

抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 表达对乳腺癌细胞增殖和周期的影响*

赵 静¹, 张立涛², 白 云³, 王泽阳¹, 张雪梅⁴, 马春玲¹

1. 河北省人民医院 肿瘤科(石家庄 050051); 2. 河北省人民医院 急诊科(石家庄 050051);
3. 河北省人民医院 消化科(石家庄 050051); 4. 河北省人民医院 风湿免疫科(石家庄 050200)

【摘要】 目的 检测硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)在乳腺癌细胞中的表达,分析抑制 SCD1 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和周期的影响及机制。**方法** 采用蛋白质印迹法检测乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-231 及正常人皮肤成纤维细胞株 HSF 中 SCD1 的表达。应用 SCD1 特异性抑制剂 MF-438 干预 MCF-7 细胞,采用 MTS 法测定细胞增殖的抑制率,计算 IC₅₀ 值;采用 PI 染色流式细胞术分析细胞周期分布,蛋白质印迹法检测特异性周期蛋白 Cyclin D1、Akt、pAkt、pAMPK、pACC 蛋白的表达。**结果** 乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞中 SCD1 的表达高于人皮肤成纤维细胞 HSF 细胞($P<0.05$)。MF-438 在 100 nmol/L~100 μ mol/L 浓度范围内,抑制低血清培养下的 MCF-7 细胞的增殖,并显示出显著的剂量依赖性,IC₅₀ 值为(3.9 $\pm$ 0.45) μ mol/L。5 μ mol/L MF-438 干预 MCF-7 细胞后,处于细胞周期中 S 期和 G₂/M 期的细胞比例减少($P<0.01$),G₀/G₁ 期细胞比例增加($P<0.01$),Cyclin D1 的表达水平降低($P<0.01$);同时,pAkt 及 pAkt/Akt 表达下降($P<0.05$),pAMPK 及 pACC 表达水平升高($P<0.05$)。**结论** SCD1 在乳腺癌的发生和发展中发挥重要作用,抑制 SCD1 活性能通过下调 Akt 通路、活化 AMPK 通路,阻滞乳腺癌细胞周期进展,抑制细胞增殖。

【关键词】 乳腺癌 SCD1 脂肪酸 细胞增殖 细胞周期

Inhibition of SCD1 Activity Blocks Cell Cycle Progression and Impairs Proliferation in Breast Cancer Cells ZHAO Jing¹, ZHANG Li-tao², BAI Yun³, WANG Ze-yang¹, ZHANG Xue-mei⁴, MA Chun-ling¹. 1. Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Department of Emergency, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 3. Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 4. Department of Rheumatology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in breast cancer cell lines. To analyze the effect of inhibiting SCD1 activity on the proliferation and cell cycle of MCF-7 breast cancer cell and its mechanism. **Methods** The expression of SCD1 protein were detected by Western blot techniques in breast cancer cell lines and humanskin fibroblasts. Cell viability of MCF-7 cells treated with MF-438 was measured using MTS assay and IC₅₀ value was calculated. The distribution of cell cycle was determined by PI staining using flow cytometry. The expression of Cyclin D1 was detected by Western blot. The expression of Akt, pAkt, pAMPK and pACC were also detected by Western blot. **Results** The expression level of SCD1 in MCF-7 and MDA-MB-231 cells was significantly higher than that in HSF cells ($P<0.05$). MF-438 showed a significant dose-dependent proliferation inhibition effect on MCF-7 cells cultured in low serum at a concentration ranging from 100 nmol/L to 100 μ mol/L with an IC₅₀ value of (3.9 $\pm$ 0.45) μ mol/L. After intervention of 5 μ mol/L MF-438 in MCF-7 cells, the proportion of cells in S phase and G₂/M phase was significantly decreased ($P<0.01$), the proportion of cells in G₀/G₁ phase increased ($P<0.01$), and the expression of Cyclin D1 was significantly decreased ($P<0.05$); Meanwhile, the expression of pAkt and pAkt/Akt value were significantly decreased ($P<0.05$) and the expression of pAMPK and pACC levels were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** SCD1 plays an important role in the occurrence and development of breast cancer. Inhibition of SCD1 activity can inhibit cell cycle progression and impair cell proliferation by down-regulating the Akt pathway and activating the AMPK pathway. Further research on SCD1 is expected to provide a new target for molecular targeted therapy of breast cancer.

