

# TM6SF2 在肝癌中的差异表达 及其对肝癌细胞生物学行为的影响

汪一村, 徐东, 陆欢华, 沈卫星, 王晓亮, 吴伟新

**摘要** 目的 探究 TM6SF2 在肝癌中的差异表达及其对肝癌细胞生物学行为的影响。方法 免疫组化检测 15 例肝癌/癌旁组织 TM6SF2 表达量, Western blot 检测人肝癌细胞系 Hep G2 及正常肝细胞 L-02 TM6SF2 表达量。基于 TCGA 数据库分析 TM6SF2 在肝癌中表达及生存曲线。基于 PCD-NA 3.1 质粒构建 TM6SF2 过表达载体, 通过慢病毒包装感染 Hep G2, 筛选稳定细胞株, Western blot 检测过表达效率。针对空白组、对照组和 TM6SF2 过表达组, CCK-8 法和细胞克隆形成法检测细胞增殖活性, Annexin V-FITC/PI 双标记法检测细胞凋亡, Transwell 法检测细胞侵袭能力。基于肝癌组织临床样本, q-PCR 检测 TM6SF2 和 SLC27A5 表达量, 分析其表达相关性。结果 TM6SF2 在肝癌组织及细胞中表达均降低。TM6SF2 低表达肝癌患者 5 年生存期更短。成功构建过表达 TM6SF2 稳定细胞株 Hep G2 后, TM6SF2 过表达可以降低 Hep G2 细胞增殖活性、侵袭能力, 促进细胞凋亡。TM6SF2 和 SLC27A5 在肝癌组织中表达正相关。结论 TM6SF2 表现出了较强的抑癌基因潜能, 具有一定的临床意义, 为将来基于 TM6SF2 进行肝癌临床诊断、预后判断及分子靶向治疗提供新的思路和理论依据。

**关键词** TM6SF2; 肝癌; 增殖; 凋亡; 侵袭; SLC27A5

**中图分类号** R 735.7

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2021)02-0180-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.02.003

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种临床上高病死率的原发性肝癌, 是全球排名第 3 位癌症相关死亡原因<sup>[1]</sup>。中国肿瘤登记中心最新公布的癌症统计数据显示: 2015 年新发恶性肿瘤约 429 万例, 死亡人数约 281 万; 其中肝癌新发病例约 46.61 万, 死亡人数约 42.21 万例<sup>[2]</sup>, 严重威胁人类的生命与健康。近期诸多外显子组和全基因组测序对肝癌的遗传机制研究提供了广泛的数据, 然而, 目

前已鉴定出的候选基因的生物学功能在很大程度上仍是未知的<sup>[3-4]</sup>。跨膜蛋白 6 超家族成员 2 (transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2) 位于 19 号染色体上, 为 7~10 次跨膜蛋白, 表达具有一定的组织特异性, 主要分布于肝脏、小肠、脑组织和肾脏中<sup>[5]</sup>。已有高通量测序数据分析表明 TM6SF2 在肝癌中低表达, 但对其发挥作用的具体机制缺乏深入报道。该研究基于 TM6SF2 在肝癌中的表达特点并分析与预后关系的基础上, 旨在研究其在肝癌细胞发挥功能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 组织样本与主要试剂

**1.1.1 病例资料与实验细胞** 选取 2016 年 10 月—2018 年 12 月复旦大学附属中山医院 HCC 手术患者, 共计 15 例, 取肝癌组织(非坏死区肿瘤组织, 大小约为 0.5 cm × 0.5 cm × 0.5 cm) 及癌旁组织(距肿瘤边缘 2 cm 的肝硬化组织, 大小约 0.5 cm × 0.5 cm × 0.5 cm)。所有新鲜组织获取后立即转入液氮固定。肝癌细胞系 Hep G2 及正常肝细胞 L-02 购自中科院上海细胞库。

