DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.011

·综 述·

膜联蛋白A2在恶性肿瘤中作用的研究进展

Research progress in the role of annexin A2 in malignant tumors

马良 综述;李晓林,韩晶 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

[摘 要] 膜联蛋白A2(ANXA2)属于膜联蛋白家族成员之一,参与调控正常细胞膜运输、细胞骨架构成和细胞增殖等生物学功能。近年来的研究发现,ANXA2可以促进恶性肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移及黏附,并且影响肿瘤治疗抵抗和免疫逃逸,ANXA2在肿瘤组织中的表达水平与患者预后密切相关,有望成为预后评估的标志物。此外,已有研究在裸鼠皮下异种移植神经母细胞瘤模型中尝试靶向ANXA2基因治疗,并有效增强了肿瘤化疗药物的敏感性。尽管前期进行了大量的相关研究,但到目前为止对于ANXA2如何介导肿瘤发生、发展的具体机制仍然缺乏系统性研究。深入了解近年来ANXA2在调控肿瘤细胞上皮间质转化、细胞骨架动力学、增殖周期、代谢和免疫学等方面的研究进展,对肿瘤治疗靶点及预后标志物的研发具有重要意义。

[关键词] 膜联蛋白A2;上皮间质转化;增殖周期;细胞骨架动力学;治疗抵抗
[中图分类号] R392; R730.2; R730.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385x(2024)01-0082-07

膜联蛋白(annexin)是一类钙介导的磷脂结合蛋白质超家族,具有连接生物结构的能力,其在进化中保持着高度保守结构,这反映了它的功能是维持细胞结构所必需的[1]。膜联蛋白在结构上由同源羧基结构域和可变氨基末端结构域组成,其羧基核心结构域由约70个氨基酸残基序列组成,氨基末端结构域包含翻译后修饰和蛋白质相互作用的位点,并赋予每个膜联蛋白成员独特的能力[2]。膜联蛋白与细胞的基本功能密切相关,例如细胞骨架连接[3]、胞吐和内吞作用[4]、穿膜离子转运调节[5]、信号转导[6]、肌动蛋白结合和调节[7],以及DNA复制和细胞凋亡等[8]。膜联蛋白A2(annexin A2,ANXA2)是膜联蛋白家族中的重要成员之一,除了其具有家族的共性作用外,还参与调控细胞膜运输、细胞骨架构成和细胞增殖等生物学功能。近年来引起关注的是ANXA2在恶性肿瘤的发生、发展和侵袭、转移中扮演着重要角色。本文主要综述了近年来ANXA2在恶性肿瘤中作用的研究进展,分析了其促进肿瘤进展的分子机制,探讨了ANXA2作为肿瘤诊断和预后预测的生物标志物的潜力。

1 ANXA2的结构与功能

ANXA2基因位于染色体15q22.2,由339个氨基酸组成,分子质量为36 000。ANXA2是由高度变异的氨基末端和保守的羧基末端核心结构域组成的蛋白质。氨基端区域(残基2~33)的前12个残基形成2个亲水α-螺旋,可以与S100A10二聚体上的疏水表面相互作用,该区域还有2个重要的磷酸化位点,Tyr23和Ser25,它们分别是酪氨酸激酶和蛋白激酶C的靶点;保守的羧基端核心结构域(残基34~339)由4个重复段组成,每个重复段由70个氨基酸构成一个右旋超螺旋,继而形成一个紧凑的、略微弯曲的圆盘。圆盘凸面包含钙和膜的结合位点,而凹面背向细胞膜,包含锚定S100A10和氨基端结构域的结合位点,此外,羧基端核心结构域还可以与多种生物大分子相互作用,包括F-肌动蛋白、肝素、磷脂和RNA等[7]。

ANXA2有着极为复杂且重要的生理功能。在细胞微环境中,ANXA2与细胞膜聚集、膜运输及细胞骨架的构建有着密切关系。研究[9]证实,ANXA2可通过空间构象变化,在细胞膜上聚集蛋白质形成脂质并介导脂质平台的形成,这对维持胞吐、上皮细胞极化有着关键意义。ANXA2还可以有效地诱导脂类分离引起细胞膜变形,在胞吞、胞吐过程中发挥重要作用[10]。此外,ANXA2可以调节F-肌动蛋白聚合度,当ANXA2被耗竭时,F-肌动蛋白无法正常定位,细胞骨架不足以维持正常高度,上皮细胞只能保持相对扁平的形态[11],因此,ANXA2对于维持细胞骨架的稳定性具有重要意义。除维持细胞基本功能和结构稳定性外,ANXA2对细胞的黏附也起着核心作用[12],下调ANXA2在血管内皮细胞中的表达水平后,磷脂膜动力学发生改变,血管内皮细胞黏附能力下降,导致血管内皮严重变形[13],这说明ANXA2对维持血管内皮正常通透性亦具有积极作用。ANXA2对细胞黏附的调控作用还可以影响真皮细胞的聚集[14]

