

Annexins 与恶性肿瘤的关系研究

邱海江¹, 吴志明¹, 王晓稼²

(1. 绍兴县中心医院, 浙江 绍兴 312030; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: Annexins 家族是钙依赖性磷脂结合蛋白, 可以分为 A、B、C、D 和 E 5 组。它们结构上表现为同源相似性的钙依赖性磷脂结合蛋白, 含有一个 C 端核心区域和一个可变 N 端结构域, 前者可与膜相关磷脂结合, 后者决定了不同 Annexins 蛋白的特性。Annexins 家族成员参与抗凝血、抗炎、出胞、入胞作用、信号转导、细胞增殖、分化和凋亡等多种生理活动, 并与多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润及转移密切相关, 为肿瘤早期诊断、治疗及预后判断提供线索。

主题词: 肿瘤; Annexins; 结构; 功能

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)02-0156-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.02.B017

Progress in Annexins and Tumor

QIU Hai-jiang¹, WU Zhi-ming¹, WANG Xiao-jia²

(1. Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Annexins are calcium-dependent phospholipid binding protein, which divide into A, B, C, D and E groups. The structure shows the homology of calcium-dependent on phospholipid binding protein, which contains a C side core region and a variable structure of n-terminal domains. The former can associate with the membrane phospholipids, and the latter determines the different features of Annexin proteins. Annexin members participate in anticoagulant, anti-inflammatory, out of the cell, the cell function, signal transduction, cell proliferation, differentiation and apoptosis and other physiological activities. Annexins closely relates to malignant tumors in carcinogenesis, development, invasion and metastasis, and can provide clues for tumor early diagnosis, treatment and prognosis judgement.

Subject words: neoplasms; Annexins; structure; function

Annexins 家族是钙依赖性磷脂结合蛋白, 约占细胞总蛋白的 1%~2%。Annexins 是一个多基因家族, 目前可以分为 A、B、C、D 和 E 5 组。A 组存在于人类的组织器官, 有 13 个成员。B 组存在于无脊椎动物。C 组存在于真菌和部分单细胞真核生物。D 组存在于植物。E 类存在于原核生物。膜联蛋白受钙离子的调节, 参与多种重要功能: 生物膜的形成、细胞的吞噬和吞饮、建立和稳定生物膜结构域, 并与细胞骨架相互作用于细胞的有丝分裂, 参与离子通道的形成和稳定、调节离子通道的开启和开放的频率以及调节离子的流量等, 此外, Annexins 家族成员还参与抗凝血、抗炎、出胞、入胞作用、信号转导、细胞增殖、分化和凋亡等多种生理活动^[1,2]。

1 人类 Annexins 的结构与功能

Annexins 是一组在结构上表现为同源相似性的钙依赖性磷脂结合蛋白, 含有一个 C 端核心区域和一个可变 N 端结构域, 前者可与膜相关磷脂结合, 后者决定了不同 Annexin 蛋白的特性。Annexin 核心区域具有由 70 个氨基酸的重复单位形成的圆盘状结构, 除 Annexin VI 重复 8 次以外, 其余均重复 4 次, 圆盘凸起面还包含 Ca^{2+} 结合位点。N 端结构域为高度可变区域, 氨基端长度从 20 到 200 个不等, 多变的氨基端在圆盘状结构的凹面游离伸展, 与 Annexin 蛋白核心区以疏水键的形式相互作用, 调节着核心区的稳定性, 从而影响 Ca^{2+} 依赖的圆盘状凸面与膜磷脂的结合特性, 是区分不同亚家族的主要依据^[1,3,4], 是该家族成员具有不同功能特性的结构基础。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2011KYB130)

收稿日期: 2013-07-11; **修回日期:** 2013-08-28

AnnexinA1 又称为 lipocotin I 或 p35,是 Annexins 家族中第一个被描述的成员。AnnexinA1 基因定位于人染色体 9q12-q21 上,由 13 个外显子和 12 个内含子组成,其蛋白质相对分子质量为 37kD^[5]。在结构上,中心结构域由 70 个氨基酸残基组成、结构高度相似,含有 4 个同源重复序列,每个重复序列含有 5 个螺旋。这些重复序列排列成一个紧凑的稍有凹凸的盘状,在其凸面具有 c 与膜的结合位点,能够以钙离子依赖的方式可逆地和细胞膜磷脂结合: N 端序列后者由 32~42 个氨基酸残基组成,其中 2~12 位氨基酸可以和 S100C 蛋白相互作用,含有钙结合位点、蛋白水解作用位点,以及磷酸化、糖化、乙酰化位点,有调控 AnnexinA1 与其他蛋白配体及膜相互作用的功能^[1,4]。