**1.1.2 主要试剂** TM6SF2(ab169629)、内参 GAPDH(ab181602)一抗抗体购自英国 Abcam 公司; 高效 RIPA 裂解液(组织/细胞)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、Transwell 小室购自北京索莱宝科技有限公司; CCK-8 试剂盒、Annexin V-FITC/PI 双染细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 细胞转染试剂 Lipofectamine™ 2000 Transfection Reagent 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫组化检测肝癌组织 TM6SF2 表达量** 组织切片经过烤片、水化、抗原修复, 分别滴加一抗和二抗, DAB 显色, 中性树胶封片。光学显微镜拍照, 采用 IPP 软件对图片进行积分光密度(integrated option density, IOD) 测量。

**1.2.2 Western blot 检测细胞 TM6SF2 表达** 收集细胞, 提取总蛋白, BCA 法进行蛋白定量。SDS-

2020-08-19 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81670514)

作者单位: 复旦大学附属中山医院青浦分院, 上海 201700

作者简介: 汪一村, 男, 主治医师;

吴伟新, 男, 副主任医师, 责任作者, E-mail: wuwweixin@yeah.net

PAGE 凝胶电泳,转膜,转移到 5% 脱脂奶粉-TBST 封闭液于室温封闭 1 h。PVDF 膜分别加入稀释的 TM6SF2 和 GAPDH 一抗,4 °C 轻摇过夜;随后加入相应的二抗(1:1 000 稀释),37 °C 恒温摇床孵育 1 h,显影。

**1.2.3 过表达 TM6SF2 稳定细胞株构建与效率鉴定** 慢病毒包装 TM6SF2 过表达质粒载体(PCDNA 3.1-TM6SF2)及对照质粒载体(PCDNA 3.1-NC)。培养 Hep G2 细胞,待细胞长至 80%~90% 消化接种到 6 孔板中,感染病毒。其中感染 PCDNA 3.1-TM6SF2 病毒的记为过表达组、感染 PCDNA 3.1-NC 病毒的记为对照组、未进行任何处理细胞记为空白组。48 h 后换带有浓度 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的 G418 完全培养基加入筛选细胞,每 2 d 换液,培养 2 周,获得稳转细胞株。各组细胞培养 48 h 后,收集样品,Western blot 检测 TM6SF2 蛋白表达。

**1.2.4 细胞增殖活性检测** CCK-8 法检测细胞增殖:每组细胞以每孔加入 100  $\mu\text{l}$  2 000 个细胞铺于 96 孔板,培养至 48 h,每孔加入 10  $\mu\text{l}$  CCK-8 溶液,在细胞培养箱内继续孵育 2 h,450 nm 测定吸光度。克隆形成实验:取各组细胞,制备细胞悬液。取 1 000 个细胞悬液接种含培养液的 6 cm 培养皿中,培养 2 周。当培养皿中出现肉眼可见的克隆时,终止培养。弃去上清液,4% 多聚甲醛固定,结晶紫染色 10~30 min,拍照统计分析。

**1.2.5 细胞凋亡检测** 三组细胞培养 48 h 后,消化细胞,转移到离心管内,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,收集细胞,用 PBS 轻轻重悬细胞并计数。取 5~10 万重悬的细胞,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,加入 195  $\mu\text{l}$  Annexin V-FITC 结合液轻轻重悬细胞。加入 5  $\mu\text{l}$  Annexin V-FITC,轻轻混匀。加入 10  $\mu\text{l}$  碘化丙啶染色液,轻轻混匀。室温避光孵育 10~20 min,随后置于冰浴中,立即上机检测。

**1.2.6 细胞侵袭能力检测** 将冻存于 -80 °C 冰箱的 BD matrigel 4 °C 过夜(24 h),变成液态,稀释 5 倍后置于 Transwell 小室上室中,37 °C 培养箱孵育 4~5 h,出现“白色层”时,说明已经变为固态。制备两组细胞悬液,调整细胞浓度均为  $1 \times 10^6$  个/ml,每孔小室加入 150  $\mu\text{l}$  细胞悬液,下室中加入 750  $\mu\text{l}$  含有 10% FBS 培养基,37 °C 培养箱中,孵育 24 h。取出 Transwell 小室用 PBS 洗 2 遍,细胞固定液固定 20 min,加入结晶紫(0.1%)染色 10 min,PBS 洗 2 遍,用棉球擦去上表面细胞,显微镜下观察。以穿膜细

