

引用本文:王敏,高湘玲.微小RNA-92a靶向Krüppel样因子2基因促进卵巢癌细胞侵袭的作用[J].安徽医药, 2022, 26(7): 1411-1414. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.032.

◇临床医学◇



微小RNA-92a靶向Krüppel样因子2基因促进卵巢癌细胞侵袭的作用

王敏,高湘玲

作者单位:濮阳市人民医院产科,河南 濮阳 457000

摘要: **目的** 研究微小RNA-92a(miR-92a)靶向Krüppel样因子2(KLF2)基因促进卵巢癌细胞侵袭的作用及机制。**方法** 2019年1月至2020年3月进行本研究。培养卵巢癌细胞系A2780、SKOV3、OVCAR-3及卵巢上皮细胞系HOSEpiC,检测miR-92a的表达水平;SKOV3细胞分为阴性对照(NC)组、miR-92a抑制物组、miR-92a组、pcDNA组、pcDNA+miR-92a组、pcDNA-KLF2+miR-92a组,分别转染NC序列、miR-92a、miR-92a抑制物、空白pcDNA质粒、过表达KLF2的pcDNA重组质粒,检测细胞侵袭数目、KLF2表达水平,双荧光素酶报告基因验证miR-92a靶向KLF2基因。**结果** A2780、SKOV3、OVCAR-3细胞中miR-92a的表达水平分别为(0.92±0.15)、(1.62±0.19)、(1.21±0.13),均高于HOSEpiC的(0.62±0.09)($P<0.05$);与NC组(75.38±13.82)、(0.42±0.08)比较,miR-92a抑制物组SKOV3细胞的侵袭数目(42.38±8.79)减少、KLF2表达水平(0.78±0.20)增加,miR-92a组SKOV3细胞侵袭数目(109.38±21.38)增加、KLF2表达水平(0.29±0.06)减少,野生型KLF2双荧光素酶报告基因的荧光活力降低($P<0.05$);与pcDNA组比较,pcDNA+miR-92a组SKOV3细胞的侵袭数目增加,与pcDNA+miR-92a组比较,pcDNA-KLF2+miR-92a组SKOV3细胞的侵袭数目减少($P<0.05$)。**结论** 卵巢癌细胞中miR-92a表达增加,miR-92a能够促进SKOV3细胞侵袭,其机制可能与靶向调控KLF2基因表达有关。

关键词: 卵巢肿瘤; 微小RNA-92a(miR-92a); Krüppel样因子2; 侵袭; 靶基因

The role of microRNA-92a targeting the Krüppel-like factor 2 gene in promoting ovarian cancer cell invasion

WANG Min,GAO Xiangling

Author Affiliation:Department of Obstetrics, Puyang People's Hospital, Puyang, Henan 457000, China

Abstract: **Objective** To study the role and mechanism of microRNA-92a (miR-92a) targeting the Krüppel-like factor 2 (KLF2) gene to promote ovarian cancer cell invasion.**Method** The study was conducted from January 2019 to March 2020. Ovarian cancer cell lines A2780, SKOV3, OVCAR-3 and ovarian epithelial cell line HOSEpiC were cultured to detect the expression level of miR-92a; SKOV3 cells were divided into negative control (NC) group, miR-92a inhibitor group, miR-92a group, pcDNA group, pcDNA+miR-92a group, pcDNA-KLF2+miR-92a group, transfected with NC sequence, miR-92a, miR-92a inhibitor, blank pcDNA plasmid and pcDNA recombinant plasmid overexpressing KLF2, respectively. The number of invaded cells and the expression level of KLF2 were detected, and a dual-luciferase reporter gene verified that miR-92a targeted the KLF2 gene.**Result** The expression levels of miR-92a in A2780, SKOV3 and OVCAR-3 cells were 0.92±0.15, 1.62±0.19 and 1.21±0.13, respectively, which were higher than those in HOSEpiC cells (0.62±0.09) ($P<0.05$). Compared with the NC group (75.38±13.82), (0.42±0.08), the invasion number of SKOV3 cells in the miR-92a inhibitor group (42.38±8.79) decreased, and the expression level of KLF2 increased (0.78±0.20). In the miR-92a group, the invasion number of SKOV3 cells increased (109.38±21.38), the expression level of KLF2 decreased (0.29±0.06), and the fluorescence activity of the wild-type KLF2 dual-luciferase reporter gene decreased ($P<0.05$). Compared with the pcDNA group, the invasion number of SKOV3 cells in the pcDNA+miR-92a group increased, and compared with the pcDNA+miR-92a group, the invasion number of SKOV3 cells in the pcDNA-KLF2+miR-92a group decreased ($P<0.05$).**Conclusions** The expression of miR-92a is increased in ovarian cancer cells, and miR-92a can promote the invasion of SKOV3 cells. The mechanism may be related to the targeted regulation of KLF2 gene expression.

