

曹军营, 崔素娟, 刘高峰, 等. lncRNA MNX1-AS1 通过调控 miR-218-5p 影响非小细胞肺癌细胞的增殖、凋亡及迁移[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 336-340.

· 基础医学 ·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.03.006

lncRNA MNX1-AS1 通过调控 miR-218-5p 影响非小细胞肺癌细胞的增殖、凋亡及迁移

曹军营, 崔素娟, 刘高峰, 汤光耀, 张勇, 丁小勇

(联勤保障部队第九八八医院心胸外科, 河南省郑州市 450042)

[关键词] MNX1-AS1; miR-218-5p; 非小细胞肺癌; 增殖; 迁移

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA (lncRNA) MNX1-AS1 通过调控 miR-218-5p 的表达对非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞增殖、凋亡和迁移的影响。**方法** qRT-PCR 检测 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 在肺癌细胞系及肺正常上皮细胞系中的表达; 采用双荧光素酶报告基因实验和 RNA pull down 实验验证 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 之间的靶向关系; 干扰 A549 细胞中 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 的表达后, MTT、流式细胞术和 Transwell 实验检测 MNX1-AS1 靶向 miR-218-5p 对癌细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的影响。**结果** 与肺正常上皮细胞系相比, 肺癌细胞系中 MNX1-AS1 表达升高, miR-218-5p 表达降低 ($P < 0.05$); 荧光素酶报告基因实验显示, MNX1-AS1 可与 miR-218-5p 结合导致荧光素酶活性显著降低 ($P < 0.05$); RNA pull down 实验证实 miR-218-5p 能特异性结合 MNX1-AS1 ($P < 0.05$); 抑制 A549 细胞中 MNX1-AS1 的表达后, miR-218-5p 水平上调, 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著降低, 凋亡率显著升高; 与 MNX1-AS1 抑制剂组相比, 共抑制 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 的细胞增殖、迁移、侵袭能力升高, 凋亡率下降 ($P < 0.05$)。**结论** MNX1-AS1 可以通过靶向下调 miR-218-5p 的表达影响非小细胞癌的增殖、凋亡、迁移和侵袭。

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

lncRNA MNX1-AS1 affects the proliferation, apoptosis and migration of non-small cell lung cancer cells by regulating miR-218-5p

CAO Junying, CUI Sujuan, LIU Gaofeng, TANG Guangyao, ZHANG Yong, DING Xiaoyong

(Department of Cardiothoracic Surgery, the 988th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Zhengzhou, Henan 450042, China)

[KEY WORDS] MNX1-AS1; miR-218-5p; non-small cell lung cancer; proliferation; migration

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of long non-coding RNA (lncRNA) MNX1-AS1 regulating miR-218-5p expression on proliferation, apoptosis and migration of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. **Methods** The expressions of MNX1-AS1 and miR-218-5p in lung cancer cell lines and normal lung epithelial cell lines were detected by qRT-PCR. Double luciferase report assay and RNA pull down assay were used to verify the targeting relationship between MNX1-AS1 and miR-218-5p. After interfered with the expression of MNX1-AS1 and miR-218-5p in A549 cells, MTT, flow cytometry and Transwell assay detected the effect of MNX1-AS1-targeted miR-218-5p on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of cancer cells. **Results** Compared with normal lung epithelial cell lines, the expression of MNX1-AS1 was increased and the expression of miR-218-5p was decreased in lung cancer cells ($P < 0.05$). Luciferase reporter gene assay showed that MNX1-AS1 could bind to miR-218-5p, resulting in a significant decrease in luciferase activity ($P < 0.05$); And the RNA pull down assay also confirmed that miR-218-5p could specifically bind to MNX1-AS1 ($P < 0.05$). After inhibiting the expression of MNX1-AS1 in A549 cells, miR-218-5p was up-regulated, cell proliferation, migration and invasion ability were significantly reduced, and apoptosis rate was significantly increased. Compared with the MNX1-AS1 inhibitor group, the cell proliferation, migration and invasion ability were increased, and