胞数表示细胞侵袭能力。

**1.2.7 q-PCR 检测 TM6SF2 和 SLC27A5 基因表达**

TRIzol 法提取组织总 RNA,取 10  $\mu\text{l}$  RNA 进行逆转录,采用  $\beta$ -actin 作为内参进行相对定量分析,定量反应体系按照 12.5  $\mu\text{l}$  SYBR Premix Ex Taq、1  $\mu\text{l}$  PCR Forward Primer、1  $\mu\text{l}$  PCR Reverse Primer、2  $\mu\text{l}$  cDNA 模板、8.5  $\mu\text{l}$  ddH<sub>2</sub>O,总体积为 25  $\mu\text{l}$ ,每个样品设置 3 个平行孔。扩增程序为:预变性 95 °C、30 s;95 °C、5 s,60 °C、20 s,40 个循环;采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 TM6SF2 和 SLC27A5 mRNA 的相对表达量。各基因特异性引物如下:TM6SF2(F:5'-CCCTAAGGTGCAGATGCTGA-3';R:5'-CACGGTAGGTGAAGGGTGTG-3'),SLC27A5(F:5'-CTTCTCTACTTCCGC-GACC-3';R:5'-TTACCCTCACAACCTGGCAC-3')。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,组间差异采用单因素方差分析进行比较,如方差分析结果显示组间差异有统计学意义,则进一步采用  $t$  检验进行组间差异的两两比较。应用  $\chi^2$  检验配对分析 TM6SF2 和 SLC27A5 表达的关系,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并进行 Log-Rank 分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TM6SF2 在肝癌中差异表达** 免疫组化 IOD 值量化结果表明,TM6SF2 在肝癌组织中相对表达值为  $(249.3 \pm 31.60)$ ,在癌旁组织中相对表达值为  $(522.3 \pm 46.61)$ ,差异有统计学意义( $t = 4.847$ ,  $P < 0.01$ )。Western blot 结果显示,相对于人正常肝细胞系 L-02,TM6SF2 在肝癌细胞 Hep G2 中表达降低。同时,基于 TCGA 数据库可视化软件 UALCAN 分析 TM6SF2 在肝癌中表达,结果表明 TM6SF2 在肝癌组织中低表达,且随着临床分期增加呈现表达降低趋势(4 期因只有 6 例数据,不具有可比性),见图 1。

**2.2 TM6SF2 表达预后关系** 基于 TCGA 数据库可视化软件 KM-plotter 分析 TM6SF2 不同表达肝癌患者 5 年生存曲线,结果表明低表达者生存期更短,见图 2 [HR = 0.43 (0.27~0.67),  $P = 0.00013$ ]。

**2.3 TM6SF2 过表达效率评价** 成功构建过表达 TM6SF2 稳定细胞株 Hep G2 后,Western blot 检测结果显示空白组、对照组和过表达组 TM6SF2/GAPDH 蛋白表达灰度值分别为 0.256、0.263、0.999,过表达组 TM6SF2 蛋白表达升高约 4 倍,见图 3。

