

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.001

巨噬细胞移动抑制因子在肾癌中的表达及对肾癌细胞侵袭能力的影响*

孙连桃¹,肖伟利²

(1. 包头医学院医学技术学院,内蒙古包头 014040;2. 内蒙古自治区人民医院检验科,呼和浩特 010017)

[摘要] **目的** 探讨巨噬细胞移动抑制因子(MIF)在肾癌组织中的表达及对肾癌细胞侵袭能力的影响。**方法** 以内蒙古自治区人民医院和包头市肿瘤医院 2013 年 3 月至 2015 年 3 月病理室确诊的 49 例肾癌患者为研究对象,采用蛋白质印迹法(Western blot)及反转录(RT)-PCR 法检测肾癌组织及癌旁正常组织、肾癌细胞株及正常肾小管上皮细胞 HK-2 中 MIF 蛋白及 mRNA 表达;利用脂质体将 siRNA MIF 及 siRNA NC 转染到肾癌细胞中,Western blot 及 RT-PCR 检测转染效果,噻唑蓝(MTT)法检测细胞活力,Transwell 法检测细胞侵袭能力,Western blot 检测细胞中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及基质金属蛋白酶 9(MMP9)的表达。**结果** 肾癌组织中 MIF 蛋白及 mRNA 表达水平明显高于癌旁正常组织(0.89 ± 0.09 vs. 0.18 ± 0.02 , 1.19 ± 0.04 vs. 0.19 ± 0.01 , $P < 0.05$),肾癌细胞株 ACHN、769-p、786-O、Caki-1 中 MIF 蛋白及 mRNA 表达水平明显高于肾小管上皮细胞 HK-2 ($P < 0.05$)。与 siRNA NC 组比较,siRNA MIF 组中 MIF 蛋白及 mRNA 表达水平明显下调($P < 0.05$),细胞活力及侵袭能力降低($P < 0.05$),HIF-1 α 及 MMP9 表达水平下调($P < 0.05$)。**结论** MIF 在肾癌中高表达,下调 MIF 表达能明显抑制肾癌细胞的侵袭能力,可能与抑制 HIF-1 α /MMP9 信号通路有关。

[关键词] 肾肿瘤;巨噬细胞移动抑制因子;侵袭**[中图分类号]** R737.11**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)35-4897-04**Expression of macrophage migration inhibitory factor in renal carcinoma and its effect on invasion ability of renal carcinoma cell^{*}**Sun Liantao¹, Xiao Weili²

(1. School of Medical Technology, Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014040, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital,

Hohhot, Inner Mongolia 010017, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in renal carcinoma tissue and its effect on invasion of renal carcinoma cell. **Methods** Forty-eight cases of patients definitely diagnosed with renal cancer in the Department of Pathology, the Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital and Baotou Municipal Tumor Hospital from March 2013 to March 2015 served as the research subjects. The expressions of MIF protein and mRNA in renal carcinoma tissues and adjacent normal tissues, renal carcinoma cell lines and normal renal tubular epithelial cells HK-2 were detected by adopting the Western blot and RT-PCR. siRNA MIF and siRNA NC were transfected into renal carcinoma cells by liposome. The transfection effect was detected by Western blot and RT-PCR. The cell viability and invasion ability were measured by MTT and Transwell method respectively. The expression of hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) was measured by Western blot. **Results** The expression levels of MIF protein and mRNA in renal carcinoma tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues (0.89 ± 0.09 vs. 0.18 ± 0.02 , 1.19 ± 0.04 vs. 0.19 ± 0.01 , $P < 0.05$). The expression levels of MIF protein and mRNA in renal cancer cell line ACHN, 769-p, 786-O, Caki-1 cells were higher than those in renal tubular epithelial HK-2 cells ($P < 0.05$). Compared with the siRNA NC group, the expression levels of MIF protein and mRNA in siRNA MIF group were significantly down-regulated ($P < 0.05$), the cell viability and invasion ability were reduced ($P < 0.05$), and the expressions of HIF-1 α and MMP9 were down regulated ($P < 0.05$). **Conclusion** MIF is highly expressed in renal carcinoma, down-regulating MIF expression can significantly inhibit the renal cancer cell invasion, which might be related with inhibiting HIF-1 α /MMP9 signaling pathway.

