



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.014  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.014  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):238-244.

· 基础研究 ·

## 干扰素诱导跨膜蛋白 3 在肝癌中的表达及功能研究

石世代, 冯潜, 裴轩增, 周勇, 邬林泉

(南昌大学第二附属医院 肝胆外科, 江西 南昌 330006)

### 摘要

**目的:** 探讨干扰素诱导跨膜蛋白 3 (IFITM3) 在原发性肝癌中的表达及意义。

**方法:** 收集 55 例配对的肝癌与癌旁组织标本, 分别用免疫组化和 Western blot 检测组织标本中 IFITM3 蛋白的表达, 并分析 IFITM3 表达与肝癌患者临床病理因素的关系; 用 IFITM3 干扰片段转染在肝癌 HepG2 细胞后, 观察肝癌细胞侵袭迁移能力的变化。

**结果:** 免疫组化结果显示, IFITM3 蛋白在肝癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁组织 (88.2% vs. 23.5%,  $P < 0.05$ ), 低/中分化的肝癌组织中阳性表达率高于高分化的肝癌组织 (80.0% vs. 8.3%,  $P < 0.05$ ); Western blot 结果显示, 肝癌组织中 IFITM3 蛋白表达量明显高于癌旁组织 (1.2 399 vs. 0.9 565,  $P < 0.05$ ); IFITM3 表达量与门静脉癌栓形成、肿瘤大小、TNM 分期有关 (均  $P < 0.05$ )。HepG2 细胞转染 IFITM3 干扰片段后, 侵袭、迁移能力均明显减弱。

**结论:** IFITM3 在肝癌中表达升高, 且其升高程度与肝癌细胞的侵袭、迁移能力密切相关, 提示 IFITM3 在肝癌的恶性进展中起了重要作用。

### 关键词

癌, 肝细胞; 干扰素诱导跨膜蛋白 3; 肿瘤浸润

中图分类号: R735.7

## Interferon-induced transmembrane protein3 expression and its function in hepatocellular carcinoma

SHI Shidai, FENG Qian, PEI Xuanzeng, ZHOU Yong, WU Linquan

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the expression of interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) in hepatocellular carcinoma (HCC) and its significance.

**Methods:** Fifty-five specimens of paired HCC and adjacent tissues were collected, in which the IFITM3 protein expressions were determined by immunohistochemical staining and Western blot analysis, respectively, and the relations of IFITM3 expression with the clinicopathologic factors of HCC patients were also analyzed. After transfection with interfering sequences against IFITM3, the changes in invasion and migration ability in HCC HepG2 cells were observed.

**Results:** Results of immunohistochemical staining showed that the IFITM3 positive expression rate in HCC tissue was significantly higher than that in its adjacent tissue (88.2% vs. 23.5%,  $P < 0.05$ ), and in low/moderate

基金项目: 江西省教育厅科学技术资助项目 (GJJ14056)。

收稿日期: 2015-11-26; 修订日期: 2016-01-18。

作者简介: 石世代, 南昌大学第二附属医院住院医师, 主要从事肝癌基础及临床方面的研究 (冯潜为共同第一作者)。

通信作者: 邬林泉, Email: wulqnc@163.com

differentiated HCC tissue was significantly higher than that in high differentiated HCC tissue (80.0% vs. 8.3%,  $P < 0.05$ ); results of Western blot analysis demonstrated that IFITM3 protein expression level in HCC tissue was significantly higher than that in its adjacent tissue (1.2 399 vs. 0.9 565,  $P < 0.05$ ); IFITM3 expression level was significantly associated with portal vein tumor thrombosis, tumor size and TNM stage (all  $P < 0.05$ ). Both invasion and migration abilities in HepG2 cells were remarkably reduced after transfection with interfering sequences against IFITM3.

**Conclusion:** IFITM3 expression is increased in HCC, and its increasing degree is closely associated with invasion and migration ability of HCC cells, which suggest that IFITM3 plays an important role in the process of malignant progression in HCC.

