEATON N , JUNAID Z. Current state of liver transplantation for cholangiocarcinoma: acomprehensive literature review[J]. Exp Clin Transplant, 2024, 22(3): 167-179. DOI: 10.6002/ect.2023.0343.

[3] CAPUOZZO M, SANTORSOLA M, FERRARA F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma biomarkers: towards early detection and personalized pharmacological treatments[J]. Mol Cell Probes, 2024, 73(1): 101951-101961. DOI:10.1016/j.mcp.2024.101951.

[4] SIRICA AE, STRAZZABOSCO M, CADAMURO M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: morpho-molecular pathology, tumor reactive microen-

vironment, and malignant progression[J]. Adv Cancer Res, 2021, 149 (1): 321-387. DOI:10.1016/bs.acr.2020.10.005.

[5] COCOZZA MA, DAJTI E, BRACCISCHI L, et al. Survival after transarterial radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis and meta-regression[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2024, 47(10): 1313-1324. DOI: 10.1007/s00270-024-03825-7.

[6] KAWAMURA E, MATSUBARA T ,KAWADA N. New era of immune-based therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancers(Basel), 2023, 15(15): 1-17. DOI:10.3390/cancers15153993.

[7] MENG QB, PENG JJ, QU ZW, et al. Eukaryotic initiation factor 5A2 and human digestive system neoplasms[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(6): 449-458. DOI:10.4251/wjgo.v11.i6.449.

[8] WU YY, WU GQ, CAI NL, et al. Comparison of human eukaryotic translation initiation factors 5A1 and 5AL1: identification of amino acid residues important for EIF5A1 lysine 50 hypusination and its protein stability[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 1-15. DOI: 10.3390/ijms24076067.

[9] GLAVIANO A, FOO ASC, LAM HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 138-164. DOI:10.1186/s12943-023-01827-6.

[10] HASHEMI M, TAHERIAZAM A, DANEII P, et al. Targeting PI3K/Akt signaling in prostate cancer therapy[J]. J Cell Commun Signal, 2023, 17(3): 423-443. DOI:10.1007/s12079-022-00702-1.

[11] MAHARATI A ,MOGHBELI M. PI3K/AKT signaling pathway as a critical regulator of epithelial-mesenchymal transition in colorectal tumor cells[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 201-216. DOI: 10.1186/s12964-023-01225-x.

[12] FRANCIS JC, CAPPER A, RUST AG, et al. Identification of genes that promote PI3K pathway activation and prostate tumour formation [J]. Oncogene, 2024, 43(24): 1824-1835. DOI:10.1038/s41388-024-03028-x.

[13] YANG X, JIANG W, KONG X, et al. Genistein restricts the epithelial mesenchymal transformation(EMT) and stemness of hepatocellular carcinoma via upregulating miR-1275 to inhibit the EIF5A2/PI3K/Akt pathway[J]. Biology(Basel), 2022, 11(10): 1-21. DOI: 10.3390/biology11101383.

[14] ELVEVI A, LAFFUSA A, SCARAVAGLIO M, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(5): 100737-100745. DOI: 10.1016/j. aohep.2022.100737.

[15] 阚文蕾,鲍昕悦,常景博,等.CRKL在肝内胆管癌中的表达及对癌细胞增殖和侵袭的影响[J].中国现代普通外科进展,2024,27(9):684-688. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2024.09.003.

[16] MORIS D, PALTA M, KIM C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73 (2): 198-222. DOI: 10.3322/caac.21759.

[17] ESMAIL A, BADHEEB M, ALNAHAR BW, et al. The recent trends of systemic treatments and locoregional therapies for cholangiocarcinoma[J]. Pharmaceuticals(Basel), 2024, 17(7): 1-27. DOI: 10.3390/ph17070910.

[18] LI D, LIN S, HONG J, et al. Immunotherapy for hepatobiliary cancers: emerging targets and translational advances[J]. Adv Cancer Res, 2022, 156(1): 415-449. DOI:10.1016/bs.acr.2022.01.013.

[19] YANG SH, HU S, KANG Q, et al. EIF5A2 promotes proliferation and invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma cells[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(7): 101991-102002. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101991.

[20] SHEN X, LI L, HE Y, et al. EIF5A2 is involved in the biological process of cervical cancer cells through AGR2[J]. Pharmacology, 2022, 107(7-8):376-385. DOI:10.1159/000524017.

[21] WANG K, WANG Y, WANG Y, et al. EIF5A2 enhances stemness of epithelial ovarian cancer cells via a E2F1/KLF4 axis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 186-201. DOI:10.1186/s13287-021-02256-2.

[22] HAO F, ZHU Q, LU L, et al. EIF5A2 is highly expressed in anaplastic thyroid carcinoma and is associated with tumor growth by modulating TGF-signals[J]. Oncol Res, 2020, 28(4): 345-355. DOI: 10.3727/096504020X15834065061807.

[23] HE P, DAI Q ,WU X. New insight in urological cancer therapy: from epithelial-mesenchymal transition(EMT) to application of nano-biomaterials[J]. Environ Res, 2023, 229(7): 115672-115684. DOI: 10.1016/j.envres.2023.115672.

[24] 杨少华,廖周俊,胡晟,等.真核翻译起始因子-5A2在肝内胆管癌中的表达及意义[J].昆明医科大学学报,2021,42(5):24-28. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210505.

[25] 李刚,杨少华,沈甍,等.EIF5A2和Ki67在肝内胆管癌组织中的表达及临床意义[J].昆明医科大学学报,2022,43(6):7-12. DOI: 0.12259/j.issn.2095-610X.S20220630.

[26] LI X, HE J, REN X, et al. Circ_0003998 enhances doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma by regulating miR-218-5p/EIF5A2 pathway[J]. Diagn Pathol, 2020, 15(1): 141-153. DOI: 10.1186/s13000-020-01056-1.

[27] ZHAO K, YE Z, LI Y, et al. LncRNA FTX contributes to the progression of colorectal cancer through regulating miR-192-5p/EIF5A2 axis [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 2677-2688. DOI: 10.2147/OTT.S241011.

[28] TANG Y, CHEN K, LUAN X, et al. Knockdown of eukaryotic translation initiation factor 5A2 enhances the therapeutic efficiency of doxorubicin in hepatocellular carcinoma cells by triggering lethal autophagy[J]. Int J Oncol, 2020, 57(6): 1368-1380. DOI: 10.3892/ijo.2020.5143.

[29] KIMAWAHA P ,TECHASEN A. The novel epithelial-mesenchymal transition-related proteins and their therapeutic targets in cholangiocarcinoma: a narrative review[J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(3): 1593-1612. DOI:10.21037/jgo-22-1126.

[30] ZHAO G, ZHANG W, DONG P, et al. EIF5A2 controls ovarian tumor growth and metastasis by promoting epithelial to mesenchymal transition via the TGFβ pathway[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 70-81. DOI: 10.1186/s13578-021-00578-5.

[31] GAO J ,LI P. Targeting eIF5A2 reduces invasion and reverses chemoresistance in SCC-9 cells in vitro[J]. Histol Histopathol, 2024, 39(4): 463-470. DOI:10.14670/HH-18-637.

[32] LIN YM, CHEN ML, CHEN CL, et al. Overexpression of EIF5A2 predicts poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Diagnostics(Basel), 2020, 10(7): 1-9. DOI: 10.3390/diagnostics 10070436.

(收稿日期:2025-05-07)