

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210203.1101.004.html\(2021-02-03\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210203.1101.004.html(2021-02-03))

基于 HER2/PI3K/Akt 通路的脂肪酸合酶对大肠癌细胞生物学行为及耐药性的影响*

李 飞¹, 黄 迪², 梁 峰¹

(河北北方学院附属第一医院:1.肝胆外科;2.胃肠肿瘤外科,河北张家口 075000)

[摘要] **目的** 探讨脂肪酸合酶通过人表皮生长因子受体-2(HER2)/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)轴对大肠癌细胞生物学行为及耐药性的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的 31 例大肠癌患者癌组织及癌旁组织,比较癌组织和癌旁组织脂肪酸合酶(FAS)及 HER2 mRNA 水平。选取大肠癌细胞株 LOVO 及正常人肠上皮细胞 HIEC 细胞系进行体外实验,采用 Western blot 法检测细胞株 FAS 及 HER2 蛋白相对表达量。向 LOVO 细胞株分别转染 Si-FAS 和阴性对照(Si-NC)24 h,随后检测 HER2、PI3K 及 Akt 蛋白相对表达量,并检测细胞增殖、凋亡、迁徙及侵袭情况。转染 24 h 后,加入不同浓度(0、0.465、3.720、29.800、238.000、1 904.000 $\mu\text{mol/L}$)奥沙利铂,加药 48 h 后检测细胞活性。**结果** 相较于癌旁组织及 HIEC 细胞株,大肠癌组织及 LOVO 细胞株 FAS、HER2 mRNA 水平更高($P < 0.05$)。相较于 Si-NC 组,Si-FAS 组 HER2、PI3K 及 Akt 蛋白水平均有所下降,且细胞迁徙及侵袭能力减弱,细胞凋亡率有所上升,而细胞增殖抑制率随时间增加而上升($P < 0.05$)。加入奥沙利铂 48 h 后,NC 组及 Si-FAS 组细胞活性随药物浓度有所降低,且 Si-FAS 组降低程度比 Si-NC 组大($P < 0.05$)。**结论** 脂肪酸合酶参与肠癌化疗药物的耐药机制,并可能通过 HER2/PI3K/Akt 信号通路参与大肠癌细胞的生物学行为。

[关键词] 脂肪酸合酶;大肠癌;HER2/PI3K/Akt 通路;生物学行为;耐药性

[中图分类号] R285.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)08-1261-05

Study on effect of fatty acid synthase on biological behaviors and drug resistance of colorectal cancer cells based on HER2/PI3K/Akt pathway*

LI Fei¹, HUANG Di², LIANG Feng¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery; 2. Department of Gastroenterological Oncology Surgery, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of fatty acid synthase(FAS) on the biological behaviors and drug resistance of intestinal cancer cells through the HER2/PI3K/Akt axis. **Methods** The cancer tissues and paracancerous tissues of 31 patients with colorectal cancer treated in this hospital were selected for comparing the levels of FAS and HER2 mRNA between cancer tissues and paracancerous tissues. The colorectal cancer cell line LOVO and the normal human intestinal epithelial cell HIEC cell line were selected for conducting the in vitro experiments, and the relative expression levels of FAS and HER2 protein were detected by adopting the Western blot method. Si-FAS and the negative control(Si-NC) were transfected into the LOVO cell line for 24 h, then the relative expression levels of HER2, PI3K and Akt protein were detected, and the cell proliferation, apoptosis, migration and invasion were detected. At 24 h after transfection, different concentrations of oxaliplatin (0, 0.465, 3.72, 29.8, 238, 1 904 $\mu\text{mol/L}$) were added, and the cell viability was detected at 48 h after adding drug. **Results** Compared with paracancerous tissues and HIEC cell line, colorectal cancer tissues and LOVO cell line FAS and HER2 mRNA levels were higher ($P < 0.05$). Compared with the Si-NC group, the levels of HER2, PI3K, and Akt protein in the Si-FAS group were decreased, moreover the cell migration and invasion ability were weakened, the cellular apoptosis rate was increased, and the cell proliferation inhibition rate was increased with time increase ($P < 0.05$). At 48 h after adding oxaliplatin, the cell activity of the NC group and the Si-FAS group was decreased with the drug concentration, moreover the reduction degree of

* 基金项目:河北省卫生计生青年科技课题(20180816);河北省张家口市科学技术和地震局科技攻关计划项目(1821054D)。 作者简介:李飞(1983—),主治医师,硕士,主要从事肝胆外科工作。

the Si-FAS group was greater than that of the NC group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fatty acid synthase is involved in the drug resistance mechanism of colorectal cancer chemotherapy drugs, moreover may participate in the biological behaviors of colorectal cancer cells through the HER2/PI3K/Akt signaling pathway.