**Key words**

Carcinoma, Hepatocellular; Interferon-Induced Transmembrane Protein 3; Neoplasm Invasiveness

**CLC number:** R735.7

肝细胞性肝癌(简称肝癌, hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内发病率最高的恶性肿瘤之一。在我国肝癌也是最常见的恶性肿瘤之一, 位居第二的癌症“杀手”<sup>[1]</sup>。肝癌常表现为早期的血管侵犯、包膜侵犯和肝内外转移, 虽然目前临床上可以对肝癌的复发转移采取一些干预措施如术前经皮穿刺肝动脉栓塞化疗(TACE)、术后TACE、药物靶向治疗、生物治疗<sup>[2]</sup>, 但是这些措施的整体效果仍然十分有限, 问题的关键在于对肝癌复发转移的分子机制不完全清楚, 对其分子调控网络知之较少, 因此, 探讨与肝癌转移相关的因素, 寻找预防和治疗的有效途径, 是当代肿瘤学研究的一项迫切任务。

研究<sup>[3-5]</sup>证实人类IFITM基因家族在免疫细胞信号传导、细胞黏附、癌症及干细胞迁移等过程中起重要作用。编码干扰素诱导的跨细胞膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)<sup>[6]</sup>属于IFITM基因家族中的一员。研究<sup>[7-9]</sup>报道IFITM3编码蛋白参与调节原始生殖细胞的迁移、内胚层定位及HCV感染, 介导调节白细胞、内皮细胞的黏附和凋亡等生物学过程。

目前国内外对于IFITM3在肿瘤发生发展所起作用报道较少。Li等<sup>[10-12]</sup>研究发现IFITM3在结肠癌组织中呈高表达, 尤其是转移性淋巴结中的表达明显高于癌旁组织; 结肠癌组织中IFITM3的高表达与患者临床分期、淋巴结转移、远处转移及不良预后显著相关; 降低结肠癌细胞中IFITM3的表达可以明显抑制结肠癌细胞的侵袭和迁移能力。另外, 有研究<sup>[13]</sup>证实降低IFITM3的表达

可以明显抑制乳腺癌细胞的增殖<sup>[13]</sup>。综上所述, IFITM3基因可能在恶性肿瘤的发生和发展过程中发挥重要作用。但是IFITM3在肝癌组织中的表达及其在侵袭转移中的作用还不清楚, 本研究以原发性肝癌标本以及HepG2细胞系为研究对象, 通过免疫组化等方法检测, 旨在探讨IFITM3基因在肝癌中的表达状况及其对肝癌侵袭转移的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

标本来源于南昌大学第二附属医院肝胆外科2014年1月—2014年12月诊断并经手术切除后病理确诊为肝癌(经3位教授提供病理诊断)的肝癌组织和癌旁组织各55例放入液氮中保存, 取其中17例较大块肝癌和癌旁组织放入甲醛溶液中常温保存用以进行免疫组化实验, 其余38例用以进行Western blot实验。所有癌旁组织距离肝癌组织边缘至少2 cm。患者均知情并同意, 患者均为首次发病, 临床资料完整。肝癌细胞由江西省重点分子实验室提供。

### 1.2 主要材料

SABC(过氧化物酶)试剂盒、DAB、苏木素等免疫组化试剂材料购自北京索莱宝科技有限公司; 人肝癌细胞株HepG2购自美国ATCC, DMEM培养液和胎牛血清购自美国Gibco公司; Lipofectamine™ LTX and Plus Reagent转染试剂盒购自美国Invitrogen公司, TRIzol试剂、PrimeScript™ RT reagentKit with gDNA Eraser(Perfect Real Time)和SYBR® Premix Ex Taq™

