

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001987

肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2 对非小细胞肺癌细胞株 H1299 的增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响

熊小林, 汪 斌

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2(TNF- α -induced protein 2, TNFAIP2)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的表达以及对细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响。**方法:**RT-PCR 检测 NSCLC 中 TNFAIP2 mRNA 表达情况;免疫组化检测 NSCLC 中 TNFAIP2 蛋白表达情况。构建 TNFAIP2 基因短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)干扰慢病毒载体(shRNA-TNFAIP2)和阴性对照慢病毒载体(shRNA-NC)分别感染 H1299 细胞后采用 RT-PCR 和 Western blot 检测感染效率。用 Transwell 实验检测细胞的迁移、侵袭能力;用 CCK-8 检测细胞的增殖能力;用流式细胞术检测细胞的凋亡能力;用 Western blot 检测细胞蛋白 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 表达的变化。**结果:**TNFAIP2 mRNA 和蛋白质在 NSCLC 癌组织中的表达明显高于癌旁组织中的表达。慢病毒下调 TNFAIP2 表达后,shRNA-TNFAIP2 组细胞迁移数(170 ± 11)较 shRNA-NC 组(329 ± 31)明显减少($P=0.001$);侵袭细胞数(75 ± 10)较 shRNA-NC 组(135 ± 8)明显减少($P=0.001$)。CCK-8 结果提示,shRNA-TNFAIP2 组的吸光度值明显低于 shRNA-NC 组($P=0.000$);流式细胞术结果显示,shRNA-TNFAIP2 组的凋亡率(18.730 ± 0.490)%明显高于 shRNA-NC 组(6.570 ± 0.870)%($P=0.000$);Western blot 结果显示,shRNA-TNFAIP2 组较 shRNA-NC 组细胞蛋白 N-cadherin、Vimentin 表达降低,E-cadherin 表达增加。**结论:**TNFAIP2 在 NSCLC 中存在高表达,下调能够抑制细胞的增殖、迁移和侵袭能力,促进细胞凋亡,逆转上皮间质转化。

【关键词】肿瘤坏死因子- α ;诱导蛋白-2;非小细胞肺癌;增殖;迁移;侵袭

【中图分类号】R734.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-05-07

Effect of TNF- α induced protein-2 on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of non-small cell lung cancer H1299 cells

Xiong Xiaolin, Wang Bin

(Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of TNF- α -induced protein 2(TNFAIP2) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion. **Methods:** RT-PCR was used to measure the mRNA expression of TNFAIP2 and immunohistochemistry was used to measure the protein expression of TNFAIP2 in NSCLC. The lentivirus-mediated short hairpin RNA of TNFAIP2(shRNA-TNFAIP2) and negative control lentivirus(shRNA-NC) were constructed and were used to infect H1299 cells, and then RT-PCR and Western blot were used to measure the efficiency of infection. Transwell assay was used to measure cell migration and invasion abilities, CCK-8 assay was used to measure proliferative capacity, flow cytometry was used to measure cell apoptosis, and Western blot was used to measure the changes in the protein expression of E-cadherin, N-cadherin, and vimentin. **Results:** The mRNA and protein expression of TNFAIP2 in NSCLC tissue was significantly higher than that in adjacent tissue. After TNFAIP2 was downregulated by lentivirus, compared with the shRNA-NC group, the shRNA-TNFAIP2 group had significant reductions in the number of migrated cells(170 ± 11 vs. 329 ± 31 , $P=0.001$) and the number of invasive cells(75 ± 10 vs. 135 ± 8 , $P=0.001$). CCK-8 assay showed that the shRNA-TNFAIP2 group had a significantly lower absorbance value than the shRNA-NC group ($P=0.000$); flow cytometry showed that the shRNA-TNFAIP2 group had a significantly higher apoptosis rate than the shRNA-NC group[(18.730 ± 0.490)% vs. (6.570 ± 0.870)%, $P=0.000$]; Western blot showed that compared with the shRNA-NC group, the shRNA-TNFAIP2 group had reductions in the protein expression of N-cadherin and vimentin and an increase in the protein expression of E-cadherin. **Conclusion:** TNFAIP2 is highly ex-

作者介绍:熊小林, Email: 565389535@qq.com,

研究方向:非小细胞肺癌的浸润、转移。

通信作者:汪 斌, Email: 18908399668@189.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190222.0910.032.html>

(2019-02-25)

pressed in NSCLC. Downregulation of TNFAIP2 can inhibit cell proliferation, migration, and invasion, promote cell apoptosis, and reverse epithelial-mesenchymal transition.