[收稿日期] 2021-07-03

[修回日期] 2021-07-08

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20190876)

[作者简介] 曹军营, 主治医师, 研究方向为肺癌、胸部外伤, E-mail 为 26792130@qq.com。通信作者刘高峰, 副主任医师, 研究方向为肺癌、食管癌、胸部外伤, E-mail 为 Liugfxw@163.com。

the apoptosis rate was decreased after co-inhibited MNX1-AS1 and miR-218-5p ($P < 0.05$). **Conclusion** MNX1-AS1 can affect the proliferation, apoptosis, migration and invasion of non-small cell carcinoma by down-regulating the expression of miR-218-5p.

长链非编码核糖核酸(long non-coding RNA, lncRNA)在细胞内转录比例比微小核糖核酸(microRNA, miRNA)更高,在调控蛋白编码基因和其他非编码基因的表达上同样发挥着重要的作用^[1]。有研究表明 lncRNA MNX1-AS1 在前列腺癌等肿瘤组织中高表达,下调 MNX1-AS1 可以抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭^[2]。据报道 miR-218-5p 可能是 MNX1-AS1 的下游 miRNA 之一,参与肝癌的进展^[3]。MNX1-AS1 也被证实参与影响肺癌的进展和预后^[4],但其与 miR-218-5p 的关系以及对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)进展的作用机制尚不明确。本研究探讨 MNX1-AS1 对 miR-218-5p 表达的影响及其作用机制,为肺癌的诊断和治疗提供参考途径。

1 材料和方法

1.1 细胞培养

非小细胞肺癌细胞系 HCC827、H1299、A549 及人正常肺上皮细胞系 Beas-2B 购自中国科学院上海细胞库。细胞均在含有 10% 胎牛血清(Life Technologies, USA)、100 U/mL 青霉素和 100 g/L 链霉素(Gibco, NY, USA)的 RPMI-1640(Thermo Fisher Scientific, USA)培养基中,置于 37 °C 5% CO₂ 的潮湿培养箱中培养,待细胞融合至 80% 进行传代。

1.2 细胞转染及分组

MNX1-AS1-shRNA、MNX1-AS1-shRNA 阴性对照(shRNA-NC)、miR-218-5p 模拟物、miR-218-5p 抑制剂、miR-218-5p 阴性对照(miR-NC)均购自广州锐博生物有限公司。取对数期生长的 A549 细胞,分为 4 组:空白对照组、shRNA-NC 组、MNX1-AS1-shRNA 组、MNX1-AS1-shRNA + miR-218-5p 抑制剂组。将各组 A549 细胞以每孔 2×10^5 个接种于 6 孔板中,待细胞融合至 70% 左右,按照上述分组,采用 LipofectamineTM 2000 分别或同时转染 MNX1-AS1-shRNA、shRNA-NC 及 miR-218-5p 抑制剂,严格按照试剂说明书进行操作。转染 12 h 更换为新鲜的完全培养基,培养 24 h 后,提取细胞 RNA。

1.3 qRT-PCR

采用 Trizol 试剂(Invitrogen)提取细胞总 RNA,

采用 cDNA 试剂盒(Invitrogen)将 RNA 反转录为互补 DNA(complementary DNA, cDNA)。采用 SYBR Green Master Mix 试剂盒,以 cDNA 为模板,检测 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 的表达。MNX1-AS1 正向引物:5'-CCCGCATTTTCAGATTCAC-3',反向引物:5'-GCTCTCAGCCTCGCCATA-3'; miR-218-5p 正向引物:5'-CGAGTGCATTTGTGCTTGATCTA-3',反向引物:5'-TAATGGTCTGAACGCCTAACGTC-3'; GAPDH 正向引物:5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3',反向引物:5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'; U6 正向引物:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',反向引物:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。反应条件为:95 °C 10 min, 95 °C 15 s, 72 °C 15 s, 共 40 个循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)和 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 的相对表达量。