【Key words】 Breast cancer SCD1 Fatty acid Proliferation Cell cycle

* 河北省自然科学基金(No. H2016307004)资助

脂肪酸合成增强是肿瘤细胞的一个标志性代谢改变。脂肪酸是合成膜磷脂的基本原料,能为肿瘤细胞提供能量支持,还用于生成一系列促癌脂质信号分子,在肿瘤的发生发展过程中起重要作用^[1]。硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是催化饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)形成单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)的关键酶,是脂肪酸合成途径中最终步骤的限速酶^[1]。SCD1的产物棕榈油酸(C16:1)和油酸(C18:1)是磷脂、胆固醇酯和中性脂质的重要组成部分。调控SCD1表达水平和活性不仅影响细胞膜结构的合成和功能,而且影响机体的脂质代谢。近年来研究发现,SCD1参与肺癌、肾癌等多种肿瘤的发生发展^[2-3]。乳腺癌是目前全世界女性癌症相关死亡的主要原因^[4]。流行病学研究表明,肥胖不仅是乳腺癌的危险因素,还与不良预后相关^[5-6],乳腺癌的发生发展与机体脂代谢密切相关。然而,有关乳腺癌SCD1的研究却鲜有报道。我们的前期研究发现SCD1在乳腺癌组织中表达水平显著升高^[7]。抑制SCD1的表达有可能成为治疗乳腺癌的新途径。本研究应用SCD1特异性的小分子抑制剂MF-438干预乳腺癌细胞,分析抑制SCD1的活性对乳腺癌细胞增殖和细胞周期的影响,并探讨其可能机制,为SCD1作为乳腺癌治疗的新靶标提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

SCD1抑制剂MF-438购自德国Merck Millipore公司,DMSO购自北京Solarbio公司,CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS)试剂盒购自美国Promega公司,Propidium iodide staining (PI)购自美国Sigma公司,SCD1、Cyclin D1小鼠单克隆抗体均购自美国Santa Cruz Biotechnology公司,Akt兔多克隆抗体、pAkt (Ser473)兔单克隆抗体、pAMPK α (Thr172)兔多克隆抗体、pACC (Ser79)兔多克隆抗体均购自美国Cell Signal Technology公司, β -actin小鼠单克隆抗体购自美国Signalway Antibody公司,辣根过氧化物酶标记的羊抗兔或羊抗鼠二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 细胞及培养

人乳腺癌MCF-7、MDA-MB-231细胞株和正常人皮肤成纤维细胞株HSF细胞为河北省人民医

院临床医学研究中心保存。使用含10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的RPMI-1640培养基,37℃,体积分数为5%CO₂培养箱中培养,实验时采用2%FBS的培养基培养。MF-438应用DMSO配制成10 mmol/L,使用时用培养基稀释为所需浓度。

1.3 MTS法检测SCD1抑制剂对细胞增殖的影响

将MCF-7细胞和HSF细胞以10⁴/孔密度接种于96孔板,2%FBS的RPMI-1640培养24 h后,同时以10%FBS的RPMI-1640培养作对照,再用100 nmol/L~100 μ mol/L MF-438或对照DMSO干预细胞48 h,使用MTS法,加入20 μ L/孔CellTiter 96[®] Aqueous One Solution Reagent,在37℃、体积分数5%CO₂的培养箱中孵育1 h,使用酶标仪检测490 nm的吸光度值(A₄₉₀)测定细胞活性。

1.4 细胞周期分析

MCF-7细胞接种于25 cm²培养瓶,2%FBS的RPMI-1640培养24 h后,加入5 μ mol/L MF-438或对照DMSO,作用48 h后弃培养液,0.25%胰酶消化贴壁细胞,单细胞悬液约(1~5)×10⁶ mL⁻¹,4℃预冷的PBS洗涤细胞2次,1 000 r/min离心去PBS,加入4℃预冷的70%乙醇固定2 h,PBS洗1次,然后重悬,加入PI(50 μ g/mL)+RNase A(100 μ g/mL)+Triton X-100(0.2%),室温避光30 min后流式细胞仪检测细胞周期。

1.5 蛋白质印迹法检测相关蛋白的表达

取MCF-7、MDA-MB-231和HSF细胞,以及经5 μ mol/L MF-438干预48 h后的MCF-7细胞,用细胞裂解液提取总蛋白,进行SDS-PAGE电泳分离蛋白,并将凝胶上的目的蛋白转移至PVDF膜上,用5%脱脂奶粉的TBST液封闭PVDF膜2 h,分别加入一抗SCD1和Cyclin D1(工作液稀释浓度1:200),Akt、pAkt、pAMPK和pACC(工作液稀释浓度1:1 000)或 β -actin(作为内参,工作液稀释浓度1:3 000)4℃摇床孵育过夜,加入二抗(稀释浓度1:10 000),室温反应2 h;将发光液均匀地滴在PVDF膜的蛋白面上,出现明显荧光条带后,依次压片、曝光、显影和定影。将X线胶片于凝胶成像系统照像,Image J v1.8软件进行分析。结果用目的蛋白条带的IOD值与 β -actin条带的IOD值的比值表示。