(Tli RNaseH Plus) 试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; RIPA裂解液购自北京普利莱基因技术有限公司; 兔抗人IFITM3和 $\beta$ -actin多克隆抗体购自美国Proteintech公司; 山羊抗兔IgG(二抗)购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 化学发光检测试剂盒购自北京天根生物科技有限公司; siIFITM3干扰片段购自上海百奥迈科公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 组织标本免疫组化检测** 切片脱蜡至水; 新鲜配置3% $H_2O_2$ , 室温10 min, 灭活内源性酶, 然后用蒸馏水冲洗2 min $\times$ 3次; 将切片放入盛有PBS缓冲液(pH7.2~7.6)的杯子中, 在微波炉里加热煮沸, 微波炉中静置5 min, 拿出室温冷却6 min, 再微波续热至沸腾后完全室温冷却; 滴加5%BSA封闭液, 37 $^{\circ}C$ 反应30 min。甩去多余液体, 不洗; 滴加一抗, 4 $^{\circ}C$ 反应过夜。所配一抗的浓度为1  $\mu$ g/mL; PBS缓冲液(pH7.2~7.6)洗10 min $\times$ 3次, 滴加生物素化二抗IgG(抗兔或抗鼠)37 $^{\circ}C$ 反应30 min; PBS缓冲液(pH7.2~7.6)洗10 min $\times$ 3次, 滴加试剂SABC, 37 $^{\circ}C$ 反应30 min, PBS洗30 min $\times$ 3次; DAB室温显色, 镜下控制反应时间, 蒸馏水洗涤; 滴加苏木素轻度复染60 s, 蒸馏水洗涤后浸入饱和 $Na_2HPO_4$ 溶液中2 min, 取出后洗涤, 37 $^{\circ}C$ 恒温箱干燥过夜, 中性树胶封片。

判定方法: 根据染色情况将结果分为: 阴性(-)、弱阳性(+)、阳性(++)和强阳性(+++), 将弱阳性和阴性一起定义为阴性, 将阳

性和强阳性定义为阳性, 方便两组间进行对比。IHC评分的标准原则: 以细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 结合阳性细胞百分比和染色强度两个参数评价阳性染色: 第一根据阳性细胞数所占细胞百分比分为: (0分)未见阳性细胞; (1分) $<30\%$ 阳性细胞; (2分) $30\% \sim 50\%$ 阳性细胞; (3分) $51\% \sim 70\%$ 阳性细胞; (4分) $>70\%$ 阳性细胞。第二按染色强度进行分级: (0分)无染色评分; (1分)弱染色评分; (2分)中等强度染色评分; (3分)强染色评分。

**1.3.2 细胞培养及转染** 肝癌细胞置于37 $^{\circ}C$ 、 $CO_2$ 体积分数为5%的培养箱中培养, 用含10%胎牛血清的DMEM培养液换液传代培养。按Lipofectamine<sup>TM</sup> LTX and Plus Reagent转染试剂说明用不含10%胎牛血清的培养液进行转染, 转染siIFITM3干扰片段, 设置空白对照组, 提取细胞RNA和总蛋白。

**1.3.3 q-PCR检测** 根据Genbank的基因序列设计引物(表1)。用TRIzol试剂和PrimeScript<sup>TM</sup> RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time)分别提取各组细胞的总RNA, 并将其反转录成cDNA反应条件: 37 $^{\circ}C$  15 min, 85 $^{\circ}C$  5 s, 随后以此cDNA为模板应用SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>TM</sup> (Tli RNaseHPlus)进行PCR扩增。PCR反应条件: 95 $^{\circ}C$  30 s; 95 $^{\circ}C$  5 s、60 $^{\circ}C$  30 s, 共40个循环。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示各基因mRNA的相对表达水平。

表1 PCR引物资料

Table 1 The data of PCR primers

基因	引物序列	产物大小 (bp)	复性温度 ( $^{\circ}C$ )
IFITM3	5'-TCCTGTTTCGACAGTCAGCCG-3'	137	59
	5'-AGTTAAAAGCAGCCCTGCTGA-3'		
GAPDH	5'-GGACAGGAAGATGGTTGG-3'	116	55.1
	5'-TGACGATGAGCAGAATGG-3'		

**1.3.4 Western blot检测** 将采集的肝癌组织标本用RIPA抽提方法提取组织蛋白。收集未经处理及siIFITM3转染的HepG2细胞, 用RIPA裂解液提取细胞总蛋白。取20  $\mu$ g/孔蛋白质进行10%SDSPAGE, 将电泳分离后的蛋白质转移至聚偏二氟乙烯膜上, 用含5%脱脂奶粉的封闭液于室温下封闭1 h; 加入1:1 000稀释的抗IFITM3和 $\beta$ -actin

