

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.03.003

✦基础医学研究✦

替泊沙林下调 ABCB1 介导 AKT/mTOR 通路调节 LS1034 细胞的迁移与凋亡

金丽雯¹, 何治军², 徐继³

(上海市浦东新区周浦医院, 1. 消化科; 2. 普外科; 3. 肿瘤科, 上海 201318)

【摘要】目的: 探讨替泊沙林(Tepoxalin)下调 ATP 结合盒转运体 B 亚家族成员 1(ABCB1)介导 AKT/mTOR 通路调节结直肠癌(CRC)LS1034 细胞的迁移与凋亡, 及可能的机制。**方法:** 通过公共数据库(GEPIA 和 HPA)分析 ABCB1 在 CRC 的表达水平及预后情况; CCK-8 检测细胞增殖水平; RT-qPCR 和 Western blot 检测 mRNA 和蛋白表达水平; 流式细胞术检查细胞凋亡水平; Transwell 实验测量细胞迁移水平。**结果:** ABCB1 在 CRC 组织中高表达($P < 0.05$), 且与预后无相关性($P > 0.05$)。细胞验证结果显示, ABCB1 是 CRC 中的上调基因。Tepoxalin 可抑制结直肠癌细胞中 ABCB1 表达, 并阻断结直肠癌细胞增殖、迁移和凋亡的诱导。Western blot 结果显示, Tepoxalin 可抑制 AKT/mTOR 信号通路和凋亡信号通路表达。**结论:** Tepoxalin 通过靶向 ABCB1 抑制其表达, 进而抑制 CRC 细胞增殖与迁移, 诱导其凋亡, 机制可能与抑制 ABCB1 介导的 AKT/mTOR 信号通路有关。

【关键词】 替泊沙林; ABCB1; 结直肠癌; AKT/mTOR 信号通路

【中图分类号】 R3; R73 **【文献标志码】** A

Tepoxalin modulates migration and apoptosis of LS1034 cells by down-regulating ABCB1-mediated AKT/mTOR pathway

JIN Li-wen¹, HE Zhi-jun², XU Ji³

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of General Surgery; 3. Department of Oncology, Shanghai Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China)

【Abstract】Objective: To explore the downregulation of ATP-binding cassette transporter B subfamily member 1 (ABCB1) by Tepoxalin mediated AKT/mTOR pathway in regulating the migration and apoptosis of colorectal cancer (CRC) LS1034 cells and its possible mechanisms. **Methods:** Public databases (GEPIA and HPA) were used to analyze the expression level and prognosis of ABCB1 in CRC. CCK-8 was used to detect cell proliferation, RT-qPCR and Western blot were used for mRNA and protein detection, flow cytometry was used for apoptosis detection, and Transwell assay was used to measure cell migration. **Results:** ABCB1 was highly expressed in CRC tissues ($P < 0.05$) and was not correlated with prognosis ($P > 0.05$). Cell validation showed that ABCB1 was an upregulated gene in CRC. Tepoxalin inhibits ABCB1 in colorectal cancer cells and blocks the induction of proliferation, migration, and apoptosis in colorectal cancer cells. In addition, Western blot results showed that tepoxalin could inhibit AKT/mTOR signaling pathway and apoptotic signaling pathway expression. **Conclusion:** Tepoxalin inhibits proliferation and migration of CRC cells while inducing apoptosis by targeting ABCB1, which is mediated by ABCB1-mediated inhibition of AKT/mTOR signaling pathway.

【Key words】 Tepoxalin; ABCB1; Colorectal cancer; AKT/mTOR signaling pathway

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为全球第三大常见癌症和第四大癌症相关死亡的消化道恶性肿瘤,发病率和死亡率逐年上升^[1-2]。尽管手术切除辅助放疗和化疗的综合治疗及靶向治疗在 CRC 中取得了令人鼓舞的成绩,但仍存在复发率高、耐药性等问题,严重影响患者的生存质量和预后^[3-4]。

因此,寻找新的治疗靶点和药物具有重要的临床意义。Tepoxalin 是一种具有多种生物活性的非甾体抗炎药,对多种肿瘤具有抗肿瘤活性^[5]。以往研究^[6-7]指出, Tepoxalin 不仅能通过诱导凋亡和抑制血管生成抑制结肠肿瘤生长,还对高表达 ABCB1 的癌细胞具有明显杀伤作用。ATP 结合盒转运体

