

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.05.019

膜联蛋白 A2 与消化系统肿瘤的研究进展

Research progress on annexin A2 and gastrointestinal cancers

江泓蝶¹, 王梁华², 焦炳华^{2Δ}, 王凯慧¹ (1. 第二军医大学 医学遗传学教研室, 上海 200433; 2. 第二军医大学 生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433)

[摘要] 膜联蛋白 A2(annexin A2, AX II)是依赖钙离子调节的膜磷脂结合的蛋白质多基因家族中的一员,具有多种生物学功能,包括参与细胞增殖、凋亡、信号转导、细胞迁移、DNA 的合成复制、RNA 结合等。AX II 在肝癌、胰腺癌、骨肉瘤等组织尤其是消化系统肿瘤中高表达,而在食管癌、前列腺癌组织中表达下调,说明 AX II 在不同肿瘤发生、发展中起不同作用。AX II 在肿瘤细胞中主要发挥分子调节作用,如血管生成、增殖、凋亡、细胞侵袭、转移和黏附,因此,AX II 与肿瘤的临床诊断分期与预后、治疗密切相关。

[关键词] 膜联蛋白 A2;肿瘤;消化道肿瘤

[中图分类号] R735; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)05-0556-05

膜联蛋白超家族(annexin)是一个依赖钙离子调节的膜磷脂结合的蛋白质多基因家族^[1]。这些蛋白含有 4 个保守的 C-端核心区和一个可变的 N 端结构域,C 端可与 Ca²⁺、膜磷脂结合,而 N 端结构的不同决定了不同膜联蛋白的不同生物学功能。膜联蛋白家族主要分为 A、B、C、D、E 五个亚族^[2-3]。膜联蛋白 A2(annexin A2, AX II)是其中 A 亚族成员,具有多种生物学功能,包括参与细胞增殖、凋亡、信号转导、细胞迁移、DNA 复制、RNA 结合等^[1,4]。本文将着重阐述 AX II 在肿瘤发生、发展中发挥的作用及其与消化系统肿瘤的关系。

1 AX II 的基因和蛋白结构特征

AX II 又称 P36、Lipocortin II、Calpactin I 重链,最早在 Rous 肉瘤病毒转化的鸡胚胎成纤维细胞中发现^[1,4]。人类的 AX II 结构基因位于 15q21-q22,由 12 个内含子和 13 个外显子组成,基因全长 1 400 bp,并含有 3 个无内含子的反转录子样假基因,分别位于 4、9、10 号染色体上,现已证实其有多种不同的转录亚型^[5]。AX II 蛋白由 339 个氨基酸组成,相对分子质量为 36 000。C 端结构域分子质量为 33 000,含有 4 个重复子,每一个重复子由以 5 个 α-螺旋的形式构成,C 末端可以通过 N 末端 3 个位点(Tyr23、Ser11、Ser25)的磷酸化结合钙、磷脂和丝状肌动蛋白(F-actin)。其 N 末端的分子量为 3 000,有磷酸化修饰和乙酰化修饰位点。AX II 在人体内以单体、二聚体(AX II 与甘油酸激酶结合)及四聚体 A II t(2 个 AX II 亚基和 S100A10 二聚体结合)的形式

存在。研究^[2,5]证实,AX II t 不仅是组织和细胞中主要的存在形式,而且是 AX II 的活化形式。

2 AX II 在肿瘤中的功能

AX II 主要在内皮细胞和肿瘤细胞表面表达,通过与其配体蛋白组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)、P11(S100A10)、细胞黏合素 C(tenascin-C)或组织蛋白酶 B(cathepsin-B)等结合发挥作用。研究^[6-8]证实,AX II 在乳腺癌、肝癌、胰腺癌、骨肉瘤等组织中高表达,而在食管癌、前列腺癌组织中表达下调,说明 AX II 在不同肿瘤发生发展中起不同作用。

2.1 AX II 与肿瘤细胞增殖和死亡

AX II 促进肿瘤细胞增殖有两种途径。一是与肿瘤细胞膜表面的 AX II 受体(AX II receptor, AX II R)相互作用^[9]。在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中,利用 RT-PCR、Western blotting 和免疫组化方法证实,MM 细胞表面表达 AX II R。AX II t 与 AX II R 结合可以活化 ERK1/2 和 AKT 途径,进

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30471513),解放军总后勤部科技攻关项目资助(No. 06G067)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30471513), and the Science and Technology Research Project of General Logistics Department of PLA(No. 06G067)

