

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.04.022

eIF4E 与肿瘤

王晓琳 综述,蔡洪培 审阅(上海第二军医大学 长征医院 消化内科,上海 200003)

[摘要] 真核细胞翻译起始因子 4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)是与恶性肿瘤密切相关的因子之一,可与 mRNA 的 5'端帽子结构特异性结合,在蛋白质合成的起始阶段发挥重要的调控作用。eIF4E 的活性受自身磷酸化、翻译抑制蛋白的磷酸化及核内因子等因素的调节。eIF4E 高表达于多种人类恶性肿瘤中,与肿瘤的发生、浸润和转移密切相关。目前已有一些以 eIF4E 为肿瘤治疗靶点的研究,如小分子干扰 RNAs 抑制 eIF4E 的表达、药物阻断 AKT/mTOR 或 Raf/MEK/ERK 信号通路、小分子抑制剂 4EGI1 抑制帽依赖性翻译等,它们通过阻断 eIF4E 磷酸化抑制肿瘤细胞生长。总之,eIF4E 有望成为恶性肿瘤生物治疗的新靶点。

[关键词] 真核细胞翻译起始因子 4E;肿瘤;调控

[中图分类号] R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)04-0473-05

eIF4E and tumor

WANG Xiao-lin, CAI Hong-pei (Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] Eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) is one of the factors closely associated with the malignant tumors. It can specifically bind to the cap structure of mRNA 5'end and plays an important role in regulating the initial stage of protein synthesis. The activity of eIF4E is regulated by the phosphorylation, the phosphorylation of translation inhibitory protein and nuclear factors. EIF4E is highly expressed in many human malignancies and is related to development, invasion and metastasis of tumors. Previous researches about eIF4E have indicated it as a cancer therapeutic target; these researches included those using small interfering RNAs to suppress the expression of eIF4E, drugs to block AKT/mTOR or Raf/MEK/ERK signaling pathways, small molecule inhibitor of 4EGI1 to inhibit cap-dependent translation; they inhibit tumor growth through decreasing the levels of eIF4E phosphorylation. EIF4E is expected to become a new target for malignant tumor biotherapy.

[Key words] eukaryotic translation initiation factor 4E; neoplasms; regulation

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 473-477]

真核细胞翻译起始因子 4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E)是真核细胞翻译起始因子 eIFs 家族的一员,能特异性地结合 mRNA5'端 m7GpppN 帽子结构,影响 mRNAs 的代谢、加工、运输、翻译等,在蛋白质合成的起始阶段起到重要调控作用^[1]。近年研究^[2-3]发现,eIF4E 在人类多种恶性肿瘤中存在高表达,其表达水平与恶性肿瘤的发生、浸润和转移密切相关。本文就 eIF4E 与肿瘤的关系作一综述。

1 eIF4E 基因的结构

人 eIF4E 基因位于 4q21~4q25,可编码相对分子质量为 25 000 的多肽。该多肽以游离或翻译起始因子复合物的形式分布于所有真核细胞的细胞质和细胞核,具有单一的 α/β 结构域(包括 8 条 β 链

形成的 β 片层,以及 3 条 α 螺旋)。eIF4E 表面的凹陷疏水口袋中,具有 8 个色氨酸组成的保守残基,该残基可与 mRNA5'端的 m7GpppN 帽子结构(5'三磷酸 7-甲基化鸟苷,m 代表甲基,N 代表任何核苷酸)结合,形成三明治夹心结构;eIF4E 背面空间的凸起,则可与 eIF4G 或其翻译抑制蛋白特异性结合。eIF4E 可特异性结合 mRNA5'端帽子结构,参与启动 mRNA 翻译。

[基金项目] 上海科委重大项目资助(No. 05NM05026)。Project supported by the Major Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 05NM05026)