[Key words] fatty acid synthase; colorectal cancer; HER2/PI3K/Akt pathway; biological behavior; drug resistance

大肠癌是一类常见消化道恶性肿瘤,资料显示,其发病率居全球恶性肿瘤前列^[1],且其发病率及病死率呈不断上升的趋势。由于目前尚无特异性的生物学标志物,多数患者在确诊时已进展为中晚期,导致错失最佳治疗时机。目前大肠癌的治疗方式以手术为主,但研究发现,术后总体 5 年生存率低于 50%^[2]。因此,探讨大肠癌的发生机制具有十分重要的意义。肿瘤细胞的主要特点为无限增殖,导致患者体内营养物质被大量消耗,因此,肿瘤细胞需要大量合成脂肪酸,以满足肿瘤细胞快速生长和增殖的需求^[3-4]。脂肪酸合酶(FAS)为脂质合成的关键酶,主要参与细胞内多种长链非必须脂肪酸前体的合成。已有研究证实,FAS作为“代谢性致癌基因”,与多种肿瘤的发生发展密切相关^[5]。人表皮生长因子受体-2(HER2)/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)是大肠癌中常见的异常激活通路,可促进肿瘤细胞的生长、迁移、生存与增殖^[6]。研究表明,HER2 抑制剂与化疗药物联合使用能促进肿瘤退化性变,抑制肿瘤的生长^[7]。基于此,本研究拟探讨 FAS 通过 HER2/PI3K/Akt 轴对肠癌细胞生物学行为及耐药性的影响,旨在为临床治疗大肠癌提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 31 例大肠癌患者的成对癌组织及癌旁组织。其中男 17 例,女 14 例,平均年龄(52.8±6.1)岁。大肠癌细胞株 LOVO 及正常人肠上皮细胞 HIEC 细胞系均购于中国科学院上海生科院细胞资源中心细胞库。

1.2 试剂与仪器

TakaRa 两步法 RT-PCR 试剂盒、SYBR RT-PCR 试剂盒(宝生物工程(大连)有限公司);HER2 兔多克隆抗体、PI3K 兔多克隆抗体、Akt 兔多克隆抗体、FAS 兔多克隆抗体、兔抗三磷酸甘油醛脱氢酶(GADPH,武汉博士德生物工程有限公司);ECL 高效化学发光试剂盒(美国 Genview 公司);Si-FAS 及阴性对照(Si-NC,锐博生物有限公司)。FAS 上游引物序列:5'-TCTGGTTCTTACGTCTGTTGC-3',FAS 下游引物序列:5'-CTGTGCAGTCCCTAGCTTTCC-3';HER2 上游引物序列:5'-AAGCTTCTCCTCGCCCTCTTGC-3',HER2 下游引物序列:5'-CTCGAGGCGACTTGGCCTTCTGG-3';内参 GADPH 上游引物序列:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',内参 GADPH 下游引物序列:5'-GGCTGTTGTCATACT-

TCTCATGG-3',引物序列由北京鼎国生物科技有限公司设计及合成。奥沙利铂(江苏恒瑞医药);脂质体转染试剂(Lipofectamine 3000);Annexin-FITC/PI 流式试剂盒(友谊中联公司)。

仪器:光学显微镜(Nikon YS100,日本奥林巴斯公司);Real-time PCR 仪(MX3000P,美国 GENE 公司);LabCycler PCR(德国 Sensoquest 公司);Bio Rad 450 酶标仪(美国 Bio Rad 公司);JY-SCZ2 型 SDS-PAGE 蛋白电泳仪(北京六一仪器厂);Transwell 小室(美国 Corning Costar Corp 公司)。

1.3 方法

1.3.1 Si-FAS 构建

从 GenBank 检索人 Fas 全长 cDNA 序列,并以 AAGTGCAAGT-GCAAACCAGACTT 为靶序列,设计可转录产生 shRNA 的 DNA 倒转重复序列:5'-GCGTCGACGTGCAAGTGCAAACCAGACTTCAAGAGAGTCTGGTTTGCCTTGCCTTTTTTC-TCGAGAAGCTTGG-3'。根据该 DNA 序列设计相应引物。上游引物序列为:5'-GCGTCGACGTGCAAGT-GCAAACCAGACTTCAAGAGAGTCTG-3';下游引物序列为:5'-CCAAGCTTCTCGAGAAAAGTGCAAGTGCAAACCAGACTTCTCTTG-3'。

