

引用本文:白彦红,陈华,谢影,等.微RNA-204-5p、蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1在新生儿肺炎血清中的表达[J].安徽医药,2024,28(2):362-365.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.02.033.

◇临床医学◇



微RNA-204-5p、蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1 在新生儿肺炎血清中的表达

白彦红,陈华,谢影,王少君

作者单位:张家口市妇幼保健院新生儿科,河北 张家口 075000

摘要 目的 探讨微RNA-204-5p(miR-204-5p)、蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1(ZEB1)在新生儿肺炎(NP)患儿血清中的表达变化及其在病情评估及预后预测中的临床价值。**方法** 选取2021年10月至2022年5月张家口市妇幼保健院收治的NP患儿80例为NP组,另选取同期该院出生的健康新生儿80例为对照组。检测血清miR-204-5p、ZEB1、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及C反应蛋白(CRP)水平并比较;采用Pearson法分析NP患儿血清miR-204-5p、ZEB1水平及其与临床指标的相关性;应用受试者操作特征(ROC)曲线分析miR-204-5p、ZEB1及二者联合预测NP不良预后的价值。**结果** NP组血清miR-204-5p水平(0.47 ± 0.16 比 1.01 ± 0.21)、血氧饱和度[(83.99 ± 6.15)%比(95.32 ± 6.74)%]显著低于对照组,血清ZEB1[(4.76 ± 0.71)ng/L比(2.15 ± 0.36)ng/L]、CK、CK-MB[(46.25 ± 12.52)U/L比(23.22 ± 9.64)U/L]及CRP水平[(18.09 ± 4.29)mg/L比(3.31 ± 0.71)mg/L]均显著高于对照组($P<0.05$)。重症组血清miR-204-5p水平、血氧饱和度显著低于轻症组,血清ZEB1、CK、CK-MB及CRP水平均显著高于轻症组($P<0.05$)。血清miR-204-5p与CPIS评分、CK-MB及CRP水平呈负相关($r=-0.33$ 、 -0.30 、 -0.40 , $P<0.05$),与血氧饱和度呈正相关($r=0.41$, $P<0.05$);血清ZEB1水平与CPIS评分、CK-MB及CRP水平呈正相关($r=0.28$ 、 0.37 、 0.44 , $P<0.05$),与血氧饱和度呈负相关($r=-0.36$, $P<0.05$);血清miR-204-5p与ZEB1水平呈负相关($r=-0.56$, $P<0.05$)。预后不良组血清miR-204-5p水平、血氧饱和度低于预后良好组($P<0.05$),血清ZEB1、CK、CK-MB及CRP水平均显著高于预后良好组($P<0.05$)。ROC曲线显示,miR-204-5p对NP不良预后预测的AUC为0.89,截断值为0.47,其灵敏度、特异度分别为95.12%、72.41%;ZEB1对NP不良预后预测的AUC为0.92,截断值为5.16,其灵敏度、特异度分别为87.80%、86.21%;二者联合对预后预测的AUC为0.99,明显高于二者单独诊断,其灵敏度、特异度分别为97.56%、94.83%。**结论** miR-204-5p在NP患儿血清中低表达,ZEB1在NP患儿血清中高表达,均与NP病情严重程度有关,二者联合对NP不良预后具有较高的预测价值。

关键词 新生儿肺炎; E盒结合锌指蛋白1; 微RNA-204-5p; 蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1; 预后

Serum miR-204-5p and ZEB1 levels in neonatal pneumonia and their clinical value in disease assessment and prognosis prediction