1.4 双荧光素酶报告基因检测

采用双荧光素酶报告基因检测分析 MNX1-AS1 与 miR-218-5p 之间的关系。分别扩增含有 miR-218-5p 结合位点的 MNX1-AS1 3'端非编码区野生型和突变型序列,插入荧光素酶报告基因质粒 Psi-CHECK2(Promega)构建 MNX1-AS1 WT 和 MNX1-AS1 MUT 双荧光素酶载体,与 miR-218-5p 模拟物、miR-NC 共转染至 A549 细胞中。转染 48 h 后,检测荧光素酶的相对活性,实验重复 3 次。

1.5 RNA pull-down 实验

按照 RNA pull down 试剂盒(Thermo Fisher Scientific, USA)说明书操作。提取 A549 细胞总 RNA。按照试剂盒要求预处理磁珠,并将 miR-218-5p 模拟物及 miR-NC 用生物素(Biotin)进行标记,分别为 Biotin-miR-218-5p 及 Biotin-NC;将 Biotin-miR-218-5p 及 Biotin-NC 分别与链霉亲和素磁珠孵育,使其结合;将其加入总 RNA 中,室温轻轻混匀,孵育 30 min;而后加入洗脱缓冲液,收集磁珠拉下的 RNA 复合物。qRT-PCR 对 RNA 复合物中的 MNX1-AS1 的水平进行定量分析。

1.6 MTT 检测

取转染 48 h 后的各组细胞,以 1×10^4 个/孔接种至 96 孔板,每组设置 5 个复孔。分别再培养 24、48、72、96 h 时,每孔加入 10 μ L MTT 溶液(5 g/L),

孵育 4 h。弃 MTT 后,加入 150 μL 二甲基亚砷振荡 5 min 充分溶解。于酶标仪 (Thermo, USA) 570 nm 波长处检测各孔的光密度 (optical density, OD) 值,以时间点为横坐标,OD 值为纵坐标,绘制细胞增殖曲线。

1.7 流式细胞术检测

取转染 48 h 后的各组细胞,消化、缓冲液重悬后,加入 5 μL Annexin V,避光孵育 10 min,再加入 10 μL 碘化丙啶 (propidium iodide, PI) 染色,室温避光 5 min,流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。每组重复 3 次。

1.8 Transwell 实验

将 RPMI-1640 培养基稀释的基质胶均匀铺于 Transwell 小室上室内。将转染 48 h 后的细胞以 1×10^5 个/mL 接种至 Transwell 小室上室,下室加入含 20% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的恒温细胞培养箱中培养。24 h 后,取出小室,用棉签擦拭掉上室中未穿过的细胞。70% 乙醇固定 30 min 后,用 0.1% 的结晶紫染色。自来水冲洗后,于倒置显微镜下观察并计数穿过上室的细胞。随机选择 5 个视野,取平均值。迁移实验中 Transwell 小室上室不采用基质胶包被,其余实验步骤同侵袭实验。

1.9 统计学处理

所有数据均采用统计学软件 SPSS 19.0 进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;其余多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性采用 LSD- t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 在 NSCLC 细胞系中的表达

与正常肺上皮细胞系 Beas-2B 比较,NSCLC 细胞系 HCC827、H1299 和 A549 中 MNX1-AS1 表达水平显著升高 ($P < 0.05$; 图 1A),而 miR-218-5p 的表达水平显著降低 ($P < 0.05$; 图 1B)。其中 A549 细胞的变化最为显著,将其用于后续实验。

转染 MNX1-AS1-shRNA 后 A549 细胞中 MNX1-AS1 的表达水平显著降低 (图 1C),而 miR-218-5p 水平显著升高,共转染 MNX1-AS1-shRNA 和 miR-218-5p 抑制剂后,miR-218-5p 水平降低 ($P < 0.05$, 图 1D)。