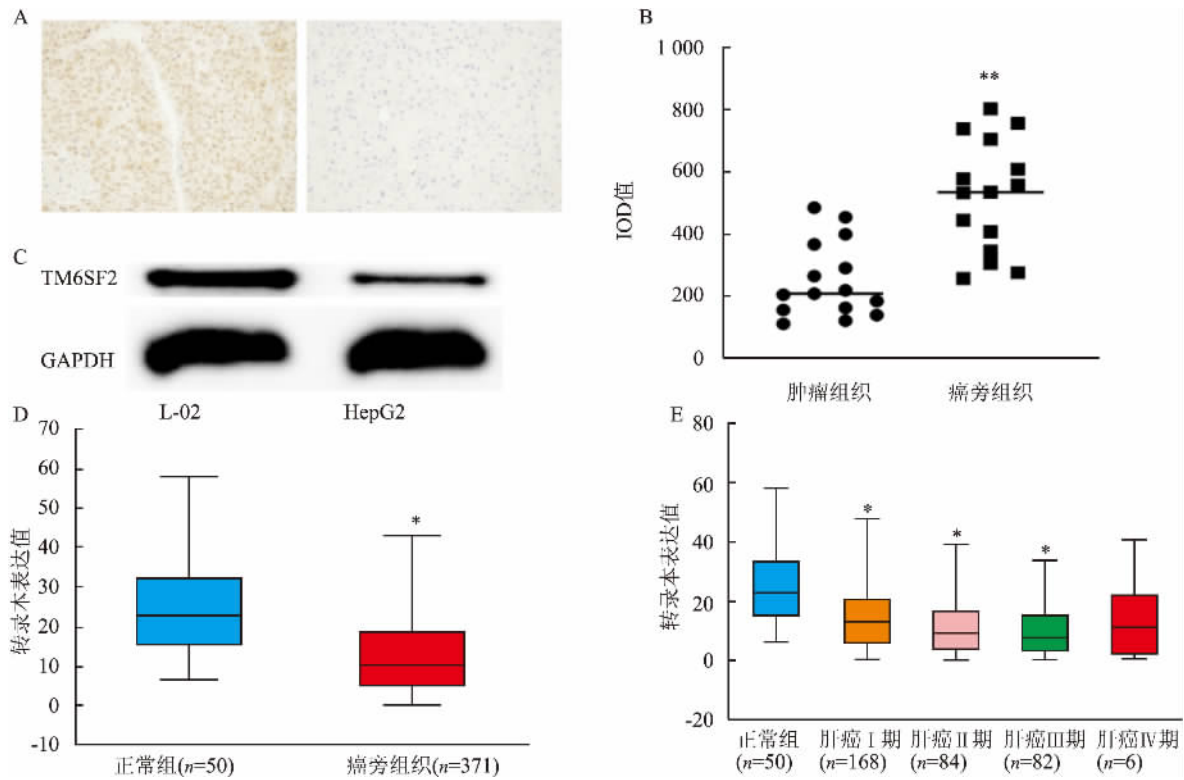


图1 TM6SF2在肝癌中差异表达

A: 免疫组化检测 TM6SF2 在肝癌/癌旁中表达; 左: 肿瘤组织; 右: 癌旁组织; B: 免疫组化 IOD 值量化统计; C: Western blot 检测人肝癌细胞系 Hep G2 及正常肝细胞 L-02 TM6SF2 表达量; D: 基于 TCGA 数据库可视化软件 UALCAN 分析 TM6SF2 在肝癌/癌旁中表达; E: 基于 TCGA 数据库可视化软件 UALCAN 分析 TM6SF2 在不同肝癌临床分期/癌旁中表达