[基金项目] 河北省自然科学基金(No.H20206394)
[作者简介] 马良(1986—),男,硕士生,主要从事肿瘤内科学相关的研究。E-mail: 22033100451@stu.hebmu.edu.com
[通信作者] 韩晶,E-mail: hanjingtg@hebmu.edu.com

和上皮细胞的迁移[15]。

2 ANXA2与恶性肿瘤的相关性

ANXA2的作用涉及细胞的多项关键生理功能，其在肿瘤发生发展过程中有着重要作用。越来越多的证据表明，ANXA2的异常表达与多种类型肿瘤的发生密切相关。更为重要的是，ANXA2在预测肿瘤的恶性程度、复发风险和预后等方面，展现出作为生物标志物的显著潜力。

2.1 ANXA2在恶性肿瘤中的表达

ANXA2的异常表达是许多类型肿瘤的共同特征[16]。ANXA2在肿瘤中的表达水平与胰腺癌[17]、结直肠癌[18]、乳腺癌[19]、脑胶质瘤[20]等肿瘤的生长、侵袭和转移密切相关，但目前关于ANXA2与肿瘤的相关性仍存在一些争议。例如，有研究结果[21]显示，下调ANXA2在前列腺癌细胞中的表达可以抑制细胞的增殖；亦有研究结果[22]显示，ANXA2在前列腺癌组织中的表达水平随着前列腺癌的进展呈现下降趋势。针对病理分型的研究[23]发现，ANXA2仅在前列腺良性疾病和低分化癌组织中正常表达，而在中高分化前列腺癌组织中存在表达缺失。针对这种现象，有学者[24]推测ANXA2基因在前列腺癌发生发展过程中可能受到未知因素的干扰导致蛋白表达水平下降。但这似乎并不能解释ANXA2为何在低分化癌组织中恢复表达。以上矛盾的结论表明，在肿瘤组织中ANXA2基因的调控机制尚未完全被阐明，仍有待深入研究。

2.2 ANXA2与恶性肿瘤患者临床病理特征及预后的关系

一项纳入15项临床研究（2 321例肿瘤患者）的高质量荟萃分析结果[25]显示，ANXA2在肿瘤组织中过表达与肿瘤侵袭显著相关；就总生存期（OS）和无病生存期（DFS）而言，肿瘤组织中ANXA2的表达升高与预后不良相关，因此ANXA2对肿瘤进展的促进作用可作为预后判断的标志物。此外，近5年间有多项临床研究表明，ANXA2在肿瘤组织中的表达水平与肿瘤预后和临床病理特征密切相关，其中，关于ANXA2在肝癌、胰腺癌等消化系统肿瘤中的研究有33项，在脑胶质瘤中的研究有9项，在乳腺癌、肺癌和妇科恶性肿瘤中的研究有10余项。例如，ANXA2在乳腺癌组织中的表达水平与肿瘤分期、分级及侵袭性均呈正相关[26]；Cox回归分析结果[27]显示，ANXA2在肿瘤组织中高表达预示着患者OS变差；在三阴性乳腺癌组织中ANXA2的表达升高更加显著[28]。有研究[29]显示，在非小细胞肺癌组织中ANXA2的表达水平与肿瘤分期、病理分级、复发、转移率及病死率呈正相关，并可作为预后的独立风险因素。YONEURA等[30]研究同样发现，胰腺导管腺癌组织中ANXA2的表达与血行转移和腹膜转移密切相关，且与患者的OS和DFS降低显著相关，并可作为独立预后标志物。在胃癌、结直肠癌组织中ANXA2的表达水平与肿瘤大小、浸润深度、组织学分级、淋巴结转移等密切相关[31-32]。此外，ANXA2在肿瘤组织中的表达水平是脑胶质瘤、肝细胞癌、口腔鳞状细胞癌和鼻咽癌等的不良预后因素[33-36]。

3 ANXA2对恶性肿瘤细胞生物学行为的作用及其调控机制

ANXA2基因可以与多种基因相互作用，并参与多个信号通路，调节肿瘤细胞的增殖周期，同时ANXA2在外泌体中过表达可介导上皮间充质转化（EMT）增强肿瘤细胞的侵袭性[37]。此外，ANXA2在肿瘤细胞中的表达水平影响细胞骨架构成和纤溶酶原/纤溶酶系统，在肿瘤迁移中扮演重要角色[38-39]。

3.1 ANXA2促进肿瘤细胞的增殖能力

有研究[40]表明，ANXA2表达水平在细胞增殖过程中存在周期性变化，并在S期达到峰值，此现象提示ANXA2可能调控肿瘤细胞的增殖周期。在非小细胞肺癌细胞中，沉默ANXA2基因导致癌细胞停滞在G2期，ANXA2基因对p53基因的负向调控可能是其关键机制之一[41]。但是在肝细胞癌中，沉默ANXA2基因能部分阻滞细胞增殖，充分肯定了ANXA2基因对细胞增殖的调控作用，并提出了ANXA2/JNK/c-Jun/p53轴在其中发挥的重要作用，同时推测有其他未知的信号通路在影响实验结果[42]。针对信号通路的研究结果[43]发现，沉默ANXA2基因通过ERK1/2信号通路可影响c-Myc基因和细胞周期蛋白D2的表达。Ebp1蛋白在其中对ANXA2的表达存在负向调控作用[44]。此外，ANXA2还可以通过调控STAT3蛋白磷酸化而使细胞周期蛋白D1表达水平下降[45]。上述研究结果表明，ANXA2基因及其所表达的蛋白可能通过不同的信号通路影响肿瘤细胞的增殖周期。