基金项目: 浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目(PW2022A-24)

作者简介: 金丽雯(1978-),女,副主任医师。E-mail: cake_fu@sina.com

通讯作者: 徐继。E-mail: piaoluo2025@163.com

B 亚家族成员 1 (ABCB1) 是一种膜结合的 ATP 依赖性转运蛋白,在多种肿瘤中常上调,对肿瘤发展具有重要作用^[8-9]。ABCB1 减少可抑制 U-87 MG 细胞的迁移和侵袭^[10];在 CRC 中 ABCB1 减少可抑制了 CRC 的增殖并促进了细胞凋亡^[11],这些研究揭示了 ABCB1 在肿瘤中的功能。ABCB1 在结直肠癌中高表达,并与预后不良有关^[12]。目前关于 Tepoxalin 与 ABCB1 在 CRC 方面的研究较少。本研究旨在探讨 Tepoxalin 下调 ABCB1 介导 AKT/mTOR 通路调节 CRC LS1034 细胞的迁移与凋亡及可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

NCM-460 细胞 (FH0541)、LS1034 细胞 (FH0912)、NCM-460 完全培养基 (FH-NCM-460)、LS1034 完全培养基 (FH-LS1034) 和 AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (FH-JC002M) 购自上海富衡生物科技有限公司; Tepoxalin (A415650)、CCK-8 试剂盒 (E606335)、结晶紫 (A600331)、引物合成和二抗等生化试剂购自生工生物工程(上海)股份有限公司;定量 PCR 试剂盒 (RR420)、RNA 提取试剂 (9108) 和逆转录试剂盒 (RR036) 盒购自 TaKaRa 公司; ABCB1 (13342)、Bcl-2 (3498)、Bax (2774)、AKT (9272)、mTOR (2983)、p-AKT (4060) p-mTOR (5536) 和 GAPDH (5174) 购自 Cell Signaling Technology 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人类正常结肠粘膜上皮细胞 (NCM-460) 细胞培养均用 NCM-460 完全培养基进行培养;人结直肠癌细胞 (LS1034) 细胞培养均用 LS1034 完全培养基进行培养,细胞培养于 37 °C 的恒温培养箱;每 2~3 d 更换 1 次培养基,当细胞密度超过 80% 后按 10^5 个/孔的密度进行传代接种。

1.2.2 在线数据库分析 GEPIA 数据库 (<https://gepia.cancer-pku.cn/>) 对 CRC 中 ABCB1 mRNA 表达、生存预测及 ABCB1 mRNA 水平与 CRC 病理分期的关联进行分析;HPA (<https://www.proteinatlas.org/>) 数据库对 ABCB1 蛋白在 CRC 组织中的表达和结直肠癌细胞系中表达进行分析。

1.2.3 分子对接 从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取 Tepoxalin 的 3D 结构,从 Protein Data Bank 数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>) 获取了 ABCB1 的 3D 结构,利用 Autodock vina 进行分子对接,并通过 PyMOL 软件进行可视化处理。

1.2.4 CCK-8 检测 将 $100 \mu\text{L}$ 密度为 10^4 个/mL 的 LS1034 细胞接种于 96 孔板中,并将不同浓度 (0、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 的 Tepoxalin 分别加入每孔,每组 3 复孔。培养 48 h 后以 $10 \mu\text{L/孔}$ CCK-8 试剂继续培养 1 h。后采用 Multiskan FC 酶标仪检测 450 nm 处的吸光度。

1.2.5 流式细胞术 用不含 EDTA 的胰酶消化并收集不同浓度 (0、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$) 的 Tepoxalin 细胞,根据 AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒产品说明书进行细胞染色处理,最后应用 Cyt-oflex 流式细胞仪检测各组细胞凋亡。