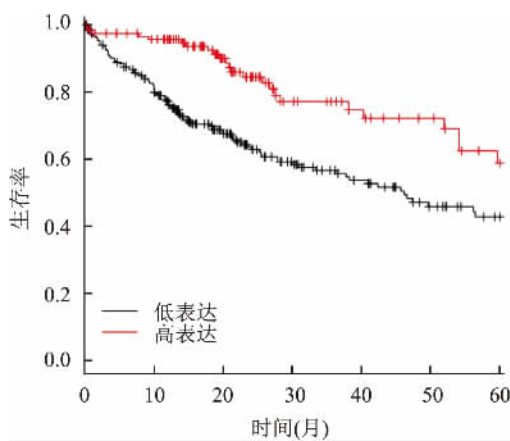


图2 TM6SF2 不同表达肝癌患者 5 年生存曲线

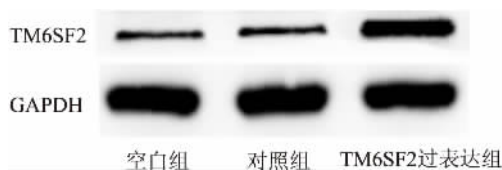


图3 TM6SF2 过表达效率评价

2.4 过表达 TM6SF2 对 Hep G2 细胞增殖的影响

三组细胞培养至 48 h, CCK-8 检测结果显示空白

组、对照组和 TM6SF2 过表达组 450 nm 吸光度值分别为(0.84 ± 0.06)、(0.82 ± 0.07)、(0.52 ± 0.04), 经单因素方差分析, 组间差异有统计学意义( $F = 28.63, P < 0.05$ ); 软琼脂克隆形成实验结果显示细胞克隆数分别为(234 ± 23.46)、(241 ± 25.78)、(158 ± 10.76)个, 经单因素方差分析, 组间差异有统计学意义( $F = 14.33, P < 0.05$ ), 见图4。

2.5 过表达 TM6SF2 对 HepG2 细胞凋亡的影响

Annexin V-FITC/PI 双标记法检测结果显示空白组、对照组和 TM6SF2 过表达组细胞总凋亡率分别为(7.18 ± 0.24)%、(7.12 ± 0.14)%、(12.34 ± 0.17)%, 经单因素方差分析, 组间差异有统计学意义( $F = 253.9, P < 0.05$ ), 见图5。

2.6 过表达 TM6SF2 对 HepG2 细胞侵袭的影响

Transwell 法检测结果显示空白组、对照组和 TM6SF2 过表达组细胞侵袭数目分别为(157.30 ± 2.91)、(159.70 ± 3.18)、(91.33 ± 4.63)个, 经单因素方差分析, 组间差异有统计学意义( $F = 112.9, P < 0.05$ ), 见图6。

2.7 TM6SF2 和 SLC27A5 在肝癌组织中表达正

相关 q-PCR 在过表达 TM6SF2 细胞中检测 SLC27A5 基因表达, 结果表明 SLC27A5 高表达, 见图 7A。基于 15 例肝癌组织检测 TM6SF2 和