3.2 ANXA2调控肿瘤细胞的EMT进程

EMT作为一种细胞程序，对胚胎发育、伤口愈合和恶性肿瘤发生发展至关重要，在EMT过程中，细胞之间的基质被重塑，导致上皮细胞彼此分离并脱离基底膜，癌细胞获得迁移能力[46]。ANXA2在肿瘤细胞中的表达水平已被证实与肿瘤细胞EMT表型呈正相关[47]，并有多种基因参与其调控机制。Src/ANXA2/STAT3信号通路介导了结直肠癌细胞EMT的发生，并且转化生长因子-β（TGF-β）蛋白可以上调

ANXA2表达，导致EMT的关键标志物E-钙黏素过表达[32]。在一项鼻咽癌的研究[48]中发现，ANXA2通过激活TGF-β蛋白调控癌细胞EMT进程，ANXA2和TGF-β蛋白可能在EMT过程中存在协同作用。在卵巢癌[49]和肝癌[50]的研究中发现，ANXA2通过调节Wnt/β-catenin信号通路介导EMT进程。此外，有研究结果[51]表明，lncRNA-MUF结合ANXA2共同激活Wnt/β-catenin通路介导肝癌细胞EMT。在前列腺癌中，ERG基因可以调控ANXA2表达，从而减少EMT发生使肿瘤侵袭性降低[52]。

3.3　ANXA2诱导肿瘤细胞黏附与转移

3.3.1　通过肌动蛋白诱导肿瘤细胞黏附与转移

肌动蛋白是构成细胞骨架的重要成分，为细胞运动提供动力来源。细胞骨架的动态重塑对于肿瘤细胞黏附与转移是必不可少的[53]。ANXA2在胶质母细胞瘤细胞中过表达导致肌动蛋白重构，加强肿瘤细胞骨架黏附能力，抑制ANXA2表达后肌动蛋白出现重塑，细胞间黏附状态得以解除[54]。此外，有研究[55]发现，ANXA2-Tyr23磷酸化可使肌动蛋白在重塑点积聚，并触发Rho/ROCK信号转导通络导致细胞分化和迁移。ANXA2-Tyr23磷酸化还可激活丝切蛋白，诱导细胞发生分支形态和散射现象，从而促进肿瘤细胞向远处迁移[56]。

值得一提的是，有研究[57-58]发现，ANXA2对细胞膜的修复及其肿瘤细胞的转移具有重要影响。肿瘤细胞的细胞膜不稳定，下调细胞膜的硬度可以加强肿瘤细胞的迁移能力。但是随着细胞膜强度的下降，细胞损伤的风险逐渐增加，而ANXA2可介导细胞膜的修复机制，对肿瘤细胞的存活至关重要。ANXA2修复细胞膜大致通过以下两步：首先，ANXA2以极高的效率聚集于细胞膜受损处并形成屏障，直至损伤部位重新密封；其次，ANXA2和S100A10蛋白在短时间内形成复合物，促进肌动蛋白聚集在受损细胞膜区域，形成细胞骨架，而沉默ANXA2基因后肿瘤细胞膜的修复功能可出现严重障碍[59]。

3.3.2　通过细胞外基质（ECM）诱导癌细胞黏附与转移

ECM在肿瘤微环境中扮演着重要角色，其在多种蛋白调控下出现排列改变，为肿瘤细胞侵入邻近正常宿主组织充当迁移轨道[60]。纤溶酶原/纤溶酶系统对ECM的降解重塑有着促进作用，在纤溶酶的激活过程中，基质金属蛋白酶出现蛋白水解级联反应，导致ECM被降解[61]。ANXA2可以与S100A10形成复合物，在细胞膜上为纤溶酶原的激活提供平台[39]。在前列腺癌细胞中，可以观测到AXNA2基因高表达可促进纤溶酶的生成，沉默ANXA2基因后则可显著抑制纤溶酶的生成，并降低癌细胞的迁移能力[62]。此外，癌细胞的伪足/丝状足可以探测并重塑ECM，在肿瘤转移过程中起着重要作用[63]。ANXA2基因在多种类型肿瘤细胞中均可调节F-肌动蛋白、微丝蛋白、β-微管蛋白，并促进伪足/丝状足的形成，下调ANXA2基因表达可以限制这些作用，从而降低肿瘤细胞的迁移能力[38,64]。以上研究表明，ANXA2可以通过调节肿瘤细胞增殖周期、EMT进程、膜结构以及纤溶酶系统，促进肿瘤细胞增殖和迁移。