1.2.6 Transwell 检测 将 $200 \mu\text{L}$ 密度为 10^4 个/mL 的 LS1034 细胞接种于 24 mm Transwell 小室中,使用 $200 \mu\text{L}$ 无血清 DMEM 培养基培养,然后分别加入不同浓度 (0、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$) 的 Tepoxalin 接种于上腔。向下腔加入含 10% FBS 的 DMEM 培养基。细胞连续培养 24 h,甲醇固定 30 min。随后,0.1% 结晶紫染色 15 min,最后用 Eclipse TS100 光学显微镜进行成像,并在 5 个随机选择的视野中进行计数。

1.2.7 RT-qPCR 实验 用不含 EDTA 的胰酶消化并收集不同浓度 (0、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$) Tepoxalin 细胞,根据生产商的方案使用 RNA 提取试剂分离总 RNA;使用逆转录试剂盒将总 RNA 样品逆转录为 cDNA。使用定量 PCR 试剂盒和 qTOWER³ 系列 PCR 仪进行一式 3 份的实时 PCR。所有程序都是按照制造商的建议进行的。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,序列如下:ABCB1-F: 5'-TTGCTGCTTACATTCAGGTTTCA-3', ABCB1-R: 5'-AGCCTATCTCCTGTCGCATTA-3'; GAPDH-F: 5'-GGCCTTCCGTGTTCTACC-3', GAPDH-R: 5'-GCCCAAGATGCCCTTCAGT-3'。用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算靶基因的相对表达量。

1.2.8 Western blot 实验 用不含 EDTA 的胰酶消化并收集不同浓度 (0、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$) Tepoxalin 细胞,各组样本加入蛋白裂解液及 PMSF,冰上放置 40 min,4 °C 下 12 000 r/min 离心 40 min,取上清。以 BSA 为标准,用 Bradford 法对上清进行蛋白定量。取 $20 \mu\text{g}$ 蛋白样品,10% SDS-PAGE 电泳进行分离,电泳结束后转膜至 PVDF 膜,加入封闭液封闭 1 h,PBS 清洗后加入一抗 ABCB1、Bcl-2、Bax、AKT、mTOR、p-AKT 和 p-mTOR (1 : 1 000) 4 °C 过夜。在 TBST 中洗涤 3 次后,在室温下使用 HRP 缀标记的山羊抗小鼠 IgG (H + L) 用作二抗孵育 1 h。利用凝胶记录系统检测阳性条带强度。使用 ImageJ 软件对条带强度进行量化,将

所有样品与 GAPDH 作为参考蛋白进行比较。

1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism 软件 8.0 对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较行单因素方差分析,相关性采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ABCB1 与 CRC 的关系

GEPIA 数据库分析结果显示,相较于正常样

本, ABCB1 在 CRC 中高表达 ($P < 0.05$); CRC 患者肿瘤组织中 ABCB1 的表达水平增加 ($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, ABCB1 的表达水平与 CRC 病理分期及预后无明显相关性 ($P > 0.05$)。见图 1。

2.2 ABCB1 在 CRC 细胞中的表达

HPA 数据库分析结果显示, ABCB1 在 CRC 组织中表达水平较高 ($P < 0.05$)。RT-qPCR 和 Western blot 实验结果显示,与正常 NCM-460 细胞系相比,在 LS1034 细胞中 ABCB1 的 mRNA 和蛋白水平均高表达 ($P < 0.05$)。见图 2。

