



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.010  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.010  
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(7):877-882.

· 基础研究 ·

# miR-96 的表达对肝细胞癌细胞迁移和侵袭的影响

赵新阳, 肖朝文, 郑小林, 蔡常春

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院 肝胆胰外科, 湖北 武汉 430014)

## 摘要

**目的:** 探讨 miR-96 在肝细胞癌 (HCC) 细胞中的表达及作用。

**方法:** 用 qRT-PCR 测定 miR-96 在不同 HCC 细胞系 (HepG2、7721、huh7) 及正常肝细胞系 L02 中的表达; 将 HepG2 细胞分别转染 miRNA 随机序列 (阴性对照组)、miR-96 模拟物 (miR-96 模拟物组) 和 miR-96 抑制物 (miR-96 抑制物组) 后, 用细胞划痕实验及 Transwell 细胞侵袭实验分别检测细胞迁移及侵袭能力, qRT-PCR 及 Western blot 分别测定 PTPN9 mRNA 及蛋白的表达。

**结果:** miR-96 在各肝癌细胞系中的相对表达量均明显高于其在正常肝细胞系 L02 的相对表达量 (均  $P < 0.01$ )。与阴性对照组比较, 细胞划痕愈合率在 miR-96 模拟物组明显升高, 而在 miR-96 抑制物组明显降低 (均  $P < 0.05$ ); 侵袭细胞数在 miR-96 模拟物组明显增多, 而在 miR-96 抑制物组明显减少 (均  $P < 0.05$ ); PTPN9 mRNA 与蛋白相对表达量在 miR-96 模拟物组均明显下调, 而在 miR-96 抑制物组均明显上调 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** miR-96 在 HCC 细胞中表达升高, 并可能通过下调 PTPN9 表达促进 HCC 细胞的迁移与侵袭。

## 关键词

癌, 肝细胞; 微 RNAs; 肿瘤浸润; 蛋白质酪氨酸磷酸酶类

中图分类号: R735.7

## Influence of miR-96 expression on migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells

ZHAO Xinyang, XIAO Chaowen, ZHENG Xiaolin, CAI Changchun

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

## Abstract

**Objective:** To investigate the miR-96 expression in hepatocellular carcinoma (HCC) cells and its actions.

**Methods:** The miR-96 expressions in different HCC cell lines (HepG2, 7721 and huh7) and normal hepatic L02 cells were measured by qRT-PCR. The HepG2 cells were transfected with scrambled miRNA sequence (negative control group), miR-96 mimics (miR-96 mimics group) and miR-96 inhibitors (miR-96 inhibitors group) respectively, and then, the cell migration and invasion abilities were examined by cell wound scratch assay and Transwell assay, and the expressions of PTPN9 mRNA and protein were determined by qRT-PCR and Western blot, respectively.

**Results:** The miR-96 expressions were significantly higher in all studied HCC cell lines than that in normal hepatic L02 cells (all  $P < 0.01$ ). Compared with negative control group, the wound healing rate was significantly

收稿日期: 2016-12-12; 修订日期: 2017-02-23。

作者简介: 赵新阳, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院住院医师, 主要从事肝癌的基础与临床方面的研究。

通信作者: 蔡常春, Email: changccai@126.com

increased in miR-96 mimics group, and was significantly decreased in miR-96 inhibitors group (both  $P < 0.05$ ); the number of invading cells was significantly increased in miR-96 mimic group, and was significantly decreased in miR-96 inhibitors group (both  $P < 0.05$ ); both PTPN9 mRNA and protein expression levels were significantly down-regulated in miR-96 mimics group, and were significantly up-regulated in miR-96 inhibitors group (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** MiR-96 expression is increased in HCC cells, which may promote the migration and invasion abilities of HCC cells by down-regulating PTPN9 expression.