SLC27A5 表达, 统计其表达相关性, 结果表明 TM6SF2 和 SLC27A5 在肝癌组织中表达正相关 ( $P < 0.05$ ), 见图 7B。

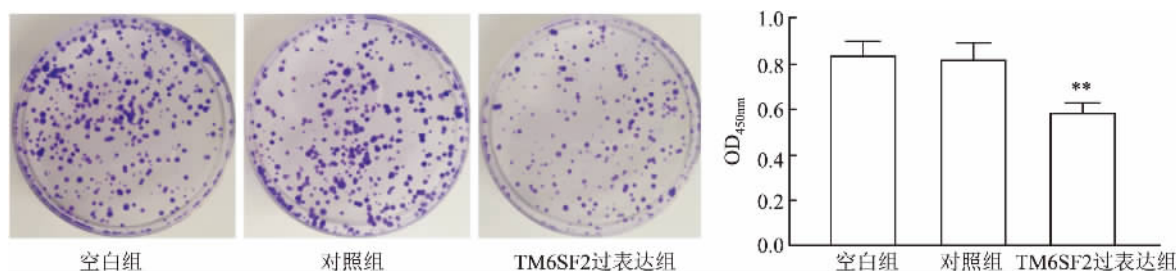


图4 过表达 TM6SF2 抑制 Hep G2 细胞增殖活性  
与对照组比较: \*\*  $P < 0.01$

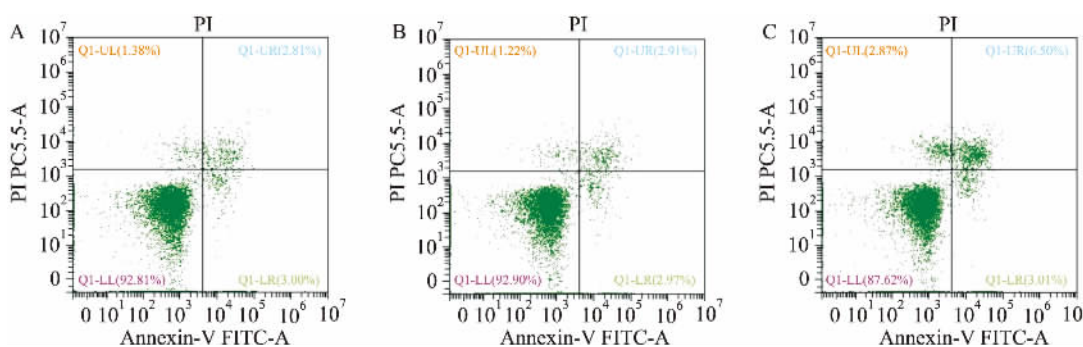


图5 过表达 TM6SF2 促进 Hep G2 细胞凋亡能力  
A: 空白组; B: 对照组; C: TM6SF2 过表达组

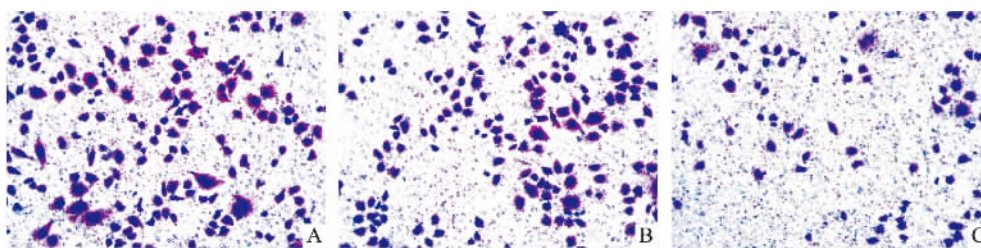


图6 过表达 TM6SF2 抑制 Hep G2 细胞侵袭能力  
A: 空白组; B: 对照组; C: TM6SF2 过表达组

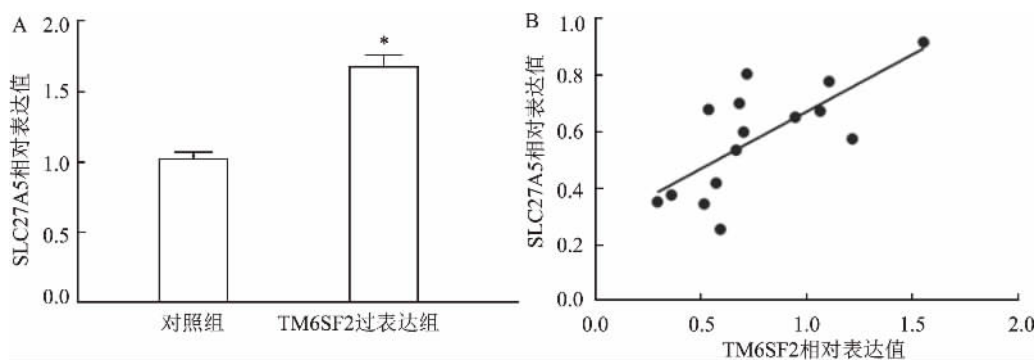


图7 TM6SF2 和 SLC27A5 在肝癌组织中表达

A: q-PCR 在过表达 TM6SF2 细胞中检测 SLC27A5 基因表达; B: 肝癌组织中检测 TM6SF2 和 SLC27A5 表达及其表达相关性分析; 与对照组比较: \*  $P < 0.05$

### 3 讨论

肝癌的发生是一个多因素、多阶段的复杂发病过程,涉及诸多相关基因的异常表达。发现肝癌相关致病基因,并在研究其作用机制基础上寻找治疗新靶点是肿瘤生物学的重要内容<sup>[6]</sup>。TM6SF2 已经被证实参与脂质代谢,与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和心血管疾病发生相关<sup>[7-8]</sup>。近年研究报道,肝癌、结直肠癌等多种肿瘤中存在 TM6SF2 基因失活突变现象。Stickel et al<sup>[9]</sup>通过对 751 例酒精性肝硬化肝癌患者和 1 165 例酒精性肝硬化无肝癌患者进行 TM6SF2 基因分型,使用多元逻辑回归分析其与肝癌发生风险的相关性,结果表明携带 TM6SF2 rs58542926 是酒精性肝硬化患者发展 HCC 的危险因素。Li et al<sup>[10]</sup>回顾性分析 839 名中国汉族人口 NAFLD 和 大肠腺瘤(CRA)病例进行 TM6SF2 rs58542926 多态性基因分型,结果表明 TM6SF2 rs58542926 多态性与中国汉族人群 NAFLD 和 NAFLD&CRA 的风险之间存在显著关联。TM6SF2 rs58542926 T 等位基因可促进 NAFLD 患者、NAFLD&CRA 患者脂质分布和肝损伤的异常调节。