[作者简介] 江泓蝶(1987-),女,天津市人,硕士生,主要从事肿瘤的基础研究。E-mail:jianghongdie@126.com

[通信作者] 王凯慧(WANG Kai-hui, corresponding author),E-mail: khwang0118@sina.com;焦炳华(JIAO Bing-hua, co-corresponding author),E-mail:jiaobh@uninet.com.cn。Δ共同通信作者

而促进 MM 细胞的增殖。破骨细胞分泌的 AX II 通过旁分泌作用促进 MM 细胞增殖,MM 细胞又分泌破骨细胞激活因子(osteoclast activating factor, RANKL)促进破骨细胞产生 AX II,从而使得 AX II 促 MM 细胞增殖的作用不断放大^[9]。另一条途径是 AX II 与核内 DNA 或 mRNA 结合,促进细胞增殖^[10-11]。体外实验^[10]证明,AX II 是底物识别复合物(primer recognition complex,PRC)的组成成分,可以通过刺激 DNA 聚合酶 α 的活性,提高 DNA 复制的效率。同时在 Ca^{2+} 介导下,AX II 可以与 c-Myc mRNA 的 poly G 尾结合,延长其半衰期,使得细胞内 c-Myc 量增多。而 c-Myc 是细胞中重要的原癌基因,与细胞的增殖、周期变化以及抗凋亡作用密切相关^[11-12]。AX II 可通过抑制 P53 抑癌基因表达从而增强肿瘤细胞抗凋亡能力^[13]。巨噬细胞表面表达的 AX I 和 AX II 在其吞噬凋亡的淋巴细胞中发挥重要作用^[14]。Swisher 等^[15]首次报道 AX II t 可以通过 TLR4 活化人类和鼠类的巨噬细胞,从而发挥吞噬作用。同时,被树突状细胞提呈的 AX II 能使自身 CD4⁺T 细胞识别黑素瘤细胞^[16]。结果提示,AX II 可能通过活化固有免疫细胞发挥抗肿瘤效应。

2.2 AX II 与肿瘤细胞黏附、侵袭、转移

多项研究^[17-18]证明,AX II 在调节肿瘤细胞的黏附、侵袭、转移过程中起重要作用。AX II 可以促进造血干细胞和前列腺癌细胞(prostatic carcinoma, PCa)的骨髓归巢。Sonia 等^[9]证实,在 MM 中 AX II 与其受体结合,可以促进 MM 细胞与骨髓基质细胞和成骨细胞的黏附,同时诱导细胞内黏附因子 Rho-A 的表达上调。Nedjadi 等^[19]在胰腺癌的研究中发现,AX II 也可以作为 S100A6 的受体蛋白。当 S100A6 表达下调时,肿瘤细胞移动性降低、侵袭性下降。AX II 与 S100A10、S100A6 结合可以促进 t-PA 活化^[20]。研究^[8]显示,AX II 在调节肿瘤纤溶酶原系统活化中起关键作用。AX II 是纤溶酶原、t-PA 和 tenascin-C 的共受体,而人类肿瘤细胞过表达纤溶酶和丝氨酸蛋白酶,参与肿瘤血管生成、生长和转移。除此以外,AX II 尚可与碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)相互作用,促进肿瘤新血管生成。AX II t 与 t-PA 结合后,促进纤溶酶原转化为纤溶酶,纤溶酶可以刺激基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活化、分泌,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的降解,使肿瘤细胞从原发肿瘤脱离,并迁移、侵犯局部组织,进一步增强肿瘤细胞的转移和侵袭能力^[21-24]。这些功能的发挥都依赖于 AX II 在细胞表

面定位。Zheng 等^[25]证明,AX II 的细胞表面定位依赖 23 位酪氨酸磷酸化,这是胰腺癌转移和侵袭的必须因素;若在细胞孵育时加入 AX II 的抗体或 P11(S100A10)的抗体,可以发现肿瘤细胞生长和黏附受到明显抑制^[9]。但值得注意的是,在前列腺上皮细胞癌变过程中有 AX II 表达的缺失,AX II 在前列腺癌细胞表达水平下调,尤其在高度恶性和转移性前列腺癌细胞中表达水平更低^[6]。其原因可能有两个:一是 AX II 与细胞骨架形成相关,AX II t 在细胞骨架和细胞膜中可以稳定中间纤维,连接细胞器和细胞质分子,该作用可以限制癌细胞的迁移能力;二是骨髓基质细胞和成骨细胞表面 AX II t 的 P11 亚基可以通过与前列腺癌细胞表面的 AX II R 结合,介导癌细胞的骨髓转移^[9, 26-28]。因此,AX II 在不同肿瘤的发展中可以起不同的调节作用。