[作者简介] 王晓琳(1984-),女,山东省潍坊市人,硕士生,主要从事消化系统肿瘤方面的研究

[通信作者] 蔡洪培(CAI Hong-pei, corresponding author), E-mail: hongpeic@163.com

2 eIF4E 的生物学作用

2.1 eIF4E 与帽依赖性翻译

在真核细胞基因表达的调控中, 翻译的调节非常重要。核糖体与成熟 mRNA 的结合是帽依赖性翻译的起始, 该步骤为限速步骤, 此过程的主要调节因子是翻译起始复合物 eIF4F。eIF4F 复合物包括 3 个亚单位: (1) eIF4E, 可与 5' 端 m7GpppN 帽子结构特异性结合; (2) eIF4G, 高分子量多肽, 参与组装核糖体翻译起始复合物; (3) eIF4A, 50 000 分子质量的多肽, 具有 RNA 依赖性 ATP 酶活性, 并能与 eIF4B 结合, 后者解链 mRNA 5' 非编码序列 (UTRs) 中的二级结构。3 个亚单位中的 eIF4E 可对 mRNAs 的翻译进行调控, 如增强某些生长因子及细胞生长调节因子的翻译, 在肿瘤的形成和转移中发挥着重要作用^[4-5]。需要指出, 游离 eIF4E 与帽结构的结合效率非常低, 但 eIF4F 复合体与帽结构的亲和力较高, 约为游离 eIF4E 与帽结构的亲和力的 10 倍。

在多种实体肿瘤中存在 eIF4E 过度表达, 但 eIF4E 的过度表达不会提高整体 mRNA 的翻译水平, 只有某些特定的与细胞生长有关的、且对 eIF4E 敏感的 mRNA 能上调^[6]。真核细胞内存在一类比较容易与 eIF4F 结合并被有效翻译的 mRNA, 即所谓的“strong mRNAs”, 占 mRNA 的 90%, 它们的共同特点是 5'UTRs 少于 200 个核苷酸序列, 并缺少上游 AUG, 编码管家蛋白质。此外, 5'UTRs 多于 200 个核苷酸, 并具有二级结构和 (或) 上游 AUG 的 mRNAs, 则被称为“weak mRNAs”, 这类 mRNA 不能被有效的翻译, 特别是在 eIF4F 复合体有限的时候。“weak mRNAs” 主要编码与细胞周期和生长因子自我调控 (如鸟氨酸脱羧酶 ODC、细胞周期蛋白 cyclin D1、c-myc 等)、血管生长 (血管内皮生长因子 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 2 等)、细胞生存 (BCL-2, survivin 等) 和侵袭 (基质金属蛋白酶 9 等) 相关的蛋白质^[7], 这些基因的协同上调可引起细胞恶性转化和转移。eIF4E 的表达升高、4E-BPs 的表达下降或 4E-BPs 的磷酸化都可引起“weak mRNAs” 翻译上调。

2.2 eIF4E 与核质转运

大约有 68% 的 eIF4E 以核小体形式存在于细胞核中, 参与某些对 eIF4E 敏感的 mRNA 的核质转运^[8]。eIF4E 选择性转运的 mRNA 包括 VEGF、cyclinD1 和 ODC (ornithine decarboxylase) 等。

2.3 eIF4E 与无帽结构的病毒 mRNA 的翻译

萼状病毒家族具有特殊的翻译起始机制, 它们

的 mRNA 共价结合在病毒 VPg 蛋白上, VPg 蛋白类似于真核细胞 mRNA 的帽结构, 可以识别并结合 eIF4E, 受到 eIF4E 的调节^[9]。