3.4　ANXA2增强肿瘤治疗抵抗

放疗、化疗和分子靶向治疗是现代肿瘤医学的治疗基石，治疗抵抗在很大程度上影响着治疗结局。研究[65]表明，ANXA2在肿瘤细胞中呈高表达与多种类型肿瘤的治疗抵抗有关。为了提高对肿瘤的治疗效果，有必要了解ANXA2相关治疗抵抗的作用机制。

3.4.1　介导肿瘤化疗耐药

核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）蛋白是一种转录因子，可作为固有和适应性免疫反应、细胞周期和血管生成的重要调节因子，在肿瘤中，NF-κB蛋白的激活与肿瘤耐药性密切相关。研究[66]表明，ANXA2与NF-κB蛋白的p50亚基结合，可上调NF-κB蛋白的转录活性和增强肿瘤细胞的抗凋亡能力。在神经母细胞瘤细胞中下调ANXA2表达水平后，NF-κB蛋白的转录活性明显下降，使肿瘤对多柔比星和依托泊苷治疗的敏感性显著增强[67]。在其他实验中，同样观察到下调ANXA2表达水平可以降低肿瘤对化疗药物的耐药性[68]。

3.4.2　介导肿瘤放疗抵抗

放疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法。放射线可以损伤细胞DNA、阻滞细胞增殖周期，而处于G2/M期的细胞对于放疗的敏感性最强。有研究[69]表明，ANXA2可以减轻放射线对DNA的损伤程度。在鼻咽癌中，沉默ANXA2基因后p38/MAPK/HSP27信号通路表达上调，癌细胞增殖停滞于G2/M期，肿瘤对放疗的敏感性明显增加[70]。此外，STAT1蛋白可以抑制ANXA2在宫颈癌细胞中的表达水平，增强癌细胞对放疗的敏感性[71]。

3.4.3　诱导肿瘤靶向治疗耐药

分子靶向治疗的出现彻底改变了肿瘤医学的治疗格局，针对肿瘤驱动基因的靶向治疗在很大程度上提高了患者的OS率，但也不可避免出现治疗耐药性，明确靶向药物耐药的机制将进一步提高肿瘤分子靶向治疗的疗效。在非小细胞肺癌细胞中，ANXA2的表达水平与吉非替尼治疗耐药显著相关[47]。ANXA2与细丝蛋白A结合，激活Wnt信号通

路，导致非小细胞肺癌对吉非替尼产生耐药性[72]；此外，成纤维细胞可以通过HGF/IGF-1/ANXA2信号通路诱导吉非替尼耐药并促使肿瘤细胞发生EMT[73]。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）基因突变所致的耐药细胞普遍存在EMT，该现象并不局限于EGFR基因继发突变细胞株，在一定程度上，EMT在吉非替尼/奥西替尼治疗耐药中的作用已经超越EGFR基因突变本身[74]。已有实验[75]证实，沉默ANXA2基因可以逆转EGFR相关EMT，并抑制肿瘤细胞的迁移能力，这为逆转EGFR基因突变产生的肿瘤治疗耐药提供了新的思路。

4 结 语

ANXA2是一种在细胞微环境中发挥多重作用的关键蛋白质，涉及膜聚集、运输、细胞骨架构建、细胞黏附和迁移，对维持细胞功能和结构稳定性至关重要。ANXA2在肿瘤细胞中呈高表达，其表达水平与患者预后相关。在肿瘤的精准治疗、疗效监测以及预后评估方面，ANXA2作为生物学标志物展现出巨大的潜力。近年来，对ANXA2分子作用机制的深入研究显著提高了对其在肿瘤发生发展和治疗敏感性方面作用的认识。尽管已经发现ANXA2基因或其蛋白能够激活多条信号通路，但其精准的调控机制和特异性互作蛋白仍需进一步明确。相信随着研究的不断深入，ANXA2在恶性肿瘤中所扮演的角色会更加清晰，抗ANXA2基因有望成为肿瘤新的治疗策略。

[参 考 文 献]

[1] DALLACASAGRANDE V, HAJJAR K A. Annexin A2 in inflammation and host defense[J/OL]. Cells, 2020, 9(6): 1499[2023-08-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348701/. DOI: 10.3390/cells9061499.

[2] SCHLOER S, PAJONCZYK D, RESCHER U. Annexins in translational research: hidden treasures to be found[J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1781[2023-07-20]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032224/. DOI: 10.3390/ijms19061781.

[3] BOYE T L, JEPPESEN J C, MAEDA K, *et al*. Annexins induce curvature on free-edge membranes displaying distinct morphologies [J/OL]. Sci Rep, 2018, 8: 10309[2023-07-20]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037701/. DOI: 10.1038/s41598-018-28481-z.

[4] PATIL S S, PANCHAL V, RØSTBØ T, *et al*. RNA-binding is an ancient trait of the annexin family[J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1161588[2023-07-20]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10311354/. DOI: 10.3389/fcell.2023.1161588.