(内参照)抗体, 4 $^{\circ}C$ 反应过夜; TBST漂洗3次, 加入1:10 000稀释的辣根过氧化物酶标记的羊抗兔或羊抗鼠IgG(二抗), 室温反应1 h; TBST漂洗3次, 加入化学发光试剂显影成像, 应用Image Lab软件进行蛋白条带灰度值的分析。以目的蛋白条带的灰度值与内参照 $\beta$ -actin蛋白条带灰度值的比值表示目的蛋白的相对表达水平。



**1.3.5 Transwell 侵袭实验和划痕实验检测细胞侵袭和迁移能力** 取对数期生长的未经处理及 siIFITM3 转染的 HepG2 细胞, 经过胰酶消化下来, 低速离心后, 大约按  $2 \times 10^5$  细胞数加入到每个小室, 用不含血清的培养液进行培养, 放置在含有 10% 的血清培养液的 24 孔板上, 放置在 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 封闭环境内孵育 48 h, 甲醛固定 20 min, 用 0.1% 结晶紫染色 20 min, 用 PBS 洗 3 遍。显微镜 ( $\times 100$ ) 下计数迁移至滤膜外表面的细胞数, 取平均值, 实验重复 3 次。划痕实验, 制备各组 HepG2 细胞悬液, 通过细胞计数, 种植大约相同数量细胞于 6 孔板中, 培养过夜后细胞均匀成单层铺满于每孔中, 用相同大小枪头进行划痕, 每孔划痕粗细均匀, PBS 清洗划下的细胞, 放入 37 °C、5%CO<sub>2</sub> 不含血清的培养液, 细胞培养箱中培养, 倒置显微镜下于 0、24、48 h 拍照。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件, 数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 四方表格采用  $\chi^2$  检验, 两组间数据的比较采用 *t* 检验, 多组间数据的比较采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。本研究中的所有实验均重复 3 次。

## 2 结果

### 2.1 免疫组化检测 IFITM3 的表达

17 例肝癌组织和癌旁组织中 IFITM3 免疫组化检测结果显示: IFITM3 蛋白定位于细胞浆, 呈棕黄色颗粒状 (图 1)。17 例肝癌组织中 IFITM3 基因的表达有 15 例呈阳性, 2 例呈阴性, 阳性率为 88.2% (15/17); 癌旁组织中有 4 例呈阳性, 阳性率为 23.5% (4/17), 两者间阳性表达率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 2); 低/中分化的肝癌组织中 IFITM3 基因的阳性表达率 (80.0%, 4/5) 高于高分化的肝癌组织 (8.3%, 1/12), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表 3)。

### 2.2 IFITM3 蛋白表达量及其与临床病理因素的关系

Western blot 结果显示, 在 IFITM3 基因癌组织中呈高表达; 分析 IFITM3 与  $\beta$ -actin 灰度值的比值显示, IFITM3 基因在 38 例肝癌组织中的表达 (均值 =  $1.2399 \pm 0.1889$ ) 高于在癌旁组织中的表达 (均值 =  $0.9565 \pm 0.0993$ ), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (图 2)。

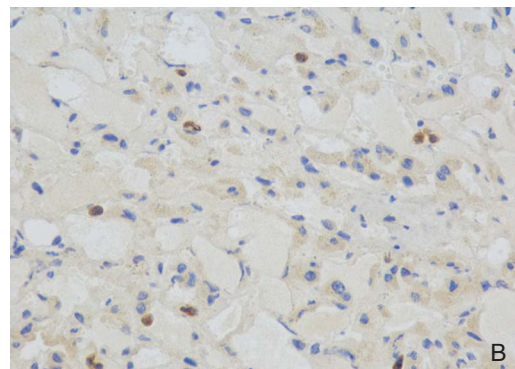
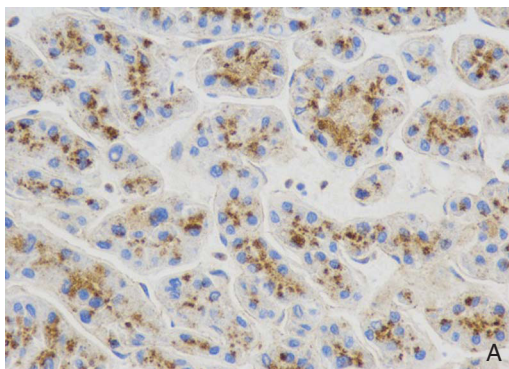