3 eIF4E 活性的调节机制

eIF4E 的活性受到其自身磷酸化、翻译抑制蛋白的磷酸化及核内因子等的调节。

3.1 eIF4E 自身的磷酸化

eIF4E 在细胞中以磷酸化与非磷酸化形式混合存在。当某些刺激因素如血清、血小板源性生长因子、表皮生长因子、血管紧张素 II 等作用于细胞时, eIF4E 通过 Raf/MEK/ERK 磷酸化活化 MNK 激酶 (MAPK signal integrating kinase), 进而发生磷酸化; 当细胞因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 等作用于细胞时, eIF4E 通过 ASK1/MKK3/MKK6/p38 通路活化 MNK 激酶, 从而发生。蛋白激酶 C、酪蛋白激酶 I 和鱼精蛋白激酶等也能使 eIF4E 发生磷酸化。eIF4E 的磷酸化水平亦受到病毒感染的影响, 腺病毒感染时, 宿主细胞 eIF4E 去磷酸化增加, 磷酸化水平下降, 因为病毒 100K 蛋白可与 eIF4G 结合取代 MNKs; 流感病毒感染亦可见相似的 eIF4E 磷酸化水平下降。eIF4E 的主要磷酸化位点是 Ser-53 等, 磷酸化后 eIF4E 与 mRNA 帽结构的结合能力明显增加, 对 mRNA 的核质转运和翻译能力也明显增强^[8]。

3.2 eIF4E 翻译抑制蛋白的磷酸化

eIF4E 还受到其抑制蛋白 4E-BPs 等的影响。4E-BPs 不阻碍 eIF4E 与 mRNA 的 5' 帽结构结合, 但阻止 eIF4E 与 eIF4G 结合, 阻止 eIF4F 翻译起始复合物的组装。4E-BPs 与 eIF4E 的结合受其自身磷酸化水平的调节。4E-BPs 主要通过 AKT/mTOR 通路磷酸化^[10]。在细胞生长因子等作用下, 4E-BPs 发生磷酸化释放 eIF4E, 蛋白质的翻译效率提高; 而 4E-BPs 去磷酸化后可与 eIF4E 紧密结合, 限制帽依赖翻译的起始过程, 抑制蛋白质的翻译。多种因素可影响 4E-BPs 的磷酸化而影响 eIF4E 活性, 间接影响蛋白的合成, 如内毒素 (LPS)、氧化型低密度脂蛋白 (oxLDL)、支链氨基酸、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、IGF-2 和应激诱导剂等均可诱导 4E-BPs 磷酸化^[11]。此外, Armengo 等^[12]发现卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌和横纹肌肉瘤中 4E-BP1 的磷酸化状态与患者的预后密切相关。

3.3 eIF4E 的核内调控

两种蛋白可负调节细胞核内 eIF4E 的活性: 早幼粒细胞白血病蛋白 PML (promyelocytic leukemia protein) 和富脯氨酸的同源结构域蛋白 PRH (pra-

line-rich homeodomain protein)。PML 主要以多蛋白复合物即 PML 复合体形式存在于细胞核内,可与 eIF4E 核体共存。PML 通过降低 eIF4E 与 mRNA 5' 帽结构的亲和力来调节 eIF4E 的功能,并负性调节 eIF4E 依赖性 mRNA 的核质转运。PRH 在骨髓细胞、肺、甲状腺、肝脏等组织中表达,也称为 eIF4E 组织特异调节蛋白。PRH 可负性调节 eIF4E 依赖性 mRNA 的核质转运,但 PRH 过表达可破坏大部分 eIF4E 核体^[8]。

3.4 其他

eIF4E 的活性还受到 *Ras*、*c-myc*、*p53*^[13] 等基因调控。Rinker-Schaeffer 等将 *H-Ras* 转染鼠胚胎成纤维细胞时发现,*Ras* 基因可增强 eIF4E 磷酸化,加速蛋白合成。*c-myc* 可结合于 eIF4E 的启动子序列,作为转录因子激活 eIF4E 的转录促进 eIF4E 的表达。Rosenwald 等^[14] 用血清刺激成纤维细胞时发现,*c-myc* mRNA 升高伴随 *eIF4E* mRNA 的升高。