[5] MÉNDEZ-BARBERO N, SAN SEBASTIAN-JARABA I, BLÁZQUEZ-SERRA R, *et al*. Annexins and cardiovascular diseases: beyond membrane trafficking and repair[J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1000760[2023-07-22]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9614170/. DOI: 10.3389/fcell.2022.1000760.

[6] HAN P F, CHE X D, LI H Z, *et al*. Annexin A1 involved in the regulation of inflammation and cell signaling pathways[J]. Chin J Traumatol, 2020, 23(2): 96-101. DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.02.002.

[7] BHARADWAJ A, KEMPSTER E, WAISMAN D M. The annexin A2/S100A10 complex: the mutualistic symbiosis of two distinct proteins[J/OL]. Biomolecules, 2021, 11(12): 1849[2023-07-22]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8699243/. DOI: 10.3390/biom11121849.

[8] SABRAN A, KUMOLOSASI E, JANTAN I. Effects of annexin A1 on apoptosis and cell cycle arrest in human leukemic cell lines[J]. Acta Pharm, 2019, 69(1): 75-86. DOI: 10.2478/acph-2019-0005.

[9] LIN L, HU K B. Annexin A2 and kidney diseases[J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 974381[2023-08-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9478026/. DOI: 10.3389/fcell.2022.974381.

[10] GABEL M, ROYER C, THAHOULY T, *et al*. Annexin A2 egress during calcium-regulated exocytosis in neuroendocrine cells[J/OL]. Cells, 2020, 9(9): 2059[2023-08-10]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564067/. DOI: 10.3390/cells9092059.

[11] BENAUD C, GENTIL B J, ASSARD N, *et al*. AHNAK interaction with the annexin 2/S100A10 complex regulates cell membrane cytoarchitecture[J]. J Cell Biol, 2004, 164(1): 133-144. DOI: 10.1083/jcb.200307098.

[12] DALAL P J, MULLER W A, SULLIVAN D P. Endothelial cell calcium signaling during barrier function and inflammation[J]. Am J Pathol, 2020, 190(3): 535-542. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.11.004.

[13] SVEEGGEN T M, ABBEY C A, SMITH R L, *et al*. Annexin A2 modulates phospholipid membrane composition upstream of Arp2 to control angiogenic sprout initiation[J/OL]. FASEB J, 2023, 37(1): e22715[2023-08-10]. http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36527391/. DOI: 10.1096/fj.202201088r.

[14] AHUJA A K, PONTIGGIA L, MOEHRLEN U, *et al*. The dynamic nature of human dermal fibroblasts is defined by marked variation in the gene expression of specific cytoskeletal markers[J/OL]. Life (Basel), 2022, 12(7): 935[2023-07-25]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9319478/. DOI: 10.3390/life12070935.

[15] LI Y Z, WANG Y Y, HUANG L, *et al*. Annexin A protein family in atherosclerosis[J/OL]. Clin Chimica Acta, 2022, 531: 406-417 [2023-07-25]. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898122011433?via%3Dihub. DOI: 10.1016/j.cca.2022.05.009.

[16] LI Z, YU L, HU B, *et al*. Advances in cancer treatment: a new therapeutic target, annexin A2[J]. J Cancer, 2021, 12(12): 3587-3596. DOI: 10.7150/jca.55173.

[17] WANG J, HE Z, LIU X, *et al*. LINC00941 promotes pancreatic cancer malignancy by interacting with ANXA2 and suppressing NEDD4L-mediated degradation of ANXA2[J/OL]. Cell Death Dis, 2022, 13(8): 718[2023-07-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35977942/. DOI: 10.1038/s41419-022-05172-2.

[18] ZHAO Z C, LU L, LI W D. TAGLN2 promotes the proliferation, invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by activating STAT3 signaling through ANXA2[J/OL]. Oncol Lett, 2021, 22(4): 737[2023-07-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34466149/. DOI: 10.3892/ol.2021.12998.

[19] CHEN J, SU X, TAN Q, *et al*. Effect of cell density on the

malignant biological behavior of breast cancer by altering the subcellular localization of ANXA2 and its clinical implications[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(11): 2136-2145. DOI: 10.1007/s12094-022-02865-0.

[20] LI X, NIE S, LV Z, *et al*. Overexpression of annexin A2 promotes proliferation by forming a glypican 1/c-Myc positive feedback loop: prognostic significance in human glioma[J/OL]. Cell Death Dis, 2021, 12(3): 261[2023-07-25]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33712571/. DOI:10.1038/s41419-021-03547-5.

[21] 田野,郭小鹏,成俊,等. 负载膜联蛋白A2(annexin A2)的间充质干细胞来源外泌体减少M2巨噬细胞极化抑制裸鼠前列腺癌细胞生长[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(2): 109-116. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.009564.

[22] BEYENE D A, NAAB T J, KANAREK N F, *et al*. Differential expression of annexin 2, SPINK1, and Hsp60 predict progression of prostate cancer through bifurcated WHO Gleason score categories in African American men[J]. Prostate, 2018, 78(11): 801-811. DOI: 10.1002/pros.23537.

