

长链非编码 RNA ITGβ2-AS1 对胰腺癌 MAPK 信号通路的作用及机制^{*}

陈世裕^{1,2,3,4}, 喻超^{2,3,4}, 潘耀振^{2,3,4}, 陈玲^{2,3,4}, 李琳^{1,2,3,4}, 杨哲豪^{1,2,3,4},
吕彦霖^{1,2,3,4}, 邓路^{1,2,3,4}, 孙诚谊^{1,2,3,4**}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 肝胆外科, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学 肝胆胰脾重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 4. 贵州省肝胆胰脾疾病研究所, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨长链非编码 RNA 整合素 β2 (ITGβ2)-AS1 在胰腺癌 (PC) 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路中的作用及机制。方法: 选择癌症基因组图谱 (TCGA) 中胰腺导管腺癌数据库 PAAD 的 mRNA 表达谱类型, 根据 TCGA 数据库分析结果, 选取与 ITGβ2-AS1 相关的基因中相关系数较大 (Person 系数 > 0.6) 的基因进行 GO 富集分析, 筛选出与 ITGβ2-AS1 的表达显著相关的基因及信号通路; 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 及 Western blot 验证人 PC 细胞株 PANC-1 中相关 mRNA 及蛋白的表达。结果: GO 分析显示, ITGβ2-AS1 与 PC 的增殖及相关肿瘤信号通路转导密切相关; qRT-PCR 及 Western blot 结果显示, 与正常 PANC-1 细胞比较, 干扰 ITGβ2-AS1 后, PANC-1 细胞中 BCL2、MMP9、MYC 及磷酸化的 ERK1/2 的 mRNA 及蛋白表达水平下降 ($P < 0.05$)。结论: ITGβ2-AS1 可能通过正向调控 MAPK 信号通路上靶基因的表达, 促进 PC 细胞的增殖、侵袭及迁移。

[关键词] 长链非编码 RNA; 整合素 β2; 胰腺癌; 丝裂原活化蛋白激酶; 癌症基因组图谱; 基因本体论; 癌症基因组图谱

[中图分类号] R735.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)08-0875-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.08.002

Bioinformatic Analysis of the Role of Long Non-coding RNA ITGβ2-AS1 in MAPK Signaling Pathway of Pancreatic Cancer and Its Mechanism

CHEN Shiyu^{1,2,3,4}, YU Chao^{2,3,4}, PAN Yaozhen^{2,3,4}, CHEN Ling^{2,3,4}, LI Lin^{1,2,3,4},
YANG Zhehao^{1,2,3,4}, LV Yanlin^{1,2,3,4}, DENG Lu^{1,2,3,4}, SUN Chengyi^{1,2,3,4}

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 3. Key Laboratory of Liver, Gallbladder, Pancreas and Spleen of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 4. Guizhou Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Spleen Diseases, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role long-chain non-coding RNA ITGβ2-AS1 in regulating mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in pancreatic adenocarcinoma (PAAD) and its mechanism. **Methods:** The mRNA expression profile of PAAD was selected from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Genes with a correlation coefficient (Person coefficient > 0.6) with ITGβ2-AS1 were selected for GO function annotation and KEGG pathway analysis. qPCR and Western blot were used to verify the expression levels of candidate genes in human pancreatic cancer cell line

^{*} [基金项目] 国家自然科学基金 (81860505, 81860506); 贵州省科学技术厅—贵州医科大学附属医院联合基金 [黔科合 LH 字 (2016) 7229]; 贵州省肝胆外科临床医学研究中心 [黔科合平台人才 (2017) 5404]; 贵州省高层次人才计划“十”层次人才, 黔科合平台人才 [(2016) 5647]; 贵州省科学技术厅—贵阳医学院院士工作站肝胆外科分站 [黔科合院士站 (2015) 4013]; 贵州省孙诚谊“肝胆胰脾疾病诊治”导师工作室, 黔教研合 [GZS (2016) 09]; 贵州省第四批人才基地 (贵州省外科人才培养基地) — [黔省专合字 (2012) 94]; 贵州省科技支撑计划项目 [黔科合 SY 字 (2015) 3047]

^{**} 通信作者 E-mail: sunchengyi2014@163.com

网络出版时间: 2019-08-27 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190827.1841.002.html>