图 1 免疫组织化学检测 IFITM3 的表达 ( $\times 400$ ) A: 肝癌组织中; B: 癌旁组织

Figure 1 Immunohistochemical staining for IFITM3 protein expression ( $\times 400$ ) A: HCC tissue; B: Adjacent tissue

表 2 肝癌组织和癌旁组织中 IFITM3 阳性表达率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of IFITM3 positive expression rate between HCC and adjacent tissues [n (%)]

分组	阳性	阴性
肝癌组织	15 (88.2)	2 (11.8)
肝癌旁组织	4 (23.5)	13 (76.5)
$\chi^2$	9.376	
P	0.001	

表 3 不同分化程度肝癌组织 IFITM3 阳性表达率比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of IFITM3 positive expression rate between differently differentiated HCC tissues [n (%)]

分组	阳性	阴性
低/中分化	4 (80.0)	1 (20.0)
高分化	1 (8.3)	11 (91.7)
$\chi^2$	8.612	
P	0.003	

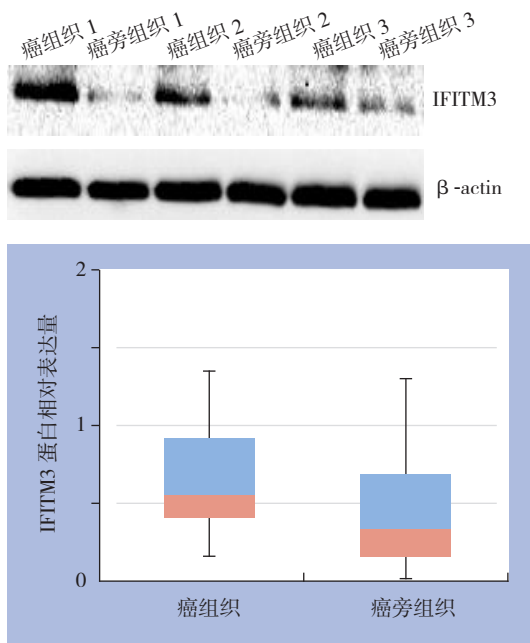


图 2 Western blot 检测 IFITM3 蛋白表达

Figure 2 Western blot analysis for IFITM3 protein expression

根据Western blot检测结果，分析IFITM3表达量与肝癌临床特征的关系，结果显示，有门脉癌栓形成的肝癌组织与肿瘤>5 cm以及TNM分期为III~IV期的肝癌组织中，IFITM3基因的表达水平高于没有门脉癌栓形成的肝癌组织和肿瘤<5 cm以及TNM分期为I~II期的肝癌组织，差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ）；IFITM3基因表达差异与患者性别、年龄及AFP含量无关（均 $P>0.05$ ）（表4）。

表 4 肝癌组织 IFITM3 蛋白表达量与病理特征的关系

Table 4 Relations of IFITM3 protein expression level in ICC tissue with clinicopathologic factors

因素	n	IFITM3/ $\beta$ -actin	P
门脉癌栓			
有	12	1.4 864 $\pm$ 0.0 368	0.04
无	26	1.1 166 $\pm$ 0.072	
肿瘤大小 (cm)			
$\geq 5$	18	1.4 011 $\pm$ 0.1 409	0.005
$< 5$	20	1.0 933 $\pm$ 0.0 624	
TNM 分期			
III~IV 期	19	1.3 997 $\pm$ 0.1 434	0.005
I~II 期	19	1.0 946 $\pm$ 0.0 642	
性别			
男	28	1.3 300 $\pm$ 0.1 359	0.33
女	10	1.2 187 $\pm$ 0.1 966	
年龄 (岁)			
$\geq 50$	27	1.2 563 $\pm$ 0.2 074	0.07
$< 50$	11	1.2 131 $\pm$ 0.1 642	
AFP (ng/mL)			
$\geq 400$	25	1.2 099 $\pm$ 0.1 759	0.418
$< 400$	13	1.2 997 $\pm$ 0.2 143	