[23] EDACHERY S, PATIL P, MOHAN R, *et al*. Loss of miR-936 leads to acquisition of androgen-independent metastatic phenotype in prostate cancer[J/OL]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17070[2023-07-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36224238/. DOI: 10.1038/s41598-022-20777-5.

[24] TAN S H, YOUNG D, CHEN Y, *et al*. Prognostic features of annexin A2 expression in prostate cancer[J]. Pathology, 2021, 53(2): 205-213. DOI: 10.1016/j.pathol.2020.07.006.

[25] LIU X, MA D, JING X, *et al.* Overexpression of ANXA2 predicts adverse outcomes of patients with malignant tumors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Med Oncol, 2015, 32(1): 392 [2023-07-25]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/25476478/. DOI: 10.1007/s12032-014-0392-y.

[26] Abdelraouf EM, Hussein RRS, Shaaban AH, *et al*. Annexin A2 (AnxA2) association with the clinicopathological data in different breast cancer subtypes: A possible role for AnxA2 in tumor heterogeneity and cancer progression[J/OL]. Life Sci, 2022, 308: 120967[2023-07-25]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36116530/. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120967.

[27] NING Y, LI Y, WANG H. ANXA2 is a potential biomarker for cancer prognosis and immune infiltration: A systematic pan-cancer analysis [J/OL]. Front Genet, 2023, 14: 1108167[2023-07-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36713082/. DOI: 10.3389/fgene.2023.1108167.

[28] DESAI P P, NARRA K, JAMES J D, *et al*. Combination of small extracellular vesicle-derived annexin A2 protein and mRNA as a potential predictive biomarker for chemotherapy responsiveness in aggressive triple-negative breast cancer[J/OL]. Cancers (Basel), 2022, 15(1): 212[2023-07-26]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36612209/. DOI: 10.3390/cancers15010212.

[29] 王传, 顾晓静, 史金英, 等. CTCs PCNA ANXA2在NSCLC患者中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 安徽医学, 2023, 44 (3): 262-267. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2023.03.004.

[30] YONEURA N, TAKANO S, YOSHITOMI H, *et al*. Expression of annexin Ⅱ and stromal tenascin C promotes epithelial to mesenchymal transition and correlates with distant metastasis in pancreatic cancer[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(2): 821-830. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3652.

[31] MAO L, YUAN W, CAI K, *et al*. EphA2-YES1-ANXA2 pathway promotes gastric cancer progression and metastasis[J]. Oncogene, 2021, 40(20): 3610-3623. DOI: 10.1038/s41388-021-01786-6.

[32] ROCHA M R, BARCELLOS-DE-SOUZA P, SOUSA-SQUIAVINATO A, *et al*. Annexin A2 overexpression associates with colorectal cancer invasiveness and TGF-β induced epithelial mesenchymal transition *via* Src/ANXA2/STAT3[J/OL]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11285[2023-07-26]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050103/. DOI: 10.1038/s41598-018-29703-0.

[33] XU H, WU X, DOU Y, *et al*. The prognostic significance of annexin A family in glioblastoma[J]. Ir J Med Sci, 2022, 191(4): 1539-1547. DOI: 10.1007/s11845-021-02737-6.

[34] LIU Z Y, LIN X T, ZHANG Y J, *et al.* FBXW10-S6K1 promotes ANXA2 polyubiquitination and KRAS activation to drive hepatocellular carcinoma development in males[J/OL]. Cancer Lett, 2023, 566: 216257[2023-07-26]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/37277019/. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216257.

[35] MA Y, WANG H. Clinical significance of annexin A2 expression in oral squamous cell carcinoma and its influence on cell proliferation, migration and invasion[J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5033[2023-07-26]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33658625/. DOI: 10.1038/s41598-021-84675-y.

[36] LU X, MEI Y, FAN C, *et al.* Silencing AHNAK promotes nasopharyngeal carcinoma progression by upregulating the ANXA2 protein[J/OL]. Cell Oncol (Dordr). 2023, 2023: Online ahead of print [2023-07-26]. https://link.springer.com/article/10.1007/s13402-023-00898-3. DOI: 10.1007/s13402-023-00898-3.

[37] GAO L, NIE X, GOU R, *et al*. Exosomal ANXA2 derived from ovarian cancer cells regulates epithelial-mesenchymal plasticity of human peritoneal mesothelial cells[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25 (23): 10916-10929. DOI: 10.1111/jcmm.16983.

[38] HE H M, XIAO L, CHENG S N, *et al*. Annexin A2 enhances the progression of colorectal cancer and hepatocarcinoma *via* cytoskeleton structural rearrangements[J]. Microsc Microanal, 2019, 25(4): 950-960. DOI: 10.1017/s1431927619000679.

[39] BHARADWAJ A G, KEMPSTER E, WAISMAN D M. The ANXA2/S100A10 complex-regulation of the oncogenic plasminogen receptor [J/OL]. Biomolecules, 2021, 11(12): 1772[2023-07-26]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944416/. DOI: 10.3390/biom11121772.