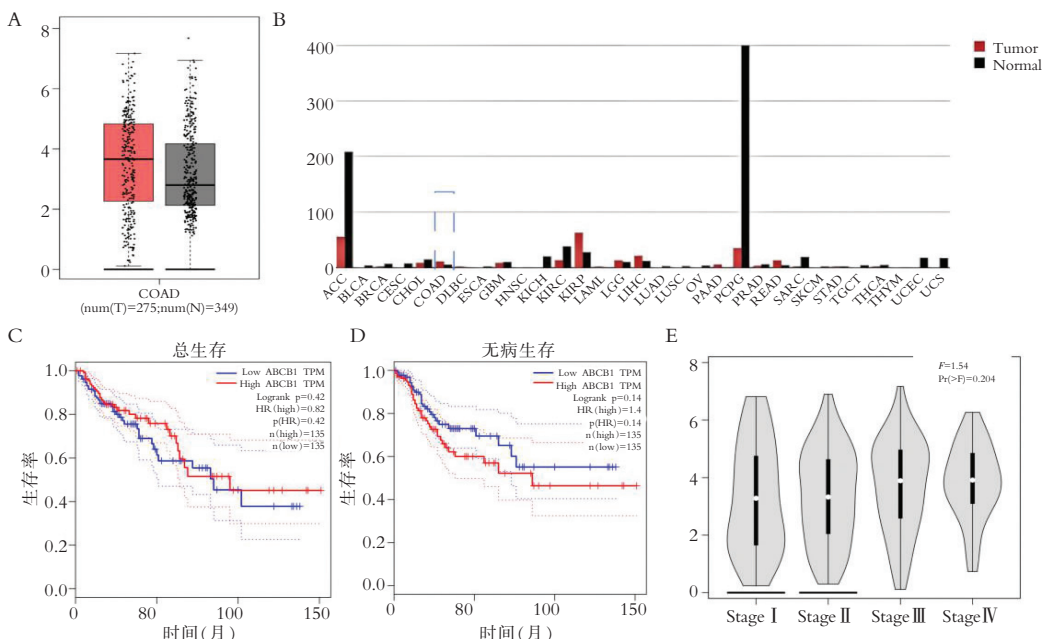


图 1 ABCB1 在 CRC 中的表达

A. ABCB1 在 GEPIA 数据库中正常样本 (275) 和 CRC 肿瘤样本 (349) 中的表达情况; B. ABCB1 在各种肿瘤组织中的表达情况; C. CRC 患者 OS 分析; D. CRC 患者 DFS 分析; E. CRC 不同病理分期中的 ABCB1 mRNA 表达。

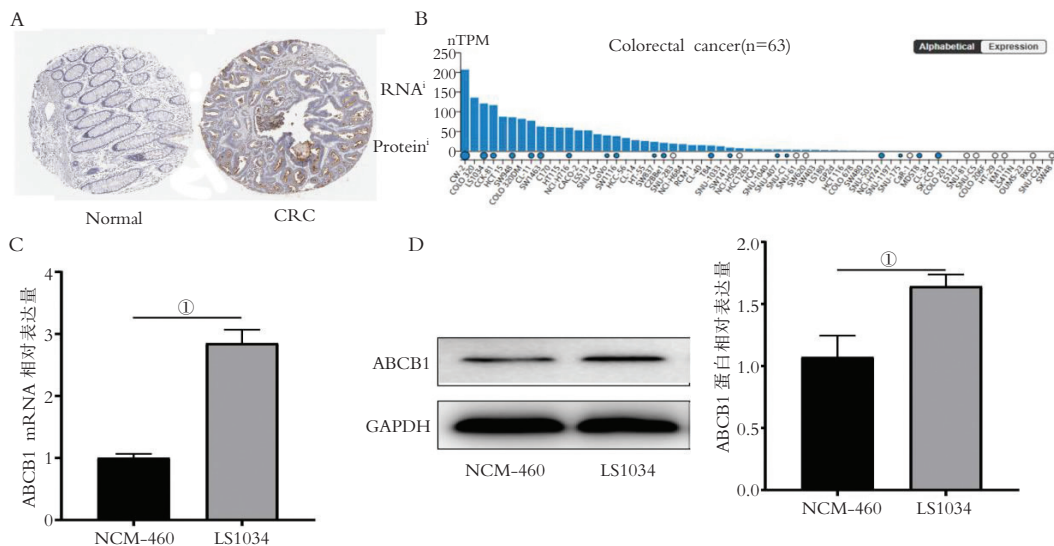


图 2 ABCB1 在 CRC 细胞系 LS1034 中的表达

A. HPA 数据库中 ABCB1 表达; B. 不同 CRC 细胞系中 ABCB1 表达; C. LS103 细胞中 ABCB1 mRNA 表达; D. LS1034 细胞中 ABCB1 蛋白表达。① $P < 0.01$ 。

2.3 Tepoxalin 对 ABCB1 在 CRC 细胞中表达的影响

分子对接的视觉分析表明, Tepoxalin 直接靶向 ABCB1。RT-PCR 和 Western blot 实验结果显示, Tepoxalin 导致 ABCB1 在 mRNA 和蛋白质表达水平的下调。见图 3。