在肝癌发生发展中, TM6SF2 最近才被认为是一种抑癌因子,目前很少有 TM6SF2 与肝细胞肝癌发生机制及下游调控通路的研究报道,本研究通过过表达 TM6SF2 研究其在人肝癌高转移细胞中功能。首先,通过免疫组化及 Western blot 基于临床组织水平和细胞水平检测 TM6SF2 表达,结果均表明 TM6SF2 在肝癌中低表达。TCGA 作为目前为止可以获得的公开数据库最全面的一个,其存储了各类肿瘤的海量基因组数据和关联临床数据;基于 TCGA 分析 TM6SF2 表达,结果一致表明其在肝癌中低表达。基于 TCGA 数据库可视化软件 KM-plotter 分析 TM6SF2 不同表达患者 5 年生存曲线,表明低表达者生存期更短。进而,构建过表达 TM6SF2 稳定细胞株 Hep G2,结果表明 TM6SF2 过表达可以降低 Hep G2 细胞增殖活性,侵袭能力,促进细胞凋亡。细胞凋亡是细胞生长分化调节的重要手段,又是机体免受肿瘤危害的重要保护机制,癌变的细胞发生凋亡的能力通常极低,而增殖能力则相应增强,这直接导致了瘤细胞快速而病态的分裂增殖<sup>[11-13]</sup>,暗示 TM6SF2 可能通过促进凋亡抑制肿瘤生长。

此外, SLC27A5 在过表达 TM6SF2 细胞中高表达,且基于肝癌组织临床样本 TM6SF2 和 SLC27A5 表达量,结果表明 TM6SF2 和 SLC27A5 在肝癌组织中表达正相关,暗示 TM6SF2 可能基于 SLC27A5 发挥作用。SLC27A5 是 SLC27A 基因家族的成员,编码 FA 转运蛋白 5(FATP5),该蛋白在肝脏中特异性表达,对脂肪转运和胆汁酸代谢具有重要作用<sup>[14]</sup>。SLC27A5 在肝癌中作用逐渐被发现。Gao et al<sup>[15]</sup>发现 SLC27A5 在 HCC 中由于 DNA 甲基化过高而被下调表达, SLC27A5 表达的降低则有助于肿瘤的进展和不良预后;功能获得和缺失功能研究均表明 SLC27A5 在体外和体内对 HCC 细胞具有抑制增殖作用。研究表明肝癌细胞中敲除 SLC27A5 会增加多不饱和脂质,从而导致 NADP<sup>+</sup>/NADPH 比增加、脂质过氧化以及随后的 4-羟基-2-壬烯醛(4-HNE)积累, 4-HNE 修饰 KEAP1 上的半胱氨酸残基(Cys513、518),从而导致 KEAP1 / NRF2 途径活化并增加 NRF2 靶基因(如 TXNRD1)的表达水平。

综上所述,本研究结果提示 TM6SF2 是一个重要的抑癌基因,具有抗肿瘤潜能,为 HCC 患者的肿瘤靶向治疗提供理论基础,并为后续的 HCC 侵袭转移机制研究提供了实验依据。