**Key words** Carcinoma, Hepatocellular; MicroRNAs; Neoplasm Invasiveness; Protein Tyrosine Phosphatases

**CLC number:** R735.7

在全球范围内,肝细胞癌(HCC)是种常见的恶性肿瘤,发病率男多于女,据2012年数据统计,有约782 500新诊断HCC病例,745 500例HCC死亡病例<sup>[1]</sup>。HCC尤以东亚、东南亚、北非和西非高发,仅中国就占了一半病例。HBV、HCV和黄曲霉毒素都是HCC的常见致病因素。得益于HCC综合治疗的进步,5年生存率已由12%~20%上升至35%~50%。但转移与复发仍是影响HCC预后的主要因素。深入研究HCC的迁移和侵袭机制,对提高HCC诊治水平有重要的意义。小分子核糖核酸(miRNA)是一类非编码RNA,长度约19~22 nt<sup>[2]</sup>,其通过在转录后水平与mRNA结合而靶向下调靶基因的表达<sup>[3]</sup>,广泛参与增殖、凋亡、侵袭、转移等肿瘤生物学过程<sup>[4]</sup>。miR-96定位于染色体7q32.2<sup>[5]</sup>,在乳腺癌<sup>[6]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[7]</sup>、肾细胞癌<sup>[8]</sup>、甲状腺癌<sup>[9]</sup>、膀胱癌<sup>[10]</sup>等肿瘤中的作用已见报道,但miR-96对HCC细胞迁移和侵袭的影响,尚未见报道,本研究在体外探讨miR-96对HCC细胞迁移和侵袭的影响,及其可能的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人HCC细胞系HepG2、7721、huh7及正常肝组织细胞系L02购自中国医学科学院,RPMI-1640培养基、胎牛血清及胰蛋白酶购自美国Hyclone公司,TRIzol购自美国BD公司,实验所需一抗购自美国BD公司,二抗购自美国Invitrogen公司,miR-96模拟物(miR-96 mimics)及抑制物(miR-96 inhibit)均由广州锐博生物科技有限公司合成,Lipofectamine 2000转染试剂盒购自美国Invitrogen公司。miR-96模拟物序列:5'-UUU

GGC ACU AGC ACA UUU UUG C-3',miR-96抑制物序列:5'-GCA AAA AUG UGC UAG UGC CAA A-3'。

### 1.2 细胞培养、转染及分组

在37℃、5%CO<sub>2</sub>、饱和湿度的条件下,将HepG2、7721、huh7及L02细胞系培养于RPMI-1640培养基中,将处于对数生长期的HepG2细胞分成3组,阴性对照组、miR-96模拟物组及miR-96抑制物组,采用Lipofectamine 2000分别转染miRNA随机序列、miR-96模拟物和miR-96抑制物,转染浓度为20 nmol/L,继续培养24 h行细胞划痕和Transwell实验。

### 1.3 RNA提取和荧光定量PCR(qRT-PCR)检测

**1.3.1 miR-96相对表达量测定** 按TRIzol reagent说明书,从培养细胞中提取总RNA,然后按照TaqMan RNA reverse transcription kit(ABI, USA)说明书,从5 ng的总RNA逆转录合成cDNA。在ABI 7500实时定量PCR仪中,以U6小核RNA作为内参,U6序列正义链:5'-GTG CTC GCT TCG GCA GCA CATA T-3',反义链:5'-AAA AAT ATG GAA CGC TTC ACG AA-3';miR-96正义链:5'-TGG CCG ATT TTG GCA CTA GC-3',反义链:5'-TTT CCC ATA TTG GCA CTG-3'。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法定量,计算miR-96的相对表达量。

**1.3.2 PTPN9 mRNA相对表达量检测** 提取细胞总RNA后,用AMV reverse transcriptase反转录为cDNA,按95℃ 5 min,随后95℃ 30 s、55℃ 30 s、72℃ 30 s,共40个循环。PTPN9正义链:5'-CCT GCC TTA GAC TGG GAC T-3',反义链:5'-TTC GCT TTG TTA GCT TCA CT-3';GAPDH正义链:5'-CGA GCC ACA TCG CTC AGA CA-3',

