

• 综述 •

膜联蛋白与恶性肿瘤的相关研究进展

赵锐 邓世山 刘海

膜联蛋白(Annexins, ANX)是一类钙依赖性、能够结合带负电荷膜磷脂的蛋白超家族,是一种高丰度蛋白,其含量高达0.5%~2%^[1]。到目前,在超过65种不同种属范围内,已发现了160种以上的ANX成员(分为A、B、C、D、E 5组)^[2-3]。其中脊椎动物细胞中的ANX被定义为膜联蛋白A家族,有13个成员即ANXA1~A13^[4-6],它们广泛存在于细胞膜、细胞质或细胞外基质中。ANX超家族在结构上包括两个基本的功能结构域:(1)C末端,即中心结构域(core domain),此区域高度保守,是由70~80个氨基酸构成的4个(ANXA6有8个)重复序列,排列成5个 α 螺旋(分别称为A、B、C、D、E),并形成一种紧凑的、稍有凹凸的盘状。在这个盘状的突出面即 α 螺旋上,具有 Ca^{2+} 与膜的结合位点,以钙离子依赖的方式可逆地和细胞膜磷脂结合。(2)N末端,即氨基末端结构域,此区域高度可变,在每个ANX的N末端,氨基酸排列顺序及长度各不相同,从而形成了每个ANX具有不同的N端序列,独特的基因表达方式和组织特异性。也正是由ANX N端的氨基酸介导了与蛋白配体之间的相互作用,并调节ANX-膜的关系^[4,7]。ANX参与细胞分裂、增殖以及有丝分裂^[8-11]、磷脂酶A2活性的抑制^[12-13]、膜离子通道的形成^[4,14]、胞吞和胞吐^[15-16]、细胞间以及细胞与外基质间的相互作用^[17]等多种生理功能。近年来,人们研究发现其与肿瘤发生、发展相关,本文就相关进展进行综述。

一、ANXA1

ANXA1基因定位于人染色体9q12~q21.2,由13个外显子和12个内含子组成,ANXA1的N端2~12位氨基酸可以和S100C蛋白相互作用^[4]。与其他ANX最主要的结构区别在于ANX第Ⅲ重复序列与N-端的疏水结构域在没有结合钙离子的时候,该螺旋结构由N-端前12残基构成并代替D-螺旋埋入第Ⅲ重复序列的核心位点中,而D-螺旋则悬挂于N-端螺旋外^[18]。

研究表明,ANXA1可能与肿瘤的发生发展有着密切联系:在某些类型的肿瘤细胞中ANXA1表达显著降低甚至缺失,如乳腺癌^[19-20]、宫颈癌^[21]、口腔鳞状细胞癌^[22]、前列腺癌^[23-24]、头颈部肿瘤^[25]和胃癌^[26];但在另外一些类型的肿瘤细胞中表达却增加,如胰腺癌^[27]、结直肠癌^[28]和肺鳞癌^[29]。

Wang等^[19]对20例正常的乳腺组织、20例乳腺良性病变及135例乳腺癌(107例伴有淋巴结转移)组织标本进行免疫组织化学分析,发现在正常乳腺组织和乳腺良性病变组织中,ANXA1在上皮细胞中呈现出强阳性表达。而在乳腺癌的晚期阶段组织标本中ANXA1明显表达为阴性结果($P < 0.05$),尤其在组织病理上伴有淋巴结转移阶段($P < 0.01$)。与此同时也发现在肿瘤

组织中ANXA1表达阴性的患者的生存率明显低于肿瘤组织中ANXA1表达阳性的患者($P < 0.05$)。ANXA1的表达与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体(ErbB-2)无明显联系。此外,伴有淋巴结转移乳腺癌组织标本中ANXA1的表达水平明显高于相应的原发性肿瘤。故认为ANXA1的表达程度与乳腺癌的进展呈反比关系可能成为乳腺癌阴性的生物标志物之一。

燕贞等^[29]采用实时荧光定量PCR(RT-PCR)和Western blot方法检测22例肺鳞癌组织及其相应癌旁正常组织中ANXA1 mRNA及蛋白的表达水平,结果ANXA1 mRNA在肺鳞癌组织中的表达水平是癌旁正常组织的1.81倍。ANXA1蛋白在肺鳞癌组织中的表达明显高于癌旁组织。同时低分化的肺鳞癌组织中ANXA1 mRNA和蛋白的表达水平显著高于高、中分化的肺鳞癌组织($P < 0.05$)。