### 参考文献

- [1] Kulik L, El-Serag H B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 477-91.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
- [3] Cai Z, Chen G, Zeng Y, et al. Comprehensive liquid profiling of circulating tumor DNA and protein biomarkers in long-term follow-up patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5284-94.
- [4] Howell J, Atkinson S R, Pinato D J, et al. Identification of mutations in circulating cell-free tumour DNA as a biomarker in hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 116: 56-66.
- [5] Roh Y S, Loomba R, Seki E. The TM6SF2 variants, novel genetic predictors for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 252-4.
- [6] Huang F, Wang B R, Wang Y G. Role of autophagy in tumorigenesis, metastasis, targeted therapy and drug resistance of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(41): 4643-51.
- [7] Daly A K, Day C P, Liu Y L, et al. TM6SF2 as a genetic risk factor for fibrosis [J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1321.
- [8] Li T T, Li T H, Peng J, et al. TM6SF2: a novel target for plasma

- lipid regulation [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 170 – 6.
- [9] Stickel F, Buch S, Nischalke H D, et al. Genetic variants in PNPLA3 and TM6SF2 predispose to the development of hepatocellular carcinoma in individuals with alcohol-related cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(10): 1475 – 83.
- [10] Li Y, Liu S, Gao Y, et al. Association of TM6SF2 rs58542926 gene polymorphism with the risk of non-alcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma in Chinese Han population [J]. *BMC Biochem*, 2019, 20(1): 3.
- [11] Pistrutto G, Triscioglio D, Ceci C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 603 – 19.
- [12] Arumugam A, Abdull Razis A F. Apoptosis as a mechanism of the cancer chemopreventive activity of glucosinolates: a review [J]. *Sian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(6): 1439 – 48.
- [13] Jain A, Tiwari A, Verma A, et al. Vitamins for cancer prevention and treatment: an insight [J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(5): 321 – 40.
- [14] Zhu L, Baker S S, Liu W, et al. Lipid in the livers of adolescents with nonalcoholic steatohepatitis: combined effects of pathways on steatosis [J]. *Metabolism*, 2011, 60(7): 1001 – 11.
- [15] Gao Q, Zhang G, Zheng Y, et al. SLC27A5 deficiency activates NRF2/TXNRD1 pathway by increased lipid peroxidation in HCC [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 1086 – 104.

## Differential expression of TM6SF2 in hepatocellular carcinoma and its effect on the biological behavior of hepatocellular carcinoma cells

Wang Yicun, Xu Dong, Lu Huanhua, et al

(*Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai* 201700)

**Abstract Objective** To explore the differential expression of TM6SF2 in hepatocellular carcinoma and its effect on the biological behavior of hepatocellular carcinoma cells. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect TM6SF2 expression in 15 cases of hepatocellular carcinoma and adjacent tissues. Western blot was used to detect the expression of TM6SF2 in hepatocellular carcinoma cell line Hep G2 and normal liver cell line L-02. TM6SF2 expression and survival curve in hepatocellular carcinoma were analyzed based on TCGA database. A TM6SF2 over-expression vector was constructed based on the pCDNA 3.1 plasmid. Hep G2 was infected by lentiviral packaging, and stable cell lines were screened. Western blot was used to detect the TM6SF2 over-expression efficiency. For the blank group, control group and TM6SF2 overexpression group, CCK-8 and cell cloning method were used to detect cell proliferation activity, Annexin V-FITC/PI double labeling was used to detect cell apoptosis, and Transwell was used to detect cell invasion ability. Based on the clinical samples of hepatocellular carcinoma tissues, q-PCR was used to detect the expression levels of TM6SF2 and SLC27A5, and the expression correlation was analyzed. **Results** TM6SF2 expression was significantly reduced in hepatocellular carcinoma tissues and cells. The 5-year survival of hepatocellular carcinoma patients with TM6SF2 low expression was shorter. After successful construction of TM6SF2 overexpressing stable cell line Hep G2, TM6SF2 overexpression could significantly reduce Hep G2 cell proliferation activity, invasion ability, and promote apoptosis. There was a positive correlation between TM6SF2 and SLC27A5 expression in hepatocellular carcinoma tissues. **Conclusion** TM6SF2 shows strong potential of tumor suppressor genes and has certain clinical significance. It provides new ideas and theoretical basis for future clinical diagnosis, prognosis judgment and molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma based on TM6SF2.

**Key words** TM6SF2; hepatic carcinoma; proliferation; apoptosis; invasion; SLC27A5