[Key words] kidney neoplasms; macrophage migration inhibitory factor; invasion

肾细胞癌又称为肾癌,是泌尿生殖系统中常见的恶性肿瘤,仅次于膀胱癌,其中肾透明细胞癌是最常见的病理类型。近些年来虽然随着医学影像技术手段的不断发展,肾癌的早期诊断率大大提高,但是有部分患者在早期诊断时就发现转移性病灶,使得 5 年生存率不足 10%^[1-2]。因此,寻找更为高效、特异性的早期标记物及探讨肾癌的发病机制对于肾癌的诊断及

治疗将具有积极意义。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种来源于活化的 T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞的多功能因子,受下丘脑垂体控制。近些年研究表明 MIF 不仅参与机体免疫反应、炎症反应,还在众多肿瘤的发生、发展中起着促进作用,并与肿瘤的侵袭、浸润呈正相关,推测 MIF 是一个潜在的肿瘤标记物^[3-5]。另外,有研究

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2014MS0807)。 作者简介:孙连桃(1972—),副教授,硕士,主要从事医学检验研究。

表明肾癌患者血清 MIF 表达水平显著高于健康对照^[6]。本课题组前期也采用免疫组织化学法证实 MIF 在肾癌组织中高表达,并与肿瘤的分化程度、淋巴结转移密切相关,但对于 MIF 在肾癌发生、发展中的具体作用机制尚未见报道。因此,本研究将采用蛋白质印迹法(Western blot)及实时荧光定量 PCR 进一步检测癌组织及癌细胞株中 MIF 的表达,并探讨 MIF 在肾癌中的作用机制。

1 材料与与方法

1.1 标本来源 以内蒙古自治区人民医院和包头市肿瘤医院泌尿外科 2013 年 3 月至 2015 年 3 月病理室确诊的 49 例肾癌患者为研究对象,男 30 例,女 19 例;年龄 40~74 岁,中位年龄 57 岁,<60 岁者 20 例,≥60 岁者 29 例。收集所有患者肿瘤组织石蜡标本(均为肾透明细胞癌),另外取相应的肾癌旁正常组织作为对照。所有患者术前均未接受过任何的化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗。

1.2 细胞株 人肾癌细胞株 ACHN 及 769-p,人肾透明细胞癌细胞株 786-O 及 Caki-1,肾小管上皮细胞 HK-2 均购自中国科学院细胞库。

1.3 仪器与试剂 噻唑蓝(MTT),DMEM 培养基均购自美国 Hyclone 公司;二喹啉甲酸(BCA)蛋白水平测定试剂盒,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)均购自上海碧云天生物技术有限公司;trizol 试剂盒,一步法反转录(RT)-PCR 试剂盒,LipofectamineTM2000 均购自大连宝生生物技术有限公司;siRNA MIF 及 siRNA NC 均购自广州锐博生物技术有限公司;兔抗人 MIF,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α),基质金属蛋白酶 9(MMP9)及 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体均购自美国 Abcam 公司。MK3 酶标仪购自美国 Thermo 公司;TS100 倒置荧光显微镜购自日本 Nikon 公司;2720 型 PCR 仪购自美国 ABI 公司;DYCZ-25D 型双垂直电泳仪,DYCZ-25D 型转印电泳仪均购自北京六一生物科技有限公司;ChemiDocTM XRS 凝胶成像系统购自美国 Bio-Rad 公司。

1.4 方法

1.4.1 细胞转染 当肾癌细胞汇合度达到 50%左右时,利用 LipofectamineTM2000 脂质体将 siRNA MIF 及 siRNA NC 转染到细胞中,6 h 以后换液;继续培养 48 h。Western blot 及实时荧光定量 PCR 法检测细胞中 MIF 蛋白及 mRNA 水平。

1.4.2 RT-PCR 检测 MIF mRNA 表达 采用 trizol 试剂盒提取细胞总 RNA,并检测总 RNA 纯度,以 260 nm 与 280 nm 处吸光度值比值(A_{260}/A_{280})说明 RNA 纯度的良好;接着一步法 RT-PCR 试剂盒将 RNA 反转录,最后进行实时荧光定量 PCR 扩增,扩增结果利用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行分析。MIF 上游引物:5'-CAC TGA AGC GGG AAG GGA CT-3',下游引物:5'-GCG GCG ATA CCG TAA AGC AC-3';GAPDH 上游引物:5'-AGC CAC ATC GCT CAG ACA-3',下游引物:5'-TGG ACT CCA CGA CGT ACT-3'。