PANC-1. **Results:** GO enrichment analysis showed that ITG β 2-AS1 was closely associated with pancreatic cancer cell proliferation. KEGG analysis revealed that ITG β 2-AS1 was associated with signaling pathways which regulate cellular proliferation. qRT-PCR and Western blot results showed that ITG β 2-AS1 interference downregulated the mRNA and protein levels of BCL2, MMP9, MYC and phosphorylated ERK1/2 when compared with control ($P < 0.05$). **Conclusion:** ITG β 2-AS1 may promote the proliferation, invasion and migration of pancreatic cancer cells by positively regulating the expression of genes in the MAPK signaling pathway.

[**Key words**] long non-coding RNA; ITG β 2; pancreatic cancer; mitogen-activated protein kinase; cancer genome map; gene ontology

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是恶性程度极高、进展迅速及预后极差的肿瘤, 目前治疗 PC 最有效的方式为早期手术切除^[1-2], 但全球 PC 死亡率一直居高不下, 5 年生存率仅 7%^[3-4]。PC 诊断及治疗的困难与肿瘤细胞的增殖速度快和转移能力强密切相关^[5], 因此, 寻找更为有效的治疗方案成为当前 PC 研究的关键。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度 > 200 nt、但不具有编码蛋白质功能的一类 RNA^[6-7]。研究认为 lncRNA 在肿瘤的侵袭及迁移过程中发挥重要的生物学功能^[8-10]。lncRNA 在各种疾病的发生发展过程中所起到的作用不断被发现, 有望成为临床诊疗的新方向。Prensner 等^[11]发现 lncRNA SchLAP1 在前列腺癌中表达上调, 与患者生存呈负相关, 其可能通过影响染色体重塑促进前列腺癌的侵袭及迁移。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是介导 PC 细胞增殖、侵袭及迁移功能的一条关键信号通路^[12-14], 可被细胞因子及细胞黏附因子等激活, 将信号转导至胞内最终转录调控相关靶基因的表达进而影响细胞功能^[15-16], 研究发现 lncRNA 可能在 MAPK 信号通路中发挥重要的生物学作用^[17-18]。然而, lncRNA 整合素 β 2 (ITG β 2)-AS1 是否能调控 MAPK 信号通路下游相关靶基因以实现其功能仍不清楚, 因此, 在课题组前期研究的基础上, 本研究利用癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库分析 ITG β 2-AS1 可能发挥的细胞学功能和参与的信号通路、分析 ITG β 2-AS1 与人 PC 细胞株 PANC-1 细胞中 MAPK 信号通路的调控关系, 以进一步阐明其在 PC 的增殖、侵袭及迁移过程中的分子机制。

1 材料与方法

1.1 细胞株与主要试剂

人 PC 细胞株 PANC-1 细胞株为中山大学肿瘤

防治中心惠赠, 胎牛血清 (FBS)、胰蛋白酶 (TRYP-SIN)、DMEM 及 RPMI-1640 培养基均购自美国 Gibco 公司, RNA 提取试剂 Trizol 购自美国 Invitrogen 公司, BCL2、MMP9 及 MYC 等引物购自 Sangon Biotech 公司, 相应 Western blot 一抗购自 Proteintech 公司, ITG β 2-AS1-sh 购自 RIBOBIO 公司, 逆转录试剂盒及 SYBR Premix ExTaq 试剂盒均购自日本 TaKaRa 公司。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析 利用 cBioPortal 网站在线分析 TCGA 数据库 (<http://www.cbioportal.org/>), 选择胰腺导管腺癌数据库 PAAD, 数据类型选择 mRNA 表达谱, 根据 TCGA 数据库分析结果, 选取与 ITG β 2-AS1 相关的基因中相关系数较大 (P 系数 > 0.6) 的基因进行 GO 富集分析, 包括细胞组成 (cellular component, CC)、生物过程 (biological process, BP) 及分子功能 (molecular function, MF) 分析。

1.2.2 细胞培养 人 PC 细胞株 PANC-1 使用含 10% FBS 及 1% 青-链霉素双抗的 DMEM 培养基培养于 37 °C、含 5% CO₂ 的恒温恒湿培养箱中, 分为 ITG β 2-AS1 干扰对照组 (Negative Control 组) 及 ITG β 2-AS1 干扰组 (ITG β 2-AS1-sh 组)。