BAI Yanhong, CHEN Hua, XIE Ying, WANG Shaojun

Author Affiliation: Neonatal Department, Maternal and Child Health Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract Objective To investigate the expression changes in microRNA-204-5p (miR-204-5p) and protein zinc finger E box-binding homeobox protein 1 (ZEB1) in serum of children with neonatal pneumonia (NP) and its clinical value in disease assessment and prognosis prediction. **Methods** From October 2021 to May 2022, 80 children with NP who were admitted to Maternal and Child Health Hospital of Zhangjiakou were regarded as the NP group, another 80 healthy newborns born in our hospital were regarded as the control group. Serum levels of miR-204-5p, ZEB1, CK, CK-MB and CRP were detected and compared; Pearson method was applied to analyze the serum miR-204-5p and ZEB1 levels in children with NP and their correlation with clinical indicators; and ROC curve was applied to analyze the value of miR-204-5p, ZEB1 and their combination in predicting the poor prognosis of NP. **Results** The serum miR-204-5p level (0.47 ± 0.16 vs. 1.01 ± 0.21) and blood oxygen saturation [(83.99 ± 6.15)% vs. (95.32 ± 6.74)%] in the NP group were obviously lower than those in the control group, and the serum levels of ZEB1 [(4.76 ± 0.71)ng/L vs. (2.15 ± 0.36)ng/L], CK, CK-MB [(46.25 ± 12.52)U/L vs. (23.22 ± 9.64)U/L] and CRP [(18.09 ± 4.29)mg/L vs. (3.31 ± 0.71)mg/L] were obviously higher than those in the control group ($P<0.05$). Serum miR-204-5p level and blood oxygen saturation in the severe group were obviously lower than those in the mild group, and serum ZEB1, CK, CK-MB and CRP levels were obviously higher than those in the mild group ($P<0.05$). Serum miR-204-5p was negatively correlated with CPIS score, CK-MB and CRP levels ($r=-0.33$, -0.30 , -0.40 , $P<0.05$), and positively correlated with blood oxygen saturation ($r=0.41$, $P<0.05$); serum ZEB1 level was positively correlated with CPIS score, CK-MB and CRP levels ($r=0.28$, 0.37 , 0.44 , $P<0.05$), and negatively correlated with blood oxygen saturation ($r=-0.36$, $P<0.05$); serum miR-204-5p was negatively correlated

with ZEB1 level ($r=-0.56, P<0.05$). The serum miR-204-5p level and blood oxygen saturation in the poor prognosis group were lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$), the serum levels of ZEB1, CK, CK-MB and CRP were obviously higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of miR-204-5p for predicting poor prognosis in NP was 0.89, the cut-off value was 0.47, and its sensitivity and specificity were 95.12% and 72.41%, respectively; the AUC of ZEB1 for predicting poor prognosis in NP was 0.92, the cut-off value was 5.16, and its sensitivity and specificity were 87.80% and 86.21%, respectively; the AUC of the combination of the two for prognosis was 0.99, which was obviously higher than that of the two alone, the sensitivity and specificity were 97.56% and 94.83%, respectively. **Conclusions** The expression of miR-204-5p is low and the expression of ZEB1 is high in the serum of NP children, and both are related to the severity of NP disease. The combination of the two has a high predictive value for poor prognosis of NP.

Keywords Neonatal pneumonia; Zinc finger E-box-binding homeobox 1; MicroRNA-204-5p; Protein zinc finger E-box binding homeobox protein 1; Prognosis