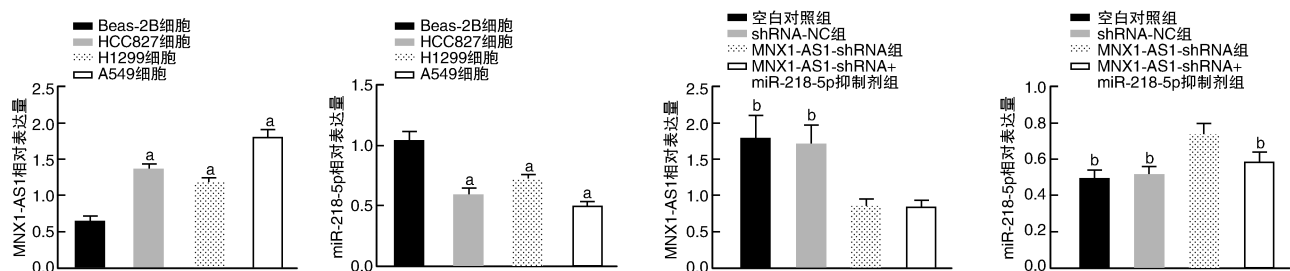


图 1 MNX1-AS1 和 miR-218-5p 在 NSCLC 细胞系中的表达

a 为 $P < 0.05$, 与 Beas-2B 细胞比较; b 为 $P < 0.05$, 与 MNX1-AS1-shRNA 组比较。

2.2 MNX1-AS1 靶向调控 miR-218-5p

生物信息学预测发现 MNX1-AS1 与 miR-218-5p 基因序列之间存在结合位点 (图 2A)。miR-218-5p 模拟物能够显著降低 MNX1-AS1-WT 的荧光素酶活性,对 MNX1-AS1-MUT 的荧光素酶活性无明显影响 (图 2B)。RNA pull down 实验结果显示: Biotin-miR-218-5p 通过磁珠拉下的 MNX1-AS1 明显高于 Biotin-NC, 提示 miR-218-5p 能特异性结合 MNX1-AS1 ($P < 0.05$, 图 2C)。

2.3 MNX1-AS1 对 A549 细胞增殖的影响

MNX1-AS1-shRNA 组细胞增殖活力显著低于空白对照组、shRNA-NC 组,但显著高于 MNX1-AS1-shRNA+miR-218-5p 抑制剂组 ($P < 0.05$; 图 3)。

2.4 MNX1-AS1 对 A549 细胞凋亡的影响

与空白对照组和 shRNA-NC 组比较, MNX1-AS1-shRNA 组细胞凋亡率显著增高; MNX1-AS1-shRNA+miR-218-5p 抑制剂组细胞的凋亡率显著低于 MNX1-AS1-shRNA 组 ($P < 0.05$; 图 4)。

2.5 Transwell 实验检测转染 48 h 对 A549 细胞迁移和侵袭的影响

与空白对照组和 shRNA-NC 组比较, MNX1-AS1-shRNA 组细胞的迁移和侵袭细胞数显著降低,而 MNX1-AS1-shRNA+miR-218-5p 抑制剂组细胞的迁移和侵袭细胞数均显著高于 MNX1-AS1-shRNA 组 ($P < 0.05$; 图 5)。