4 eIF4E 在肿瘤中的表达及其作用

4.1 eIF4E 在恶性肿瘤中的表达

eIF4E 在细胞恶性转化中的作用受到广泛关注。eIF4E 通过调控肿瘤相关 mRNAs(涉及原癌基因激活、血管形成、细胞凋亡、侵袭转移等)的翻译参与肿瘤的发生发展。正常组织中 eIF4E 低表达;在多种恶性肿瘤(如头颈部鳞癌、喉癌、肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、食管癌、胃癌、胆管癌、结肠癌等)组织和肿瘤旁组织中,eIF4E 呈高表达,且其表达水平与肿瘤侵袭转移能力正相关^[3,15]。1996 年 Menezes 等^[16] 首先报道,eIF4E 在头颈部鳞癌组织中存在过度表达,而良性病变及正常组织无 eIF4E 过度表达。后来,Haydon 等^[17] 利用竞争性聚合酶链反应和 Western Blotting 检测不同类标本(正常黏膜、多形性腺瘤、头颈部鳞癌)及头颈部鳞癌不同位置(癌旁区、癌边界、癌中心)的 eIF4E 表达发现,eIF4E 的基因扩增和过度表达在头颈部鳞癌为 100%,正常组织为 0%,且 eIF4E 基因扩增水平与肿瘤恶性度呈正相关。

eIF4E 过表达水平与乳腺肿瘤生长、侵袭、肿瘤病理分级、临床分期密切相关,eIF4E 表达高的患者预后差^[18-19]。正常乳腺组织及良性乳腺病变组织中无 eIF4E 的过表达,乳腺导管原位癌中 eIF4E 的表达稍增高,浸润型乳腺癌中 eIF4E 的表达水平有明显升高。

Chen 等^[20] 通过 Western blotting 法和免疫组化法检测了 69 个胃腺癌患者的组织标本并用癌旁组

织作对照,证实胃腺癌存在 eIF4E 的高表达;在癌旁组织标本中,胃腺体处存在 eIF4E 高表达,胃小凹被覆黏膜未见高表达。69 例胃腺癌组织标本中,eIF4E 的高表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、临床分期及有无幽门螺杆菌感染等因素无关,但与肿瘤血管侵犯程度相关。

Jiang 等^[21] 发现苦参碱能使 4E-BP1 发生去磷酸化,抑制 eIF4E 活性,抑制胃癌 MKN45 细胞的生长。Rosenwald 等^[22] 发现结肠良、恶性肿瘤中 eIF4E 表达均有升高,且多数伴随有 cyclin-D1 升高,认为 eIF4E 与结肠肿瘤的发生密切相关。Salehi 等^[23] 发现 eIF4E 的高表达与食管癌的恶性程度相关,而 4E-BP1 的表达水平则与之相反。Fuchs 等^[24] 通过反义 RNA 技术沉默 ASCT2 基因,降低 mTOR 通路活性,发现 4E-BP1 磷酸化水平减少,肿瘤相关蛋白合成减少,肝癌细胞的生长受到一定抑制。此外,在喉癌、甲状腺癌、子宫颈癌^[25] 等肿瘤组织中也发现存在 eIF4E 的过度表达。

4.2 eIF4E 在肿瘤发生、发展过程中的作用

在肿瘤发生、发展的过程中,存在许多与肿瘤进展密切相关的蛋白质异常表达,eIF4E 参与了这些蛋白的翻译表达调控。Benedetti 等^[26] 将 *eIF4E* 基因转染 HeLa 细胞,可引起细胞的恶性转化。此后的研究表明,恶性肿瘤中 eIF4E 过表达可改变细胞表型,促进细胞增殖和诱导细胞转化,导致肿瘤形成和转移。而用 *eIF4E* 的反义 RNA 转染细胞,则降低 eIF4E 表达水平,逆转原癌基因 *T24-Ras* 介导的小鼠胚胎成纤维细胞(CREF)和 HeLa 细胞的转化,降低其生长及侵袭能力,其原因可能与 eIF4E 诱导肿瘤侵袭转移相关基因的表达有关。

5 eIF4E 作为肿瘤生物治疗靶点的研究

鉴于 eIF4E 与肿瘤关系密切,目前已有很多以 eIF4E 为治疗靶点的探索性研究。抑制 eIF4E 的表达可能减少肿瘤相关基因的表达,增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