反义链: 5'-GTG GTG AAG ACG CCA GTG GA-3'。以 GAPDH 为内参, 使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法定量, 计算公式:  $\Delta\Delta Ct = (CT_{PTPN9} - CT_{GAPDH})_{\text{实验组}} - (CT_{PTPN9} - CT_{GAPDH})_{\text{对照组}}$ , 计算 PTPN9 mRNA 的相对表达量。

#### 1.4 细胞划痕实验

将阴性对照组、miR-96模拟物组及miR-96抑制物组的HepG2细胞用RPMI-1640 (含有10%胎牛血清) 培养在六孔板上, 待融合后, 用Tips枪头划直线, 划痕后0~24 h, 用反转的Olympus IX50显微镜通过10×物镜和Image-Pro Plus软件捕获测量划痕面积, 计算划痕愈合率, 划痕愈合率越高, 表示迁移能力越强。

#### 1.5 Transwell 细胞侵袭实验

阴性对照组、miR-96模拟物组及miR-96抑制物组的HepG2细胞各取  $2 \times 10^3$  个细胞, 种在Transwell小室的碳酸磷脂表面, 上室BioCoat TM 包被Matrigel基质胶, 37℃培养24 h。取出上层小室, 将膜下面的细胞与1%多聚甲醛混合, 用0.2%结晶紫溶液染色15 min。在200倍视野下计算穿膜细胞数, 随机取10个视野, 计算平均值。实验重复3次, 取平均值。

#### 1.6 Western blot

培养24 h后消化细胞, 取细胞总蛋白, 蛋白变性、上样, 每泳道上样量为50 μg蛋白。50 V、100 mA电泳2 h结束后, PVDF膜转膜。脱脂奶粉液封闭2 h。TBS清洗, 分别加入PTPN9一抗 (1:200)、GAPDH一抗 (1:200), 二抗浓度1:1 000, ECL显影。测量条带的灰度值。目的蛋白的相对数值=目的蛋白灰度值/GAPDH蛋白灰度值。

#### 1.7 统计学处理

采用Graphpad 6.0统计作图软件, 计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组均数采用t检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-96 在 HCC 细胞及正常肝细胞系中的表达

荧光定量PCR结果示, miR-96在HCC细胞系HepG2、huh7、7721细胞系相对表达量分别为  $7.1 \pm 0.63$ 、 $4.8 \pm 0.31$ 、 $3.9 \pm 0.23$ , 均明显高于正常肝细胞系L02的相对表达量 ( $1.1 \pm 0.15$ ), 差异

均有统计学意义 (均  $P < 0.01$ ) (图1)。

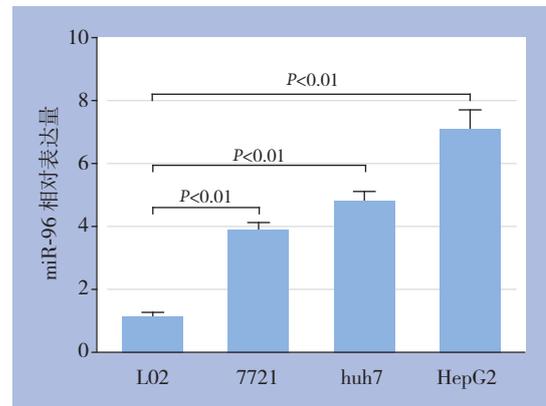


图1 miR-96在HCC和正常肝细胞系中的表达

Figure 1 The miR-96 expressions in HCC cell lines and normal hepatic cell line

### 2.2 转染效率检测

转染HepG2细胞24 h后, 设阴性对照组为miR-96的表达量1.0, 模拟物组miR-96的相对表达量为  $6.0 \pm 0.3$ , miR-96抑制物组为  $0.20 \pm 0.09$ , 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.001$ ) (图2)。