AnnexinA2 分子是 Rade 和 Martin 在 1979 年首先发现的。AnnexinA2 基因位于 15 号染色体长臂 (15q21-q22),全长约 40kb,包含 13 个外显子和 12 个内含子;mRNA 长约 1 362bp,其中编码区是 50~1 069bp。AnnexinA2 蛋白由 339 个氨基酸组成,分子量为 36kD。拥有 1 个相对分子质量为 33×10^3 的 c 端结构域和 1 个相对分子质量为 3×10^3 的 N 端结构域。核心区由 4 个高度保守的 Annexin 重复子构成,每一个重复子含有 5 个 α 螺旋结构,他们堆积成致密的圆盘状,具有结合钙离子的能力,从而调节 AnnexinA2 与磷脂分子的结合。AnnexinA2 N 端 Ser2-Gly15 是 S100A10 蛋白 (又称为钙离子结合蛋白 p11 蛋白) 的结合位点,为 Annexin A2-S100A10 四聚体 (AnnexinA2 heterotetramer, A2t) 的形成提供了结构基础。除此之外,N 端还有两个磷酸化位点 Tyr24 和 Ser26,分别能被 pp60 和 PKC 磷酸化^[6],这提示 AnnexinA2 可能在细胞生长和分化中起重要作用。

AnnexinA3 位于人染色体 4q13-q22,分为 33kD 和 36kD 2 种亚型^[7]。其 C-末端同样由 4 个结构域以环状形式排列,每个结构域由 5 个 α 螺旋组成;N-末端含 20 个氨基酸残基;Ca 结合位点则位于每一个结构域 A 与 B 螺旋形成的凸面上。AnnexinA3 含 2 个色氨酸残基(Trp, W),1 个位于其 N-末端序列的第 5 位残基 (W5),1 个位于其结构域 III 第 190 位残基(W190)。W190 位于 AnnexinA3 与膜结合时的接触面上,而 W5 位于 W190 与 AnnexinA3 与膜接触

面的对立面。W5 和 W190 残基对 AnnexinA3 与 Ca^{2+} 磷脂膜相互作用有影响,两者的突变可引起 ANXA3 所需要与膜作用时的 Ca^{2+} 浓度改变,进而影响 AnnexinA3 对膜的通透性质。AnnexinA3 结构域 III W190 附近的微环境以及柔性强的 N-端 (尤其是 W5)均影响 AnnexinA3 的膜结合和作用性质,并且两者的作用是相互关联的。AnnexinA3 与膜结合后引起的铰链区的运动会引发结构模块间的角度变化,可使钙离子通路打开,行使其功能^[8,9]。

AnnexinA5 是 Annexins 家族中最多、分布最广的。它最初是在 1970 年发现于人的胎盘,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 935D^[10]。研究表明,AnnexinA5 有可溶型和膜结合型两种存在方式^[11]。单体 AnnexinA5 有 4 个重复区域并排列成对,呈突出的圆盘形,在每个凸面上都有与磷脂和 Ca^{2+} 的结合位点。其立体构型非常典型,包含两种类型: II 型和 III 型。II 型即 AB 型,即在 AB 环上 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 的结合力不高。

AnnexinA7 是 Carl 等从牛肾上腺髓质分离、纯化出一种蛋白质。由于它能使嗜铬细胞颗粒聚集,故称为 synexin,即现在的 AnnexinA7。其基因位于人类染色体 10q21,包含 14 个外显子,约 40kb,编码分子量分别为 47kD 和 51kD 两种亚型。独特的氨基端区域由 6 个外显子编码,羧网基端为保守的四联体重复,存在于正常网织红细胞。N 端结构域含有 200 个氨基酸残基^[2,12]。

2 Annexins 在恶性肿瘤中的表达

2.1 ANXA1

研究发现,AnnexinA1 在许多正常组织和肿瘤组织中均有表达^[13-15]。AnnexinA1 在不同正常组织中特征性分布和表达亦不相同,白细胞、组织细胞和呼吸道、泌尿生殖道上皮和非角化鳞状上皮高表达,而在表皮(角化性鳞状上皮)、肝组织、胰腺导管与腺泡上皮、乳腺导管上皮、甲状腺滤泡上皮、胃肠黏膜上皮、肾小管上皮无表达;在各种肿瘤组织和癌前病变中表达失调,如乳腺癌、肝癌和胰腺癌中表达增高,

而食管鳞癌、前列腺癌、头颈部鳞癌和 B 细胞非霍奇金淋巴瘤中表达下调。一般情况下, AnnexinA1 表达程度高的组织, 发生恶变后表现为 AnnexinA1 不同程度的缺失; 相反, 通常不表达或表达低的组织恶变后却出现 AnnexinA1 的表达上调。不同组织恶变过程中 AnnexinA1 这种表达差异性可能与其在组织中存在形式的差异有关。Masaki 等^[16]发现, 肝癌细胞较正常肝组织和慢性肝炎组织, 在转录和翻译水平均显示 AnnexinA1 的过表达, 且其表达水平和组织分化程度呈负相关, 低分化区较高分化区高, 而且还发现癌细胞周围的形态学正常的肝细胞中也存在 AnnexinA1 过表达, 提示癌变过程中 AnnexinA1 表达的异常是先于形态学异常的早期变化。Annexin A1 表达水平的变化可能与肿瘤的发生、发展密切相关, 可能成为乳腺癌、肝癌和胰腺癌早期诊断的一种标志物。