5.1 大环内酯类抗生素雷帕霉素

雷帕霉素能阻断 AKT/mTOR 信号通路,具有显著抑制肿瘤的作用^[27]。雷帕霉素可阻断细胞膜上 mTOR 对 4E-BPs 的磷酸化,降低 4E-BPs 磷酸化水平,促使 eIF4E 与 4E-BPs 结合,干扰 eIF4E 复合物形成,从而抑制翻译起始,起到抗肿瘤作用。在小鼠肿瘤模型的研究^[28] 发现,雷帕霉素可明显降低肿瘤组织中血管内皮生长因子的表达水平,抑制肿瘤的侵袭转移。Nathan 等^[29] 研究发现,eIF4E 的表达水

平与 AKT/mTOR 通路是高度正相关,认为雷帕霉素可用于 eIF4E 阳性的头颈部癌患者术后辅助治疗。另外也有研究^[30]发现 mTOR 信号通路被阻断后,原发性肝癌细胞对化疗的敏感性增加。

5.2 多激酶抑制剂索拉非尼

在 SCID 小鼠原发性肝细胞癌模型的研究^[31]发现,索拉非尼可明显抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡。在原发性肝癌的研究^[31]中已证实,索拉非尼在体内外均能抑制 Raf/MEK/ERK 信号转导通路,降低 eIF4E 磷酸化水平,下调 Mcl-1 蛋白的表达,诱导肝癌细胞凋亡。

5.3 吉西他滨与 Pifithrin-α

Wehbe 等^[32]用 Pifithrin-α 培育 KMCH 胆管癌细胞,证实 Pifithrin-α 能通过激活 AhR 和 p38 MAPK 信号通路抑制 eIF4E 的磷酸化,抑制肿瘤细胞生长,增强肿瘤细胞对化疗的敏感性,提高吉西他滨对 KMCH 胆管癌的疗效。因此,eIF4E 可能是 KMCH 胆管癌治疗的有效靶点。

5.4 反义核酸及小分子干扰^[33]等基因沉默技术

Soni^[34]等发现,靶向 eIF4E 的小分子干扰 RNA 作用于乳腺癌细胞,可抑制肿瘤细胞生长,并伴随有 cyclin D1、Bcl-2、Bcl-xl 表达水平的降低。

5.5 小分子抑制剂 4EGI 等

近年研究^[35-36]发现,小分子抑制剂 4EGI 可结合 eIF4E 并调节 eIF4E 的功能,有效地抑制帽依赖性翻译。4EGI 可抑制 eIF4E/eIF4G 复合物的形成,改变 eIF4E 与 4E-BP1 的平衡状态,从而影响翻译过程。

5.6 其他

靶向 4E-BPs 的磷酸化状态等也可能是肿瘤靶向治疗的新思路。

6 结 语

eIF4E 与肿瘤的关系日益受到关注,抑制 eIF4E 的表达可减少肿瘤相关基因的表达,并增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。调节 eIF4E 的水平和活性,抑制肿瘤细胞生长,是肿瘤生物治疗学领域的一条新思路。但是,对于 eIF4E 的研究还需进一步深入,如 eIF4E 的分子作用机制,磷酸化对其活性的影响,eIF4E 表达水平的变化受哪些因子及信号传递通路的调控等。

[参 考 文 献]

[1] Goodfellow IG, Roberts LO. Eukaryotic initiation factor 4E [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40(12): 2675-2680.

[2] Sonenberg N. eIF4E, the mRNA cap-binding protein: From basic

discovery to translational research [J]. Biochem Cell Biol, 2008, 86(2): 178-183.

[3] Thumma SC, Kratzke RA. Translational control: A target for cancer therapy [J]. Cancer Lett, 2007, 258(1): 1-8.

[4] Culjkovic B, Topisirovic I, Skrabanek L, Ruiz-Gutierrez M, Borden KL. eIF4E is a central node of an RNA regulon that governs cellular proliferation [J]. J Cell Biol, 2006, 175(3): 415-426.

[5] Richter JD, Sonenberg N. Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins [J]. Nature, 2005, 433(7025): 477-480.