[40] WANG T, WANG Z, NIU R, *et al*. Crucial role of Anxa2 in cancer progression: highlights on its novel regulatory mechanism[J]. Cancer Biol Med, 2019, 16(4): 671-687. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0228.

[41] WU M H, SUN Y Q, XU F P, *et al*. Annexin A2 silencing inhibits proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition through p53-dependent pathway in NSCLCs[J]. J Cancer, 2019, 10(5): 1077-1085. DOI: 10.7150/ jca.29440.

[42] ZHANG H J, YAO D F, YAO M, *et al*. Annexin A2 silencing inhibits invasion, migration, and tumorigenic potential of hepatoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(24): 3792-3801. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24. 3792.

[43] WU B, ZHANG F, YU M, *et al*. Up-regulation of Anxa2 gene promotes proliferation and invasion of breast cancer MCF-7 cells[J]. Cell Prolif, 2012, 45(3): 189-198. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2012.00820.x.

[44] ZHANG F, LIU Y, WANG Z, *et al*. A novel Anxa2-interacting

protein Ebp1 inhibits cancer proliferation and invasion by suppressing Anxa2 protein level[J/OL]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 411: 75-85[2023-07-26]. https://www. sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0303720715002002? via% 3Dihub. DOI: 10.1016/j.mce.2015.04.013.

[45] ZHANG F, WANG Z, YUAN J, *et al*. RNAi-mediated silencing of anxa2 inhibits breast cancer cell proliferation by downregulating cyclin D1 in STAT3-dependent pathway[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 153(2): 263-275. DOI: 10.1007/s10549-015-3529-6.

[46] ZHENG X B, DAI F Z, FENG L, *et al*. Communication between epithelial-mesenchymal plasticity and cancer stem cells: new insights into cancer progression[J/OL]. Front Oncol, 2021, 11: 617597[2023-07-30]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33968721/. DOI: 10.3389/fonc.2021.617597.

[47] IBRAHIM F M, HELAL D S, ALI D A, *et al*. Prognostic role of annexin A2 and cancer-associated fibroblasts in advanced non-small cell lung cancer: Implication in epithelial-mesenchymal transition and gefitinib resistance[J/OL]. Pathol Res Pract, 2023, 241: 154293[2023-07-30]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36586309/. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154293.

[48] CHEN C Y, LIN Y S, CHEN C L, *et al.* Targeting annexin A2 reduces tumorigenesis and therapeutic resistance of nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 26946-26959. DOI: 10.18632/oncotarget.4521.

[49] LIU Y, LI H, BAN Z, *et al.* Annexin A2 inhibition suppresses ovarian cancer progression *via* regulating β-catenin/EMT[J]. Oncol Rep, 2017, 37(6): 3643-3650. DOI: 10.3892/or.2017.5578.

[50] WANG C, GUO Y, WANG J, *et al.* Annexin A2 knockdown inhibits hepatoma cell growth and sensitizes hepatoma cells to 5-fluorouracil by regulating β-catenin and cyclin D1 expression[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 2147-2152. DOI: 10.3892/mmr.2014.2906.

[51] YAN X L, ZHANG D D, WU W, *et al*. Mesenchymal stem cells promote hepatocarcinogenesis *via* lncRNA-MUF interaction with ANXA2 and miR-34a[J]. Cancer Res, 2017, 77(23): 6704-6716. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1915.

[52] GRINER N B, YOUNG D, CHAUDHARY P, *et al.* ERG oncoprotein inhibits ANXA2 expression and function in prostate cancer[J]. Mol Cancer Res, 2015, 13(2): 368-379. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0275-T.

[53] LAPPALAINEN P, KOTILA T, JÉGOU A, *et al*. Biochemical and mechanical regulation of actin dynamics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(12): 836-852. DOI: 10.1038/s41580-022-00508-4.

[54] MAULE F, BRESOLIN S, RAMPAZZO E, *et al.* Annexin A2 sustains glioblastoma cell dissemination and proliferation[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54632-54649. DOI: 10.18632/oncotarget.10565.

[55] RESCHER U, LUDWIG C, KONIETZKO V, *et al.* Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion[J]. J Cell Sci, 2008, 121(13): 2177-2185. DOI: 10.1242/ jcs.028415.

[56] DE GRAAUW M, TIJDENS I, SMEETS M B, *et al*. Annexin A2 phosphorylation mediates cell scattering and branching morphogenesis *via* cofilin Activation[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(3): 1029-1040. DOI: 10.1128/ MCB.01247-07.

[57] YOUNG K M, XU C, AHKEE K, *et al.* Correlating mechanical and gene expression data on the single cell level to investigate metastatic phenotypes[J/OL]. iScience, 2023, 26(4): 106393[2023-08-11]. https: //www. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10074148/. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106393.

[58] YUMURA S, TALUKDER M S U, PERVIN M S, *et al*. Dynamics of actin cytoskeleton and their signaling pathways during cellular wound repair[J/OL]. Cells, 2022, 11(19): 3166[2023-08-11].https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36231128/. DOI: 10.3390/cells11193166.