1.3.2 癌组织及癌旁组织 FAS 和 HER2 mRNA 水平检测

采用 RNA 提取试剂盒提取癌组织及癌旁组织 FAS 和 HER2 RNA,并根据反转录试剂盒进行反转录反应,根据 SYBR RT-PCR 试剂盒说明书进行 RT-PCR 试验。反应体系为:95℃ 预变性 30 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s,循环 35 次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法测定各组 FAS 和 HER2、基因相对表达量,内参为 GADPH,每个标本重复 3 次,取平均值。

1.3.3 细胞培养

于六孔板中培养 LOVO 及 HIEC 细胞,培养基为含 10%胎牛血清完全培养基,培养条件为 37℃,5% CO₂,细胞单层贴壁培养,待细胞长满至 80%时,胰酶消化传代培养。取对数生长期细胞用于后续实验。

1.3.4 Western blot

根据蛋白提取试剂盒提取 LOVO 及 HIEC 细胞株总蛋白并测定浓度。根据 Western blot 试剂盒说明书进行电泳、转膜、封闭,采用 1:300 比例稀释后的兔抗 FAS、HER2 及 GADPH 孵育过夜。次日 TBST 洗涤后,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的山

羊抗兔二抗, 孵育 2 h 后进行成像, 并采用 Image J 软件进行灰度值分析。根据内参标准计算目标条带相对值, 判断蛋白相对表达量, 重复 3 次。

1.3.5 转染

采用 Lipofectamine 3000 试剂将 Si-FAS 转染 LOVO 细胞株, 并设立阴性对照组 (Si-NC); 48 h 后检测细胞株 HER2、PI3K 及 Akt 蛋白表达量, 检测方法同 1.3.2, 重复 3 次。

1.3.6 细胞增殖率检测

取对数生长期 LOVO 细胞以 2.5×10^5 /mL 浓度接种于 96 孔板中, 每孔 199 μ L, 共 6 组。于培养箱培养 24 h 后, 设置 Si-FAS 组、Si-NC 组和溶剂对照组 (加入 1 μ L DMSO)。转染 24 h, 继续培养 24、48、72 h 进行四甲基偶氮唑盐试验, 于酶联免疫检测仪 490 nm 处检测各孔的吸光度 (OD) 值。细胞增殖抑制率 = $1 - (\text{加药组 OD 值} - \text{调零孔 OD 值}) / (\text{对照 OD 值} - \text{调零孔 OD 值}) \times 100\%$, 重复 3 次。

1.3.7 细胞凋亡率检测

处理 24 h 后, 胰酶消化收集细胞, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤后, 用 Annexin V-FITC/PI 试剂盒染色, 流式细胞仪检测荧光强度, 计算细胞凋亡率, 重复 3 次。

1.3.8 耐药性检测

转染前 24 h, 铺设于 96 孔板, 每孔 1×10^4 个细胞, 根据 Si-NC 及 Si-FAS 分为两大组, 每组再根据奥沙利铂浓度 (0、0.465、3.720、29.800、238.000、1904.000 μ mol/L) 分为 6 组, 转染 24 h 后, 每组加入不同浓度的药物, 加药 48 h 后采用 MTT 法检测细胞活性, 重复 3 次。

1.3.9 细胞迁徙、侵袭检测

转染方法同 1.3.3, 采用 Transwell 法进行细胞侵袭实验。Transwell 小室风干后, 加入 500 μ L 0.1% 结晶紫染色, 显微镜下计数发生迁移的细胞数量。细胞侵袭实验在 Transwell 小室上层加入 50 μ L 2.0 mg/mL 基质胶 Matrigel, 凝固后接种 LOVO 细胞, 之后操作同细胞迁移。倒置显微镜下随机选取 5 个视野进行细胞计数, 重复 3 次。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间各指标比较采用单因素方差分析, 组间两两比较, 若方差齐采用 LSD-*t* 检验, 若方差不齐采用 Dunnett-*t*3 检验, 同一样本来源不同部位组织指标比较采用配对型 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织及癌旁组织 FAS、HER2 mRNA 水平比较