1.6 统计学方法

数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两个样本均数比较用 t

检验,应用 χ^2 检验和单因素方差分析进行组间比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCD1 在乳腺癌细胞及 HSF 细胞中的表达

蛋白质印迹结果(图 1)显示,SCD1 在乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞中的表达分别为 1.13 ± 0.03 、 0.95 ± 0.04 ,高于正常人皮肤成纤维细胞 HSF 的表达(0.34 ± 0.02),差异有统计学意义($P<0.05$)。

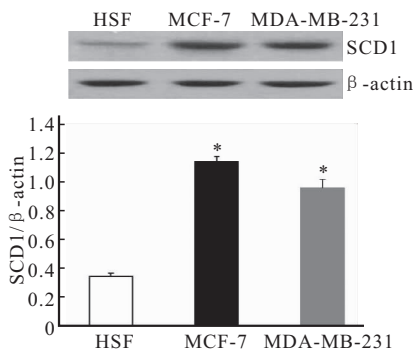


图 1 SCD1 在乳腺癌细胞及皮肤成纤维细胞中的表达
Fig 1 Expression of SCD1 in breast cancer cell lines and human skin fibroblasts cells
* $P<0.05$, vs. HSF cells

2.2 SCD1 抑制剂对 MCF-7 细胞和 HSF 细胞的增殖抑制作用

MTS 结果显示(图 2),不论是在 10% 还是在 2% FBS 培养条件下,与 DMSO 对照相比,在 100 nmol/L~100 μmol/L 浓度范围内,MF-438 对 MCF-7 细胞显示出显著的剂量依赖性增殖抑制作用,即 MCF-7 细胞增殖活性随 MF-438 浓度增加而降低。在 2% FBS 条件下,MF-438 作用的 IC_{50} 为

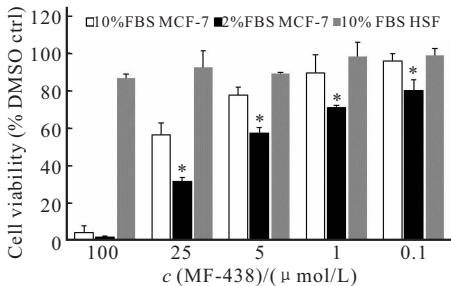


图 2 SCD1 抑制剂对乳腺癌 MCF-7 细胞和人皮肤成纤维细胞 HSF 细胞增殖的影响
Fig 2 Anti-proliferation of SCD1 inhibitor in MCF-7 cells and HSF cells
* $P<0.05$, vs. 10%FBS MCF-7

(3.9 ± 0.45) μmol/L,在 10% FBS 条件下, IC_{50} 为(18.6 ± 0.35) μmol/L。这表明,在低血清浓度下生长的 MCF-7 细胞对 SCD1 抑制剂的生长抑制作用更为敏感。在 10% FBS 条件下,MF-438 并未对正常 HSF 细胞产生明显的生长抑制作用。

2.3 SCD1 抑制剂对乳腺癌细胞周期的影响

2.3.1 SCD1 抑制剂对细胞周期的阻滞作用 结果显示(图 3),与 DMSO 对照组相比,MF-438 作用下,S 期(对照 44.8% vs. MF-438 35.3%, $P=0.001$)和 G_2/M 期(对照 4.9% vs. MF-438 2.6%, $P=0.003$)细胞比例减少, G_0/G_1 期(对照 50.4% vs. MF-438 62.1%, $P=0.001$)细胞比例增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这表明 SCD1 抑制主要阻断了细胞周期中的合成期(S 期),使大量细胞被阻滞在 G_0/G_1 期。