2.3 AX II 与肿瘤的诊断和预后

临床研究^[29]数据表明,AX II 表达水平与肿瘤预后相关。用 Western blotting 和免疫组化检测原发性大肠癌组织中的 AX II 和 tenascin-C 的表达,结果显示 AX II 和 tenascin-C 表达水平较正常组织增高。AX II 表达增高主要与组织学类型、肿瘤大小、侵犯深度及 TNM 分期相关;而 tenascin-C 的高表达主要与组织学类型、淋巴结转移及 TNM 分期相关,且二者同时高表达是提示大肠癌患者预后不良的独立因素,其具体机制不明,可能与 AX II 表达升高促进肿瘤的侵袭和转移,使肿瘤恶性程度增高有关。同时,有报道^[30]称,AX II 与已有的肝细胞癌标志联合,诊断分化良好的肝细胞癌敏感度达 74%,特异性达 100%,其中 AX II 与 GPC3 或 GS 联合诊断效果最佳。以上证据提示,AX II 可作为判断肿瘤恶性程度潜在的临床指标。

2.4 AX II 与肿瘤治疗

研究者在对 AX II 的研究中一般采取 AX II 抗体、基因敲除和小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)技术,使 AX II 或 AX II R 表达下调,从而对 AX II 的生物学功能进行研究。有报道^[31]称,使用 AX II 的单克隆抗体可以有效治疗 Lewis 肺癌细胞移植瘤。其机制可能通过阻断纤溶酶原的活化,抵抗 AX II 促进癌细胞侵袭、转移作用。因为纤溶酶原和血管生成抑制因子可能与 AX II 竞争结合同一位点。阻断纤溶酶与 AX II 结合可以促进血管生成抑制因子和 AX II 结构域赖氨酸的结合,发挥抗血管生成因子作用。Jacovina 等^[32]报道,针对 AX II N 端结构制备的多克隆抗体,可以在体外阻断小鼠肾上腺嗜铬细胞瘤中纤溶酶的生成。Sonia 等^[9]发现,在

患 MM 的 AX II 基因敲除小鼠中, MM 细胞与成骨细胞黏附相比未敲除小鼠黏附细胞数明显减少; 加入 siRNA-AX II R 的 MM 细胞与骨髓间质细胞黏附数较对照组也有明显下降。同时, Zhang 等^[33]发现, AX II 或 S100A10 表达下调可以抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭。上述研究结果显示, 以上 3 种技术可以通过下调 AX II 或 AX II R 的表达, 阻断 AX II 促进肿瘤细胞增殖和黏附能力, 提示 AX II 可以作为临床肿瘤治疗的潜在靶点。

3 AX II 与消化系统肿瘤发生、发展的关系

3.1 AX II 与食管癌

食管癌是原发于食管的恶性肿瘤, 其组织学分类为食管鳞癌和食管腺癌, 临床上以鳞癌多见。与一般癌组织相反, 食管鳞癌细胞和组织中 AX II mRNA 和蛋白表达低于癌旁组织, 这可能与 AX II 分布的组织特异性有关。同时, AX II 在食管鳞癌中表达程度与食管癌恶性程度呈负相关: 癌细胞分化程度越高, 恶性程度越低, 而 AX II 蛋白表达越高。临床数据分析显示, AX II 的表达与食管鳞癌患者的组织分型关系不明显, 但与患者淋巴结转移和肿瘤分化程度有关。这提示, AX II 可以间接反映食管鳞癌的预后, 可作为评判食管鳞癌恶性程度的临床指标^[34]。AX II 在食管癌组织中表达下调也提示其在食管黏膜细胞恶性转变以及发展过程中可能发挥抑制性作用。