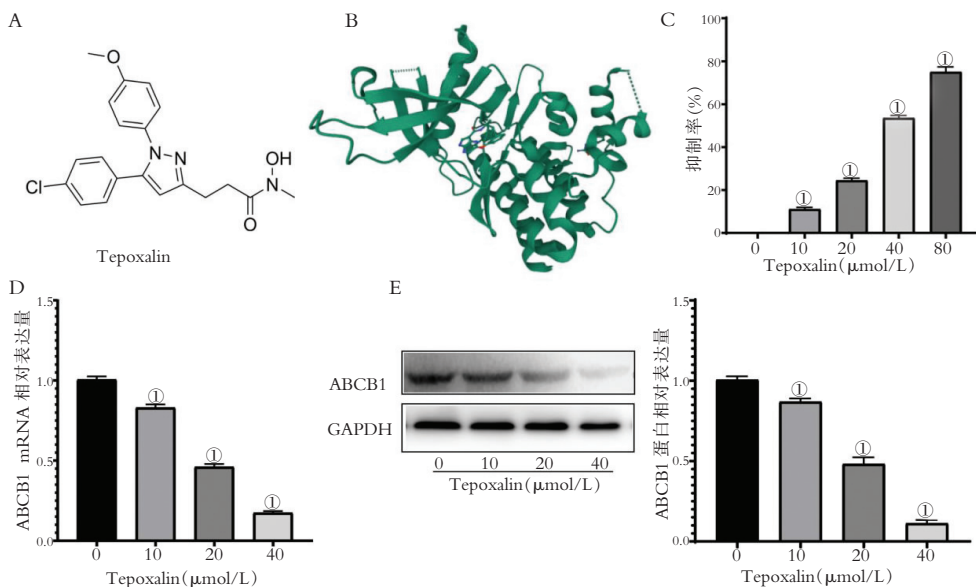


图3 Tepoxalin 抑制 ABCB1 在 CRC 细胞中的表达

A. Tepoxalin 的结构式; B. Tepoxalin 与 ABCB1 之间的分子对接; C. CCK-8 检测细胞活力; D. RT-qPCR 检测 ABCB1 mRNA 表达; E. Western blot 检测 ABCB1 蛋白表达。① $P < 0.01$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较。

2.4 Tepoxalin 对 CRC 细胞迁移和凋亡的影响

流式细胞术检测结果显示, Tepoxalin 组细胞凋亡比例增加 ($P < 0.05$); Transwell 实验结果显示, Tepoxalin 通过抑制 ABCB1 介导了 CRC 细胞迁移的抑制和凋亡的诱导。见图 4。