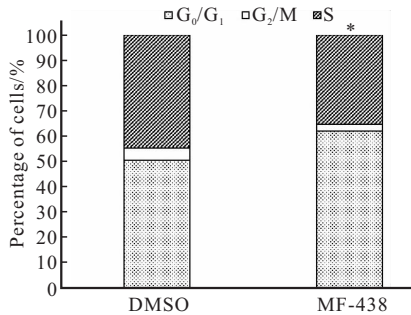


图 3 SCD1 抑制剂对 MCF-7 细胞周期的阻滞作用
Fig 3 The effect of SCD1 inhibition on the cell cycle in MCF-7 cells
* $P<0.05$, vs. DMSO control in all the cell cycle phases

2.3.2 SCD1 抑制剂对细胞周期相关蛋白表达的影响 蛋白质印迹法检测结果显示(图 4),5 μmol/L MF-438 作用于 MCF-7 细胞 48 h,与 DMSO 对照组相比,Cyclin D1 的表达水平降低,降低约 60%,差异有统计学意义($P<0.01$)。

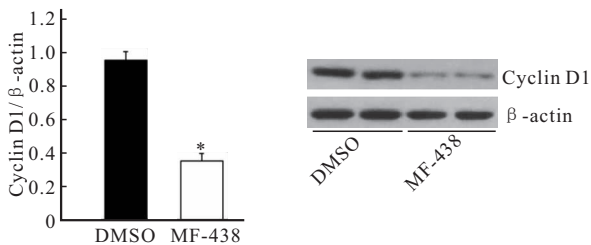


图 4 SCD1 抑制剂下调 Cyclin D1 的表达
Fig 4 Inhibition of SCD1 downregulates Cyclin D1 expression
* $P<0.01$, vs. DMSO control

2.4 SCD1 抑制剂对 Akt 通路和 AMPK 通路的影响

2.4.1 SCD1 抑制剂对细胞磷酸化 Akt(pAkt) 水平的影响 结果显示(图 5),用 5 $\mu\text{mol/L}$ SCD1 抑制剂 MF-438 作用 MCF-7 细胞 48 h 后,与 DMSO 对照组相比,pAkt 的表达水平下降,pAkt/Akt 的比值降低约 59%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

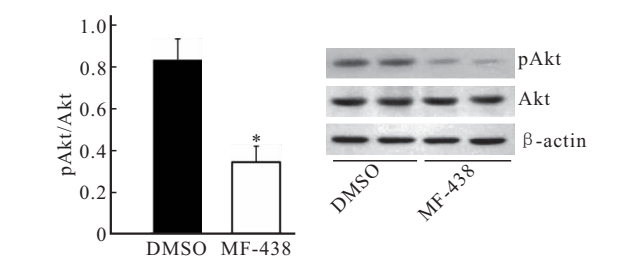


图 5 SCD1 抑制剂下调 pAkt 的表达
Fig 5 Inhibition of SCD1 decreases Akt phosphorylation
* $P<0.05$, vs. DMSO control

2.4.2 SCD1 抑制剂对磷酸化 AMPK(pAMPK)和 ACC 活性的影响 如图 6 所示,用 5 $\mu\text{mol/L}$ SCD1 抑制剂 MF-438 作用 MCF-7 细胞 48 h 后,与对照组相比,pAMPK 水平升高约 65%,同时磷酸化 ACC(pACC)水平增加约 74%,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明抑制 SCD1 活性能有效的诱导 AMPK 磷酸化活化,从而使 ACC 失活,下调脂肪酸合成。

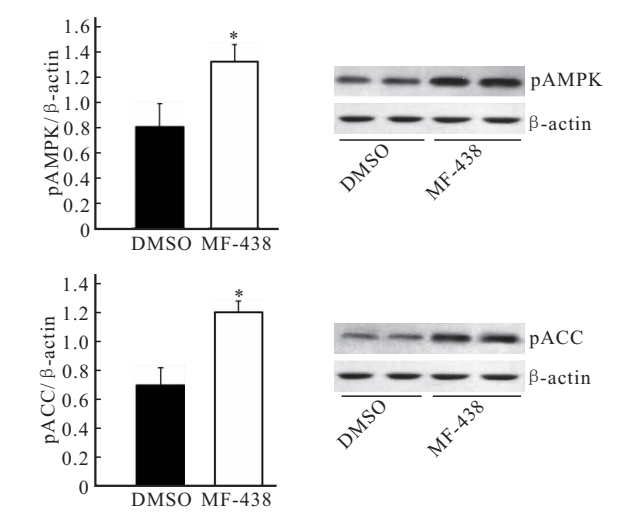


图 6 SCD1 抑制剂上调 pAMPK 的表达抑制 ACC 活性
Fig 6 Inhibition of SCD1 upregulates AMPK phosphorylation and then reduces ACC activity
* $P<0.05$, vs. DMSO control