[Key words] tumor necrosis factor- α ; induced protein-2; non-small cell lung cancer; proliferation; migration; invasion

肺癌是最常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率位于恶性肿瘤第一位^[1],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 85%^[2],肺癌患者尤其是晚期肺癌患者的五年生存率仅为 15%^[3],早期诊断以及早期治疗对提高肺癌患者的预后尤其重要。

慢性炎症和恶性肿瘤之间存在恶性循环,反复的慢性炎症可能导致肿瘤的形成^[4],肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是参与慢性炎症的关键细胞因子,可以导致慢性炎症促进肿瘤生长^[5]。研究发现,血清 TNF- α 水平可作为肿瘤患者预后的指标^[6]。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2 (TNF- α -induced protein 2, TNFAIP2) 是 TNF- α 的应答基因。近年研究表明, TNFAIP2 在乳腺癌、神经胶质瘤、鼻咽癌等恶性肿瘤中高表达,并与恶性肿瘤的发生、发展、浸润、转移密切相关^[7-9]。但目前关于 TNFAIP2 对 NSCLC 的影响以及作用机制尚少见报道。故本研究拟探究 TNFAIP2 在 NSCLC 中的表达情况,并通过慢病毒介导的 RNA 干扰技术下调 TNFAIP2 的表达,观察对肺癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭能力的影响,并探索可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 组织标本收集 收集 2016 年 6 月至 2016 年 9 月在重庆医科大学附属第一医院手术切除的 12 例 NSCLC 新鲜组织和 45 例石蜡包埋切片。所有纳入实验的患者均未进行术前放疗、化疗,所有组织均在患者和家属知情同意的情况下收集并通过重庆医科大学附属第一医院伦理审查委员会审查。

1.1.2 实验试剂 RNAiso Plus 总 RNA 提取试剂和逆转录试剂盒均购买自 Takara 公司, TNFAIP2 基因引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成,人肺癌细胞株 H1299 由本院分子肿瘤及表观遗传实验室惠赠, RPMI1640 培养基购自 HyClone 公司,胎牛血清使用德国 PAN 血清,胰蛋白酶购自重庆博培生物技术有限公司,慢病毒载体由上海吉凯基因化学技术有限公司合成, SP 试剂盒、RIPA 裂解液、PMSF、BCA 试剂盒、ECL 发光试剂盒购自碧云天生物公司,兔抗人 TNFAIP2、

GAPDH 抗体购自博奥森公司,鼠抗人 N-cadherin、Vimentin、E-cadherin 购自 Santa Cruz 公司, Transwell 细胞小室购自 Corning 公司, CCK-8 试剂盒购自上海毕傲图生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR 使用 RNAiso Plus 总 RNA 提取试剂从新鲜组织标本、H1299 细胞中提取总 RNA,应用 Takara 逆转录试剂将提取的总 RNA 逆转录成 cDNA。TNFAIP2 上游引物 5'-CCTGCTCTCCCTACGC-3',下游引物 5'-CGTCCAAGATGCTCCG-3'; GAPDH 上游引物 5'-AACGACCCCTTCATTGACCT-3',下游引物 5'-CCCCATTTGATGTTAGCGGG-3'。根据 PCR 试剂盒说明书进行 PCR 扩增, 2% 琼脂糖凝胶电泳, Bio-Rad 凝胶成像系统曝光。