1.4.3 Western blot 检测 MIF、HIF-1 α 及 MMP9 蛋白的表达 在获得的组织或细胞中加入细胞裂解液,裂解 30 min,4 °C 条件下离心得到的上清液就是总蛋白。接着采用 BCA 试剂盒测定蛋白水平。蛋白煮沸 10 min 变性,上样,进行十二烷基苯磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 1~2 h,湿法转膜 30~50 min。5%脱脂奶粉封闭 1 h,一抗溶液(兔抗人 MIF、HIF-

1 α 、MMP9 及 GAPDH 多克隆抗,稀释度为 1:100)孵育,4 °C 过夜;二抗溶液[辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG (H+L),稀释度 1:200]室温孵育 1~2 h。于凝胶成像系统中曝光。用 Quantity one 软件分析各抗体条带灰度值。

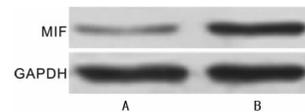
1.4.4 MTT 法检测细胞活力 将肾癌细胞接种到 96 孔板,培养 24 h 后,按 1.4.1 方法进行转染,继续培养 48 h 后,加入 20 μ L MTT,继续培养 4 h,将 96 孔板中的上清液弃去,再加入 150 μ L 二甲基亚砷,震荡使结晶物溶解,于酶标仪 560 nm 波长处测 A 值,A 值即代表细胞活力。

1.4.5 Transwell 法检测细胞侵袭能力 将 Transwell 小室铺上 Matrigel 备用。将肾癌细胞接种到 6 孔板,24 h 后,按 1.4.1 方法进行转染,继续培养 48 h 后,细胞消化并接种到 Transwell 上室,而下室仅含有 DMEM 培养基,继续培养 48 h 后,将小室取出,用多聚甲醛固定,结晶紫染色,最后在倒置显微镜下观察细胞侵袭情况,并对下室的 5 个视野中的细胞数目进行计数,取平均值,即为细胞的侵袭数目。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

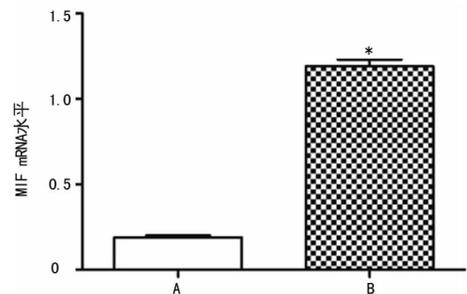
2 结果

2.1 MIF 在肾癌组织及癌旁正常组织中的表达 如图 1 所示,Western blot 结果显示肾癌组织中 MIF 蛋白表达水平(0.89 ± 0.09)明显高于癌旁正常组织(0.18 ± 0.02),差异有统计学意义($P < 0.05$)。如图 2 所示,RT-PCR 结果显示肾癌组织中 MIF mRNA 表达水平(1.19 ± 0.04)明显高于癌旁正常组织(0.19 ± 0.01),差异有统计学意义($P < 0.05$)。



A:癌旁正常组织;B:肾癌组织

图 1 肾癌组织及癌旁正常组织中 MIF 蛋白的表达



A:癌旁正常组织;B:肾癌组织;*: $P < 0.05$,与癌旁正常组织比较

图 2 肾癌组织及癌旁正常组织中 MIF mRNA 的表达

2.2 MIF 在肾癌细胞株及肾小管上皮细胞 HK-2 中的表达 如图 3 所示,Western blot 结果显示肾癌细胞株 ACHN (0.92 ± 0.09),769-p(0.88 ± 0.09),786-O(0.80 ± 0.09),Caki-1(1.15 ± 0.10)中 MIF 蛋白表达水平明显高于肾小管上皮细胞 HK-2(0.17 ± 0.02),差异有统计学意义($P < 0.05$)。如图 4 所示,RT-PCR 结果显示肾癌细胞株 ACHN (0.59 ± 0.13),769-p(0.63 ± 0.09),786-O(1.03 ± 0.09),Caki-1(1.24 ± 0.09)中 MIF mRNA 表达水平明显高于肾小管上皮细胞 HK-2