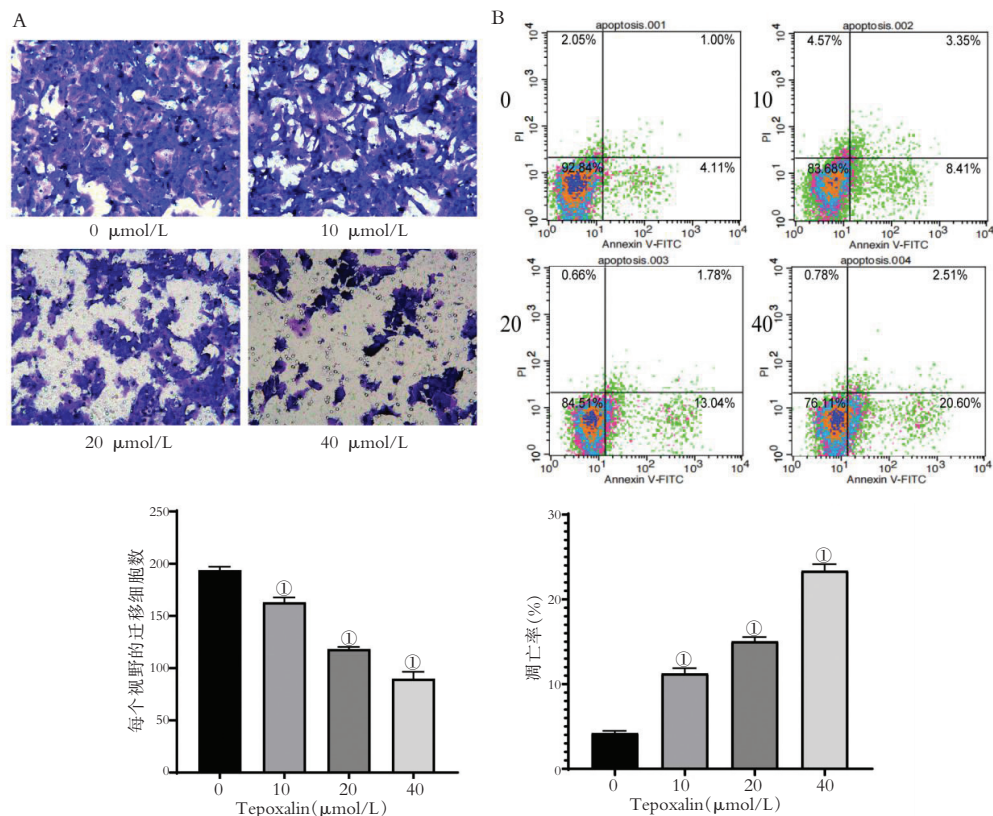


图4 Tepoxalin 对 CRC 细胞迁移和凋亡的影响

A. Transwell 实验; B. 流式细胞术。① $P < 0.01$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较。

2.5 Tepoxalin 对 CRC AKT/mTOR 通路的影响

Western blot 检测结果显示,与正常组相比较,Tepoxalin 治疗组细胞中 AKT 和 mTOR 的磷酸化水平降低($P < 0.05$),总 AKT 和 mTOR 的表达无

统计学差异($P > 0.05$);凋亡蛋白 Bax 表达水平增高($P < 0.05$),抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低($P < 0.05$)。见图 5。

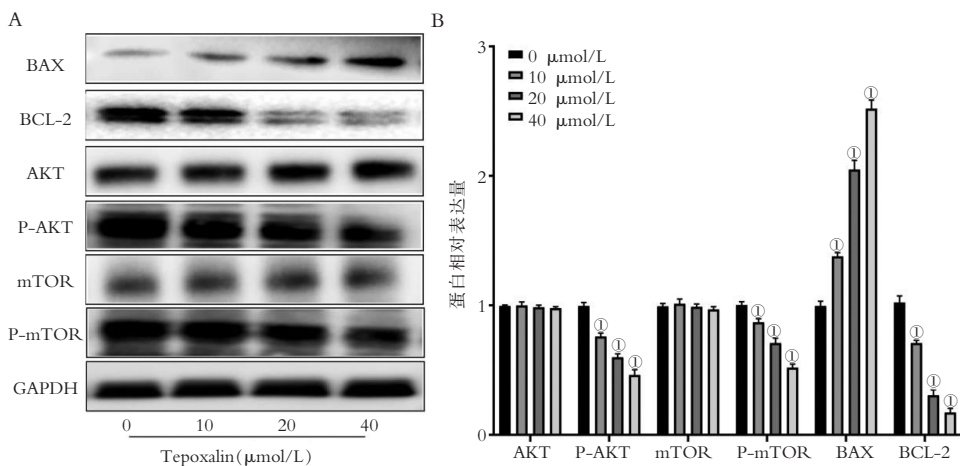


图 5 Tepoxalin 对 CRC AKT/mTOR 通路的影响

A. Western blot 检测 BCL2、BAX 和 AKT/mTOR 信号通路的蛋白;B. 蛋白表达水平的分析。

① $P < 0.01$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较。

3 讨论

Tepoxalin 作为一种非甾体抗炎药,主要用于炎症性疾病。近年来研究^[13-15]发现,其在肿瘤研究中展现出一定的潜力,尤其是在抑制肿瘤生长和诱导细胞凋亡方面。此外,McQuerry 等^[16]研究发现,Tepoxalin 可提高过表达多药转运蛋白基因 ABCB1 的耐药性乳腺癌细胞的化疗功效。ABCB1 转运体的高表达通常与化疗药物耐药性的发展有关,在 CRC 研究中 ABCB1 表达与预后生存相关^[9,12,17]。本研究中,ABCB1 在 CRC 中高表达($P < 0.05$);Tepoxalin 能抑制 ABCB1 在 CRC 细胞中的表达及 CRC 细胞的增殖、迁移并诱导细胞凋亡($P < 0.05$),表明 Tepoxalin 在多种肿瘤中具有抗肿瘤活性。本研究结果揭示了 Tepoxalin 在 CRC 中的作用与 ABCB1 表达调控之间的关系,为理解 Tepoxalin 的抗肿瘤机制提供了新的视角。