Key words: Ovarian cancer; miR-92a; Krüppel-like factor 2; Invasion; Target gene

卵巢癌是女性常见的生殖系统恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌、位居第二位^[1]。卵巢癌早期症状不典型、也缺乏特异性的检测标志物,因此早

期诊断率较低,多数卵巢癌病人确诊时已经发展至晚期并错过了根治性手术治疗的机会,整体预后较差、5年生存率较低^[2]。目前,卵巢癌的发病机制尚

不十分清楚,这直接影响了诊断标志物、靶向治疗药物的发现。

微小RNA(miR)是近些年卵巢癌发病机制研究的热点,多种miRs在卵巢癌病人外周血及卵巢癌组织中异常表达,异常表达的miRs能够靶向调节癌基因的表达并参与肿瘤的发生及发展^[3-5]。微小RNA-92a(miR-92a)是一种具有明确促癌作用的miR,卵巢癌相关的研究表明,miR-92a在卵巢癌病人血浆外泌体及卵巢癌组织中均存在表达上调^[6-7],提示miR-92a可能在卵巢癌的发生发展中起到促进作用,但目前仍缺乏miR-92a调控卵巢癌细胞恶性生物学行为的直接证据。Liu等^[8]关于miR-92a的研究表明,Krüppel样因子2(KLF2)是其靶基因;Wang等^[9]的研究则发现抑制KLF2的表达能够促进卵巢癌细胞的侵袭。基于此提出假说,miR-92a可能靶向抑制卵巢癌细胞中KLF2的表达,进而起到促进癌细胞侵袭的作用。为了验证这一假说,本研究以卵巢癌细胞系为对象进行了一系列细胞实验,旨在阐明miR-92a靶向KLF2基因促进卵巢癌细胞侵袭的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 细胞 2019年1月至2020年3月进行本研究。A2780、SKOV3、OVCAR-3卵巢癌细胞株以及HOSEpiC卵巢上皮细胞株购自中科院上海细胞资源中心。

1.2 试剂 miR-92a(序列5'-UAUUGCACUUGU-CCCGGCCUGU-3')、miR-92a抑制物(序列5'-ACAG-GCCGGGACAAGUGCAAUA-3')、阴性对照(NC)(序列5'-UAGCUGAUCGCUAGGUAGCUC-3')均购自上海吉玛公司,空白pcDNA质粒、过表达KLF2的pcDNA重组质粒购自上海生工公司,转染试剂Lipofectamine3000、结晶紫均购自Thermo公司,miR提取、反转录及荧光定量检测试剂盒购自北京天根生化公司,细胞裂解液、蛋白定量检测试剂盒、ECL显影试剂盒均购自上海碧云天公司,KLF2特异性一抗购自Abcam公司,双荧光素酶报告基因由上海生工公司合成,双荧光素酶检测系统购自Promega公司。

1.3 仪器 细胞培养箱、离心机均为Thermo公司,荧光定量PCR仪为ABI公司,电泳系统及凝胶成像系统为上海天能公司。

1.4 方法

1.4.1 细胞培养 卵巢癌及卵巢上皮细胞株在含有10%胎牛血清的培养基中进行贴壁培养,隔天更换培养基、常规用0.25%胰蛋白酶消化细胞,离心收集细胞、重悬后按1:3比例传代继续培养。