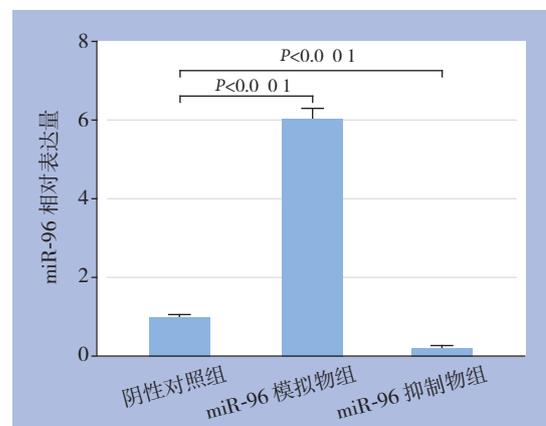


图2 不同转染组 HepG2 细胞 miR-96 的表达

Figure 2 The miR-96 expressions in different transfection groups of HepG2 cells

### 2.3 miR-96 对 HCC 细胞迁移与侵袭的影响

细胞划痕实验示, 阴性对照组细胞划痕愈合率为 ( $53.47 \pm 4.39$ )%, 而miR-96模拟物组细胞划痕愈合率为 ( $74.73 \pm 5.63$ )%, miR-96抑制物组细胞划痕愈合率为 ( $24.38 \pm 3.74$ )%, 前者划痕愈合率明显高于阴性对照组, 后者划痕愈合率明显低于阴性对照组 ( $P < 0.05$ ) (图3A-B)。

细胞侵袭实验示，200倍视野下，阴性对照组侵袭细胞数为（329 ± 13）个，而miR-96模拟物组侵袭细胞数为（548 ± 18）个，miR-96抑制物组侵

袭细胞数为（179 ± 9）个，前者侵袭细胞数明显多于阴性对照组，后者侵袭细胞数明显少于阴性对照组（ $P < 0.05$ ）（图3C）。

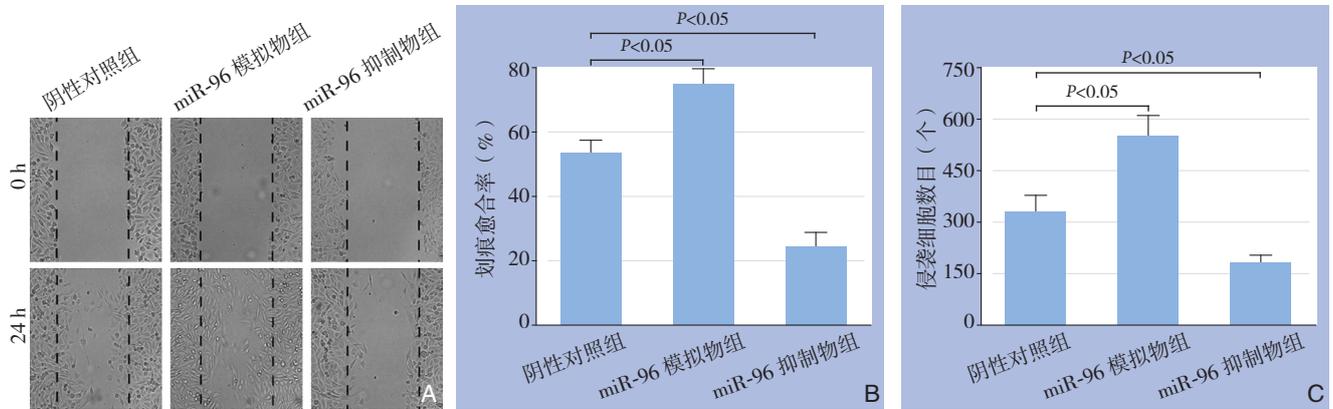


图3 miR-96对HCC细胞迁移与侵袭的影响 A-B: 细胞划痕实验结果; C: 侵袭实验结果

Figure 3 Influences of miR-96 on migration and invasion of HCC cells

A-B: Results of wound scratch assay; C: Results of Transwell assay

### 2.4 miR-96对HCC细胞PTPN9表达的影响

qRT-PCR结果：设阴性对照组PTPN9 mRNA表达量为1.0，miR-96模拟物组PTPN9 mRNA相对表达量为0.32 ± 0.04，miR-96抑制物组PTPN9 mRNA为5.32 ± 0.13，前者明显降低，后者明显升高，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）（图4A）。