AKT/mTOR 信号通路广泛分布细胞中,在细胞增殖、代谢、分化等过程发挥着重要作用,并在调节正常细胞和癌细胞的生长过程中发挥重要作用^[18-19]。AKT 作为 AGC 激酶的一种,是参与细胞增殖、生长、生存和代谢重要的调控分子^[20]。有研究^[21]表明,AKT 磷酸化蛋白在肿瘤增殖、侵袭、凋亡、耐药方面起着重要的作用。mTOR 则是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在调节细胞生长和代谢方面发挥着重要的作用,在肿瘤研究中参与多种生物学功能^[22]。AKT 和 mTOR 的抑制剂研发是抗癌药物

开发的重要途径之一^[23-24]。本研究结果显示,Tepoxalin 通过抑制 CRC 细胞细胞中 AKT 和 mTOR 的磷酸化,促进促凋亡蛋白 Bax 表达,并抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,表明在 CRC 中 Tepoxalin 的抗癌效应源于其对 ABCB1 表达的抑制及对 AKT/mTOR 信号通路活性的阻断。

ABCB1 作为一种跨膜转运蛋白,其高表达不仅与多药耐药相关,还可能通过调控下游信号通路影响肿瘤细胞的生存与迁移。有研究^[25-27]指出,ABCB1 可能通过调节细胞内药物分布或直接与信号分子互作,影响 PI3K/AKT/mTOR 通路的活化。本研究中,Tepoxalin 处理后 ABCB1 表达下降伴随 p-AKT 和 p-mTOR 水平降低,提示 ABCB1 可能作为上游调控因子参与该通路的激活。但 ABCB1 如何具体调控 AKT/mTOR 通路仍需进一步研究。本研究结果还显示,Tepoxalin 可抑制 CRC 细胞的增殖与迁移,并诱导细胞凋亡,同时下调 ABCB1 的 mRNA 及蛋白表达水平($P < 0.05$),提示上述作用可能通过抑制 AKT/mTOR 信号通路激活而实现。

综上,Tepoxalin 通过靶向 ABCB1 抑制其表达,进而抑制 CRC 细胞增殖与迁移,并诱导其凋亡,机制可能与抑制 ABCB1 介导的 AKT/mTOR 信号通路有关。

参考文献

- [1] Dizon DS, Kamal AH. Cancer statistics 2024: All hands on deck[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(1):