1.4.2 细胞分组及转染 SKOV3细胞接种在培养板中,分组后用转染试剂进行转染操作。NC组转染NC序列,miR-92a抑制物组转染miR-92a抑制物,

miR-92a组转染miR-92a,pcDNA组转染空白pcDNA质粒,pcDNA+miR-92a组共转染pcDNA质粒及miR-92a,pcDNA-KLF2+miR-92a组共转染过表达KLF2的pcDNA重组质粒及miR-92a。

1.4.3 miR-92a表达的荧光定量PCR检测 取A2780、SKOV3、OVCAR-3、HOSEpiC细胞或NC组、miR-92a抑制物组、miR-92组SKOV3细胞,用miR提取试剂盒提取细胞中的miR,用反转录试剂盒将miR反转录合成cDNA第一链,用荧光定量检测试剂盒对cDNA进行荧光定量PCR扩增反应,反应体系按照说明书配置,反应程序按照说明书设置:95℃、3 min后95℃、15 s、60℃、34 s循环40次。分别对目的基因miR-92a和内参基因U6进行扩增,得到扩增的循环曲线及循环阈值(Ct),以U6为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-92a的表达水平。

1.4.4 细胞侵袭的Transwell检测 取分组转染后的SKOV3细胞,在Transwell的上层小室内预先加入基质胶,而后将密度为 2×10^5 个/毫升的细胞悬液100 μ L接种在上层小室内,同时在下层小室内加入有10%胎牛血清的培养基0.5 mL、用于趋化上层小室内的细胞发生侵袭。48 h后取出小室,擦去上层小室内未发生侵袭的细胞,用4%多聚甲醛固定30 min后用结晶紫室温染色15 min,最后在显微镜下随机观察3个高倍视野,对视野内的细胞进行计数、即侵袭细胞数目。

1.4.5 KLF2表达的蛋白质印迹法(Western blotting)检测 取NC组、miR-92a抑制物组、miR-92组、pcDNA组、pcDNA+miR-92a组、pcDNA-KLF2+miR-92a组SKOV3细胞,加入裂解液、裂解细胞、提取蛋白,检测蛋白含量后将30 μ g蛋白用于Western blotting检测,蛋白在聚丙烯酰胺凝胶中电泳、而后电转移至PVDF膜,将PDVD膜放入5%脱脂牛奶、室温孵育1 h,而后将PVDF膜放入1:1 000稀释的KLF2一抗或1:5 000稀释的 β -肌动蛋白(β -actin)一抗中,4℃孵育过夜。次日,将PVDF膜放入1:2 000稀释的二抗中,室温孵育1 h,最后采用ECL显影试剂盒在凝胶成像系统中显影得到KLF2、 β -actin的蛋白条带,以 β -actin条带灰度值为内参、计算KLF2的蛋白表达水平。

1.4.6 双荧光素酶报告基因实验 构建野生型和突变型神经钙黏素(N-cadherin)双荧光素酶报告基因,将报告基因转染进入SKOV3细胞后分为NC组和miR-92a组,分别转染NC序列和miR-92a序列。持续转染48 h后收集细胞,采用双荧光素酶检测系统对细胞中萤火虫及海肾的荧光值进行检测,计算萤火虫与海肾荧光值的比值,以该比值作为双荧光素酶报告基因的荧光活力。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0软件录入数据,

多组间计量资料的比较采用方差分析、两两比较采用LSD-*t*检验,两组间计量资料的比较采用*t*检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌细胞株中 miR-92a 表达的变化 与卵巢上皮细胞株 HOSEpiC 的 0.62 ± 0.09 比较,卵巢癌细胞株 A2780、SKOV3、OVCAR-3 中 miR-92a 的表达水平均 (0.92 ± 0.15 、 1.62 ± 0.19 、 1.21 ± 0.13) 明显增加 ($F=43.47$, $P<0.001$), 且 SKOV3 细胞中 miR-92a 的表达水平高于 A2780 及 OVCAR-3 细胞 ($P<0.05$), 因此选择 SKOV3 细胞进行后续实验。