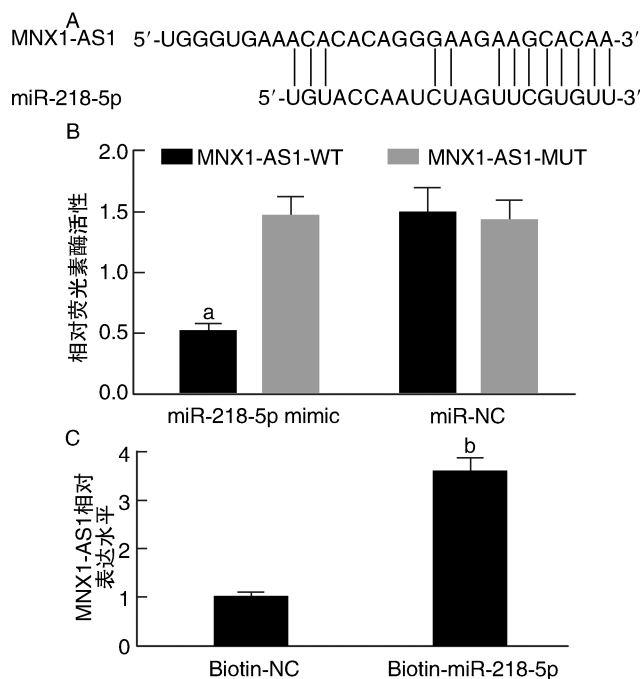


图2 MNX1-AS1 靶向调控 miR-218-5p

A 为生物信息学预测 MNX1-AS1 与 miR-218-5p 的结合位点; B 为双荧光素酶报告基因实验验证 MNX1-AS1 与 miR-218-5p 的靶向调控; C 为 RNA pull down 实验证实 MNX1-AS1 与 miR-218-5p 的相互作用。a 为 $P < 0.05$, 与 miR-NC 组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 Biotin-NC 组比较。

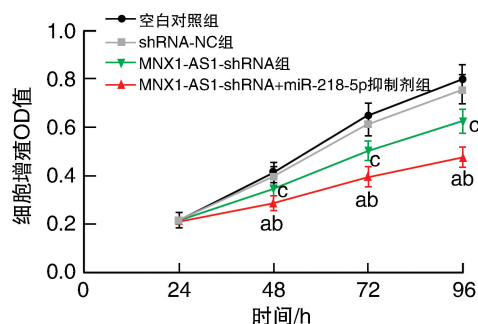


图3 MNX1-AS1 对 A549 细胞增殖的影响

a 为 $P < 0.05$, 与空白对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 shRNA-NC 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 MNX1-AS1-shRNA 组比较。

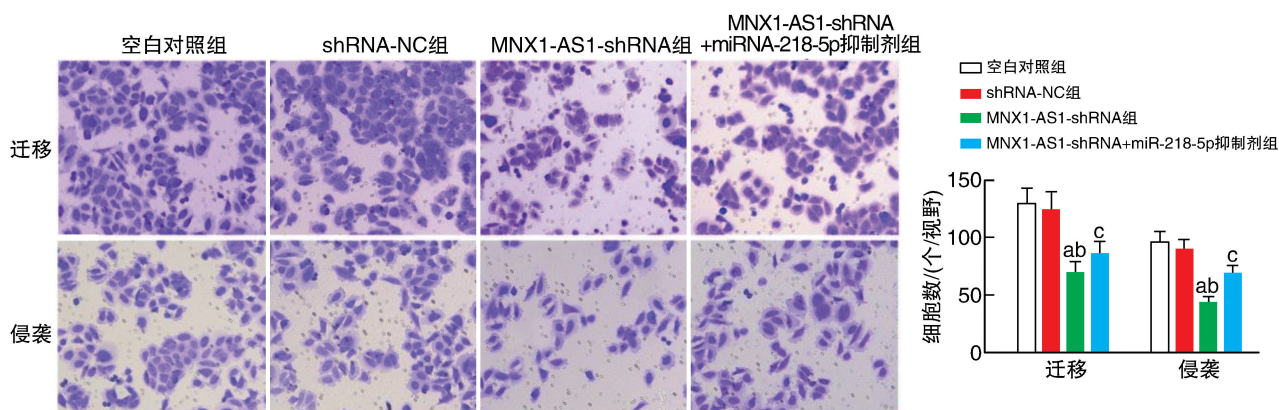


图5 Transwell 实验检测转染 48 h 对 A549 细胞迁移和侵袭的影响(结晶紫, 200×)

a 为 $P < 0.05$, 与空白对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 shRNA-NC 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 MNX1-AS1-shRNA 组比较。