3.2 AX II 与胃肠道肿瘤

原发性胃癌中 AX II 表达水平增高, 且伴淋巴结远处转移、静脉侵犯者和幽门螺旋杆菌感染的胃癌患者 AX II 表达量显著上升^[35]。AX II 是胃泌素和前胃泌素的受体蛋白, 在胃肠道恶性肿瘤中主要通过与其配体相互作用而发挥功能。研究^[36]显示, 在小鼠的 HEK-293 细胞中, 前胃泌素与 AX II 结合可以促进 NF- κ B、 β 连环蛋白 (β -catenin)、CD44 表达上调, 也可以刺激肠隐窝内干细胞标记 DCAMKL 的表达, 说明 AX II 可以促进癌细胞的增殖, 并与前胃泌素共同发挥致癌作用。同时, 有研究^[37]发现, 在胃腺癌组织中 AX II、NF- κ B 蛋白从正常组织、萎缩性胃炎到胃癌表达水平逐渐升高, 且随着恶性程度增大、浸润深度增加、淋巴结转移率而提高, 提示 AX II 表达调控过程可能涉及 NF- κ B 信号通路。AX II 通过活化 NF- κ B 及其下游的信号转导, 促进肿瘤的发展和转移, 但其确切的调控机制还需要进一步研究。

应用二维凝胶电泳和质谱分析发现, 在结直肠

癌中, AX II 相比正常组织高表达, 但不同分化程度的结肠腺癌表达 AX II 程度不同, 且 AX II 具有多种亚型^[38]。研究^[38]结果显示, AX II 及其配体 tenascin-c 的共同高表达是大肠癌病情预测的指标, 两者相互作用导致大肠癌细胞丧失局部黏附能力, 促进癌细胞的转移。同时, AX II 可以与结肠癌细胞、肠上皮细胞自分泌的前胃泌素和类似胃泌素结合, 促进肿瘤细胞的生长。研究^[39]认为这是通过活化 NF- κ B 通路发挥促结肠癌细胞增殖和抗凋亡效应的。这些研究结果提示, AX II 与前胃液素在胃肠道恶性肿瘤中发挥重要的作用。

3.3 AX II 与肝癌

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其预后主要与肿瘤浸润和远处转移有关^[40]。研究^[39]表示, 肝癌组织中 AX II 在转录和翻译水平表达程度均增高, 并且随着肝细胞癌恶性程度上升, AX II 表达量相应增高。在 HBV 相关的肝癌中 AX II 的表达量要高于 HCV 相关肝癌, 而 AX II 的 23 位酪氨酸磷酸化在肝细胞增殖、分化与癌变进展中起重要作用。AX II 能与肝细胞癌标志一起诊断分化良好的肝细胞癌, 提示其可以作为一种判断肝脏肿瘤及其恶性程度的新指标^[27]。同时, HAB18G/CD147 与 AX II 相互作用也涉及肝癌细胞在间叶细胞中的移动^[41]。

免疫治疗是当前肝癌治疗研究的热点, AX II 与肝癌细胞的生长、侵袭、转移密切相关, 同时, 肝脏血流丰富, AX II 又可诱导肿瘤新生血管生成^[8], 提示 AX II 可以作为肝癌免疫治疗的一个靶抗原, 通过诱导机体产生针对 AX II 抗原的特异性免疫反应, 对抗 AX II 诱导肿瘤新生血管生成, 发挥抗肿瘤效应。

3.4 AX II 与胆管癌

胆管癌起病隐匿, 恶性程度高, 早期诊断缺乏有效指标, 预后极差。采用免疫组化方法检测胆管癌组织中 AX II 的表达, 发现其在非肿瘤胆管组织、癌旁胆管组织及胆管癌组织中均有表达; 而 Western blotting 检测结果显示, AX II 表达程度在这 3 种组织中呈增强趋势。同时, 病理分化程度越低的胆管癌组织 AX II 表达越高; 临床分期越晚的胆管癌组织 AX II 表达越高; 淋巴结转移胆管癌组织 AX II 表达明显高于无淋巴结转移组^[42]。这一结果提示 AX II 在正常胆管中有一定的生理作用, 且在胆管癌发生发展中发挥重要功能, 但 AX II 在胆管癌中作用的具体机制仍需更进一步的研究。