1.2.2 免疫组织化学染色及结果判定 石蜡切片脱蜡后,进行免疫组织化学染色,严格按照 SP 试剂盒说明书操作,用 PBS 代替一抗作阴性对照, DAB 显色,苏木素复染。采用德国 ZEISS Imager A2 显微镜观察并摄片。由本院 2 名病理科副主任医师盲法观察,观察 TNFAIP2 蛋白定位,并按照阳性细胞比例进行评分:阳性细胞比例 < 5% 为 0 分, 5%~25% 为 1 分, 25%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, > 75% 为 4 分。按照着色强度评分,不着色 0 分;浅黄色 1 分;棕黄色 2 分;棕褐色 3 分。两者乘积 0 分为阴性, ≥ 1 分为阳性。

1.2.3 细胞系与细胞培养 H1299 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基在 37 °C、5% CO₂ 孵箱中培养, 2~3 d 传代 1 次,取对数生长期的细胞用于后续实验。

1.2.4 慢病毒感染实验 干扰慢病毒 TNFAIP2 的目的片段: 5'-TCTTCACCAAAGGGAAGAA-3', 阴性对照慢病毒载体 RNA: 5'-TTCTCCGAACGTGTCACGT-3', 慢病毒滴度为 5×10^8 U/mL。严格按照说明书对 H1299 细胞进行预感染实验,确定慢病毒感染细胞的感染复数 (multiplicity of infection, MOI) 和最佳感染条件,选择感染效率在 80% 左右且细胞状态良好的 MOI=10 作为后续正式感染实验的条件。根据预实验结果, H1299 细胞接种 2×10^4 个于 6 孔板内,慢病毒感染细胞后分为 2 组: shRNA-TNFAIP2 组和 shRNA-NC 组,敲减效果用 RT-PCR 和 Western blot 检测。

1.2.5 细胞蛋白提取及 Western blot 检测 H1299 细胞感染慢病毒成功后提取 shRNA-TNFAIP2 组和 shRNA-NC 组细胞总蛋白:细胞 PBS 洗涤后加入 120 μ L RIPA 和 PMSF 混合液 (100:1), 4 °C 摇床 25 min 后刮下蛋白,每隔 5 min 振荡 1 次共 30 min; 4 °C、12 000 r/min 离心 10 min 后吸取上清液, BCA 法测蛋白浓度,加入总体积 1/4 的上样缓冲液,煮沸蛋白。配制 10% 或者 12% 的分离胶和 5% 的浓缩胶,以 40 μ g/孔

蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, PVDF 膜进行转膜, 50 g/L 脱脂奶粉封闭; 加入兔抗人 TNFAIP2, 鼠抗人 N-cadherin、E-cadherin、Vimentin, 兔抗人 GAPDH, 4 °C 摇床过夜, TBST 洗膜 3 次, 室温孵育二抗 2 h, TBST 再洗膜 3 次, ECL 发光液显影, Fusion 软件曝光。

1.2.6 Transwell 实验 向 24 孔板中加入 700 μ L 完全培养基; 无菌镊子将细胞小室或铺好基质胶的细胞小室放入 24 孔板中; 用无血清培养基制备浓度为 5×10^4 个细胞/mL 的细胞悬液; 每个小室加入 200 μ L 细胞悬液; 孵箱中孵育 24~72 h; 多聚甲醛浸泡 25 min 固定, 结晶紫染色 30 min; PBS 冲洗后用棉拭子轻轻擦掉小室上层未侵袭的细胞; 空气干燥; 显微镜下观察、照相, 100 倍镜视野下随机选取 5 个视野计数细胞。

1.2.7 细胞增殖实验 将 shRNA-TNFAIP2 组和 shRNA-NC 组细胞用胰蛋白酶消化并以 5×10^4 个细胞/mL 重悬。将 100 μ L 细胞悬液加入到 96 孔板的每个孔中。0、24、48、72 h 后, 向 96 孔板的每个孔中加入 10 μ L CCK-8 试剂。在设计的时间点, 通过读取 CCK-8 处理 2 h 后 450 nm 处的吸光度 (absorbance, A) 值。对于每个处理和时间点, 从 4 个重复孔获得光密度值。