1.2.3 mRNA 表达 选择处于对数生长期的 PANC-1 细胞, 提取其总 RNA, 分别测量 A₂₆₀/A₂₈₀ 时的吸光度, 选取吸光度值在 1.8 ~ 2.0 的样品进行实验。依照逆转录试剂盒的说明, 分别将样品逆转录为 cDNA, 再选择 GAPDH 作为内参, 使用 SYBR Premix ExTaq 试剂盒进行 qPCR 实验。

1.2.4 蛋白表达 选择处于对数生长期的 PANC-1 细胞, 提取其总蛋白, 根据蛋白定量结果点样、电泳、转膜、封闭、孵一抗、洗膜、孵二抗、洗膜、曝光, 用 Image Lab 软件分析所得条带的灰度值, 检测各相关指标的蛋白表达量。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS 22.0 统计软件处理,计数资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ITGβ2-AS1 的生物学功能

根据 TCGA 数据库分析结果,选取与 ITGβ2-

AS1 相关的基因中相关系数较大 (Person 系数 > 0.6) 的基因进行 GO 富集分析。CC 分析结果显示:ITGβ2-AS1 可能负调控细胞凋亡过程,正调控 GTP 酶活性和各信号通路转导 MAPK 信号通路 (图 1A); BP 分析结果显示 ITGβ2-AS1 可能存在于细胞膜外区域、外泌体及高尔基体膜区域 (图 1B), MF 分析结果显示 ITGβ2-AS1 可能与氧转运体活性、离子通道结合及 RAS 活性调控等功能相关 (图 1C),提示 ITGβ2-AS1 可能与 PC 的增殖及相关肿瘤信号通路转导密切相关。

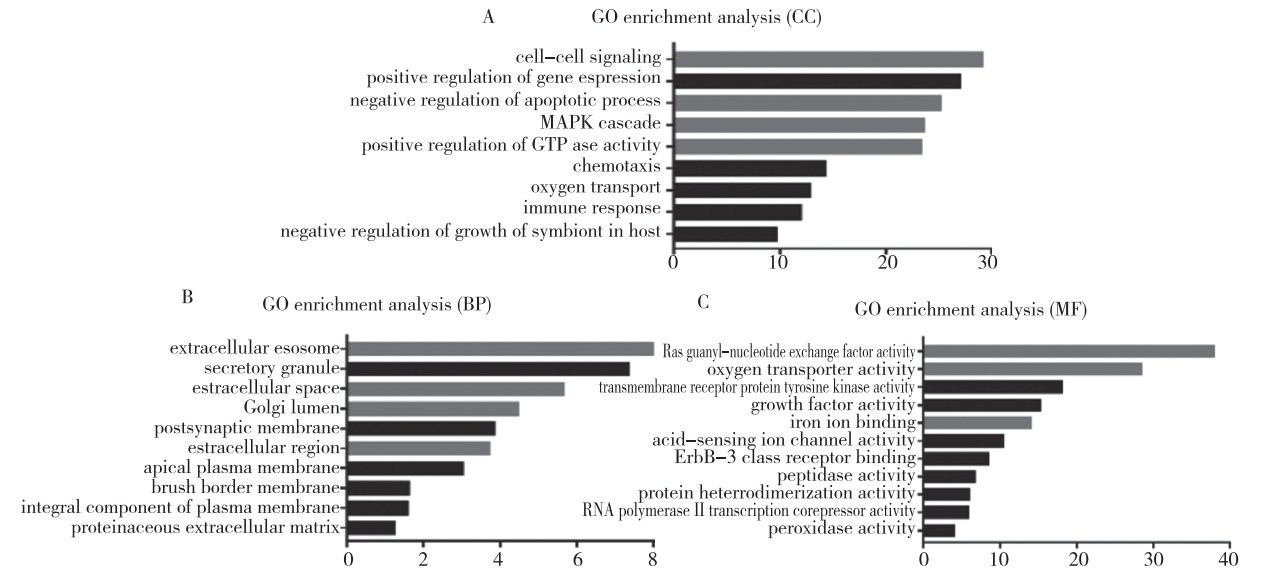


图 1 GO 富集分析 ITGβ2-AS1 的生物学功能

Fig. 1 GO enrichment analysis of the biological function of ITGβ2-AS1

2.2 ITGβ2-AS1 的下游信号通路

根据 TCGA 数据库分析结果,选取与 ITGβ2-AS1 相关的信号通路中相关系数位于前 12 的信号通路进行分析,结果显示:多条信号通路与 PC 的发生发展过程显著相关,如癌症信号通路 (Path-