2.2 miR-92a 调控 SKOV3 细胞侵袭 荧光定量 PCR 检测显示,与 NC 组比较,miR-92a 抑制物组 SKOV3 细胞中 miR-92a 的表达水平明显降低、miR-92a 组 SKOV3 细胞中 miR-92a 的表达水平明显增加 ($P<0.05$); Transwell 检测显示,与 NC 组比较,miR-92a 抑制物组 SKOV3 细胞的侵袭数目明显减少、miR-92a 组 SKOV3 细胞的侵袭数目明显增加 ($P<0.05$)。见表 1,图 1。

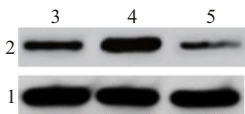
表 1 微小 RNA-92a(miR-92a)对 SKOV3 细胞侵袭的影响/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	miR-92a	侵袭数目
NC 组	5	1.31 ± 0.32	75.38 ± 13.82
miR-92a 抑制物组	5	0.76 ± 0.14^{①}	42.38 ± 8.79^{①}
miR-92a 组	5	2.95 ± 0.66^{①}	109.38 ± 21.38^{①}
F 值		100.80	111.02
P 值		<0.001	<0.001

注:①与 NC 组比较, $P<0.05$ 。

2.3 miR-92a 靶向调控 KLF2 表达 Targetscan 网站生物信息学分析显示, KLF2 基因 mRNA 3' UTR 中含有 miR-92a 的结合位点; Western blotting 检测显示,与 NC 组 0.42 ± 0.08 比较, miR-92a 抑制物组 SKOV3 细胞中 KLF2 的表达水平 0.78 ± 0.20 明显增加、miR-92a 组 SKOV3 细胞中 KLF2 的表达水平 0.29 ± 0.06 明显降低 ($F=76.57$, $P<0.001$), 见图 2。

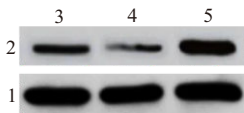
经双荧光素酶报告基因检测, miR-92a 组 SKOV3 细胞中野生型 KLF2 报告基因的荧光活力 0.39 ± 0.09 低于 NC 组 0.75 ± 0.20 ($t=3.67$, $P=0.006$), 突变型 KLF2 报告基因的荧光活力与 NC 组比较差异无统计学意义 ($t=0.30$, $P=0.773$)。



注: 1— β -肌动蛋白(β -actin); 2—Kruppel 样因子 2(KLF2); 3—NC 组; 4—miR-92a 抑制物组; 5—miR-92a 组。

图 2 KLF2 的蛋白条带

2.4 miR-92a 通过 KLF2 促进 SKOV3 细胞侵袭 Western blotting 检测显示,与 pcDNA 组比较, pcDNA+miR-92a 组 SKOV3 细胞中 KLF2 的表达水平明显降低 ($P<0.05$), 与 pcDNA+miR-92a 组比较, pcDNA-KLF2+miR-92a 组 SKOV3 细胞中 KLF2 的表达水平明显增加 ($P<0.05$), 见图 3; Transwell 检测显示,与 pcDNA 组比较, pcDNA+miR-92a 组 SKOV3 细胞的侵袭数目明显增加 ($P<0.05$), 与 pcDNA+miR-92a 组比较, pcDNA-KLF2+miR-92a 组 SKOV3 细胞的侵袭数目明显减少 ($P<0.05$), 见图 1, 表 2。



注: 1— β -肌动蛋白(β -actin); 2—Kruppel 样因子 2(KLF2); 3—pcDNA 组; 4—pcDNA+miR-92a 组; 5—pcDNA-KLF2+miR-92a 组。

图 3 KLF2 的蛋白条带

表 2 过表达 KLF2 对 miR-92a 促进 SKOV3 侵袭的影响/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	KLF2	侵袭数目
pcDNA 组	5	0.44 ± 0.09	75.49 ± 12.48
pcDNA+miR-92a 组	5	0.29 ± 0.06^{①}	110.38 ± 21.20^{①}
pcDNA-KLF2+miR-92a 组	5	0.77 ± 0.16^{②}	70.39 ± 11.38^{②}
F 值		101.00	110.28
P 值		<0.001	<0.001