1.2.8 细胞凋亡分析 PBS 预冷后洗涤细胞, 不含 EDTA 的胰酶消化后重悬, 收集 5×10^6 个细胞, 加入 500 μ L Binding Buffer 重悬, 然后加入 5 μ L annexin V-FITC 和 5 μ L PI, 室温避光 10 min, 流式细胞仪检测, 流式细胞术于重庆市分子肿瘤及表观遗传实验室完成。

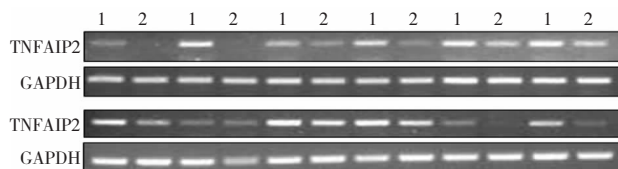
1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用构成比表示。计数资料组间比较采用卡方检验, 计量资料两组间均数比较采用 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 RT-PCR 检测结果

RT-PCR 检测 TNFAIP2 mRNA 在 12 例非小细胞肺癌中的表达, 结果显示: 10 例 NSCLC 癌组织中 TNFAIP2 mRNA 的表达明显高于癌旁组织中的表达 (10/12), 2 例 NSCLC 癌组织与癌旁组织 TNFAIP2 mRNA 表达量无明显差异 (2/12) ($\chi^2=10.667, P=0.001$)。



1: NSCLC 癌组织; 2: NSCLC 癌旁组织

图 1 RT-PCR 检测 TNFAIP2 mRNA 在 NSCLC 癌组织和癌旁组织中的表达差异

2.2 免疫组织化学染色检测结果

免疫组化检测 45 例 NSCLC 中 TNFAIP2 蛋白的表达, 结果显示: TNFAIP2 蛋白在 NSCLC 中主要定位于细胞质, 在癌组织中染色呈现不同程度的棕黄色或棕褐色, 癌旁组织中不表达或弱表达 (图 2)。45 例 NSCLC 癌组织中, TNFAIP2 蛋白在 NSCLC 癌组织中的表达明显高于其在癌旁组织中的表达 ($\chi^2=9.000, P=0.004$)。见表 1。

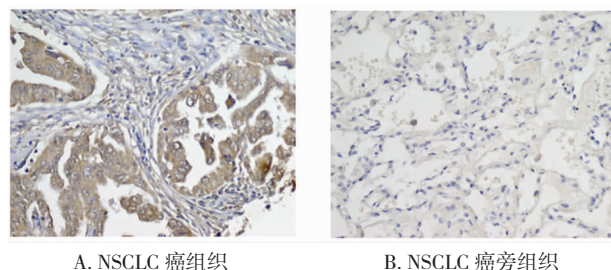


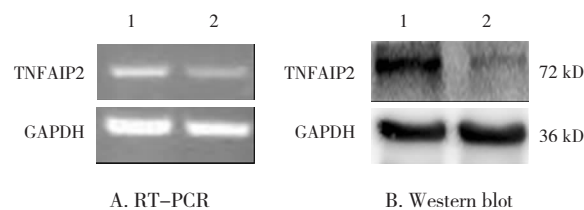
图 2 免疫组化检测在 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 TNFAIP2 蛋白的表达差异 (400 $\times$)

表 1 NSCLC 中 TNFAIP2 的表达情况

癌组织	癌旁组织		合计
	+	-	
+	8	20	28
-	5	12	17
合计	13	32	45

2.3 慢病毒感染实验

慢病毒感染 H1299 细胞后, shRNA-TNFAIP2 组的 TNFAIP2 mRNA 水平 (0.384 ± 0.192) 较 shRNA-NC 组 (1.288 ± 0.471) 明显降低 ($t=30.787, P=0.000$); shRNA-TNFAIP2 组 TNFAIP2 蛋白水平 (0.391 ± 0.287) 明显低于 shRNA-NC 组 (1.127 ± 0.836) ($t=14.421, P=0.000$)。