(0.18 ± 0.02), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

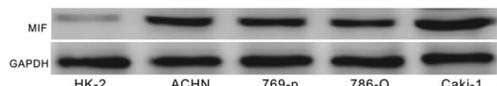
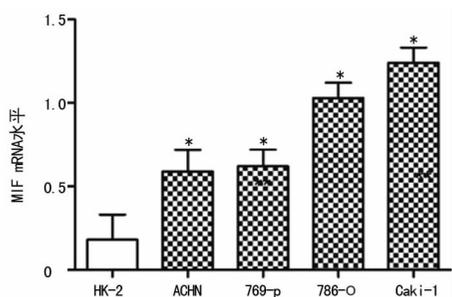


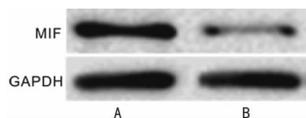
图 3 肾癌细胞株及肾小管上皮细胞 HK-2 中 MIF 蛋白的表达



*: $P < 0.05$, 与 HK-2 比较

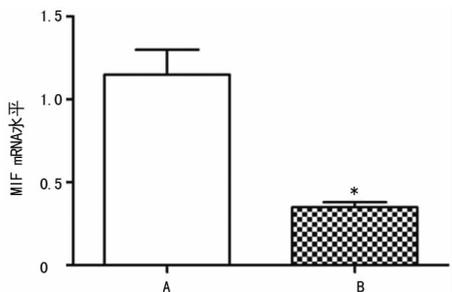
图 4 肾癌细胞株及肾小管上皮细胞 HK-2 中 MIF mRNA 的表达

2.3 siRNA 转染效果的测定 肾癌细胞 Caki-1 转染 siRNA MIF 及 siRNA NC 48 h 后, Western blot 结果显示与 siRNA NC 组 (0.97 ± 0.10) 比较, siRNA MIF 组 (0.16 ± 0.01) 中 MIF 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$), 见图 5; RT-PCR 结果显示与 siRNA NC 组 (1.15 ± 0.15) 比较, siRNA MIF 组 (0.36 ± 0.03) 中 MIF mRNA 表达水平明显降低 ($P < 0.05$), 见图 6。



A: siRNA NC 组; B: siRNA MIF 组

图 5 siRNA 转染后肾癌细胞 Caki-1 中 MIF 蛋白的表达



A: siRNA NC 组; B: siRNA MIF 组; *: $P < 0.01$, 与 siRNA NC 组比较

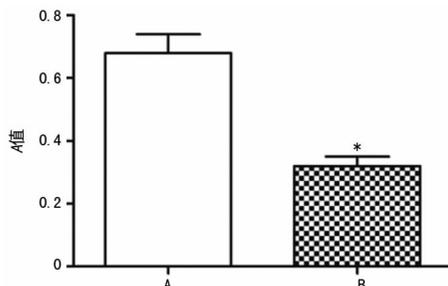
图 6 siRNA 转染后肾癌细胞 Caki-1 中 MIF mRNA 的表达

2.4 siRNA MIF 对肾癌细胞活力的影响 肾癌细胞株 Caki-1 转染 siRNA MIF 及 siRNA NC 48 h 后, MTT 法检测结果显示与 siRNA NC 组 (0.68 ± 0.06) 比较, siRNA MIF 组 (0.32 ± 0.03) 细胞活力明显降低 ($P < 0.05$), 见图 7。

2.5 siRNA MIF 对肾癌细胞侵袭能力的影响 肾癌细胞株 Caki-1 转染 siRNA MIF 及 siRNA NC 48 h 后, Transwell 实验结果显示与 siRNA NC 组 (138.95 ± 13.40) 比较, siRNA MIF 组 (42.19 ± 4.21) 细胞迁移数目明显减少 ($P < 0.05$), 见图 8。

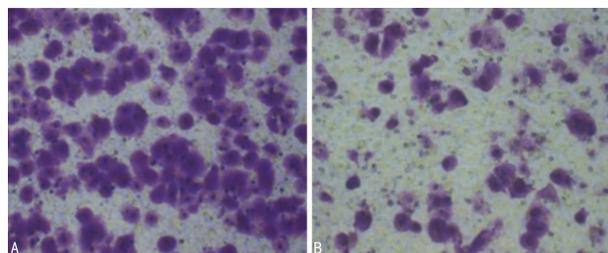
2.6 siRNA MIF 对肾癌细胞中 HIF-1 α 及 MMP9 表达的影

响 肾癌细胞株 Caki-1 转染 siRNA MIF 及 siRNA NC 48 h 后, Western blot 结果显示与 siRNA NC 组比较, siRNA MIF 组 HIF-1 α [(0.73 ± 0.06) vs. (0.18 ± 0.02)] 及 MMP9 [(0.70 ± 0.07) vs. (0.20 ± 0.02)] 表达水平明显下调 ($P < 0.05$), 见图 9。