注: ①与 pcDNA 组比较, $P<0.05$ 。②与 pcDNA+miR-92a 组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

miR-92a 具有促癌作用, 多项恶性肿瘤相关的研究发现, 卵巢癌^[6-7]、肝癌^[10]、结直肠癌^[11]、膀胱癌^[12]、乳腺癌^[13]等恶性肿瘤病灶中或病人外周血中 miR-19a 的表达明显增加, 高表达的 miR-19a 对食管癌^[14]、结直肠癌^[15]、宫颈癌^[16]细胞的迁移、侵袭等恶性生物学行为具有调控作用。

本研究首先通过细胞株中 miR-92a 表达的检测证实三种卵巢癌细胞株中 miR-92a 的表达水平高于正常卵巢上皮细胞株, 与既往临床研究报道的卵巢癌中 miR-92a 表达增加的结果吻合。在三种卵巢癌细胞株中, SKOV3 细胞中 miR-92a 表达增加的趋势最显著。

癌细胞过度侵袭会造成卵巢癌病灶的局部浸润、腹腔播散及远处转移, 因此越来越多的基础研究开始关注卵巢癌细胞侵袭的调控机制。本研究在 SKOV3 卵巢癌细胞系中通过转染 miR-92a 抑制物或 miR-92a 的方式来抑制或增加 miR-92a 的表达, 在抑制 miR-92a 的表达后、SKOV3 细胞的侵袭数目明显减少, 而在增加 miR-92a 的表达后、SKOV3 细胞的侵袭数目明

显增加,通过抑制及增加 miR-92a 表达调控 SKOV3 细胞侵袭的实验表明,miR-92a 对 SKOV3 细胞的侵袭具有促进作用,与既往关于 miR-92a 促进食管癌^[14]、结直肠癌^[15]、宫颈癌^[16]细胞侵袭的报道一致。

本研究还探究了介导 miR-92a 这一作用的分子机制。miRs 发挥生物学作用的方式是与靶基因 mRNA 3'UTR 结合并抑制靶基因的表达,Liu 等^[8]在内皮细胞中研究了 miR-92a 的靶基因并发现 miR-92a 能够靶向抑制 KLF2 基因的表达。本研究在 SKOV3 细胞中发现抑制 miR-92a 的表达后、细胞中 KLF2 的表达增加,增加 miR-92a 的表达后、细胞中 KLF2 的表达减少;进一步经双荧光素酶报告基因验证,过表达 miR-92a 能够使野生型 KLF2 双荧光素酶报告基因的荧光活力降低,根据 Targetscan 生物信息学预测结果将 KLF2 基因 mRNA 3'UTR 中 miR-92a 靶向结合的碱基突变后、miR-92a 不影响突变型 KLF2 双荧光素酶报告基因的荧光活力。以上结果表明 miR-92a 能够靶向抑制 SKOV3 细胞中 KLF2 基因的表达,且 miR-92a 靶向结合 KLF2 基因 mRNA 3'UTR 的位点与 Targetscan 生物信息学预测一致。

多项研究表明 KLF2 能够抑制肝癌、前列腺癌、肺癌细胞的侵袭,受到 KLF2 调控的分子和通路包括 MMP2、Hedgehog 通路、TGF- β 1 通路等^[17-20],KLF2 可能通过抑制相关通路发挥抑制癌细胞侵袭的作用。在 SKOV3 细胞中,miR-92a 能够促进细胞侵袭、靶向抑制 KLF2 表达,由此推测 miR-92a 可能通过抑制 KLF2 的表达、削弱 KLF2 的抑癌作用来达到促进细胞侵袭的效应。为了验证这一推测,本研究设计了过表达 KLF2 的重组质粒,在转染 miR-92a 抑制 KLF2 表达、促进细胞侵袭的同时也转染了过表达 KLF2 的重组质粒,转染重组质粒后 miR-92a 抑制 KLF2 表达、促进细胞侵袭的作用均发生了逆转,表明靶向抑制 KLF2 表达是 miR-92a 促进细胞侵袭的机制之一。

综上所述,多种卵巢癌细胞中 miR-92a 表达增加能够促进 SKOV3 细胞侵袭并靶向抑制 KLF2 基因的表达,是促进细胞侵袭的机制之一。未来 miR-92a 可能成为研究卵巢癌发病机制及靶向治疗手段的分子靶点。

(本文图 1 见封三)

参考文献

- [1] 王珏,杜琰,王烨菁,等.2002—2011 年上海市原卢湾区居民卵巢癌的发病和死亡资料分析[J].中国癌症杂志,2018,28(6):407-410.
- [2] 张娟娟,张春莲,张志军,等.基于 CD133 及上皮-间质转化相关因子的列线图模型对上皮性卵巢癌预后的预测价值[J].安徽医药,2019,23(8):1600-1603.
- [3] PARK H, HWANG S, JEONG JY, et al. Integrative analysis of transcription factors and microRNAs in ovarian cancer cell spheroids[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1):16.