与癌旁组织比较, 癌组织 FAS、HER2 mRNA 水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 LOVO 及 HIEC 细胞株 FAS、HER2 蛋白水平比较

与 HIEC 细胞株比较, LOVO 细胞株 FAS、HER2 蛋白水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 癌组织及癌旁组织 FAS、HER2 mRNA 水平比较 ($n = 31, \bar{x} \pm s$)

组别	FAS mRNA	HER2 mRNA
癌旁组织	0.144 ± 0.027	0.024 ± 0.013
癌组织	0.489 ± 0.075	0.068 ± 0.021
<i>t</i>	58.322	24.331
<i>P</i>	<0.001	<0.001

表 2 LOVO 及 HIEC 细胞株 FAS、HER2 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

细胞株	FAS 蛋白 (U/ μ g)	HER2 蛋白 (U/ μ g)
LOVO	1.348 ± 0.317	1.103 ± 0.094
HIEC	0.127 ± 0.043	0.133 ± 0.043
<i>t</i>	6.611	16.253
<i>P</i>	0.022	<0.001

2.3 转染后细胞 HER2/PI3K/Akt 通路蛋白水平

与 Si-NC 组比较, Si-FAS 组细胞 HER2、PI3K 及 Akt 蛋白水平均有所下降, 见图 1 和表 3。

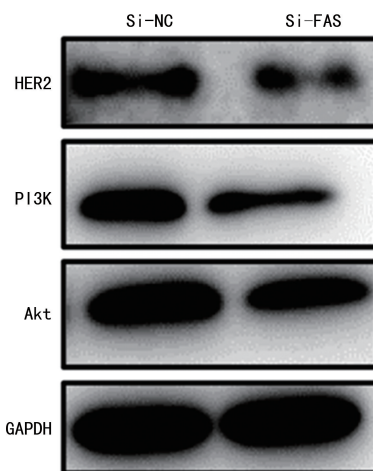


图 1 Wester blot 结果

表 3 转染后细胞 HER2/PI3K/Akt 通路蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	Si-NC (U/ μ g)	Si-FAS (U/ μ g)	<i>t</i>	<i>P</i>
HER2 蛋白	0.774 ± 0.101	0.133 ± 0.035	10.387	<0.001
PI3K 蛋白	0.675 ± 0.124	0.223 ± 0.097	4.973	0.008
Akt 蛋白	0.872 ± 0.146	0.337 ± 0.102	5.203	0.007

2.4 转染后细胞增殖抑制情况比较

转染后, Si-FAS 组 24、48、72 h 细胞增殖抑制率均显著高于 Si-NC 组, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05)。见表 4。

表 4 转染后细胞增殖抑制情况比较($\bar{x} \pm s, \%$)

时间	Si-NC	Si-FAS	<i>t</i>	<i>P</i>
24 h	0.05±0.13	23.44±4.47	9.059	0.012
48 h	0.04±0.09	35.13±3.91	15.540	0.004
72 h	0.04±0.17	48.92±5.57	15.193	0.004

2.5 转染后细胞凋亡情况

转染后, Si-FAS 组 48 h 时凋亡率为(35.27±5.54)%, NC 组为(3.34±1.75)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

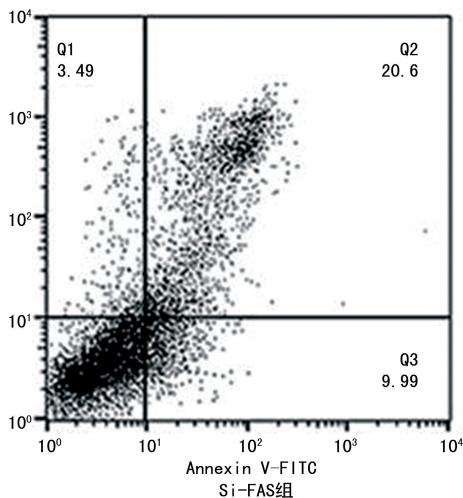
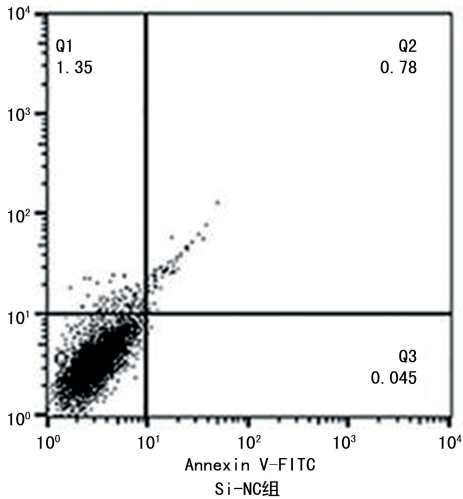