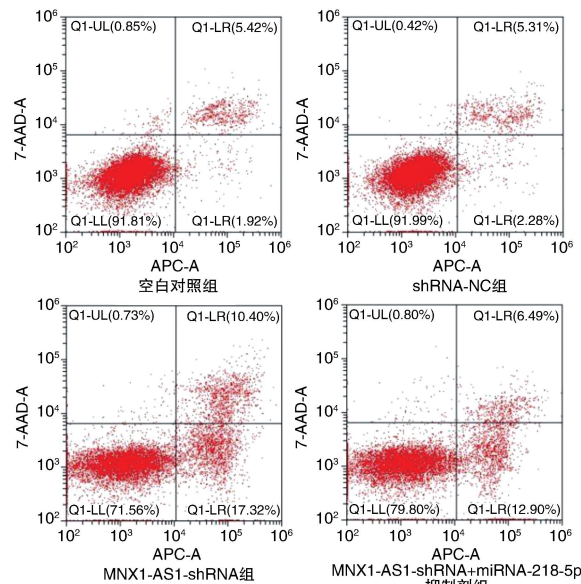


图4 MNX1-AS1 对 A549 细胞凋亡的影响

3 讨论

肺癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤前列^[5]。靶向治疗可有效提高患者的疗效并延长生存期, 因此备受关注^[6]。近几年研究发现, lncRNA 具有非常重要的生物学功能, 包括调控蛋白编码基因上游启动子区的转录, 干扰比邻蛋白编码基因表达, 作为小分子 miRNA 等的前体分子等^[7-8]。lncRNA 可调控癌细胞的生长、分化和新陈代谢等过程, 扮演着抑癌和癌基因的角色^[9]。周玫余等^[10]研究发现 lncRNA SFTA1P 在 NSCLC 组织中的表达低于癌旁组织, 同时在 NSCLC A549 细胞中低表达, 过表达 SFTA1P 可以抑制 A549 细胞的增殖、侵袭、迁移。lncRNA、TUC338、MIR4435-2HG 等均在肺癌中特异性高表达, 并参与调控癌细胞的增殖活性、侵袭、迁移能力^[11-12]。MNX1-AS1 已被报道参与多种肿瘤的

发生发展过程,如 MNX1-AS1 在宫颈癌组织及细胞中表达均上调,且与患者不良预后相关^[13]。Gao 等^[14]研究发现,MNX1-AS1 可通过抑制 miR-4443 促进胶质母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。Yang 等^[15]研究发现,MNX1-AS1 在肺腺癌中高表达,与患者的临床进展及不良预后密切相关。而 Liu 等^[16]则指出,MNX1-AS1/miR-527/BRF2 轴作为一个新的信号通路,通过调控肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,参与肺癌的进展。本研究结果显示,MNX1-AS1 在肺癌细胞中高表达,干扰 MNX1-AS1 的表达能够抑制 A549 细胞增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡。但目前关于 MNX1-AS1 在肺癌中的作用及机制的相关研究较少,其机制尚不清楚。

miR-218-5p 被报道在癌症的发生发展中发挥抑癌的作用,如在胶质瘤组织中表达下调,通过靶向调控 HMGB1 的表达抑制胶质瘤细胞的增殖、侵袭及迁移并诱导凋亡^[17];miR-218-5p 能够靶向结合 EGFR 抑制肺癌细胞的增殖和迁移,在肺癌的进展中发挥重要作用^[18]。Zhang 等^[19]指出,lncRNA LINC-PINT 通过靶向调控 miR-218-5p/程序性细胞死亡 4(PDCD4)抑制肺癌细胞的增殖、细胞周期、迁移和侵袭。上述研究提示 miR-218-5p 在肺癌发生发展中发挥抑癌基因的作用。MNX1-AS1 能够靶向调控 miR-218-5p,介导结直肠癌和膀胱癌细胞的增殖、迁移和凋亡等参与癌症的进展^[20-21]。本研究采用双荧光素酶报告基因实验和 RNA pull down 实验证实 MNX1-AS1 能够靶向负调控 miR-218-5p 的表达,同时下调 miR-218-5p 能够挽救沉默 MNX1-AS1 所引起的细胞活性、迁移和侵袭能力的降低以及凋亡率的升高,提示 MNX1-AS1 靶向负调控 miR-218-5p 介导肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡,与现有其他肿瘤相关的研究结果一致。