[59] ASHRAF A, GERKE V. Plasma membrane wound repair is characterized by extensive membrane lipid and protein rearrangements in vascular endothelial cells[J/OL]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2021,1868(7): 118991[2023-08-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667528/. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2021.118991.

[60] 努尔斯曼古丽•买买提明. 衰老微环境对肿瘤发生发展的影响及其机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(8): 756-761. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.008.

[61] HAUW W, CHIA J, NANDURKAR H H, *et al*. The potential role of protease systems in hemophilic arthropathy[J]. Blood Adv, 2022, 6(18): 5505-5515. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007028.

[62] GUO C, TRIVEDI R, TRIPATHI A K, *et al*. Higher expression of annexin A2 in metastatic bladder urothelial carcinoma promotes migration and invasion[J/OL]. Cancers (Basel), 2022, 14(22): 5664 [2023-08-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/36428758/. DOI: 10.3390/cancers14225664.

[63] JACQUEMET G, HAMIDI H, IVASKA J. Filopodia in cell adhesion, 3D migration and cancer cell invasion[J/OL]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 36: 23-31[2023-07-25]. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955067415000733?via%3Dihub. DOI: 10.1016/j.ceb.2015.06.007.

[64] SHI H, XIAO L, DUAN W, *et al*. ANXA2 enhances the progression of hepatocellular carcinoma *via* remodeling the cell motility associated structures[J/OL]. Micron, 2016, 85: 26-33[2023-07-26]. https://www.sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0968432816300439?via%3Dihub. DOI: 10.1016/j. micron.2016.03.008.

[65] PAN B, PAN Y, WANG S, *et al*. ANXA2 and Rac1 negatively regulates autophagy and osteogenic differentiation in osteosarcoma cells to confer CDDP resistance[J/OL]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 676: 198-206[2023-07-26]. https://www.sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0006291X23008549? via% 3Dihub. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.07.006.

[66] JUNG H, KIM J S, KIM W K, *et al.* Intracellular annexin A2 regulates NF-κB signaling by binding to the p50 subunit: implications for gemcitabine resistance in pancreatic cancer[J/OL]. Cell Death Dis, 2015, 6(1): e1606[2023-08-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/25611381/. DOI: 10.1038/cddis.2014.558.

[67] WANG Y, CHEN K, CAI Y, *et al*. Annexin A2 could enhance multidrug resistance by regulating NF-κB signaling pathway in pediatric neuroblastoma[J/OL]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 111[2023-08-11]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/28814318/. DOI: 10.1186/s13046-017-0581-6.

[68] ZHOU L, LI J, LIAO M, *et al.* LncRNA MIR155HG induces M2 macrophage polarization and drug resistance of colorectal cancer cells by regulating ANXA2[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(5): 1075-1091. DOI: 10.1007/s00262-021-03055-7.

[69] MADUREIRA P A, HILL R, LEE P W, *et al.* Genotoxic agents promote the nuclear accumulation of annexin A2: role of annexin

A2 in mitigating DNA damage[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(11): e50591[2023-08-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC3511559/. DOI: 10.1371/journal.pone.0050591.

[70] HE H C, LIN K Y, ZOU C Y, *et al*. Knockdown of annexin A2 enhances radiosensitivity by increasing G2/M-phase arrest, apoptosis and activating the p38 MAPK-HSP27 pathway in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. Front Oncol, 2022, 12: 769544 [2023-08-12]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/35371986/. DOI: 10.3389/fonc.2022.769544.

[71] BUTTARELLI M, BABINI G, RASPAGLIO G, *et al.* A combined ANXA2-NDRG1-STAT1 gene signature predicts response to chemoradiotherapy in cervical cancer[J/OL]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 279[2023-08-12]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/31242951/. DOI: 10.1186/s13046-019-1268-y.

[72] CHENG L, TONG Q. Interaction of FLNA and ANXA2 promotes gefitinib resistance by activating the Wnt pathway in non-small-cell lung cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(10): 3563-3575. DOI: 10.1007/s11010-021-04179-1.

[73] YI Y, ZENG S, WANG Z, *et al*. Cancer-associated fibroblasts promote epithelial-mesenchymal transition and EGFR-TKI resistance of non-small cell lung cancers *via* HGF/IGF-1/ANXA2 signaling[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(3): 793-803. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.12.021.

[74] WENG C H, CHEN L Y, LIN Y C, *et al*. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) beyond EGFR mutations per se is a common mechanism for acquired resistance to EGFR TKI[J]. Oncogene, 2019, 38(4): 455-468. DOI: 10.1038/s41388-018-0454-2.

[75] CUI L, SONG J, WU L, *et al*. Role of annexin A2 in the EGF-induced epithelial-mesenchymal transition in human CaSki cells[J]. Oncol Lett, 2017, 13(1): 377-383. DOI: 10.3892/ol.2016.5406.

［收稿日期］ 2023-08-25　　［修回日期］ 2023-10-05
［本文编辑］ 阮芳铭