二、ANXA2

ANXA2又名膜联蛋白Ⅱ、ANXⅡ、LIP2、LPc2P36、Lipoeortin I和Calpactin I重链,其最早是作为Rous肉瘤病毒转化基因的酪氨酸激酶底物被发现。ANXA2基因定位于15q21,全长40 kb,含有13个外显子。ANXA2存在形式有单体、异二聚体和异四聚体(AⅡt),异二聚体由一个膜联蛋白A2亚单位与3-磷酸甘油酸激酶结合组成,AⅡt由两个膜联蛋白A2亚单位与S100A10二聚体结合组成^[4]。

Huang等^[30]采用免疫组织化学方法检测58例胆管癌组织和癌旁胆管组织及15例非肿瘤胆管组织中ANXA2的表达情况,发现胆管癌组织、癌旁胆管组织和非肿瘤胆管组织中ANXA2阳性表达率分别为74.1%(43/58)、31.0%(18/58)、13.3%(2/15),即ANXA2在胆管癌组织中阳性率高于癌旁和非肿瘤胆管组织。同时发现ANXA2和蛋白阳性表达与胆管癌的组织学分级、临床分期和淋巴结转移有着密切关系。Longerich等^[31]证实ANXA2是新生血管的敏感特异性标志,将其添加到已经建立的诊断标准组合(如:膜联蛋白A2-GS组合和膜联蛋白A2-GPC3组合)中,增加对肝细胞癌诊断的可靠性和客观性,且极大提高了在微量组织样本中肝细胞癌诊断的精确性。还有研究显示血清ANXA2也可以作为肝细胞癌诊断的有效标志物^[32]。

目前有研究表明ANXA2与前列腺癌有着密切关联,在前列腺癌中ANXA2与信号转导分子STAT6相互作用,促进了前列腺癌的转移^[33]。Braden等^[34]通过利用多聚纳米粒作为载体,持续释放siRNA,在基因和蛋白水平上抑制ANXA2的表达,发现前列腺癌细胞的增殖受到了明显的抑制,说明了ANXA2在前列腺癌的发生发展中起着重要作用。

三、ANXA4

ANXA4拥有4条Annexin重复序列,这些重复序列位于1个高度对称平滑对立的凹凸面阵列中,每个重复序列中都包含了1个特异的钙离子结合位点和5个螺旋结构^[35]。

在原发性结肠癌的研究中Duncan等^[36]观察到在64.9%的肿瘤标本中ANXA4呈现强阳性表达。在与正常的结肠组织组

胞比较中,肿瘤细胞中 ANXA4 的强阳性表达有统计学意义。而且随着肿瘤的分期升级,ANXA4 的表达率也逐渐升高,在不同 Dukes 分期的结肠癌组织中 ANXA4 的表达程度与结肠癌发展程度呈正相关,较高的表达意味着较高的病理分期及较差的预后。ANXA4 与 Tiam1 具有相关性,并可能通过某种方式调节 Tiam1 参与结肠直肠癌的转移^[37]。

通过对 15 例正常肝组织、15 例乙型肝炎后肝硬化组织和 63 例不同表型肝癌组织标本的免疫组织化学方法检测后发现 ANXA4 蛋白在 15 例正常肝组织中的阳性表达率为 20%,15 例乙型肝炎后肝硬化组织为 26.67%;在 63 例肝癌中阳性率为 49.21%,癌旁组织为 61.90% (小肝癌阳性率为 50.00%,大肝癌为 64.29%,多发癌为 28.57%,相应癌旁组织阳性率分别为 50.00%、64.29%、66.67%)。随着肝细胞的恶性转化并进展,ANXA4 蛋白呈逐渐上调趋势,但当肿瘤出现侵袭转移时反而下调,表明 ANXA4 蛋白在肝癌组织中的表达明显失调,可能与肝癌进展及侵袭相关^[38]。

四、ANXA5

ANXA5 是含量最多、分布最广的 ANX 之一。其基因位于染色体 4q26~q28 上,有 13 个外显子,12 个内含子。其 cDNA 由 320 个氨基酸构成,分子量为 35 935 Da^[39]。在 ANX 中只有 ANXA5 由于其缺乏 PKC 的结合位点而不能成为其底物^[40]。ANXA5 有两种存在形式:可溶型和膜结合型。单体 ANXA5 有 4 个重复区域列(repeat I、II、III、IV)并排列成对,呈突出的圆盘形,凹面隐藏氨基与羧基端残基,凸面上都有与磷脂和 Ca²⁺ 的结合位点。其立体构型包含 II 型和 III 型。II 型即在 AB 环上的 Ca²⁺ 的结合位点,其结合力最高;III 型即在 N 末端有 B 螺旋(B 位点)和 D 螺旋(D 位点),其与 Ca²⁺ 的结合力不高。研究表明:ANXA5 在结构上的特点决定了其具有极高的与磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)结合的能力^[41-42]。