3 讨论

乳腺癌的形成、增殖和转移是多基因、多因素共同作用的结果。除了遗传、年龄、月经史、婚育史等

已知具有确定性的危险因素外,流行病学研究表明,乳腺癌的发生发展与机体脂代谢密切相关^[6,8]。新细胞膜的形成是肿瘤细胞生长和增殖的必要条件,脂质双分子层是构成细胞膜的基本支架。MUFA 是生物膜结构的主要成分,通过酰化作用生成以磷脂质为主的膜脂质,MUFA 在肿瘤细胞的膜结构和功能中发挥着重要作用。SCD1 是催化 SFA 第 9 位碳链形成 n-9 系 MUFA 的关键酶 $\Delta 9$ 脂肪酸去饱和酶,是催化 SFA 转化为 MUFA 的关键酶^[9]。近年来研究显示,SCD1 在肺癌、结肠癌、肾癌组织中高表达并参与肿瘤形成和发展。本研究结果显示,SCD1 在两种乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-231 中均高表达,而在人皮肤成纤维细胞 HSF 中低表达,差异有统计学意义($P<0.05$),表明针对 SCD1 的抗肿瘤治疗具有一定靶向性。本研究应用 SCD1 的特异性小分子抑制剂 MF-438 干预人乳腺癌 MCF-7 细胞,抑制其 SCD1 的活性和功能,结果显示,MF-438 在 100 nmol/L~100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内对 MCF-7 细胞显示出显著的剂量依赖性的增殖抑制作用,IC₅₀ 值仅为 (3.9 $\pm$ 0.45) $\mu\text{mol/L}$ 。表明抑制 SCD1 活性对 MCF-7 细胞有显著的生长抑制作用。

流式细胞术检测结果显示,SCD1 抑制剂干预乳腺癌 MCF-7 细胞后,处于细胞分裂周期的 S 期和 G₂/M 期的细胞比例显著减少,G₀/G₁ 期细胞比例增加,说明抑制 SCD1 的活性能阻滞 MCF-7 细胞周期于 G₀/G₁ 期,使其停止分裂增殖。事实上,细胞增殖过程中膜磷脂的合成和转换主要发生于细胞周期的 G₁ 期和早 S 期^[10],而 MUFA 是膜脂质的主要成分,故细胞增殖周期的早期阶段需要 MUFA 合成参与,这也表明抑制 SCD1 导致产物 MUFA 缺乏从而引起细胞周期阻滞的发生。CyclinD1 即 G1/S-特异性周期蛋白-D1,调控着 G₁ 期特有的细胞周期蛋白依赖性激酶 CDKs,推动细胞周期由 G₁ 期进入到 S 期,促进细胞增殖。本研究显示 MF-438 干预 MCF-7 细胞后,Cyclin D1 的表达水平显著降低,表明 SCD1 抑制剂的抗肿瘤作用与阻滞乳腺癌细胞周期于 G₀/G₁ 期,从而降低细胞增殖率相关。

SCD1 不仅调控细胞的脂质合成,而且我们发现抑制 SCD1 活性可通过阻滞细胞周期对乳腺癌 MCF-7 细胞产生显著的生长抑制作用。然而,SCD1 同时调节脂质代谢和肿瘤细胞增殖的机制尚未阐明。细胞生长和增殖取决于合成代谢和分解代谢相互调节。在哺乳动物细胞中,两个主要的信号

蛋白, 蛋白激酶 B(Akt)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)调控着多个关键的生物合成和分解代谢反应^[11-14]。脂质合成过程也受到 Akt 和 AMPK 的调节^[12,14]。Akt 是糖源化脂肪酸合成的强大诱导剂, 主要调节脂肪酸合成通路中多种酶的转录和活性^[11-12]。此外, Akt 信号通路还涉及癌症发生发展^[15-16]。Akt 通路的持续激活, 与肿瘤形成以及维持恶性表型密切相关^[17]。本研究结果显示, 应用 SCD1 抑制剂干预 MCF-7 细胞后, pAkt 的水平显著下降, pAkt/Akt 降低约 59%, 表明抑制 SCD1 活性, 不仅抑制着脂肪酸合成, 而且下调 Akt 信号通路, 导致细胞分裂周期停滞, 增殖降低。AMPK, 是细胞燃料的传感器, 在能量缺乏等应激条件下被激活。与 Akt 诱导合成代谢信号相反, AMPK 磷酸化活化能下调脂质合成通路, 并且促进脂质氧化反应^[13]。乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)是脂肪酸合成的限速酶, ACC 是 AMPK 下游的一个主要作用靶点^[14]。AMPK 磷酸化活化, 催化 ACC 磷酸化从而活性降低, 抑制了脂肪酸从头合成, 促进了脂肪的 β 氧化^[18]。我们的结果显示, SCD1 抑制剂干预 MCF-7 细胞后, pAMPK 水平显著升高约 65%, 同时磷酸化 ACC(pACC)水平增加约 74%, 表明抑制 SCD1 活性能诱导 AMPK 磷酸化, 催化 ACC 磷酸化失活, 下调脂肪酸合成。