[6] Topisirovic I, Borden KL. Homeodomain proteins and eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E): An unexpected relationship [J]. Histol Histopathol, 2005, 20(4): 1275-1278.

[7] Larsson O, Li S, Issaenko OA, Avdulov S, Peterson M, Smith K, et al. Eukaryotic translation initiation factor 4E induced progression of primary human mammary epithelial cells along the cancer pathway is associated with targeted translational deregulation of oncogenic drivers and inhibitors [J]. Cancer Res, 2007, 67(14): 6814-6824.

[8] Culjkovic B, Topisirovic I, Borden KL. Controlling gene expression through RNA regulons: The role of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E [J]. Cell Cycle, 2007, 6(1): 65-69.

[9] Chaudhry Y, Nayak A, Bordeleau ME, Tanaka J, Pelletier J, Belsham GJ, et al. Caliciviruses differ in their functional requirements for eIF4F components [J]. J Biol Chem, 2006, 281(35): 25315-25325.

[10] Culjkovic B, Tan K, Orolicki S, Amri A, Meloche S, Borden KL. The eIF4E RNA regulon promotes the Akt signaling pathway [J]. J Cell Biol, 2008, 181(1): 51-63.

[11] Barnhart BC, Lam JC, Young RM, Houghton PJ, Keith B, Simon MC. Effects of 4E-BP1 expression on hypoxic cell cycle inhibition and tumor cell proliferation and survival [J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(9): 1441-1449.

[12] Armengol G, Rojo F, Castellvi J, Iglesias C, Cuatrecasas M, Pons B, et al. 4E-binding protein 1: A key molecular 'funnel factor' in human cancer with clinical implications [J]. Cancer Res, 2007, 67(16): 7551-7555.

[13] Zhu N, Gu L, Findley HW, Zhou M. Transcriptional repression of the eukaryotic initiation factor 4E gene by wild type P53 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 335(4): 1272-1279.

[14] Rosenwald IB, Lazaris-Karatzas A, Sonenberg N, Schmidt EV. Elevated levels of cyclin D1 protein in response to increased expression of eukaryotic initiation factor 4E [J]. Mol Cell Biol, 1993, 13(12): 7358-7363.

[15] 丁 涛, 张祥宏, 李学民, 严 霞, 邢凌霄, 王俊灵, 等. eIF4E 在食管鳞状上皮癌变过程中的表达及意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(6): 504-507.

[16] Siegele B, Cefalu C, Holm N, Sun G, Tubbs J, Meschonat C, et al. eIF4E-targeted suicide gene therapy in a minimal residual mouse model for metastatic soft-tissue head and neck squamous cell carcinoma improves disease-free survival [J]. J Surg Res, 2008, 148(1): 83-89