3.5 AX II 与胰腺癌

胰腺癌具有高转移潜能, 缺乏有效的治疗, 预后极差, 病死率极高。正常情况下, AX II 在胰腺外分

泌腺上皮细胞不表达或弱表达, Western blotting 和免疫组化的技术发现其在胰腺癌中高表达, 提示其可以与现有肿瘤诊断标志联合, 成为胰腺癌临床诊断新基因之一^[43]。AX II 在胰腺癌通过 t-PA 信号转导途径, 促进细胞外基质降解, 诱发肿瘤细胞增殖和侵袭。t-PA 特异性结合胰腺癌细胞膜上的 AX II, 激活局部纤溶酶的产生和新血管生成, 增加其胰腺癌细胞侵袭和转移^[20]。与大肠癌相似, 从胰腺导管上皮细胞恶变到胰腺导管癌, AX II 和 tenascin-C 的表达水平逐渐增高, 且二者在浸润性胰腺癌中同时高表达, 提示其与胰腺癌的恶性程度相关^[21]。研究^[22]显示, AX II 的 N 端 Tyr23 磷酸化可介导 AX II 在细胞表面定位, 从而诱导 TGF- β 表达, 促进肿瘤生长, 而其胰腺癌细胞表面的定位也是胰腺癌浸润和转移的必需条件。同时, AX II 和 S100A6 相互作用也可促进胰腺癌细胞的转移^[16]。值得注意的是, 胰腺癌对化疗药物的抗药性与 AX II 的转录后修饰有关, 说明转录后不同 AX II 亚型在胰腺癌耐药机制中发挥作用是有区别的, 提示可通过对 AX II 亚型的研究指导临床胰腺癌的药物治。

总之, 在不同消化系统肿瘤中 AX II 的表达存在差异性, 在肝癌、胰腺癌、结直肠癌及胆管癌中 AX II 表达上调, 而在食管鳞癌中表达下调。另外, AX II 的表达情况与肿瘤组织分化、淋巴结转移等临床病理特征存在相关性, 可作为判断肿瘤预后的一个参考因素。在 AX II 表达明显增强的肿瘤组织中, 如胰腺癌、乳腺癌中其表达越高组织分化越差, 临床分期越高, 侵袭能力越强, 越易发生转移; 相反, 在 AX II 表达减低的肿瘤组织中(食管癌、前列腺癌), AX II 高表达者多分化好, 侵袭能力弱, 不易发生转移, 预后较好。

4 结 语

综上所述, 不同肿瘤组织中 AX II 的表达程度不同, 说明其在不同来源的肿瘤发生过程中发挥作用的方式及调控机制可能不同, 但目前确切的分子机制尚未清楚。AX II 可作为配体与其膜受体相互作用或者通过与其不同配体相互结合, 影响肿瘤细胞的增殖、黏附、转移, 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。尤其是近年发现, AX II 也可以作为配体与膜表达的 AX II R 相互作用, 促进肿瘤细胞增殖、黏附和转移, 这为今后 AX II 的研究提供了新的思路。AX II 与其配体蛋白 t-PA 结合促进纤溶酶原转化为促进细胞外基质降解的纤溶酶, 从而进一步促进癌细胞的侵袭和转移, 但仍需进一步探讨其在肿瘤转

移浸润过程中的具体分子机制。

同时, AX II 在消化系统肿瘤细胞中的表达量及细胞亚定位的改变可能与其表观遗传修饰、基因突变或缺失等有关, 其与致癌基因、细胞增殖和凋亡等的关系也需要进一步的研究证明。在肿瘤发展中, AX II 不同亚型对 MMP 和蛋白酶发挥不同作用, 且可能与癌细胞的耐药性有关, 但目前尚无 AX II 不同亚型在肿瘤进展中具体作用机制的研究报道。鉴于 AX II 在机体不同组织部位所发挥的广泛生物学功能, 其有作为基因治疗靶点的价值, 调控其表达水平、封闭其受体或抗体治疗将有可能成为肿瘤治疗尤其是抗肿瘤转移的新途径。

[参 考 文 献]