综上, 抑制 SCD1 活性的抗肿瘤作用机制可能为: 一是通过下调 pAkt 水平抑制 Akt 通路, 从而下调脂肪酸合成, 抑制细胞增殖和存活。二是通过诱导 AMPK 磷酸化活化 AMPK 通路, 催化 ACC 磷酸化, 活性降低, 从而下调脂肪酸合成。

参 考 文 献

- [1] 赵 静, 支 政, 宋光耀. 脂肪酸代谢与肿瘤靶向治疗新途径. 肿瘤, 2014, 34(9): 868-874.
- [2] NOTO A, RAFFA S, DE VC, *et al.* Stearoyl-CoA desaturase-1 is a key factor for lung cancer-initiating cells. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e947[2018-10-08]. <https://www.nature.com/articles/cddis2013444>. doi:10.1038/cddis.2013.444.
- [3] VON ROEMELING CA, MARLOW LA, WEI JJ, *et al.* Stearoyl-CoA desaturase 1 is a novel molecular therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(9): 2368-2380.
- [4] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [5] ALEGRE MM, KNOWLES MH, ROBISON RA, *et al.* Mechanics behind breast cancer prevention - focus on obesity, exercise and dietary fat. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4): 2207-2212.
- [6] CHAJÈS V, ASSI N, BIESSY C, *et al.* A prospective evaluation of plasma phospholipid fatty acids and breast cancer risk in the EPIC study. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2836-2842.
- [7] ZHAO J, ZHI Z, WANG C, *et al.* Exogenous lipids promote the growth of breast cancer cells via CD36. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2105-2115.
- [8] JAIN R, STRICKLER HD, FINE E, *et al.* Clinical studies examining the impact of obesity on breast cancer risk and prognosis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2013, 18(3/4): 257-266.
- [9] IWAI T, KUME S, CHIN-KANASAKI M, *et al.* Stearoyl-CoA desaturase-1 protects cells against lipotoxicity-mediated apoptosis in proximal tubular cells. *Int J Mol Sci*, 2016, 17. pii: E1868.
- [10] BAXTER AA, HULETT MD, IKH P. The phospholipid code: a key component of dying cell recognition, tumor progression and host-microbe interactions. *Cell Death Differ*, 2015, 22(12): 1893-1905.
- [11] PLAS DR, THOMPSON CB. Akt-dependent transformation; there is more to growth than just surviving. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7435-7442.
- [12] PORSTMANN T, GRIFFITHS B, CHUNG YL, *et al.* PKB/Akt induces transcription of enzymes involved in cholesterol and fatty acid biosynthesis via activation of SREBP. *Oncogene*, 2005, 24(43): 6465-6481.
- [13] KAHN BB, ALQUIER T, CARLING D, *et al.* AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metabolism*, 2005, 1(1): 15-25.
- [14] FORBES-HERNÁNDEZ TY, GIAMPIERI F, GASPARRINI M, *et al.* Lipid accumulation in HepG2 cells is attenuated by strawberry extract through AMPK activation. *Nutrients*, 2017, 9(6). pii: E621.
- [15] ELSTROM RL, BAUER DE, BUZZAI M, *et al.* Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3892-3899.
- [16] ALTOMARE DA, TESTA JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7455-7464.
- [17] RICOULT SJ, YECIES JL, BENSABRA I, *et al.* Oncogenic PI3K and K-Ras stimulate de novo lipid synthesis through mTORC1 and SREBP. *Oncogene*, 2015, 35(10): 1250-1260.
- [18] GALDIERI L, GATLA H, VANCUROVA I, *et al.* Activation of AMP-activated protein kinase by metformin induces protein acetylation in prostate and ovarian cancer cells. *J Biol Chem*, 2016, 291(48): 25154-25166.

(2018-11-06 收稿, 2019-03-11 修回)

编辑 汤 洁