### 2.3 干扰 IFITM3 后 HepG2 细胞侵袭迁移能力的变化

采用Western blot方法选出最佳的特异性siRNA表达载体，发现siRNA2干扰效果最佳。同时也发现siRNA2干扰后使HepG2细胞IFITM3 mRNA水平表达量较其他两组明显下降（均 $P<0.05$ ）（图3）。

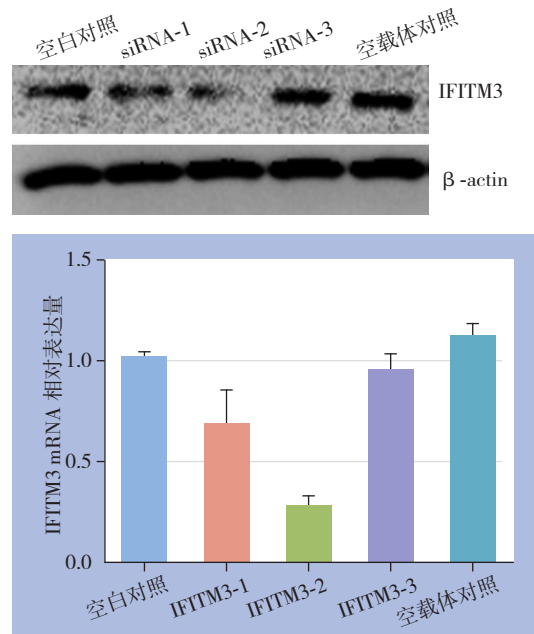


图 3 HepG2 细胞转染 siIFITM3 后 IFITM3 蛋白及 mRNA 表达

Figure 3 IFITM3 protein and mRNA expressions in HepG2 cells siIFITM3 interference

将筛选出的干扰效果最好的siRNA2片段成功的转入HepG2细胞系。在相同的培养条件下，观察24 h Transwell实验细胞小室细胞迁移，HE细胞染色发现非干扰组穿过细胞数量较干扰组明显增多，到48 h，对照组细胞大部分细胞已通过小室底部，在孔板里生长，而干扰组仍有大量细胞正在穿过小室；将siRNA2转入HepG2细胞系后，通过划痕实验进行观察，在显微镜下细胞的迁移情况，结果显示，对照组划痕愈合时间较干扰组明显缩短（图4）。