随着人们对 ANXA5 了解的加深,其在肿瘤中的作用日益受到人们的关注。李岭等^[43]采用免疫组织化学方法对 65 例鼻咽癌、18 例淋巴结转移性鼻咽癌和 20 例慢性鼻炎标本中 ANXA5 的表达水平进行检测,发现鼻咽癌患者中 ANXA5 阳性率为 84.6%,淋巴结转移性鼻咽癌中阳性率为 94.4%,对照组中阳性率为 10.0%,且 ANXA5 表达在淋巴结转移性鼻咽癌中高于鼻咽癌患者;采用 Western blot 检测不同分化程度和不同转移潜能鼻咽癌细胞系中 ANXA5 的表达,结果发现 ANXA5 在低分化鼻咽癌细胞系 CNE2 中的表达水平较高分化鼻咽癌细胞系 CNE1 明显上调,在高转移鼻咽癌细胞系 5-8F 中的表达水平较低转移鼻咽癌细胞系 6-10B 明显上调。采用 siRNA 技术下调 5-8F 细胞中 ANXA5 表达后,其侵袭力明显降低。这些说明了 ANXA5 在鼻咽癌的发生发展及侵袭转移中扮演重要的作用。Wehder 等^[44]在口腔癌中同样应用 siRNA 技术得到随着 ANXA5 下调,口腔癌细胞侵袭力下降的结果。

五、ANXA7

ANXA7 是从牛肾上腺髓质分离纯化出的一种蛋白质,又称会联蛋白(ynexin),ANXA7 基因位于人类染色体 10q21,包含 14 个外显子,约 40 kb,编码分子量分别为 47 kD 和 51 kD 的两种亚型,其与细胞膜运输、细胞信号转导、细胞分化和增殖、转移有关^[45-47]。

杨民正等^[48]应用免疫组化 SP 法检测 ANXA7 蛋白在鼻咽癌标本 58 例、淋巴结转移性鼻咽癌标本 20 例和慢性鼻咽炎标本 24 例中的表达情况,结果 ANXA7 在鼻咽癌标本、淋巴结转移

鼻咽癌和对照组鼻咽上皮中的阳性率分别为 87.9%、95.0% 和 41.7%。ANXA7 表达在转移癌中高于鼻咽癌,鼻咽癌中高于慢性鼻咽炎,结合临床分析后证实 ANXA7 表达与组织分化程度、淋巴结转移、远处转移和临床分期有着密切关系。

Hsu 等^[49]对 84 例原发性胃腺癌进行免疫组化染色,发现 ANXA7 在高分化管状癌、中分化管状癌、乳头状癌、低分化癌、印戒细胞癌和黏液性癌中的表达率为 100% (8/8)、64.9% (24/37)、66.7% (2/3)、31.9% (13/31)、0% (0/3) 和 0% (0/2)。且 ANXA7 在肠型中表达明显高于弥漫型 ($P=0.003$),ANXA7 的低表达现象与远期转移相关 ($P=0.04$)。在前列腺癌^[50]和肝癌^[51]中 ANXA7 均表达下调,并与肿瘤分化及转移相关。

六、ANXA10

ANXA10 定位于人 4 号染色体长臂 33 区,共包含 12 个外显子,编码 324 个氨基酸,是家族中惟一的钙结合部位缺失的家族成员^[52]。

ANXA10 与食管癌相关。40 对配对人食管鳞癌组织中,ANXA10 mRNA 表达水平癌组织 77.06 ± 37.11 ,癌旁组织 66.99 ± 17.62 ;蛋白表达水平癌组织为 1.73 ± 1.30 ,癌旁组织 1.26 ± 1.18 ,ANXA10 在食管鳞癌中明显上调^[53]。有报道发现多发骨髓瘤细胞株 U266 内 ANXA10 的表达显著上调^[54]。Kim 等^[55]利用比较基因组杂交、荧光原位杂交和实时定量 RT-PCR 证明胃癌中 ANXA10 所在的 4q33 区域存在纯合性丢失,同时 Van Baal 等^[56]发现食管腺癌中 ANXA10 表达明显下调。