Western blot结果：设阴性对照组PTPN9蛋白表达量为1.0，miR-96模拟物组PTPN9蛋白相对表达量为0.36 ± 0.03，miR-96抑制物组PTPN9蛋白相对表达量为3.42 ± 0.24，前者明显降低，后者明显升高，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）（图4B-C）。

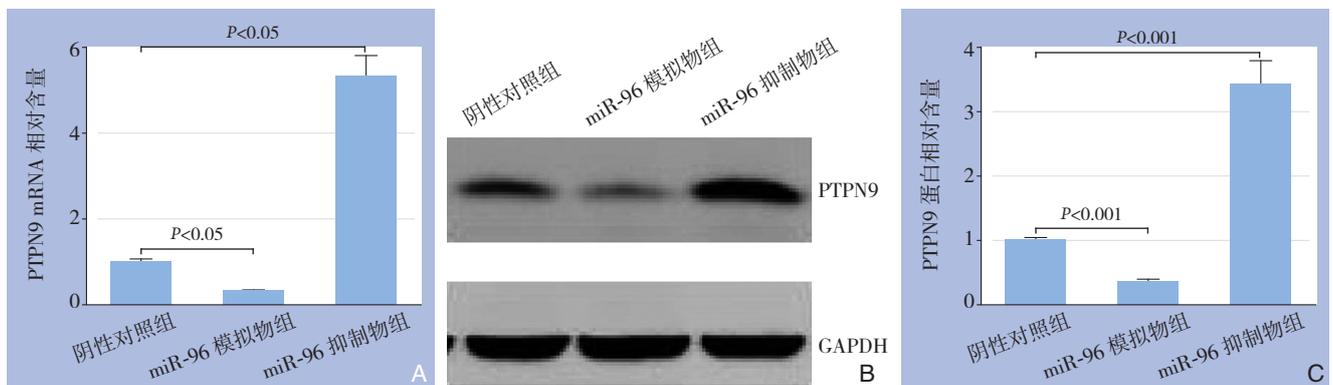


图4 miR-96对HCC细胞PTPN9表达的影响 A: qRT-PCR结果; B-C: Western blot结果

Figure 4 Influences of miR-96 on PTPN9 expression in HCC cells

A: Results of qRT-PCR; B-C: Results of Western blot

## 3 讨论

HCC是种高度恶性的肿瘤，虽然手术仍是治疗HCC的最有效方法，据日本对148 161例大宗HCC切除术后随访报道<sup>[11]</sup>指出，术后5年生存率由1978—1980年间的5.1%上升到2001—2005年间的42.7%，但肝切术后预后仍较差。转移与复发仍

是影响HCC预后的主要因素。肿瘤的发生与进展是个涉及到一系列分子突变或异常表达的结果，比如miRNA<sup>[12-15]</sup>、P16、P53<sup>[16]</sup>、转化生长因子β<sup>[17]</sup>等。

miR-96在肿瘤中所起的作用不尽相同。在甲状腺癌细胞中，外源性过表达miR-96，促进了K1和TPC1细胞系增殖和克隆形成能力，并抑制凋亡；反之，下调miR-96表达，则抑制了K1和

TPC1细胞系增殖和克隆形成,并促进凋亡。荧光素酶实验示,miR-96可与FOXO1 3'-UTR区域靶向结合,并下调FOXO1表达<sup>[9]</sup>。在乳腺癌细胞系中,miR-96促进细胞增殖、迁移和侵袭,并且miR-96可靶向调节PTPN9蛋白的表达,起癌基因的作用<sup>[6]</sup>。与之相反,在肾癌中,miR-96起抑癌基因的作用,对高侵袭能力的细胞系Caki-1和低侵袭潜能的细胞系786-O转染miR-96抑制物后,侵袭能力增加,而转染miR-96模拟物后侵袭能力降低<sup>[8]</sup>。Yu等<sup>[18]</sup>报道miR-96直接靶向结合K-ras癌基因,抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭,并减慢肿瘤生长速度。Vishuamitra等<sup>[19]</sup>报道miR-96抑制渐变性淋巴瘤细胞增殖、克隆形成和迁移能力。表明在不同的肿瘤中,miR-96所起的作用可能完全不同。