ways in cancer)、钙信号通路 (Calcium signaling pathway)、MAPK 信号通路 (MAPK signaling pathway) 及缺氧诱导因子 1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 等 (图 2);提示 ITGβ2-AS1 可能参与多条癌症信号通路如 MAPK 信号通路的转导与调控。

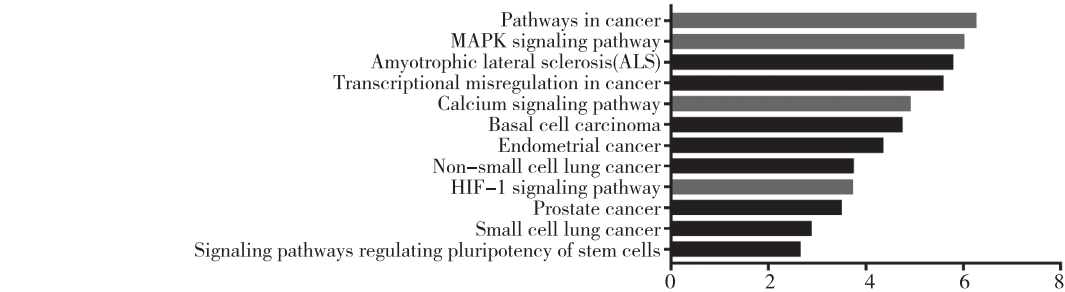


图 2 生物信息学分析 ITGβ2-AS1 的下游信号通路

Fig. 2 KEGG analysis of ITGβ2-AS1-associated signaling pathway

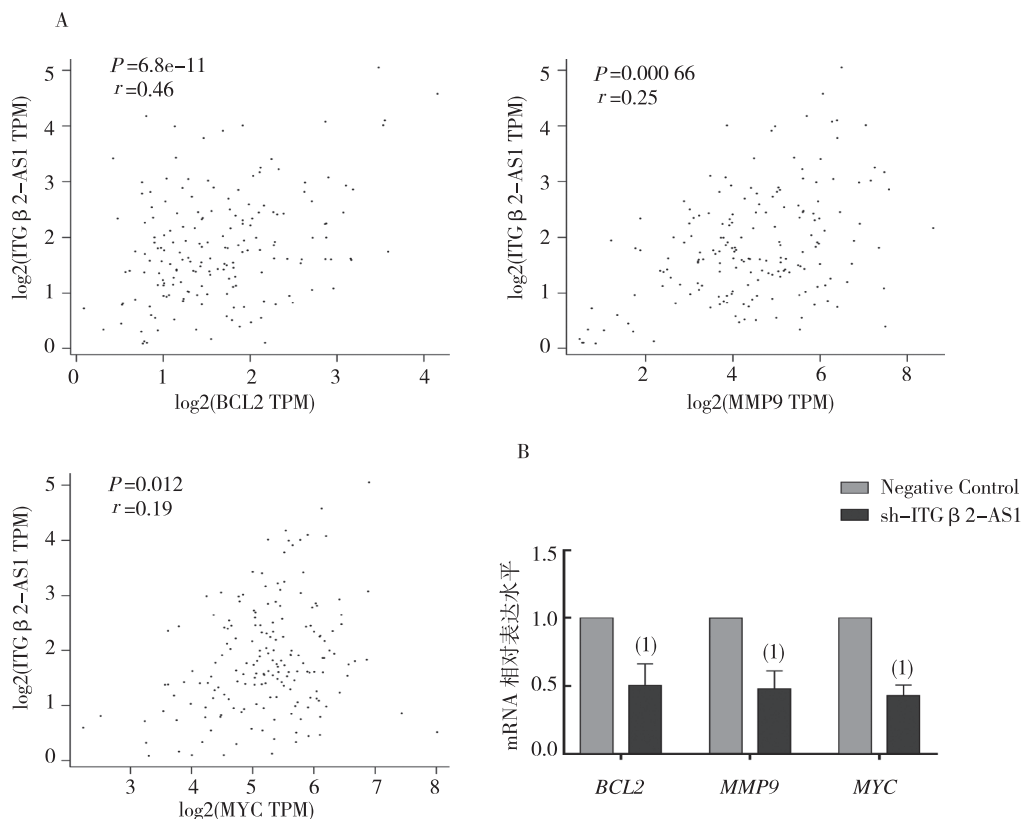
2.3 对 MAPK 信号通路靶基因表达的影响

生物信息学分析结果显示:ITGβ2-AS1 可能与

MAPK 信号通路靶基因 BCL2、MMP9 及 MYC 的表达显著相关且存在共表达的关系 (图 3A);qPCR

结果(图 3B)表明与干扰对照组比较,ITGβ2-AS1 干扰组 PANC-1 细胞 *BCL2*、*MMP9* 及 *MYC* mRNA 表

达水平显著下调($P < 0.05$);这些结果提示 ITGβ2-AS1 可能正调控 MAPK 信号通路靶基因的表达。



注: ⁽¹⁾ 与 Negative Control 组比较, $P < 0.05$ 。

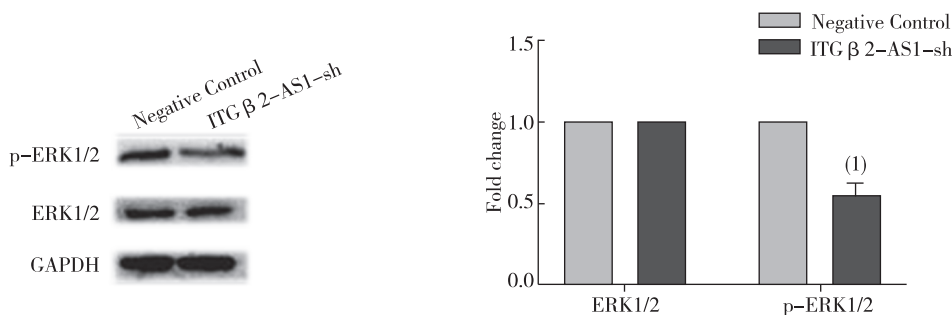
图 3 ITGβ2-AS1 对 MAPK 信号通路靶基因表达的影响

Fig. 3 Effect of ITGβ2-AS1 on the expression of target genes of MAPK signaling pathway

2.4 ITGβ2-AS1 对 MAPK 信号通路活性的影响