图 2 转染后细胞凋亡情况

2.6 转染后细胞迁徙、侵袭能力

转染后, 与 Si-NC 组比较, Si-FAS 组迁徙、侵袭能力均有所减弱, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 转染后细胞迁徙、侵袭能力($\bar{x} \pm s, \text{个}$)

组别	迁徙细胞数	侵袭细胞数
Si-NC 组	72.14±24.45	51.44±5.78
Si-FAS 组	29.52±8.81	22.32±9.61
<i>t</i>	2.840	4.498
<i>P</i>	0.047	0.011

2.7 转染后细胞耐药性情况

转染 48 h 后, 两组细胞活性随药物浓度有所降低, 且 Si-FAS 组降低程度比 Si-NC 组大。见图 3 和表 6。

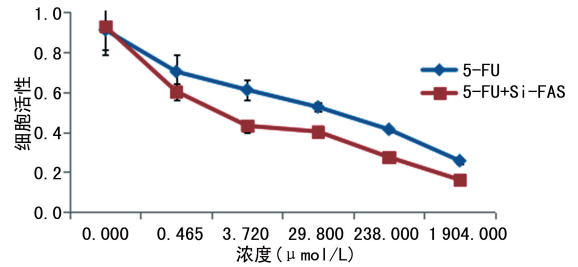


图 3 耐药性结果

表 6 转染后细胞耐药性结果

浓度(μmol/L)	5-FU	5-FU+Si-FAS	<i>t</i>	<i>P</i>
0.000	0.911±0.122	0.927±0.118	0.163	0.878
0.465	0.732±0.044	0.603±0.041	3.429	0.027
3.720	0.611±0.052	0.431±0.032	5.106	0.007
29.800	0.525±0.023	0.402±0.028	5.879	0.004
238.000	0.413±0.018	0.274±0.015	10.279	0.001
1904.000	0.256±0.016	0.161±0.012	8.227	0.001
<i>F</i>	37.923	72.974		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		

3 讨论

FAS 是一类由两条相同的多肽组成的多功能酶, 正常生理条件下, FAS 主要在肝、脂肪组织中参与内源性脂类的合成, 并受到营养和激素信号的调控^[8]。由于机体多数组织主要通过利用外源性循环脂肪酸合成结构脂类, 因此 FAS 表达极低^[9]。而研究发现, 多种肿瘤组织中可检测到 FAS 过表达, 并与肿瘤的发生发展密切相关^[4]。本研究结果显示, 相较于癌旁组织及正常人肠上皮细胞, 大肠癌组织和大肠癌细胞中 FAS 水平显著上升, 这与上述研究结果较为一致。

HER2 为一类重要的原癌基因, 其具有酪氨酸激酶活性, 并参与细胞的生长增殖。研究发现, HER2 过表达时编码的蛋白增多可导致正常细胞生长、分化过程被破坏, 并促进细胞的凋亡, 导致癌症的发生^[10]。正常生理条件下, HER2 处于失活状态, 而一旦受到外界刺激, 即当其被激活时, 可导致其编码的蛋白过表达, 进而激活酪氨酸激酶, 促进细胞的增殖, 而这一类增殖往往难以被抑癌基因所控制, 最终导致肿瘤的发生^[11]。本研究结果显示, 相较于癌旁组织及正常人肠上皮细胞, 大肠癌组织和大肠癌细胞中 HER2 水平显著上升。

HER2 为 PI3K/Akt 信号通路的上游因子, 其可通过调控 PI3K/Akt 通路参与肿瘤细胞的增殖、迁徙及侵袭等过程^[12]。Akt 作为 PI3K/Akt 信号通路下游的靶激酶, 当其处于持续性激活状态时可导致其下游多条抑制细胞凋亡的通路被激活, 加速糖酵解过程, 促使 ATP 水平上升, 提高细胞增殖能力, 提升细胞的耐缺氧能力及抗凋亡能力, 促进肿瘤的发生发