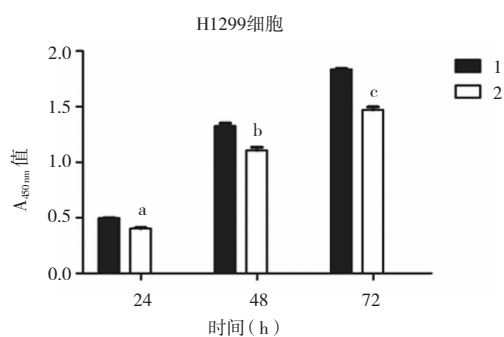
1: shRNA-NC 组; 2: shRNA-TNFAIP2 组

图 3 感染前后 H1299 细胞 TNFAIP2 的表达情况

2.4 CCK-8 实验结果

通过检测 shRNA-TNFAIP2 组和 shRNA-NC 组在 0、24、48、72 h 4 个时间点处的 A 值, 绘制细胞增殖曲线。结果表明, shRNA-NC 组在 24、48、72 h 的 A 值分别为 0.498 ± 0.007 、 1.320 ± 0.049 、 1.836 ± 0.012 。相对于 shRNA-NC 组, shRNA-TNFAIP2 组在 24、48、72 h 的 A 值明显降低, 分别为 0.402 ± 0.017 ($t=10.427, P=0.000$); 1.108 ± 0.051 ($t=6.113, P=$

0.001); $1.471 \pm 0.054 (t=13.306, P=0.001)$ 。



1: shRNA-NC 组; 2: shRNA-TNFAIP2 组; a: 与 shRNA-NC 组比较, $P=0.000$; b: 与 shRNA-NC 组比较, $P=0.001$; c: 与 shRNA-NC 组比较, $P=0.001$

图 4 CCK-8 检测 TNFAIP2 对 H1299 细胞增殖能力的影响

2.5 Transwell 实验结果

shRNA-TNFAIP2 组穿膜细胞数为 (170 ± 11) 个, 明显少于 shRNA-NC 组穿膜细胞数 (329 ± 31) 个, 差异具有统计学意义 ($t=8.271, P=0.001$); Transwell 侵袭结果显示, shRNA-TNFAIP2 组穿膜细胞数 (75 ± 10) 个明显少于 shRNA-NC 组穿膜细胞数 (135 ± 8) 个, ($t=8.265, P=0.001$)。如图 5 所示。

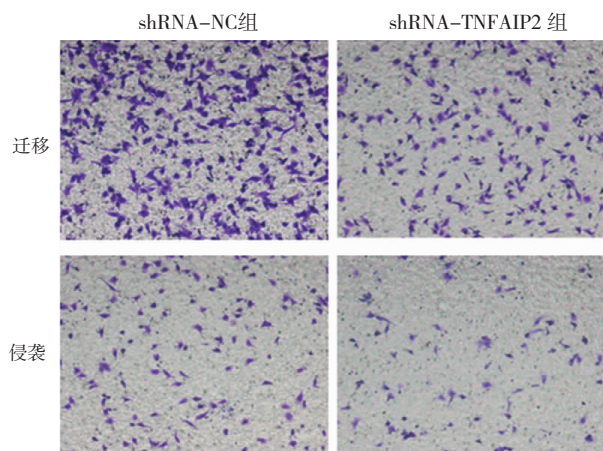


图 5 Transwell 检测 TNFAIP2 对 H1299 细胞迁移、侵袭能力的影响 (100 ×)

2.6 流式细胞术检测结果

shRNA-TNFAIP2 组凋亡率为 $(18.730 \pm 0.490)\%$, 明显高于 shRNA-NC 组凋亡率 $(6.570 \pm 0.870)\%$ ($t=-21.003, P=0.000$)。如图 6 所示。

2.7 Western blot 检测结果

细胞蛋白 shRNA-NC 组 N-cadherin、Vimentin、E-cadherin 分别为 $1.370 \pm 0.141, 1.440 \pm 0.234, 0.684 \pm 0.0534$, 下调 TNFAIP2 表达后, N-cadherin (0.504 ± 0.972) 表达降低

($t=-8.807, P=0.001$); Vimentin (0.626 ± 0.167) 表达降低 ($t=-4.903, P=0.008$); E-cadherin (1.080 ± 0.134) 表达增高, ($t=4.777, P=0.009$)。如图 7 所示。