如图 4 所示,ITGβ2-AS1 干扰组 PANC-1 细胞总 ERK1/2 蛋白表达水平与干扰对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而磷酸化的 ERK1/2 蛋

白表达水平则显著低于干扰组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 ITGβ2-AS1 可能通过调控 ERK1/2 的磷酸化水平从而影响 MAPK 信号通路的活性。



注: ⁽¹⁾ 与 Negative Control 组比较, $P < 0.05$ 。

图 4 ITGβ2-AS1 对 MAPK 信号通路活性的影响 (Western blot)

Fig. 4 Effect of ITGβ2-AS1 on the activity of MAPK signaling pathway

3 讨论

PC 由于其发病过程隐匿、进展迅速、早期诊断及手术切除困难导致治疗效果不佳。近年来,尽管各种治疗方法不断完善,但 PC 患者的 5 年生存率仍低于 7%,其重要原因之一就是其侵袭能力极强^[4-5]。

整合素蛋白家族(integrin family,ITG)是广泛分布于细胞表面的四类细胞黏附分子之一,是由 α 和 β 两个亚基组成的异源二聚体跨膜蛋白整合素家族,可以改变肿瘤的增殖、侵袭及迁移等多种生物学功能^[19-20]。其中,ITGβ2 主要在各种白细胞的表面表达,并能够与肿瘤细胞表面的黏附分子结合,从而赋予肿瘤细胞向远处转移的能力^[21-22]。有研究报道,长链非编码 RNA ITGβ2-AS1 起源于 ITGβ2 的启动子,LncRNA ITGβ2-AS1 通过上调 ITGβ2 的表达从而促进乳腺癌的侵袭和迁移^[23],并在骨肉瘤的增殖和转移过程中发挥着重要作用^[24]。LncRNA 的表达失常与包括恶性肿瘤在内的多种疾病的发生发展密切相关^[8]。然而,对于 LncRNA 在肿瘤中所起到的作用目前尚处于初步探索阶段,特别是对 LncRNA ITGβ2-AS1 在 PC 的侵袭转移过程中所发挥的作用更是知之甚少,因此,进一步深入研究其发挥作用的分子机制有助于为临床提供更为有效的治疗措施。