- [1] Rescher U, Gerke V. Annexins-unique membrane binding proteins with diverse functions [J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 13): 2631-2639.
- [2] Konopka-Postupolska D, Clark G, Hofmann A. Structure, function and membrane interactions of plant annexins: An update [J]. Plant Sci, 2011, 181(3): 230-241.
- [3] Moss SE, Morgan RO. The annexins [J]. Genome Biol, 2004, 5(4): 219.
- [4] Anji A, Kumari M. A cis-acting region in the N-methyl-d-aspartate R1 3'-untranslated region interacts with the novel RNA-binding proteins beta subunit of alpha glucosidase II and annexin A2—effect of chronic ethanol exposure *in vivo* [J]. Eur J Neurosci, 2011, 34(8): 1200-1211.
- [5] Spano F, Raugei G, Palla E, et al. Characterization of the human lipocortin-2-encoding multigene family: Its structure suggests the existence of a short amino acid unit undergoing duplication [J]. Gene, 1990, 95(2): 243-251.
- [6] Lokman NA, Ween MP, Oehler MK, et al. The role of annexin A2 in tumorigenesis and cancer progression [J]. Cancer Microenviron, 2011, 4(2): 199-208.
- [7] Hayes MJ, Shao DM, Grieve A, et al. Annexin A2 at the interface between F-actin and membranes enriched in phosphatidylinositol 4,5,-bisphosphate [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(6): 1086-1095.
- [8] Madureira PA, Surette AP, Phipps KD, et al. The role of the annexin A2 heterotetramer in vascular fibrinolysis [J]. Blood, 2011, 118(18): 4789-4797.
- [9] Sonia D, Noriyoshi K, Yusuke S, et al. Annexin II interactions with the annexin II receptor enhance multiple myeloma cell adhesion and growth in the bone marrow microenvironment [J]. Blood, 2012, 119(8): 1888-1896.
- [10] Lannoo N, Van Damme EJ. Nucleocytoplasmic plant lectins [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(2): 190-201.
- [11] Filipenko NR, MacLeod TJ, Yoon CS, et al. Annexin A2 is a novel RNA-binding protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279(10): 8723-8731.
- [12] Mickleburgh I, Burtle B, Holläs H, et al. Annexin A2 binds to the localization signal in the 3' untranslated region of c-Myc mRNA