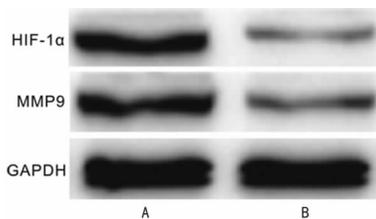
A: siRNA NC 组; B: siRNA MIF 组; *: $P < 0.01$, 与 siRNA NC 组比较

图 7 siRNA MIF 对肾癌细胞活力的影响



A: siRNA NC 组; B: siRNA MIF 组

图 8 siRNA MIF 对肾癌细胞侵袭能力的影响 (结晶紫染色, $\times 200$)



A: siRNA NC 组; B: siRNA MIF 组

图 9 siRNA MIF 对肾癌细胞中 HIF-1 α 及 MMP9 表达的影响

3 讨论

MIF 是 1970 年学者在迟发型反应研究中发现的一种能够抑制巨噬细胞移动的因子, 位于人第 22 号染色体上。MIF 来源于活化的 T 淋巴细胞, 能够表达于肾小管上皮细胞、肝细胞、表皮细胞等, 能够通过内分泌或者旁分泌促进多种细胞因子的分泌, 进而引起各种免疫或炎症反应^[3-4]。近年来, 研究还证实 MIF 在肝癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌等多种肿瘤组织中高表达, 对肿瘤的发生、发展起着促进作用, 被认为是一种促癌因子^[7-9]。另外, 2013 年 Du 等^[6] 利用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 证实了肾透明细胞癌患者血清中 MIF 表达水平显著高于健康对照组。本研究前期免疫组织化学结果也证实肾癌组织中 MIF 阳性表达率显著高于癌旁正常组织, 而且 MIF 的表达与肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移密切相关。提示 MIF 在肾癌的发生、发展中也起着推动作用, 可能是肾癌潜在的早期标记物, 但是 MIF 在肾癌的发生、发展中的作用机制尚未见报

道,所以本课题组对此展开研究。本研究首先采用 Western blot 及 RT-PCR 法检测肾癌及癌旁正常组织中 MIF 蛋白及 mRNA 的表达,结果与本课题组前期免疫组织化学结果及 Du 等^[6]研究结果一致,MIF 在肾癌组织中高表达。接着,继续采用 Western blot 及实时荧光定量 PCR 法检测肾癌细胞株及正常肾小管细胞 HK-2 中 MIF 的表达,结果表明肾癌细胞株中 MIF 蛋白及 mRNA 表达水平均明显高于 HK-2,与 MIF 在组织中的表达趋势一致^[7-9]。进一步说明 MIF 在肾癌的发生、发展中起着促进作用,提示通过干扰并下调肾癌中 MIF 的表达进而抑制肾癌的发生、发展。因此,本研究首先利用脂质体将 siRNA MIF 及 siRNA NC 转染到肾癌细胞 Caki-1 中,并证实转染成功。接着利用 MTT 法证实 siRNA MIF 能显著降低 Caki-1 细胞活力,与 Du 等^[6]采用夹夹 RNA 干扰肾癌细胞中 MIF 表达,能显著降低细胞活力及细胞克隆形成能力的研究结果一致。从而说明下调肾癌细胞中 MIF 表达,能显著抑制肾癌细胞的增殖。