细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK1/2)是 MAPK 信号通路的重要成员之一,是将信号从细胞表面受体传导至细胞核的关键,参与细胞的增殖、分化、凋亡和癌变等多种生物学反应^[25-26],其因在激活的生长因子受体与基因表达的变化中的作用最为人们所熟知,激活的 ERK1/2 进入细胞核并磷酸化转录因子;ERK1/2 也可转移到内质网、核小体及高尔基体和线粒体等其他细胞器激活特定的底物从而影响细胞的生理过程^[27-28]。然而,目前对于 LncRNA 在 PC 细胞 ERK1/2 的磷酸化激活过程中的调控方式仍不完全清楚。本研究先通过生物信息学分析发现 ITGβ2-AS1 可能与 PC 的增殖及相关肿瘤信号通路转导密切相关,并可能参与下游 MAPK 信号通路的转导与调控;通过相关性分析及 qPCR 实验验证,结果显示 ITGβ2-AS1 可显著调控 MAPK 信号通路中与 PC 细胞增殖、侵袭及异常代谢显著相关的靶基因 BCL2、MMP9 及 MYC 的表达,推断

ITGβ2-AS1 可能激活 MAPK 信号通路进而调控下游的靶基因。最后通过 Western blot 实验验证上述推断,结果提示 ITGβ2-AS1 可显著影响 ERK1/2 的磷酸化水平,从而发挥调节 MAPK 信号通路的作用。

综上所述,本研究通过生物信息学分析并结合相关实验验证,ITGβ2-AS1 在 PC 细胞相关肿瘤信号通路——MAPK 信号通路的激活过程中发挥重要作用,ITGβ2-AS1 通过调控 MAPK 信号通路中关键分子 ERK1/2 的磷酸化水平,进而调控下游靶基因的表达。课题组今后将进一步通过相关分子生物学实验及临床样本信息深入探讨 ITGβ2-AS1 介导 MAPK 信号通路激活在 PC 的发生发展过程中的具体分子机制及临床意义,为发现可能针对 PC 治疗的新靶点提供理论依据。

4 参考文献

- [1] SANO M,IJICHI H,TAKAHASHI R,et al. Blocking CX-CLs-CXCR2 axis in tumor-stromal interactions contributes to survival in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma through reduced cell invasion/migration and a shift of immune-inflammatory microenvironment[J]. *Oncogenesis*,2019,8(2):8.
- [2] SAKAI Y,MIYAZAWA M,KOMURA T,et al. Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models[J]. *Cancer Sci*,2019,110(3):903-912.
- [3] MA S J,HERMANN G M,PREZZANO K M,et al. Adjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation is associated with improved survival for resected stage I-II pancreatic cancer[J]. *Cancer Med*,2019,8(3):939-952.
- [4] WANG-GILLAM A,HUBNER R A,SIVEKE J T,et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors[J]. *Eur J Cancer*,2019,108:78-87.
- [5] KHADER S,THYAGARAJAN A,SAHU R P. Exploring signaling pathways and pancreatic cancer treatment approaches using genetic models[J]. *Mini Rev Med Chem*,2019,19(14):1112-1125.
- [6] ZHANG L,DONG Y,WANG Y,et al. Long noncoding RNAs in ocular diseases: New and potential therapeutic targets[J]. *FEBS J*,2019,286(12):2261-2272.
- [7] WANG D,GU C,LIU M,et al. Analysis of long noncoding RNA expression profile in human pulmonary microvascular