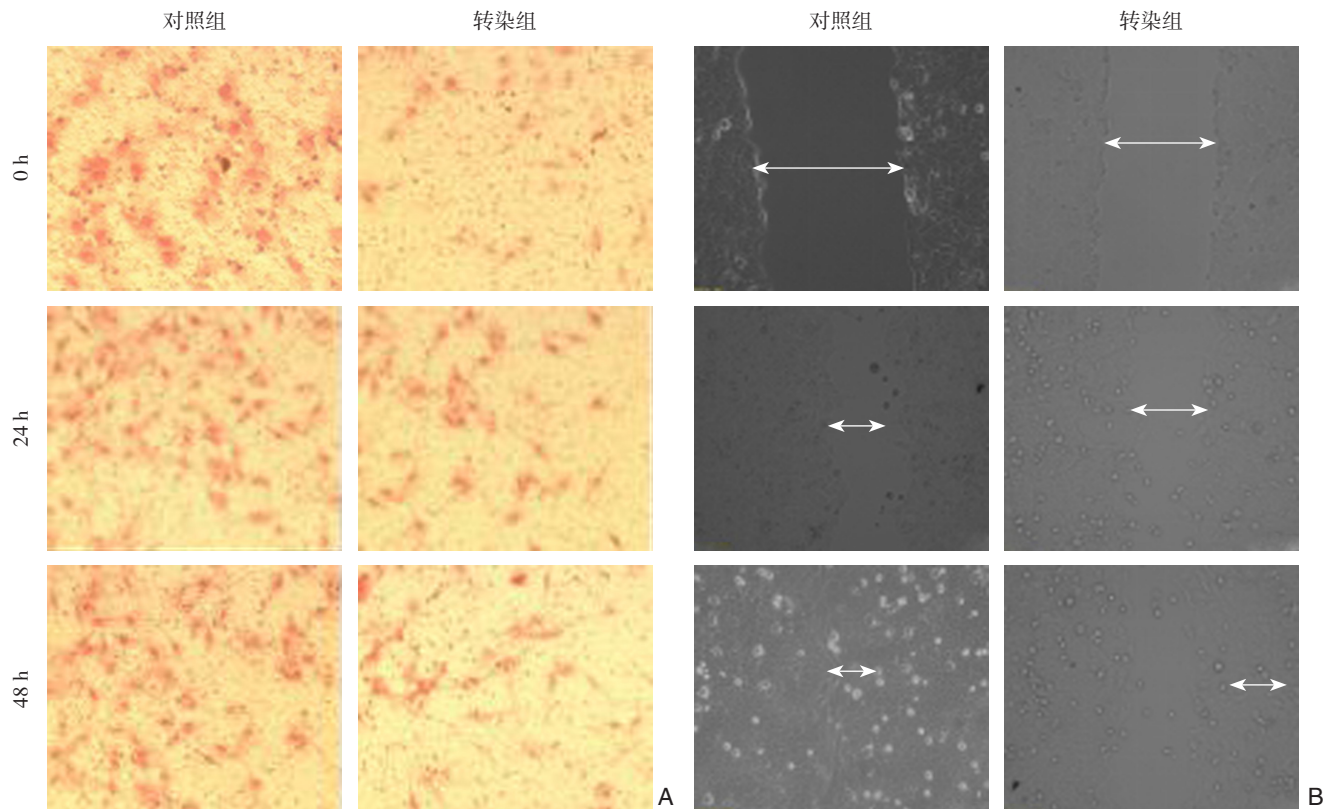


图4 干扰 IFITM3 后的 HepG2 细胞的侵袭与迁移能力的变化 A: Transwell 实验 (×100); B: 划痕实验 (×200)  
 Figure 4 Invasion and migration of HepG2 cells after IFITM3 interference A: Transwell assay (×100); B: Scratch healing assay (×200)

### 3 讨论

肝癌早期诊断提高及治疗手段多样化, 但是肝癌的治疗效果总体不太理想, 主要原因是肝癌容易复发与转移, 因此肝癌的侵袭和转移是决定患者预后和导致患者死亡的主要原因<sup>[14]</sup>。研究<sup>[10-13]</sup>表明在结肠癌细胞和乳腺癌细胞中, IFITM3 基因呈现高表达, 干扰 IFITM3 的表达可以抑制肿瘤细胞侵袭转移, 对肿瘤细胞的增殖也有抑制作用。然而 IFITM3 基因在原发性肝癌中的表达情况及 IFITM3 基因在肝癌的发生发展的相互关系尚不清楚<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果显示: (1) 肝癌组织中 IFITM3 基因表达明显高于癌旁组织。(2) 在伴有门脉癌栓形成, TNM 分期 III~IV 期, 分化较差和肿瘤较大肝癌组织中, IFITM3 的表达要更高, 这表明该基因表达与肝癌的恶性程度呈正相关。(3) IFITM3 基因可在肝癌细胞系中高表达。(4) 降低 IFITM3 的表达可使肝癌细胞系侵袭、转移能力减弱。结合 IFITM3 在其他肿瘤中的作用, 表明 IFITM3 基因在肝癌的发生, 发展, 转移和侵袭过程中同样发挥着重要

作用。降低其在肝癌组织中的表达, 在一定程度上可能会减缓肝癌的生长, 抑制其转移和侵袭能力, 这就为针对肝癌的分子靶向治疗提供新的切入点。另外, 基于上述结果, IFITM3 基因的表达检测可以用来判断肝癌患者的预后及手术切除后肿瘤的复发情况, IFITM3 的高表达有可能预示患者的预后较差, 对于手术切除的病例可能代表高复发可能性。