- [J]. FEBS J, 2005, 272(2): 413-421.
- [13] Huang Y, Jin Y, Yan CH, et al. Involvement of annexin A2 in p53 induced apoptosis in lung cancer [J]. Mol Cell Biochem, 2008, 309(1/2): 117-123.
- [14] Fan X, Krahling S, Smith D, et al. Macrophage surface expression of annexins I and II in the phagocytosis of apoptotic lymphocytes [J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(6): 2863-2872.
- [15] Swisher JF, Burton N, Bacot SM, et al. Annexin A2 tetramer activates human and murine macrophages through TLR4 [J]. Blood, 2010, 115(3): 549-558.
- [16] Heinzl S, Rea D, Offringa R, et al. The self peptide annexin II (208-223) presented by dendritic cells sensitizes autologous CD4⁺ T lymphocytes to recognize melanoma cells [J]. Cancer Immunol Immunother, 2001, 49(12): 671-678.
- [17] Jung Y, Wang J, Song J, et al. Annexin II expressed by osteoblasts and endothelial cells regulates stem cell adhesion, homing, and engraftment following transplantation [J]. Blood, 2007, 110(1): 82-90.
- [18] Shiozawa Y, Havens AM, Jung Y, et al. Annexin II/Annexin II receptor axis regulates adhesion, migration, homing, and growth of prostate cancer [J]. J Cell Biochem, 2008, 105(2): 370-380.
- [19] Nedjadi T, Kitteringham N, Campbell F, et al. S100A6 binds to annexin 2 in pancreatic cancer cells and promotes pancreatic cancer cell motility [J]. Br J Cancer, 2009, 101(7): 1145-1154.
- [20] Flood EC, Hajjar KA. The annexin A2 system and vascular homeostasis [J]. Vascul Pharmacol, 2011, 54(3/4/5/6): 59-67.
- [21] Hajjar KA, Krishnan S. Annexin II: A mediator of the plasmin/plasminogen activator system [J]. Trends Cardiovasc Med, 1999, 9(1): 128-138.
- [22] Cavallo-Medved D, Rudy D, Blum G, et al. Live-cell imaging demonstrates extracellular matrix degradation in association with active cathepsin-B in caveolae of endothelial cells during tube formation [J]. Cell Res, 2009, 315: 1234-1246.
- [23] Diaz VM, Hurtado M, Thomson TM, et al. Specific interaction of tissue-type plasminogen activator (t-PA) with annexin II on the membrane of pancreatic cancer cells activates plasminogen and promotes invasion *in vitro* [J]. Gut, 2004, 53(7): 993-1000.
- [24] Esposito I, Penzel R, Chaib-Harriche M, et al. Tenascin c and annexin II expression in the process of pancreatic carcinogenesis [J]. J Pathol, 2006, 208(5): 673-685.
- [25] Zheng L, Foley K, Huang L, et al. Tyrosine phosphorylation-dependent cell-surface localization of annexin A2 is required for invasion and metastases of pancreatic cancer [J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19390.
- [26] Chetcuti A, Margan SH, Russell P, et al. Loss of annexin II heavy and light chains in prostate cancer and its precursors [J]. Cancer Res, 2001, 61(17): 6331-6334.
- [27] Liu JW, Shen JJ, Tanzillo-Swartz A, et al. Annexin II expression is reduced or lost in prostate cancer cells and its re-expression inhibits prostate cancer cell migration [J]. Oncogene, 2003, 22(10): 1475-1485.
- [28] Xin W, Rhodes DR, Ingold C, et al. Dysregulation of the annexin family protein family is associated with prostate cancer progression [J]. Am J Pathol, 2003, 162(1): 255-261.
- [29] Emoto K, Yamada Y, Sawada H, et al. Annexin II overexpression correlates with stromal tenascin-C overexpression: A prognostic marker in colorectal carcinoma [J]. Cancer, 2001, 92(6): 1419-1426.
- [30] Longerich T, Haller MT, Mogler C, et al. Annexin A2 as a differential diagnostic marker of hepatocellular tumors [J]. Pathol Res Pract, 2011, 207(1): 8-14.
- [31] Sharma MR, Rothman V, Tuszynski GP, et al. Antibody-directed targeting of angiotensin's receptor annexin II inhibits Lewis lung carcinoma tumor growth via blocking of plasminogen activation: Possible biochemical mechanism of angiotensin's action [J]. Exp Mol Pathol, 2006, 81(2): 136-145.
- [32] Jacovina AT, Zhong F, Khazanov E, et al. Neuritogenesis and the nerve growth factor-induced differentiation of PC-12 cells requires annexin II-mediated plasmin generation [J]. J Biol Chem, 2001, 276(52): 49350-49358.
- [33] Zhang J, Guo B, Zhang Y, et al. Silencing of the annexin II gene down-regulates the levels of S100A10, c-Myc, and plasmin and inhibits breast cancer cell proliferation and invasion [J]. Saudi Med J, 2010, 31(4): 374-381.
- [34] 冯军国, 郑树涛, 刘辉, 等. 膜联蛋白 A2 在食管鳞状细胞癌中的表达及其与浸润转移的关系 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30(1): 798-802.
- [35] Das S, Sierra JC, Soman KV, et al. Differential protein expression profiles of gastric epithelial cells following *Helicobacter pylori* infection using proteinchips [J]. J Proteome Res, 2005, 4(3): 920-930.
- [36] Sarkar S, Swiercz R, Kantara C, et al. Annexin A2 mediates up-regulation of NF- κ B, β -catenin, and stem cell in response to progastrin in mice and HEK-293 cells [J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 583-595.
- [37] 雷林瑜, 李道明, 杨麟珂. Annexin II 和 NF- κ B p65 蛋白在胃癌组织中的表达意义 [J]. 肿瘤基础与临床, 2010, 123(2): 99-102.
- [38] Emoto K, Yamada Y, Sawada H, et al. Annexin II overexpression correlates with stromal tenascin-C overexpression: A prognostic marker in colorectal carcinoma [J]. Cancer, 2001, 92(6): 1419-1426.
- [39] Singh P. Role of Annexin-II in GI cancers: Interaction with gastrins/progastrins [J]. Cancer Lett, 2007, 252(1): 19-35.
- [40] Mohammad HS, Kurokohchi K, Yoneyama H, et al. Annexin A2 expression and phosphorylation are up-regulated in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Oncol, 2008, 33(6): 1157-1163.
- [41] Zhao P, Zhang W, Wang SJ, et al. HAB18G/CD147 promotes cell motility by regulating annexin II-activated RhoA and Rac1 signaling pathways in hepatocellular carcinoma cells [J]. Hepatology, 2011, 54(6): 2012-2024.
- [42] 黄波, 赵国忠. Annexin 2 和 Ki-67 在胆管癌中的表达及意义 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(2): 178-180, 193.
- [43] Chen R, Brentnall TA, Pan S, et al. Quantitative proteomic analysis reveals that proteins differentially expressed in chronic pancreatitis are also frequently involved in pancreatic cancer [J]. Mol Cell Proteomics, 2007, 6(8): 1331-1342.

[收稿日期] 2012-06-11

[修回日期] 2012-07-14

[本文编辑] 韩丹, 周玲琳