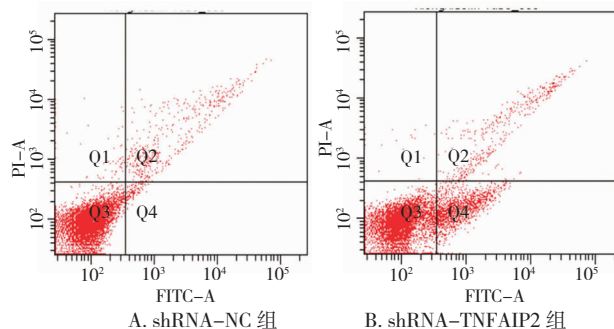
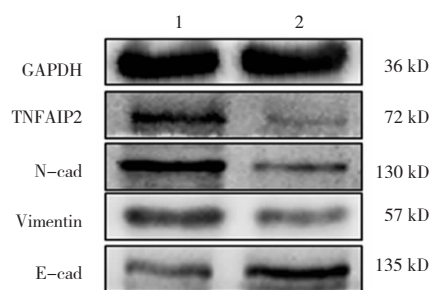
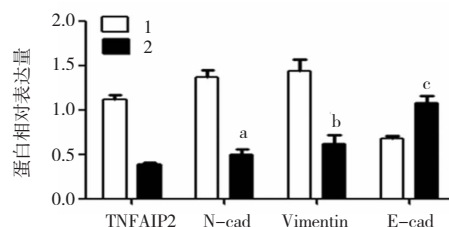


图 6 TNFAIP2 对 H1299 细胞凋亡能力的影响



A. Western blot 检测结果



B. 半定量分析结果

1: shRNA-NC 组; 2: shRNA-TNFAIP2 组; a: 与 shRNA-NC 组比较, $P=0.001$; b: 与 shRNA-NC 组比较, $P=0.008$; c: 与 shRNA-NC 组比较, $P=0.000$

图 7 Western blot 检测 H1299 细胞感染前后细胞蛋白表达情况

3 讨论

肺癌发生的原因目前尚不清楚, 遗传因素、环境因素、不良生活习惯以及肺部慢性炎症等可能与肺癌的发生发展有关。TNF- α 是参与慢性炎症进而促进肿瘤发生的关键细胞因子, 其下游的 TNFAIP2 也与多种肿瘤的发生密切相关。TNFAIP2 首次在脐静脉内皮细胞中发现, 定位于人类染色体 14q32, 是 Sec6 家族的成员, 编码由 654 个氨基酸组成的蛋白

质, TNFAIP2 的生物学功能目前尚不明确。已有研究发现 TNFAIP2 在鼻咽癌中高表达并能通过调节肌动蛋白促进肿瘤细胞的远处转移, 可以作为鼻咽癌患者预后的指标^[9-10]; 在乳腺癌中可以促进肿瘤的增殖、迁移、侵袭^[7]; 在急性早幼粒白血病中可以作为维 A 酸作用的靶点^[11]。因此, 探究 TNFAIP2 在 NSCLC 中的作用可能对 NSCLC 的早期诊断以及治疗提供新的理论依据。