新生儿肺发育不完善,易受细菌和病毒感染而引发肺炎,近年来随着技术水平的进步,新生儿肺炎(NP)发病率和病死率都有所降低,但NP仍旧是全球范围内影响新生儿健康的主要原因之一,尤其是在发展中国家^[1-2]。肺炎经常表现为涉及多个器官系统的全身性恶化,新生儿常见的非感染性呼吸道并发症常与肺炎并存并加重肺炎,若不能得到及时的针对性治疗,可能引起患儿呼吸衰竭甚至死亡^[3-4]。而及早评估病情对确认最佳治疗方案至关重要。血清学检查在评估NP病情上的应用逐渐受到认可^[5-6],然而缺乏有效的预后预测标志物。研究显示,微RNA-204-5p(miR-204-5p)在非小细胞肺癌组织高表达,随病情加重而显著降低^[7];蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1(ZEB1)是一种锌指转录因子,通过调节上皮钙黏素和波形蛋白来诱导上皮-间质转化^[8]。另外,ZEB1是miR-204的直接靶标,在肺支气管上皮细胞中miR-204/ZEB1轴能够促进EMT和恶性转化^[9]。然而关于miR-204-5p、ZEB1在NP患儿血清中的表达情况及其在病情评估及预后预测中的价值目前尚无统一论。本研究检测NP患儿血清中miR-204-5p与ZEB1的表达水平并分析其与病情严重程度的关系及预测NP患儿预后的价值,期望为NP病情评估及预后预测提供有价值的临床生物学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年10月至2022年5月张家口市妇幼保健院收治的NP患儿80例为NP组,其中男42例,女38例;顺产50例,剖宫产30例;日龄范围为4~28 d,日龄(16.50 ± 6.38)d;胎龄范围为35~40周。依据临床肺部感染评分(CPIS)评分(总分12分)对NP患儿进行分组,分为轻症组(49例,<6分)和重症组(31例, ≥ 6 分);根据患儿预后情况分为预后良好(58例)和预后不良(22例)两个亚组。纳入标准:(1)根据《实用新生儿学(第4版)》中NP的诊断标准^[10],结合患儿临床表现、胸部X线和实验室检

查确诊为NP;(2)出生时间 ≤ 28 d;(3)监护人知晓研究过程并自愿配合。排除标准:(1)先天性支气管疾病;(2)其他出生疾病如新生儿脑性疾病、全身炎症、胎粪吸入综合征及伴有出生窒息等;(3)伴其他影响血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及C反应蛋白(CRP)水平的疾病。另选取同期张家口市妇幼保健院出生的健康新生儿80例作为对照组,其中男45例、女35例,顺产55例、剖宫产25例,日龄范围为3~28 d,日龄(16.51 ± 6.89)d,胎龄范围为36~42周,两组的性别、年龄、生产方式和胎龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 检测方法 实时荧光定量PCR法检测血清miR-204-5p相对表达水平:取患儿空腹静脉血3 mL,离心后取上清液,分为两份,置于无菌抗凝管中,保存待测。取其中一份,室温解冻,依据Trizol试剂(Multiskan SkyHigh, Thermo Fisher)所述操作步骤提取总RNA,并测定其浓度和纯度,逆转录试剂盒(Takara提供)逆转录合成cDNA,采用ABI 7500型qRT-PCR仪(ABI公司,美国)检测血清中miR-204-5p相对表达水平,以U6为内参。各样品重复3次以减小实验误差,2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法(Ct表示循环阈值)计算目的基因miR-204-5p的相对表达量。

取另一份血清用于ZEB1、CK、CK-MB及CRP的检测,ZEB1、CRP测定使用酶联免疫吸附法(ELISA)法,试剂盒购自日本SHINO-TEST公司;CK、CK-MB测定采用速率法,全自动生化分析仪和检测用试剂盒均由美国GEM公司提供,依据试剂盒说明操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0进行数据处理,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料各组血清中miR-204-5p、ZEB1等的表达水平以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,采用Pearson法分析NP患儿血清miR-204-5p、ZEB1水平及其与临床指标的相关性;应用受试者操作特征(ROC)曲线分析miR-204-5p、ZEB1及二者联合预测NP不良预后的

价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NP组与对照组临床指标的比较 NP组血清miR-204-5p水平、血氧饱和度显著低于对照组,血清ZEB1、CK-MB及CRP水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同病情NP患儿临床指标比较 重症组血清miR-204-5p水平、血氧饱和度显著低于轻症组,血清ZEB1、CK-MB及CRP水平显著高于轻症组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 miR-204-5p、ZEB1水平之间及二者与临床指标的相关性 血清miR-204-5p水平与CPIS评分、CK-MB及CRP水平呈负相关($r = -0.33$ 、 -0.30 、 -0.40 , $P < 0.05$),与血氧饱和度呈正相关($r = 0.41$, $P < 0.05$);血清ZEB1水平与CPIS评分、CK-MB及CRP水平呈正相关($r = 0.28$ 、 0.37 、 0.44 , $P < 0.05$),与血氧饱和度呈负相关($r = -0.36$, $P < 0.05$)。血清miR-204-5p水平与ZEB1水平呈负相关($r = -0.56$, $P < 0.05$)。