蛋白酪氨酸磷酸酶( protein tyrosine phosphatases, PTPs)是细胞发挥生物学功能的关键分子之一,其表达异常常与肿瘤的发生密切相关<sup>[20]</sup>。PTPN9是PTPs家族中的一员,其通过对ErbB2和信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)脱磷酸化,进而沉默ErbB和STAT3信号通路而发挥抑癌作用<sup>[21-23]</sup>。在乳腺癌中,PTPN9在癌组织中低表达,且抑制乳腺癌的增殖和侵袭<sup>[6]</sup>。

在HCC体外实验中,本研究发现miR-96较正常肝脏细胞系L02高表达,通过向HepG2细胞系转染miR-96模拟物,发现划痕愈合率显著高于阴性对照组,侵袭细胞数显著多于阴性对照组;反之,转染miR-96抑制物后,划痕愈合率显著低于阴性对照组,侵袭细胞数显著少于阴性对照组,表明miR-96促进HCC细胞的迁移和侵袭,其促癌基因的作用,这与甲状腺癌、乳腺癌中的结果一致,而与肾癌、胰腺癌及间变性淋巴瘤<sup>[19]</sup>中的结果相反。

miR-96分子为PTPN9的上游分子,通过荧光素酶实验,Hong等<sup>[6]</sup>发现miR-96可靶向结合PTPN9,并下调其表达,进而促进乳腺癌的增殖和侵袭。Hu等<sup>[24]</sup>在HCC中报道PTPN9在HCC组织中低表达,并且PTPN9下调表达与HCC预后差相关,下调PTPN9表达促进HCC细胞系增殖,并抑制其凋亡。本研究结果与其相似,miR-96模拟物组较阴性对照组PTPN9下调表达,反之,转染miR-96抑制物后,PTPN9上调表达,其促进HCC

细胞迁移和侵袭的机制可能与下调PTPN9的表达有关。

当然,本研究也存在一定的不足,比如,miR-96在HCC组织中的表达及HCC细胞的增殖和凋亡的影响如何,在动物实验中结果如何,还需进一步研究和探讨。

综上,本研究发现miR-96在HCC细胞系中高表达,且miR-96上调表达可促进HCC细胞迁移和侵袭,miR-96的上调表达可下调PTPN9的表达,miR-96在HCC发生过程中起促癌基因的作用,有可能成为一个新的治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
- [2] Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale[J]. Cancer Res, 2006, 66(15):7390-7394.
- [3] Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, et al. MicroRNAs in human cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 774:1-20. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1\_1.
- [4] Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review[J]. Embo Mol Med, 2012, 4(3):143-159. doi: 10.1002/emmm.201100209.
- [5] Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations[J]. Hepatology, 2008, 47(6):1955-1963. doi: 10.1002/hep.22256.
- [6] Hong Y, Liang H, Uzair-ur-Rehman YW, et al. miR-96 promotes cell proliferation, migration and invasion by targeting PTPN9 in breast cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6:37421. doi: 10.1038/srep37421.
- [7] Guo H, Li Q, Li W, et al. MiR-96 downregulates RECK to promote growth and motility of non-small cell lung cancer cells[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 390(1/2):155-160. doi: 10.1007/s11010-014-1966-x.
- [8] Yu N, Fu S, Liu Y, et al. miR-96 suppresses renal cell carcinoma invasion via downregulation of Ezrin expression[J]. J Exp Clin Canc Res, 2015, 34:107. doi: 10.1186/s13046-015-0224-8.
- [9] Song HM, Luo Y, Li DF, et al. MicroRNA-96 plays an oncogenic role by targeting FOXO1 and regulating AKT/FOXO1/Bim pathway in papillary thyroid carcinoma cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9):9889-9900.
- [10] Wang Y, Luo H, Li Y, et al. hsa-miR-96 up-regulates MAP4K1 and IRS1 and may function as a promising diagnostic marker in human bladder urothelial carcinomas[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(1):260-