- [4] GHAFOURI-FARD S, SHOOREI H, TAHERI M. miRNA profile in ovarian cancer [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 113: 104381. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104381.
- [5] ZÁVESKÝ L, JANDÁKOVÁ E, WEINBERGER V, et al. Ovarian cancer: differentially expressed microRNAs in tumor tissue and cell-free ascitic fluid as potential novel biomarkers [J]. Cancer Invest, 2019, 37(9):440-452.
- [6] PAN C, STEVIC I, MÜLLER V, et al. Exosomal microRNAs as tumor markers in epithelial ovarian cancer [J]. Mol Oncol, 2018, 12(11):1935-1948.
- [7] 胡萍,彭蔚,吴名桃,等. miR-92 在上皮性卵巢癌组织中的表达及临床意义 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(29): 55-57.
- [8] LIU H, LI G, ZHAO W, et al. Inhibition of miR-92a may protect endothelial cells after acute myocardial infarction in rats: role of KLF2/4 [J]. Med Sci Monit, 2016, 14(22): 2451-2462.
- [9] WANG L, YE TY, WU H, et al. LINC00702 accelerates the progression of ovarian cancer through interacting with EZH2 to inhibit the transcription of KLF2 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3 Suppl): 201-208.
- [10] SADRI NAHAND J, BOKHARAEI-SALIM F, SALMANINEJAD A, et al. microRNAs: key players in virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 12188-12225.
- [11] FU F, JIANG W, ZHOU L, et al. Circulating exosomal miR-17-5p and miR-92a-3p predict pathologic stage and grade of colorectal cancer [J]. Transl Oncol, 2018, 11(2): 221-232.
- [12] MOTAWI TK, RIZK SM, IBRAHIM TM, et al. Circulating microRNAs, miR-92a, miR-100 and miR-143, as non-invasive biomarkers for bladder cancer diagnosis [J]. Cell Biochem Funct, 2016, 34(3): 142-148.
- [13] CUN J, YANG Q. Bioinformatics-based interaction analysis of miR-92a-3p and key genes in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 117-128.
- [14] LI X, GUO S, MIN L, et al. miR-92a-3p promotes the proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell cancer by regulating PTEN [J]. Int J Mol Med, 2019, 44(3): 973-981.
- [15] WEI QD, ZHENG WB, SUN K, et al. MiR-92a promotes the invasion and migration of colorectal cancer by targeting RECK [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(5): 1565-1577.
- [16] LUO S, LI N, YU S, et al. MicroRNA-92a promotes cell viability and invasion in cervical cancer via directly targeting Dickkopf-related protein 3 [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1227-1234.
- [17] LIN J, TAN H, NIE Y, et al. Krüppel-like factor 2 inhibits hepatocarcinogenesis through negative regulation of the Hedgehog pathway [J]. Cancer Sci, 2019, 110(4): 1220-1231.
- [18] WANG B, LIU M, SONG Y, et al. KLF2 inhibits the migration and invasion of prostate cancer cells by downregulating MMP2 [J]. Am J Mens Health, 2019, 13(1): 1557988318816907. DOI: 10.1177/1557988318816907.
- [19] LI Y, TU S, ZENG Y, et al. KLF2 inhibits TGF- β -mediated cancer cell motility in hepatocellular carcinoma [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(5): 485-494.
- [20] XIAO S, JIN-XIANG Y, LONG T, et al. Kruppel-like factor 2 disturbs non-small cell lung cancer energy metabolism by inhibited glutamine consumption [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(6): 843-851.

(收稿日期:2020-07-21,修回日期:2020-09-10)