七、ANXA11

ANXA11 包含 1 个保守的结构性位点,4 个串联的 ANX 重复序列钙离子的结合位点就定位于此,同时还有 1 个独特的氨基末端结构,含丰富的甘氨酸、脯氨酸、酪氨酸。该结构参与钙周期蛋白 S100A6 和凋亡相关蛋白 ALG2^[57]。

Duncan 等^[56]利用比较蛋白质组学发现在结直肠癌中 ANXA11 表达上调。利用免疫组织化学技术分析研究发现 ANXA11 在原发性结直肠癌中表达显著高于正常结肠组织,且随着肿瘤分级的增加,ANXA11 表达增加。提示 ANXA11 在结直肠癌的发生发展过程中起了促进作用。Song 等^[58]对 150 例卵巢癌患者研究后发现 ANXA11 在原发性肿瘤和复发患者中的高表达率分别为 57.00% 和 24.56%,复发病例的 ANXA11 表达水平远低于原发病例 ($P=0.0004$)。在 20 例外科手术切除原发肿瘤后复发的病例中,14 例晚期卵巢癌患者 ANXA11 呈高表达,平均无病生存期高于 ANXA11 呈低表达组,ANXA11 增高的卵巢癌患者有较长无疾病间期。表明卵巢癌中 ANXA11 的表达与肿瘤复发呈反比,ANXA11 低表达往往预示着较差的预后。

八、结语

ANX 是一组多基因家族钙调节磷脂结合蛋白,其家族成员与肿瘤的发生发展有着千丝万缕的联系。目前对其结构及性质等方面有了一定的了解,但不全面,在以后的研究中有待进一步拓展。相信随着研究的深入,ANX 有望成为肿瘤的诊断及预后判断方面的重要突破口。

参 考 文 献

- [1] Lee DB, Jamgotchian N, Allen SG, et al. Annexin A2 heterotetramer: role in tight junction assembly. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287: F481-491.
- [2] Morgan RO, Pilar Fernandez M. Distinct annexin subfamilies in plants and protists diverged prior to animal annexins and from a common ancestor. *J Mol Evol*, 1997, 44: 178-188.
- [3] Morgan RO, Bell DW, Testa JR, et al. Human annexin 31 enigmatic map-