2.4 不同预后NP患儿临床指标比较 预后不良组血清miR-204-5p水平、血氧饱和度低于预后良好组($P < 0.05$),血清ZEB1、CK-MB及CRP水平均显著高于预后良好组($P < 0.05$)。见表3。

2.5 miR-204-5p、ZEB1预测NP不良预后的价值 miR-204-5p对NP不良预后预测的AUC为0.89,截断值为0.47,其灵敏度、特异度分别为95.12%、

72.41%;ZEB1对NP不良预后预测的AUC为0.92,截断值为5.16,其灵敏度、特异度分别为87.80%、86.21%;二者联合对NP不良预后预测的AUC为0.99,明显高于二者单独诊断,其灵敏度、特异度分别为97.56%、94.83%。

3 讨论

与儿童和成人相比,新生儿先天免疫系统未成熟,肺等呼吸系统发育不健全,抵御肺部感染的力量有限^[11]。一般轻症NP症状轻、治疗有效、预后良好,而重症NP起病急、不易治疗、并发症多,预后较差^[12],因此寻找NP病情评估及预后预测标志物对提升患儿预后非常重要。

真核生物体内存在多种miRNA,是一类高度保守性的长度约13-27个核苷酸非编码RNA,可以与下游靶基因的3'-非翻译区结合,抑制翻译或降解mRNA,进而对疾病进展起到调控作用^[13]。相关研究表明,miR-204-5p与肺部疾病如非小细胞肺癌关系密切,引入miR-204-5p及其靶标对于肺癌的治疗及预后改善具有积极作用^[14]。而降低miR-204-5p会逆转上皮细胞的上皮-间质转化、增殖和迁移过程^[15]。在本研究中,NP患儿血清miR-204-5p水平显著低于健康新生儿,与Luo等^[9]研究结果相似,表明miR-204-5p与NP的发生有关。重症组血清miR-204-5p水平显著低于轻症组,且血清miR-204-5p水平与CPIS评分、CK-MB及CRP水平呈负相关($r =$

表1 新生儿肺炎(NP)组与对照组临床指标比较/ $\bar{x} \pm s$

| 组别 | 例数 | miR-204-5p | ZEB1/(ng/L) | 血氧饱和度/% | CK-MB/(U/L) | CRP/(mg/L) |
|-----|----|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| 对照组 | 80 | 1.01±0.21 | 2.15±0.36 | 95.32±6.74 | 23.22±9.64 | 3.31±0.71 |
| NP组 | 80 | 0.47±0.16 | 4.76±0.71 | 83.99±6.15 | 46.25±12.52 | 18.09±4.29 |
| t值 | | 18.30 | 29.32 | 11.11 | 13.04 | 30.40 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:miR-204-5p为微RNA-204-5p,ZEB1为蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1,CK-MB为肌酸激酶同工酶,CRP为C反应蛋白。

表2 不同病情新生儿肺炎(NP)临床指标比较/ $\bar{x} \pm s$

| 组别 | 例数 | miR-204-5p | ZEB1/(ng/L) | 血氧饱和度/% | CK-MB/(U/L) | CRP/(mg/L) |
|-----|----|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| 轻症组 | 49 | 0.51±0.14 | 4.06±0.17 | 87.52±6.34 | 35.28±9.28 | 11.21±3.22 |
| 重症组 | 31 | 0.41±0.11 | 5.87±0.23 | 78.41±5.85 | 63.59±10.81 | 28.96±6.59 |
| t值 | | 3.37 | 40.39 | 6.45 | 12.46 | 16.10 |
| P值 | | 0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:miR-204-5p为微RNA-204-5p,ZEB1为蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1,CK-MB为肌酸激酶同工酶,CRP为C反应蛋白。