- 8-9.
- [2] Jiang X, Hoffmeister M, Brenner H, *et al.* End-to-end prognostication in colorectal cancer by deep learning: a retrospective, multicentre study[J]. *The Lancet Digital Health*, 2024, 6(1): e33-e43.
- [3] Zhu J, Lian J, Xu B, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer: Right regimens, right patients, right directions [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14:1120684.
- [4] Li Q, Geng S, Luo H, *et al.* Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9:266.
- [5] Sousa SM, Xavier CPR, Vasconcelos MH, *et al.* Repurposing some of the well-known non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer treatment [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2023, 23(13):1171-1195.
- [6] Corsello SM, Nagari RT, Spangler RD, *et al.* Discovering the anticancer potential of non-oncology drugs by systematic viability profiling[J]. *Nature Cancer*, 2020, 1(2):235-248.
- [7] 孙鹏飞, 时坤, 周广军, 等. 替泊沙林对裸鼠结肠癌移植瘤的抑制作用[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2011, 32(4):28-32, 39.
- [8] Kodan A, Futamata R, Kimura Y, *et al.* ABCB1/MDR1/P-gp employs an ATP-dependent twist-and-squeeze mechanism to export hydrophobic drugs [J]. *FEBS Letters*, 2021, 595(6):707-716.
- [9] Skinner KT, Palkar AM, Hong AL. Genetics of ABCB1 in cancer [J]. *Cancers*, 2023, 15(17):4236.
- [10] Otręba M, Stojko J, Kabała-Dzik A, *et al.* Perphenazine and prochlorperazine decrease glioblastoma U-87 MG cell migration and invasion: Analysis of the ABCB1 and ABCG2 transporters, E-cadherin, α -tubulin and integrins ($\alpha 3$, $\alpha 5$, and $\beta 1$) levels[J]. *Oncology Letters*, 2022, 23(6):182.
- [11] Tan P, Xu M, Nie J, *et al.* LncRNA SNHG16 promotes colorectal cancer proliferation by regulating ABCB1 expression through sponging miR-214-3p [J]. *Journal of Biomedical Research*, 2022, 36(4):231-241.
- [12] Badic B, Durand S, El Khoury F, *et al.* Prognostic impact of cancer stem cell markers ABCB1, NEO1 and HIST1H2AE in colorectal cancer [J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(9):5797-5807.
- [13] Wirth T, Lafforgue P, Pham T. NSAID: Current limits to prescription[J]. *Joint Bone Spine*, 2024, 91(4):105685.
- [14] Lu X, Huang L, Zhang W, *et al.* Tepoxalin a dual 5-LOX-COX inhibitor and erlotinib an EGFR inhibitor halts progression of gastric cancer in tumor xenograft mice[J]. *American Journal of Translational Research*, 2018, 10(11):3847-3856.
- [15] Loftus JP, Cavatorta D, Bushey JJ, *et al.* The 5-lipoxygenase inhibitor tepoxalin induces oxidative damage and altered PTEN status prior to apoptosis in canine osteosarcoma cell lines[J]. *Veterinary and Comparative Oncology*, 2016, 14(2):e17-e30.
- [16] McQuerry JA, Chen J, Chang JT, *et al.* Tepoxalin increases chemotherapy efficacy in drug-resistant breast cancer cells overexpressing the multidrug transporter gene ABCB1 [J]. *Translational Oncology*, 2021, 14(10):101181.
- [17] 邢小珂, 王淑贤, 李娟娟, 等. ABC 转运蛋白在肿瘤多药耐药中的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2024, 51(7):594-599.
- [18] Tewari D, Patni P, Bishayee A, *et al.* Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 80:1-17.
- [19] Peng Y, Wang Y, Zhou C, *et al.* PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12:819128.
- [20] Uko NE, Güner OF, Matesic DF, *et al.* Akt pathway inhibitors [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2020, 20(10):883-900.
- [21] 张欣, 霍浩然, 秦瑞峰, 等. 紫草素抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路逆转人胃癌细胞奥沙利铂耐药[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(6):127-131, 35.
- [22] Fu W, Wu G. Targeting mTOR for anti-aging and anti-cancer therapy[J]. *Molecules*, 2023, 28(7):3157.
- [23] Pervanidis KA, D'Angelo GD, Weisner J, *et al.* Akt inhibitor advancements: from capivasertib approval to covalent-allosteric promises[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 67(8):6052-6063.
- [24] Oleksak P, Nepovimova E, Chrienova Z, *et al.* Contemporary mTOR inhibitor scaffolds to diseases breakdown: a patent review (2015 - 2021) [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 238:114498.
- [25] Durrant DE, Das A, Dyer S, *et al.* A dual PI3 kinase/mTOR inhibitor BEZ235 reverses doxorubicin resistance in ABCB1 overexpressing ovarian and pancreatic cancer cell lines [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2020, 1864(6):129556.
- [26] Li D, Liu S, Ge Y, *et al.* Eupatilin attenuates vemurafenib resistance through inhibition of ABCB1 in melanoma [J]. *Journal of Dermatological Science*, 2025, 119(3):112-121.
- [27] Qin X, Hu D, Li Q, *et al.* LXR α agonists ameliorates acute rejection after liver transplantation via ABCA1/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling axis in macrophages [J]. *Molecular Medicine*, 2025, 31(1):99.

(收稿日期:2025-07-10

修回日期:2025-10-24)