- ping and origin. *Gen*, 1999, 227:33-38.
- [4] Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev*, 2002, 82:331-371.
- [5] Hawkins TE, Merrifield CJ, Moss SE. Calcium signaling and annexins. *Cell Biochem Biophys*, 2000, 3:275-296.
- [6] Rescher U, Gerke V. Annexins—unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci*, 2004, 117:2631-2639.
- [7] 王小杰, 李欣, 武彦秋, 等. 膜联蛋白 A5 的结构与功能研究进展. *承德医学院学报*, 2010, 27:413-415.
- [8] Iwasaki A, Suda M, Nakao H, et al. Structure and expression of cDNA for an inhibitor of blood coagulation isolated from human placenta: a new lipocortin-like protein. *J Biochem (Tokyo)*, 1987, 102:1261-1273.
- [9] Mortimer JC, Laohavisit A, Macpherson N, et al. Annexins: multifunctional components of growth and adaptation. *J Exp Bot*, 2008, 59:533-544.
- [10] Mussunoor S, Murray GI. The role of annexins in tumor development and progression. *J Pathol*, 2008, 216:131-140.
- [11] Gilmore WS, Olwill S, McGlynn H, et al. Annexin A2 expression during cellular differentiation in myeloid cell lines. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32:1122-1133.
- [12] Parente L, Solito E. Annexin I: more than an anti-phospholipase protein. *Inflamm Res*, 2004, 53:125-132.
- [13] Buckland AG, Wilton DC. Inhibition of secreted phospholipases A2 by annexin V. Competition for anionic phospholipid interfaces allows an assessment of the relative interfacial affinities of secreted phospholipases A2. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1391:367-376.
- [14] Gerke V, Creutz CE, Moss SE. Annexins: linking Ca^{2+} signalling to membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6:449-461.
- [15] Kenis H, van Genderen H, Deckers NM, et al. Annexin A5 inhibits engulfment through internalization of PS-expressing cell membrane patches. *Exp Cell Res*, 2006, 312:719-726.
- [16] Lorusso A, Covino C, Priori G, et al. Annexin 2 coating the surface of enlargosomes is needed for their regulated exocytosis. *EMBO J*, 2006, 25:5443-5456.
- [17] Tumay J, Olmo N, Lizarbe MA, et al. Changes in the expression of annexin A5 gene during in vitro chondrocyte differentiation; influence of cell attachment. *J Cell Biochem*, 2001, 84:132-142.
- [18] Shesham RD, Bartolotti LJ, Li Y. Molecular dynamics simulation studies on Ca^{2+} -induced conformational changes of annexin I. *Protein Eng Des Sel*, 2008, 21:115-120.
- [19] Wang LP, Bi J, Yao C, et al. Annexin A1 expression and its prognostic significance in human breast cancer. *Neoplasma*, 2010, 57:253-259.
- [20] Cao Y, Li Y, Edelweiss M, et al. Loss of annexin A1 expression in breast cancer progression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2008, 16:530-534.
- [21] Wang LD, Yang YH, Liu Y, et al. Decreased expression of annexin A1 during the progression of cervical neoplasia. *J Int Med Res*, 2008, 36:665-672.
- [22] Faria PC, Sena AA, Nascimento R, et al. Expression of annexin A1 mRNA in peripheral blood from oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol*, 2010, 46:25-30.
- [23] Schaeffer EM, Marchionni L, Huang Z, et al. Androgen-induced programs for prostate epithelial growth and invasion arise in embryogenesis and are reactivated in cancer. *Oncogene*, 2008, 27:7180-7191.
- [24] 赵宪龙, 李增运, 文心, 等. 膜联蛋白 A1 在前列腺癌中的表达及意义. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25:735-736.
- [25] Silistino-Souza R, Rodrigues-Lisoni FC, Cury PM, et al. Annexin I: differential expression in tumor and mast cells in human larynx cancer. *Int J Cancer*, 2007, 120:2582-2589.
- [26] Yu G, Wang J, Chen Y, et al. Tissue microarray analysis reveals strong clinical evidence for a close association between loss of annexin A1 expression and nodal metastasis in gastric cancer. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25:695-702.
- [27] 倪晓光, 白晓枫, 王贵齐, 等. 膜联蛋白 A1 和 Ki67 抗原在胰腺癌组织中的表达及其相互关系. *中国肿瘤*, 2010, 19:549-552.
- [28] 葛慧娟, 杨晓群, 余宏宇, 等. 结直肠癌及其淋巴结转移灶内 Annexin I 和 Annexin II 的表达及意义. *第二军医大学学报*, 2009, 30:340-341.
- [29] 燕贞, 沈飞, 李智涛, 等. 肺鳞癌组织中 Annexin-1 的表达及意义. *肿瘤防治研究*, 2011, 38:38-40.
- [30] Huang Bo, Zhao GZ. Expressions of Annexin II and Ki-6 in cholangiocarcinoma and their clinicopathological significance. *J Clin Hepatol*, 2011, 27:178-180.
- [31] Longerich T, Haller MT, Mogler C, et al. Annexin A2 as a differential diagnostic marker of hepatocellular tumors. *Pathol Res Pract*, 2011, 207:8-14.
- [32] Ji NY, Park MY, Kang YH, et al. Evaluation of annexin II as a potential serum marker for hepatocellular carcinoma using a developed sandwich ELISA method. *Int J Mol Med*, 2009, 24:765-771.
- [33] Das S, Shetty P, Valapala M, et al. Signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) is a novel interactor of annexin A2 in prostate cancer cells. *Biochemistry*, 2010, 49:2216-2226.
- [34] Braden AR, Kaf ka MT, Cunningham L, et al. Polymeric nanoparticles for sustained down-regulation of annexin A2 inhibits prostate tumor growth. *J Nanosci Nanotechnol*, 2009, 9:2856-2865.
- [35] Butsushita K, Fukuoka S, Ida K, et al. Crystal structures of sodium-bound annexin A4. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73:2274-2280.
- [36] Duncan R, Carpenter B, Main LC, et al. Characterisation and protein expression profiling of annexins in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2008, 98:426-433.
- [37] Liu L, Wang S, Zhang Q, et al. Identification of potential genes/proteins regulated by Tiam1 in colorectal cancer by microarray analysis and proteome analysis. *Cell Biol Int*, 2008, 32:1215-1222.
- [38] 陈滨, 彭民浩, 李佳荃. 膜联蛋白 A4 在原发性肝细胞癌中的表达及其意义. *广西医学*, 2009, 31:308-311.
- [39] Cookson BT, Engelhardt S, Smith C, et al. Organization of the human annexin V (ANX5) gene. *Genomics*, 1994, 20:463-467.
- [40] 李欣, 高福祿, 窦志杰, 等. 膜联蛋白 A5 过表达对宫颈癌细胞系 SiHa 细胞凋亡的影响. *解剖学杂志*, 2008, 31:668-670.
- [41] Emoto K, Sawada H, Yamada Y, et al. Annexin II overexpression is correlated with poor prognosis in human gastric carcinoma. *Anticancer Res*, 2001, 21:1339-1345.
- [42] Zimmermann U, Woenckhaus C, Pietschmann S, et al. Expression of annexin II in conventional renal cell carcinoma is correlated with Fuhrman grade and clinical outcome. *Virchows Arch*, 2004, 445:368-374.
- [43] 李岭, 庄英帆. Annexin A5 表达与鼻咽癌分化转移的关系. *肿瘤防治研究*, 2011, 38:389-393.
- [44] Wehder L, Arndt S, Murzik U, et al. Annexin A5 is involved in migration and invasion of oral carcinoma. *Cell Cycle*, 2009, 8:1552-1558.
- [45] Bandorowicz-Pikula J. Annexin 的生物学及病理学意义. 张树汉, 颜宏利, 王芳, 译. 上海: 第二军医大学出版社, 2005:9.
- [46] Torosyan Y, Simakova O, Naga S, et al. Annexin-A7 protects normal prostate cells and induces distinct patterns of RB-associated cytotoxicity in androgen-sensitive and-resistant prostate cancer cells. *Int J Cancer*, 2009, 125:2528-2539.
- [47] Srivastava M, Torosyan Y, Raffeld M, et al. ANXA7 expression represents hormone-relevant tumor suppression in different cancers. *Int J Cancer*, 2007, 121:2628-2636.
- [48] 杨民正, 梁庆模. 鼻咽癌 CT 表现与 Annexin A7 蛋白表达关系的研究. *中国临床医学影像杂志*, 2011, 22:6-9.
- [49] Hsu PI, Huang MS, Chen HC, et al. The significance of ANXA7 expression and its correlation with poor cellular differentiation and enhanced metastatic potential of gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2008, 97:

609-614.

[50] Torosyan Y, Dobi A, Naga S, et al. Distinct effects of annexin A7 and p53 on arachidonate lipoxygenation in prostate cancer cells involve 5-lipoxygenase transcription. *Cancer Res*, 2006, 66:9609-9616.

[51] Sun MZ, Liu S, Tang J, et al. Proteomics analysis of twomice hepatocarcino-maascites syngeneic cell lines with high and low lymph node metastasis rates provide potential protein markers for tumor malignancy attributes to lymphatic metastasis. *Proteomics*, 2009, 9:3285-3302.

[52] Morgan RO, Jenkins NA, Gilbert DJ, et al. Novel human and mouse annexin A10 are linked to the genome duplications during early chordate evolution. *Genomics*, 1999, 60:40-49.

[53] 莫萍, 施瑞华, 张红杰, 等. 膜联蛋白 A10 在人食管鳞癌及其癌旁组织中的表达及临床意义. *南京医科大学学报*, 2008, 28:658-661.

[54] 李翠联, 陈世伦, 陈文明, 等. 三氧化二砷改变多发性骨髓瘤细胞基因表达的研究. *中华血液学杂志*, 2005, 26:209-213.

[55] Kim J, Kim MA, Jee CD, et al. Reduced expression and homozygous deletion of annexin A10 in gastric carcinoma. *Int J Cancer*, 2009, 125:1842-1850.

[56] Van Baal JW, Milana F, Rygiel AM, et al. A comparative analysis by SAGE of gene expression profiles of esophageal adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Oncol*, 2008, 30:63-75.

[57] Williams LH, McClive PJ, Van Den Bergen JA, et al. Annexin XI localises with calyculin in proliferating cells of the embryonic mouse testis. *Dev Dyn*, 2005, 234:432-437.

[58] Song J, Shih leM, Salani R, et al. Annexin XI is associated with cisplatin resistance and related to tumor recurrence in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:6842-6849.

(收稿日期:2012-03-15)

(本文编辑:戚红丹)

赵锐, 邓世山, 刘海. 膜联蛋白与恶性肿瘤的相关研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(17):5219-5222.