表3 不同预后新生儿肺炎(NP)临床指标比较/ $\bar{x} \pm s$

| 组别 | 例数 | miR-204-5p | ZEB1/(ng/L) | 血氧饱和度/% | CK-MB/(U/L) | CRP/(mg/L) |
|------|----|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| 预后良好 | 58 | 0.52±0.14 | 4.02±1.26 | 87.63±5.74 | 34.00±8.56 | 11.37±2.35 |
| 预后不良 | 22 | 0.35±0.11 | 6.71±1.61 | 74.39±7.23 | 78.54±21.47 | 35.81±4.83 |
| t值 | | 5.12 | 7.88 | 8.56 | 13.35 | 30.39 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:miR-204-5p为微RNA-204-5p,ZEB1为蛋白锌指E盒结合同源盒蛋白1,CK-MB为肌酸激酶同工酶,CRP为C反应蛋白。

-0.33、-0.30、-0.40),与血氧饱和度呈正相关($r=0.41$),提示 miR-204-5p 水平与 NP 病情严重程度密切相关,miR-204-5p 可能参与了 NP 病情的发生发展。机体缺氧时心肌细胞受损严重,心肌损害是导致 NP 病儿死亡的重要原因之一,NP 病儿均有不同程度的心肌损伤,且 NP 病儿心肌损伤随病情加重而加重^[16-17];而 CPIS 评分是评估 NP 病儿临床感染程度的指标。结合本研究相关性分析结果,推测 miR-204-5p 可能参与 NP 病儿肺部感染致心肌损害进程,然而其机制不清楚。本研究还显示,预后不良组血清 miR-204-5p 水平低于预后良好组,miR-204-5p 对 NP 不良预后预测的 AUC 为 0.89,灵敏度较高但特异度不高,对 NP 不良预后具有一定的预测价值。

ZEB1 参与多种肺部疾病如肺癌^[18]、肺纤维化^[19]等进展。有证据表明,ZEB1 可介导人肺泡上皮 II 型细胞的 EMT,并向潜在成纤维细胞发出信号,促进肺纤维化的发展^[10]。在本研究中,NP 病儿血清 ZEB1 水平高于健康新生儿,提示 ZEB1 与 NP 的发生有关,且病情越严重 ZEB1 水平越高,说明 NP 病儿的病情进展过程中可能有 ZEB1 的参与。而血清 ZEB1 水平与 CPIS 评分、CK-MB 及 CRP 水平呈正相关($r=0.28、0.37、0.44$),与血氧饱和度呈负相关($r=-0.36$),说明 ZEB1 对 NP 病情起负向调控作用。另外,NP 病儿血清 miR-204-5p 水平与 ZEB1 水平呈负相关,这与网站预测的 miR-204-5p 与 ZEB1 存在靶向关系相一致,推测 miR-204-5p 可能通过调节 ZEB1 共同参与 NP 病情调节。进一步分析显示,预后不良组血清 ZEB1 水平高于预后良好组,ZEB1 对 NP 不良预后预测也具有一定价值,而 miR-204-5p、ZEB1 联合对 NP 不良预后预测的 AUC 为 0.99,明显高于二者单独诊断,其灵敏度、特异度分别为 97.56%、94.83%,说明二者联合对 NP 不良预后具有较高的预测价值,有望成为预测 NP 预后评估的血清指标。

综上所述,miR-204-5p 在 NP 病儿血清中低表达,ZEB1 在 NP 病儿血清中高表达,二者均与 NP 病情严重程度有关,miR-204-5p、ZEB1 联合对 NP 不良预后具有较高的预测价值。但本研究纳入样本量相对较少,关于 miR-204-5p 与 ZEB1 参与 NP 病情进展的具体机制仍需深入探索。

参考文献

[1] RONG ZH, MO LX, PAN R, et al. Bovine surfactant in the treatment of pneumonia-induced-neonatal acute respiratory distress syndrome (NARDS) in neonates beyond 34 weeks of gestation: a multicentre, randomized, assessor-blinded, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(4):1107-1115.