- endothelial cells exposed to lipopolysaccharide [J]. *Cell PhysiolBiochem*, 2019, 52(4): 653 – 667.
- [8] DANDAN W, JIANLIANG C, HAIYAN H, et al. Long noncoding RNA MIR31HG is activated by SP1 and promotes cell migration and invasion by sponging miR-214 in NSCLC [J]. *Gene*, 2019, 69(2): 223 – 230.
- [9] WEN J, WANG H, DONG T, et al. STAT3-induced upregulation of lncRNA ABHD11-AS1 promotes tumour progression in papillary thyroid carcinoma by regulating miR-1301-3p/STAT3 axis and PI3K/AKT signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12569.
- [10] KESHAVERZ M, ASADI M H. Long noncoding RNA ESI controls the proliferation of breast cancer cells by regulating the Oct4/Sox2/miR-302 axis [J]. *FEBS J*, 2019, 286(13): 2611 – 2623.
- [11] PRENSNER J R, ZHAO S, ERHO N, et al. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: a multi-institutional high-throughput analysis of SchLAP1 [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(13): 1469 – 1480.
- [12] WU Y, TAN X, LIU P, et al. ITGA6 and RPSA synergistically promote pancreatic cancer invasion and metastasis via PI3K and MAPK signaling pathways [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 379(1): 30 – 47.
- [13] SONG X, ZHU M, ZHANG F, et al. ZFX promotes proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells via the MAPK pathway [J]. *Cell PhysiolBiochem*, 2018, 48(1): 274 – 284.
- [14] FU Y, LIU X, CHEN Q, et al. Downregulated miR-98-5p promotes PDAC proliferation and metastasis by reversely regulating MAP4K4 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 130.
- [15] LEE J, LEE J, KIM J H. Scattered DUSP28 is a novel biomarker responsible for aggravating malignancy via the autocrine and paracrine signaling in metastatic pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 456: 1 – 12.
- [16] WANG B, QI X, LIU J, et al. MYH9 promotes growth and metastasis via activation of MAPK/AKT signaling in colorectal cancer [J]. *J Cancer*, 2019, 10(4): 874 – 884.
- [17] SHEN X, GUO H, XU J, et al. Inhibition of lncRNA HULC improves hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18169 – 18179.
- [18] FU R, WANG X, HU Y, et al. Solamargine inhibits gastric cancer progression by regulating the expression of lncNEAT1_2 via the MAPK signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1545 – 1554.
- [19] DESGROSELLIER J S, CHERESH D A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1): 9 – 22.
- [20] ZHANG L, GULSES A, PURCZ N, et al. A comparative assessment of the effects of integrin inhibitor cilengitide on primary culture of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and HNSCC cell lines [J]. *Clin-TranslOncol*, 2019, 21(8): 1052 – 1060.
- [21] LIU H, DAI X, CAO X, et al. PRDM4 mediates YAP-induced cell invasion by activating leukocyte-specific integrin beta2 expression [J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(6): e45180.
- [22] TIAO G, IMPROGO M R, TAUSCH E, et al. Analysis of ITGβ2 rare germ line variants in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 130(22): 2443 – 2444.
- [23] LIU M, GOU L, XIA J, et al. LncRNA ITGβ2-AS1 could promote the migration and invasion of breast cancer cells through up-regulating ITGβ2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): E1866.
- [24] DAI J, XU L J, HAN G D, et al. Down-regulation of long non-coding RNA ITGβ2-AS1 inhibits osteosarcoma proliferation and metastasis by repressing Wnt/beta-catenin signalling and predicts favourable prognosis [J]. *Artif Cells NanomedBiotechnol*, 2018, 46(sup3): 783 – 790.
- [25] SHEN Z, ZHANG C, QU L, et al. MKP-4 suppresses hepatocarcinogenesis by targeting ERK1/2 pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 61.
- [26] SUN P, TANG L N, LI G Z, et al. Effects of MiR-21 on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in rats with atherosclerosis via the Akt/ERK signaling pathway [J]. *Eur Rev Med PharmacolSci*, 2019, 23(5): 2216 – 2222.
- [27] YANG Y, YANG S, LIU J, et al. DNA Hypomethylation of GR promoters is associated with GR activation and BDNF/AKT/ERK1/2-Induced hippocampal neurogenesis in mice derived from folic acid supplemented dams [J]. *MolNutr Food Res*, 2019, 19: e1801334.
- [28] ROCK S, LI X, SONG J, et al. Kinase suppressor of Ras 1 and Exo70 promote fatty acid-stimulated neurotensin secretion through ERK1/2 signaling [J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e211134.

(2019-04-25 收稿, 2019-08-05 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张启芳