265. doi: 10.3892/mmr.2011.621.
- [11] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Improved survival in patients with hepatocellular carcinoma over 30 years in Japan: Analysis of nationwide prospective registry of 148,161 patients[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29:269. (Abstr. #4054)
- [12] 徐泰. miRNA-639在乳腺癌中表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1506-1511. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.010.
- Xu T. miRNA-639 expression in breast cancer and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(11):1506-1511. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.010.
- [13] 宋世铎, 周健, 何宋兵, 等. miRNA-375对胰腺癌细胞Panc-1增殖和凋亡的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(1):21-24. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.01.006.
- Song SD, Zhou J, He SB, et al. Effects of miRNA-375 on cell proliferation and apoptosis in the pancreatic cancer cell line Panc-1[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2013, 40(1):21-24. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.01.006.
- [14] 施明亮, 陈勇, 刘巍. miR-21 与消化系统肿瘤[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(24):1604-1607. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2011.24.033.
- Shi ML, Chen Y, Liu W. miR-21 and Digestive System Cancers[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011, 38(24):1604-1607. doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2011.24.033.
- [15] 张红红, 刘晓丽, 许思娟. 宫颈癌组织中miRNA-34c的表达水平分析及其靶基因PLK4的鉴定[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(22):1077-1080. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.22.028.
- Zhang HH, Liu XL, Xu SJ. Analysis of miRNA-34c expression in cervical cancer tissue and preliminary identification of Polo-like kinase 4 as its target gene[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2015, 42(22):1077-1080. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.22.028.
- [16] 阮永威, 田兴松, 侯连泽. 乳腺癌 p16, p53 基因蛋白和 mRNA 的表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(5): 497-501.
- Ruan YW, Tian XS, Hou LZ. The significance of p16 and p53 gene protein and mRNA expression on breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2008, 17(5):497-501.
- [17] 鞠红艳, 白洋, 王策. 转化生长因子 $\beta$ 激活酶1在结肠癌中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(10):1417-1421. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.014.
- Ju HY, Bai Y, Wang C. Expression and clinical significance of transforming growth factor -activated kinase 1 in colon cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(10):1417-1421. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.014.
- [18] Yu S, Lu Z, Liu C, et al. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14):6015-6025. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4531.
- [19] Vishwamitra D, Li Y, Wilson D, et al. MicroRNA 96 is a post-transcriptional suppressor of anaplastic lymphoma kinase expression[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(5):1772-1780. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.01.008.
- [20] He RJ, Yu ZH, Zhang RY, et al. Protein tyrosine phosphatases as potential therapeutic targets[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(10):1227-1246. doi: 10.1038/aps.2014.80.
- [21] Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(11):833-846.
- [22] Turkson J. STAT proteins as novel targets for cancer drug discovery[J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2004, 8(5):409-422.
- [23] Hao Q, Samten B, Ji HL, et al. Tyrosine phosphatase PTP-MEG2 negatively regulates vascular endothelial growth factor receptor signaling and function in endothelial cells[J]. *Am J Physiol-cell PH*, 2012, 303(5):C548-553. doi: 10.1152/ajpcell.00415.2011.
- [24] Hu B, Yan X, Liu F, et al. Downregulated Expression of PTPN9 Contributes to Human Hepatocellular Carcinoma Growth and Progression[J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(3):555-565. doi: 10.1007/s12253-015-0038-1.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 赵新阳, 肖朝文, 郑小林, 等. miR-96的表达对肝细胞癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7):877-882. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.010

Cite this article as: Zhao XY, Xiao CW, Zheng XL, et al. Influence of miR-96 expression on migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(7):877-882. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.010