[2] BENEDICTIS FM, KEREM E, CHANG AB, et al. Complicated pneumonia in children[J]. *Lancet*, 2020, 396(10253):786-798.

[3] 陆良华,冯星.新生儿肺炎支原体感染的临床特征分析[J].*临床儿科杂志*,2019,37(7):516-519.

[4] 谢朝云,蒙桂鸾,熊芸,等.新生儿重症监护病房中重症肺炎多种细菌感染相关因素分析[J].*临床儿科杂志*,2020,38(4):260-263.

[5] LI X, CHEN Z. Correlation between serum levels of C-reactive protein and neonatal pneumonia: a protocol for systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(20):e25977. DOI: 10.1097/MD.00000000000025977.

[6] 曹岚,陈文燕,贾玲,等.血清 IL-6、PCT、hs-CRP 在新生儿肺炎早期诊断中的应用价值[J].*国际免疫学杂志*,2021,44(5):525-529.

[7] PARGOL M, ZARE KARIZI S, AKBARI M, et al. Investigation the role of autophagy in non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(3):947-955.

[8] LIU M, WU H, LIU Y, et al. MiR-326 mediates malignant biological behaviors of lung adenocarcinoma by targeting ZEB1 [J]. *Sci Prog*, 2021, 104(2):368504211009379. DOI: 10.1177/00368504211009379.

[9] LUO F, WEI H, GUO H, et al. LncRNA MALAT1, an lncRNA acting via the miR-204/ZEB1 pathway, mediates the EMT induced by organic extract of pm2.5 in lung bronchial epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(1):L87-L98.

[10] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:403-410.

[11] HOOVEN TA, POLIN RA. Pneumonia[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(4):206-213.

[12] 曹哲,常会娟,李柯,等.血清 EGF、sCD163 及 IL-6 在新生儿肺炎患儿中的表达及临床价值[J].*分子诊断与治疗杂志*,2022,14(6):1008-1011.

[13] KOPAŃSKA M, SZALA D, CZECH J, et al. MiRNA expression in the cartilage of patients with osteoarthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2017, 12(1):51.

[14] LIANG CY, LI ZY, GAN TQ, et al. Downregulation of hsa-microRNA-204-5p and identification of its potential regulatory network in non-small cell lung cancer: RT-qPCR, bioinformatic and meta-analyses[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):60.

[15] KANG Y, JIA YL, WANG QL, et al. Long noncoding RNA KCNQ10T1 promotes the progression of non-small cell lung cancer via regulating miR-204-5p/ATG3 axis [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12:10787-10797.

[16] 李美瑜,吕明芳,李翠芝,等.不同临床分型新型冠状病毒肺炎患者的心脏表现特征[J].*广东医学*,2020,41(8):797-800.

[17] 李菲,唐萍,曹蓉.血清心肌酶、CRP、HMGB1、MMP-9 水平在新生儿肺炎感染类型鉴别及病情评估中的应用价值[J].*海南医学*,2021,32(2):164-168.

[18] WANG H, DONG H, QIAO L, et al. ZEB1 induces non-small cell lung cancer development by targeting microRNA-320a to increase the expression of RAD51AP1 [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 405(2):112687. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112687.

[19] YAO L, CONFORTI F, HILL C, et al. Paracrine signalling during ZEB1-mediated epithelial-mesenchymal transition augments local myofibroblast differentiation in lung fibrosis [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(5):943-957.

(收稿日期:2022-08-23,修回日期:2022-10-15)