综上所述, 在多数肿瘤中 IFITM3 对促进肿瘤的形成, 包括胃癌, 结肠癌, 乳腺癌及神经胶质瘤, 而对少数肿瘤该基因起抑制作用, 如黑色素瘤等。本研究表明 IFITM3 基因在肝癌组织及肝癌细胞中高表达, 且降低 IFITM3 的表达可以抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力。但是, 目前的研究仅限于现象研究, 对于该基因作用于这些肿瘤的侵袭机制及分子调控网络, 仍然没有完全清楚。所以, 若对 IFITM3 基因的研究着重于进一步机制研究, 将有望为阐明肿瘤发生和发展的分子调控网络开辟新的方向。



## 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Kudo M. Adjuvant therapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology*, 2011, 81(Suppl 1):50-55.
- [3] Hickford D, Frankenberg S, Shaw G, et al. Evolution of vertebrate interferon inducible transmembrane proteins[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13:155. doi: 10.1186/1471-2164-13-155.
- [4] Reid LE, Brasnett AH, Gilbert CS, et al. A single DNA response element can confer inducibility by both alpha- and gamma-interferons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(3):840-844.
- [5] Bailey CC, Kondur HR, Huang IC, et al. Interferon-induced transmembrane protein 3 is a type II transmembrane protein[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(45):32184-32193.
- [6] Lu J, Pan Q, Rong L, et al. The IFITM proteins inhibit HIV-1 infection[J]. *J Virol*, 2011, 85(5):2126-2137.
- [7] Andreu P, Colnot S, Godard C, et al. Identification of the IFITM family as a new molecular marker in human colorectal tumors[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4):1949-1955.
- [8] 申晨, 张晨光, 申阿东. IFITM3真核表达载体的构建和细胞内定位研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2012, 19(1):39-43.  
Shen C, Zhang CG, Shen AD. Construction and Expression of Eukaryotic Expressing Vector of Interferon Induced Transmembrane Protein[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2012, 19(1):39-43.
- [9] Brem R, Oraszlan-Szovik K, Foser S, et al. Inhibition of proliferation by 1-8U in interferon-alpha-responsive and non-responsive cell lines[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(6):1235-1248.
- [10] Li D, Peng Z, Tang H, et al. KLF4-mediated negative regulation of IFITM3 expression plays a critical role in colon cancer pathogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(11):3558-3568.
- [11] Yori JL, Johnson E, Zhou G, et al. Kruppel-like factor 4 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition through regulation of E-cadherin gene expression[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(22):16854-16863.
- [12] Fan J, Peng Z, Zhou C, et al. Gene-expression profiling in Chinese patients with colon cancer by coupling experimental and bioinformatic genomewide gene-expression analyses: identification and validation of IFITM3 as a biomarker of early colon carcinogenesis[J]. *Cancer*, 2008, 113(2):266-275.
- [13] Abba MC, Drake JA, Hawkins KA, et al. Transcriptomic changes in human breast cancer progression as determined by serial analysis of gene expression[J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(5):R499-513.
- [14] Wong DJ, Liu H, Ridky TW, et al. Module map of stem cell genes guides creation of epithelial cancer stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(4):333-344.
- [15] Amini-Bavil-Olyae S, Choi YJ, Lee JH, et al. The antiviral effector IFITM3 disrupts intracellular cholesterol homeostasis to block viral entry[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13(4):452-464.
- [16] 吴荣寿, 邬林泉, 李科浩, 等. IFITM3在原发性肝癌中的表达及其对MMP-9调控效应[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1): 68-76.  
Wu RS, Wu LQ, Li KH, et al. IFITM3 expression and its regulatory action over MMP-9 in hepatocellular carcinoma. *Editorial Office of Chinese Journal of General Surg*, 2016, 25(1): 68-76.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 石世代, 冯潜, 裴轩增, 等. 干扰素诱导跨膜蛋白3在肝癌中的表达及功能研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2):238-244. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.014

**Cite this article as:** Shi SD, Feng Q, Pei XZ, et al. Interferon-induced transmembrane protein3 expression and its function in hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(2):238-244. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.014