展^[13]。有研究表明,HER2 激活 PI3K/Akt 信号通路与 FAS 的表达密切相关,FAS 过表达可促进 HER2 的信号传导,而 HER2/PI3K/Akt 信号通路的激活又可促进 FAS 的转录、翻译等过程^[14]。本研究通过转染 Si-FAS 抑制大肠癌细胞 FAS 的表达,结果显示,大肠癌细胞 HER2、PI3K 及 Akt 表达均有所下降,且细胞增殖、迁徙及侵袭能力减弱,而凋亡能力有所上升。这也提示 FAS 可能通过 HER2/PI3K/Akt 通路参与大肠癌细胞的生物学行为。

目前,中晚期大肠癌尚无根治的方式,因此,联合化疗是除手术外的重要治疗方式。以奥沙利铂为基础的化疗方案的耐药性是中晚期大肠癌治疗失败的主要原因之一。因此,探讨增加肿瘤药物对化疗药物的敏感性是目前医学工作者关注的重点之一。研究表明,HER2/PI3K/Akt 信号通路活化的癌细胞对激素治疗和放、化疗可产生抵抗作用^[15]。本研究进一步探讨了通过抑制 FAS 的表达对肿瘤细胞耐药性的影响。结果显示,在大肠癌细胞中转染 Si-FAS 48 h 后,细胞活性随药物浓度有所降低,这也提示抑制 FAS 的表达可能会促进大肠癌细胞对化疗药物的敏感性,但仍需后续体内研究进一步证实。

综上所述,脂肪酸合酶参与大肠癌化疗药物的耐药机制,并可能通过 HER2/PI3K/Akt 信号通路参与大肠癌细胞的生物学行为。

参考文献

- [1] SHENG N, TAN G, YOU W, et al. MiR-145 inhibits human colorectal cancer cell migration and invasion via PAK4-dependent pathway[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6):1331-1340.
- [2] REN D, LIN B, ZHANG X, et al. Maintenance of cancer stemness by miR-196b-Sp contributes to chemoresistance of colorectal cancer cells via activating STAT3 signaling pathway[J]. *Oncotarget* 2017, 8(30):49807-49823.
- [3] AMRUTHA N A, ARCHANA P R, SHABNA A, et al. In silico screening for identification of fatty acid synthase inhibitors and evaluation of their antiproliferative activity using human cancer cell lines[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(4):335-341.
- [4] LEE K H, LEE M S, CHA E Y, et al. Inhibitory effect of emodin on fatty acid synthase, colon cancer proliferation and apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):2163-2173.
- [5] XIAO W, IBRAHIM M L, REDD P S, et al. Loss of fas expression and function is coupled with colon cancer resistance to immune checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(2):420-430.
- [6] TIAN J, YUAN L. Sirtuin 6 inhibits colon cancer progression by modulating PTEN/AKT signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106(1):109-116.
- [7] FENG Y, LI Y, HUANG D, et al. HER2 as a potential biomarker guiding adjuvant chemotherapy in stage II colorectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(2):167-173.
- [8] PANG B, XU X, LU Y, et al. Prediction of new targets and mechanisms for quercetin in the treatment of pancreatic cancer, colon cancer, and rectal cancer[J]. *Food Function*, 2019, 10(9):5339-5349.
- [9] MARCHIORI C, SCARPA M, KOTSAFTI A, et al. Epithelial CD80 promotes immune surveillance of colonic preneoplastic lesions and its expression is increased by oxidative stress through STAT3 in colon cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):190.
- [10] LIU R, ZHAO X, GUO W, et al. Dynamic monitoring of HER2 amplification in circulating DNA of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(6):928-934.
- [11] SIRAVEGNA G, SARTORE-BIANCHI A, NAGY R J, et al. ERBB2 plasma HER2 copy number predicts response to HER2-targeted therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10):3046-3053.
- [12] RU P, HU P, GENG F, et al. Feedback loop regulation of SCAP/SREBP-1 by miR-29 modulates EGFR signaling-driven glioblastoma growth[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(6):1527-1535.
- [13] JIN Q, YUAN L X, BOULBES D, et al. Fatty acid synthase phosphorylation; a novel therapeutic target in HER2-overexpressing breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(6):R96.
- [14] WU Q B, SUN G P. Expression of COX-2 and HER-2 in colorectal cancer and their correlation[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20):6206-6014.
- [15] WU LP, CHEN J T, DING C S, et al. MicroRNA-137 contributes to dampened tumorigenesis in human gastric cancer by targeting AKT2[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130124.