随着肿瘤恶性程度的加深,肿瘤细胞代谢越加旺盛,进而使得肿瘤细胞处于缺血、缺氧的微环境中,因此为了使细胞能够适应此微环境,肿瘤内部会对低氧环境做出反应以满足细胞稳定快速的生长。其中 HIF-1 α 是一种为适应缺氧微环境而产生的核转录调控因子,在正常氧环境下,HIF-1 α 被降解,表达水平极低,而在低氧环境下,HIF-1 α 呈倍数的增长,并结合于靶基因的低氧反应元件,调控靶基因的转录活性,进而促进肿瘤的糖代谢,血管生成,细胞增殖及侵袭转移等^[10-11]。研究已经显示,HIF-1 α 在众多肿瘤组织中高表达,并且 MIF 的存在能够抑制 HIF-1 α 的降解及突变,进而促进肿瘤细胞的快速生长与浸润^[10-11]。另外肿瘤的侵袭转移是影响肾癌患者术后预后的重要因素之一,而肿瘤的侵袭转移涉及肿瘤细胞穿过细胞外基质、血管壁基膜等过程,而 MMPs 是介导细胞外基质降解,促使肿瘤细胞穿膜的最为主要的蛋白水解酶^[12-13]。其中 MMP9 是 MMPs 家族最大的水解酶,能够降解包括 IV 型胶原在内的最为重要的基质成分。而且研究表明,MMP9 基因的 5'UTR 区域存在着 HIF-1 α 的结合位点,HIF-1 α 对于 MMP9 具有显著的调控作用,如研究证实通过调控 HIF-1 α /MMP9 途径能够显著抑制胃癌的生长及侵袭^[14]。同时研究还表明,MIF 能直接调控 MMPs 表达进而影响肿瘤细胞的侵袭转移,如 RNA 干扰口腔鳞状细胞 Tca8113、HN5 及 SCC25 中 MIF 表达,能显著下调 MMP9 表达,继而抑制癌细胞侵袭^[15]。说明 MIF 可能通过调控 HIF-1 α /MMP9 通路进而影响肾癌细胞的生长侵袭。所以本研究继续利用 Western blot 检测 siRNA MIF 对 Caki-1 细胞中 HIF-1 α 、MMP9 表达水平的影响,结果表明 siRNA 能显著下调 HIF-1 α 及 MMP9 表达。

综上所述,MIF 在肾癌组织及肾癌细胞(ACHN、769-p、786-O、Caki-1)中高表达,利用 RNA 干扰 Caki-1 肾癌细胞中 MIF 表达,能显著下调 MIF 蛋白及 mRNA 表达,并降低细胞活力及侵袭能力,可能与抑制 HIF-1 α /MMP9 信号通路有关。

参考文献

[1] Speed JM, Trinh QD, Choueiri TK, et al. Recurrence in lo-

calized renal cell carcinoma: a systematic review of contemporary data[J]. *Curr Urol Rep*, 2017, 18(2): 15.

- [2] Shen J, Chen Z, Zhuang Q, et al. Prognostic value of serum lactate dehydrogenase in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166482.
- [3] 赵然, 姚伟娟. 巨噬细胞迁移抑制因子的功能及临床研究进展[J]. *生理科学进展*, 2014, 45(2): 93-99.
- [4] 樊根涛. 巨噬细胞移动抑制因子在肿瘤发病机制中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(1): 77-79.
- [5] 王苗锋, 熊茂明, 李火友, 等. 大肠癌组织中 VEGF、MIF 的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2015, 44(11): 1478-1480.
- [6] Du W, Wright BM, Li X, et al. Tumor-derived macrophage migration inhibitory factor promotes an autocrine loop that enhances renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2013, 32(11): 1469-1474.
- [7] 马宁, 周云. 胃癌组织中 miR-451 与 MIF 的表达及与临床病理的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(3): 655-656.
- [8] 张珺, 吴奎, 肖峻, 等. 膀胱尿路上皮癌中 MIF 与 VEGF 的表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(3): 354-358.
- [9] Richard V, Kindt N, Saussez S. Macrophage migration inhibitory factor involvement in breast cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1627-1633.
- [10] 付彪, 李永翔, 赵志杰. HIF-1 α 、M ACC1、FOXO4 与胃癌病理和预后的关系[J]. *重庆医学*, 2015, 44(9): 1180-1183.
- [11] 李启荣, 师永红. 缺氧诱导因子 1 降解-泛素化研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(17): 1371-1374.
- [12] Bolster F, Durcan L, Barrett C, et al. Renal cell carcinoma: accuracy of multidetector computed tomography in the assessment of renal sinus fat invasion[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2016, 40(6): 851-855.
- [13] Santoni M, Massari F, Amantini C, et al. Emerging role of tumor-associated macrophages as therapeutic targets in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(12): 1757-1768.
- [14] 何丽琳, 沈永祥, 周中银, 等. 姜黄素下调 HIF-1 α /MMP-9 通路抑制人胃癌裸鼠移植瘤生长[J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(8): 737-742.
- [15] Zeng J, Quan JJ, Xia XF. Transient transfection of macrophage migration inhibitory factor small interfering RNA disrupts the biological behavior of oral squamous carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 174-180.

(收稿日期: 2017-06-26 修回日期: 2017-09-12)