综上,MNX1-AS1 靶向调控 miR-218-5p 的表达影响 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭、凋亡等生物学特性。MNX1-AS1/miR-218-5p 通路可能是肺癌诊疗的新靶标之一。但本研究尚未深入分析 miR-218-5p 的下游靶基因,因此关于 miR-218-5p 下游靶基因调控网络还需进一步探究,以便更好地分析 MNX1-AS1/miR-218-5p 在肺癌中的作用机制。

[参考文献]

- [1] PARK M R, PARK Y H, CHOI J W, et al. Progression-free survival: an important prognostic marker for long-term survival of small cell lung cancer[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2014, 76(5): 218-225.
- [2] LI Z, WANG F, ZHANG S. Knockdown of lncRNA MNX1-AS1 suppresses cell proliferation, migration, and invasion in prostate cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(5): 851-858.
- [3] JI D, WANG Y, SUN B, et al. Long non-coding RNA MNX1-AS1 promotes hepatocellular carcinoma proliferation and invasion through targeting miR-218-5p/COMMD8 axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(3): 669-674.
- [4] LIU G, GUO X, ZHANG Y, et al. Expression and significance of lncRNA MNX1-AS1 in non-small cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3129-3138.
- [5] MAO Y, YANG D, HE J, et al. Epidemiology of lung cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25(3): 439-445.
- [6] 彭文贝, 韦晓山, 叶琳琳, 等. 非小细胞肺癌的靶向治疗和免疫治疗进展[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(2): 82-86.
- [7] SHI X F, SUN M, LIU H B, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases[J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 159-166.
- [8] CHAN J J, TAY Y. Noncoding RNA: RNA regulatory networks in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1310.
- [9] LI J, MENG H, BAI Y, et al. Regulation of lncRNA and its role in cancer metastasis[J]. *Oncol Res*, 2016, 23(5): 205-217.
- [10] 周孜余, 袁帅, 向颖, 等. 长链非编码 RNA SFTA1P 在非小细胞肺癌组织中的表达和细胞功能研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(3): 341-347.
- [11] ZHANG Y X, YUAN J, GAO Z M, et al. lncRNA TUC338 promotes invasion of lung cancer by activating MAPK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2): 443-449.
- [12] QIAN H, CHEN L, HUANG J, et al. The lncRNA MIR4435-2HG promotes lung cancer progression by activating β -catenin signalling[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(8): 753-764.
- [13] LIU X, YANG Q, YAN J, et al. lncRNA MNX1-AS1 promotes the progression of cervical cancer through activating MAPK pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4268-4277.
- [14] GAO Y, XU Y, WANG J, et al. lncRNA MNX1-AS1 promotes glioblastoma progression through inhibition of miR-4443[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(3): 341-347.
- [15] YANG R, WANG L, HAN M. MNX1-AS1 is a novel biomarker for predicting clinical progression and poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 120: 7222-7228.
- [16] LIU H, HAN L, LIU Z, et al. Long noncoding RNA MNX1-AS1 contributes to lung cancer progression through the miR-527/BRF2 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13843-13850.
- [17] 胡建宏. miR-218-5p 靶向调控 HMGB1 对胶质瘤的抑制作用及机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2019: 1-79.
- [18] ZHU K, DING H, WANG W, et al. Tumor-suppressive miR-218-5p inhibits cancer cell proliferation and migration via EGFR in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28075-28085.
- [19] ZHANG L, HU J, LI J, et al. Long noncoding RNA LINC-PINT inhibits non-small cell lung cancer progression through sponging miR-218-5p/PDCD4[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1595-1602.
- [20] YE Y, GU B, WANG Y, et al. E2F1-mediated MNX1-AS1-miR-218-5p-SEC61A1 feedback loop contributes to the progression of colon adenocarcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6145-6153.
- [21] WANG J, XING H, NIKZAD A A, et al. Long noncoding RNA MNX1 antisense RNA 1 exerts oncogenic functions in bladder cancer by regulating miR-218-5p/RAB1A axis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 372(3): 237-247.

(此文编辑 蒋湘莲)