本研究首先检测了 TNFAIP2 在 NSCLC 中的表达情况, RT-PCR 和免疫组织化学染色发现 TNFAIP2 在 NSCLC 癌组织中的表达明显高于其在癌旁组织中的表达, 提示 TNFAIP2 可能在 NSCLC 的发生发展中起着致癌基因的作用。恶性肿瘤具有细胞无限增殖、无法进入凋亡程序、生长失去控制、浸润性和转移性等生物学特征, 为了进一步探索 TNFAIP2 与 NSCLC 恶性程度之间的关系, 通过慢病毒感染细胞的 RNA 干扰技术下调 H1299 细胞 TNFAIP2 的表达。RT-PCR 和 Western blot 试验验证感染成功并下调 TNFAIP2 表达后, 针对细胞的增殖和凋亡能力, 用 CCK-8 试验和流式细胞术检测细胞增殖能力和凋亡能力的变化, 结果提示下调了 TNFAIP2 表达的 H1299 细胞, 其增殖能力减弱, 凋亡率增加, 细胞的生长受到抑制, 恶性程度明显降低; 肺癌相关的死亡 90% 都是由于肿瘤的转移^[12], 肿瘤转移过程的研究对肿瘤的治疗至关重要, 肿瘤的迁移能力、侵袭血管基底膜的能力是肿瘤发生远处转移的关键因素, 针对细胞迁移、侵袭能力的变化, Transwell 试验用基质胶模拟血管基底膜, 结果发现: 下调了 TNFAIP2 表达的 H1299 细胞迁移、侵袭能力明显减弱。研究表明, 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在 NSCLC 的转移中发挥着重要的促进作用^[13-14]。细胞发生 EMT 后, 上皮细胞失去极性, 获得较高的迁移和侵袭能力, 同时伴随上皮表型(如 E-cadherin)的缺失和间质表型(N-cadherin、Vimentin)的获得。因此, 本研究用 Western blot 试验检测了 H1299 细胞中 EMT 相关蛋白的变化, 发现下调 TNFAIP2 表达后的 H1299 细胞蛋白 N-cadherin、Vimentin 表达降低, E-cadherin 表达增加, 下调 TNFAIP2 表达能够逆转 H1299 细胞的 EMT 过程。

综上所述, TNFAIP2 在 NSCLC 中高表达, 可能与 NSCLC 的发生发展有关, 在 H1299 细胞中下调 TNFAIP2 的表达可以降低细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 促进细胞凋亡, 逆转上皮间质转化, 提示 TN-

FAIP2 在 NSCLC 中可能作为一个新的致癌基因为 NSCLC 的诊断、治疗提供新的帮助。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours[J]. Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2007, 2(8): 706-714.
- [3] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clinics in Chest Medicine, 2011, 32(4): 605-644.
- [4] Chai EZ, Siveen KS, Shanmugam MK, et al. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer[J]. Biochemical Journal, 2015, 468(1): 1-15.
- [5] Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer[J]. Cancer Metastasis Reviews, 2006, 25(3): 409-416.
- [6] Rodriguez-Berriguete G, Cansino JR, Olmedilla G, et al. Clinical significance of both tumor and stromal expression of components of the IL-1 and TNF-alpha signaling pathways in prostate cancer[J]. Cytokine, 2013, 64(2): 555-563.
- [7] Jia L, Zhou Z, Liang H, et al. KLF5 promotes breast cancer proliferation, migration and invasion in part by upregulating the transcription of TNFAIP2 [J]. Oncogene, 2016, 35(16): 2040-2051.
- [8] Cheng Z, Wang HZ, Li X, et al. MicroRNA-184 inhibits cell proliferation and invasion, and specifically targets TNFAIP2 in Glioma[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2015, 34: 27.
- [9] Chen LC, Chen CC, Liang Y, et al. A novel role for TNFAIP2: its correlation with invasion and metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. Modern Pathology, 2010, 24(2): 175-184.
- [10] Chen CC, Liu HP, Chao M, et al. NF-kappaB-mediated transcriptional upregulation of TNFAIP2 by the Epstein-Barr virus oncoprotein, LMP1, promotes cell motility in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncogene, 2014, 33(28): 3648-3659.
- [11] Rusiniak M E, Yu M, Ross D T, et al. Identification of B94 (TNFAIP2) as a potential retinoic acid target gene in acute promyelocytic leukemia[J]. Cancer Research, 2000, 60(7): 1824-1829.
- [12] Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework [J]. Cell, 2006, 127(4): 679-695.
- [13] Lin X, Lin BW, Chen XL, et al. PAI-1/PIAS3/Stat3/miR-34a forms a positive feedback loop to promote EMT-mediated metastasis through Stat3 signaling in Non-small cell lung cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(4): 1464-1470.
- [14] You J, Li Y, Fang N, et al. MiR-132 suppresses the migration and invasion of lung cancer cells via targeting the EMT regulator ZEB2[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91827.

(责任编辑: 冉明会)