[17] Haydon MS, Googe JD, Sorrells DS, Ghali GE, Li BD. Progress-

- sion of eIF4e gene amplification and overexpression in benign and malignant tumors of the head and neck [J]. *Cancer*, 2000, 88 (12): 2803-2810.
- [18] Hiller DJ, Chu Q, Meschonat C, Panu L, Burton G, Li BD. Predictive value of eIF4E reduction after neoadjuvant therapy in breast cancer [J]. *J Surg Res*, 2009, 156(2): 265-269.
- [19] Flowers A, Chu QD, Panu L, Meschonat C, Caldito G, Lowery-Nordberg M, et al. Eukaryotic initiation factor 4E overexpression in triple-negative breast cancer predicts a worse outcome [J]. *Surgery*, 2009, 146(2): 220-226.
- [20] Chen CN, Hsieh FJ, Cheng YM, Lee PH, Chang KJ. Expression of eukaryotic initiation factor 4E in gastric adenocarcinoma and its association with clinical outcome [J]. *J Surg Oncol*, 2004, 86 (1): 22-27.
- [21] Jiang T, Zhu Y, Luo C, Lu X, Zhang W, Qiu F, et al. Matrine inhibits the activity of translation factor eIF4E through dephosphorylation of 4E-BP1 in gastric MKN45 cells [J]. *Planta Med*, 2007, 73(11): 1176-1181.
- [22] Rosenwald IB. The role of translation in neoplastic transformation from a pathologist's point of view [J]. *Oncogene*, 2004, 23 (18): 3230-3247.
- [23] Salehi Z, Mashayekhi F. Expression of the eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) and 4E-BP1 in esophageal cancer [J]. *Clin Biochem*, 2006, 39(4): 404-409.
- [24] Fuchs BC, Finger RE, Onan MC, Bode BP. ASCT2 silencing regulates mammalian target-of-rapamycin growth and survival signaling in human hepatoma cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(1): C55-63.
- [25] Lee J W, Choi J J, Kim T J, Ahn G, Song S Y, Bae D S. eIF-4E expression is associated with histopathologic grades in cervical neoplasia [J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(11): 1197-1203.
- [26] de Benedetti A, Rhoads R E. Overexpression of eukaryotic initiation factor 4E in HeLa cells results in aberrant growth and morphology [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(21): 8212-8216.
- [27] Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2006, 25(48): 6436-6446.
- [28] Tokunaga E, Oki E, Egashira A, Sadanaga N, Morita M, Kakeji Y, et al. Deregulation of the Akt pathway in human cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(1): 27-36.
- [29] Nathan CO, Amirghahari N, Abreo F, Rong X, Caldito G, Jones ML, et al. Overexpressed eIF4E is functionally active in surgical margins of head and neck cancer patients via activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(17): 5820-5827.
- [30] Tam KH, Yang ZF, Lau CK, Lam CT, Pang RW, Poon RT. Inhibition of mTOR enhances chemosensitivity in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Letters*, 2009, 273(2): 201-209.
- [31] Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the Raf/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(24): 11851-11858.
- [32] Wehbe H, Henson R, Lang M, Meng F, Patel T. Pifithrin-alpha enhances chemosensitivity by a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent modulation of the eukaryotic initiation factor 4E in malignant cholangiocytes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(3): 1153-1161.
- [33] Oridate N, Kim H J, Xu X, Lotan R. Growth inhibition of head and neck squamous carcinoma cells by small interfering RNAs targeting eIF4E or cyclin D1 alone or combined with cisplatin [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(3): 318-323.
- [34] Soni A, Akcakanat A, Singh G, Luyimbazil D, Zheng Y, Kiml D, et al. eIF4E knockdown decreases breast cancer cell growth without activating Akt signaling [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 1782-1788.
- [35] Nathan JM, Huseyin A, Han C, Sonia C, Mikhail YR, Amr F, et al. Small-molecule inhibition of the interaction between the translation initiation factors eIF4E and eIF4G [J]. *Cell*, 2007, 128(2): 257-267.
- [36] Meric-Bernstam F. Translation initiation factor 4E (eIF4E): Prognostic marker and potential therapeutic target [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11): 2996-2997.
- [收稿日期] 2010 - 02 - 16 [修回日期] 2010 - 05 - 22
- [本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》，全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定，正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH 用正体除外)，例如 m (质量)、 t (时间)、 c (浓度)、 V (体积)、 p (压力)、 F (力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示，例如 kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时，一般使用 L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时，不能写成 mg/kg/d 的形式，应写成 mg/(kg · d) 或 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的形式。(5)单位符号常见书写错误：长度单位符号 A° (埃)已不用，应写作 0.1 nm；时间单位“小时”符号为 h(不是 hr)、“秒”符号为 s(不是 sec)；转速单位符号为 r/min(不是 rpm)；量浓度单位符号为 mol/L(不是 M、N，也不是 mol/mm³)；力的单位“牛顿”符号为 N(不是 dyn(达因)、kgf(千克力)，换算 1 dyn = 10⁻⁵N)；热量单位“焦耳”符号为 J(不是 cal(卡)、kcal(千卡)，换算 1 cal = 4.187 J)；放射性活度单位符号为 Bq(不是 Ci(居里)，换算 1 Ci = 3.7 × 10¹⁰Bq)。

(本刊编辑部)