2.2 ANXA2

AnnexinA2 在大多数肿瘤中的表达较正常组织升高。在人肾细胞癌组织中, AnnexinA2 mRNA 是正常肾组织的 1.6 倍, AnnexinA2 在正常肾组织的肾小球以及除了近端小管之外的肾小管系统中均有表达, 但在肾细胞癌组织中, 肾小球、近端肾小管、髓襻、远端肾小管以及集合管系统中都有表达。肾细胞癌一般来源于近端肾小管, 提示 AnnexinA2 在近端小管的表达和肾细胞癌的发生有密切的关系^[17]。研究发现^[18], AnnexinA2 mRNA 在甲状腺髓样癌中过高表达, 而在正常的甲状腺中无表达。AnnexinA2 在正常滤泡上皮及滤泡性腺瘤中无表达, 而在滤泡性甲状腺癌、乳头状癌、未分化癌中表达升高。Sharma 等^[19]发现, AnnexinA2 在正常和增生的乳腺导管上皮中无表达, 在乳腺浸润性导管癌和乳腺导管原位癌中有表达。Pei 等^[20]将正常大肠组织和大肠癌组织蛋白进行二维凝胶电泳, 发现 AnnexinA2 水平在大肠癌组织中上调。AnnexinA2 在一些肿瘤组织中表达降低。早期研究发现, 在前列腺癌组织中, AnnexinA2 的表达较正常前列腺组织减少或缺如。Liu 等^[21]发现, AnnexinA2 在 5 种人正常前列腺上皮细胞系中含量丰富, 而在 7 种前列腺癌细胞系中出现明显下降或缺失, 其水平的下调和 AnnexinA2 的甲基化以及磷酸化相关。而最近的研究发现, AnnexinA2 在大多数正常前列腺组织、萎缩性前列

腺组织、基底细胞增生前列腺组织中的阳性表达率约为 50%, 在高级别前列腺上皮内瘤中的表达明显下降, 在中分化前列腺癌中无表达或仅有灶状表达, 而在低分化前列腺癌中有表达。Zhang 等^[22]发现在食管鳞癌组织中, AnnexinA2 在 mRNA 和蛋白水平上的表达均低于正常对照组。AnnexinA2 与肿瘤关系的多项研究表明, 在脑癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌以及血液肿瘤中表达上调, 而在前列腺、食管鳞癌中表达下调。

2.3 ANXA3

AnnexinA3 表达水平的改变, 对肿瘤发生、发展、转移有重要影响。Liu 等^[23]等研究发现, AnnexinA3 在伴有淋巴道转移的肺腺癌患者组织中较无淋巴道转移的肺腺癌患者组织中的表达水平显著升高; 且 AnnexinA3 表达主要集中于阳性癌细胞胞质中, 在细胞核中很少见。数据表明, AnnexinA3 的高表达与肺腺癌晚期临床阶段、淋巴转移和肿瘤复发率呈正相关。Liang 等^[24]用 2D-DIGE 和 HPLC-ESI-MS/MS 技术, 认为 AnnexinA3 与肝癌形成相关, 并且直接参与了肝癌的转移过程。研究中发现, AnnexinA3 在肝癌细胞系 HCC-M 中的表达上调, 说明 AnnexinA3 与肝癌发生相关。AnnexinA3 在高淋巴道转移细胞株 Hca-F 中表达明显上调, 其表达水平是低淋巴道转移细胞株 Hca-P 的 2.3 倍, 但是其具体作用机制尚不清楚。Yip 等^[25]研究发现, AnnexinA3 在结直肠癌患者血液中表达明显上调, AnnexinA3 可能会成为一个潜在用于结直肠癌诊断、治疗和预后的生物标志分子。Baine 等^[26]发现, AnnexinA3 在胰腺癌样本中的表达水平是正常样本中表达的 1.793 倍。进一步的 qRT-PCR 结果表明, AnnexinA3 在胰腺癌患者组织中的表达水平是正常健康人的 1.71 倍。AnnexinA3 的水平与胰腺癌紧密相关, 可作为胰腺癌诊断和治疗时的检测指标。但是, 另有研究发现, 并非在所有肿瘤中, AnnexinA3 的表达都上调。Kollermann 等^[27]研究发现, AnnexinA3 普遍表达于前列腺良性上皮和高分级前列腺上皮内瘤中, 但在后者中的表达水平要比前者明显降低; AnnexinA3 在 27.2% 前列腺癌中的表达缺失(未检测到), AnnexinA3 在前列腺癌中的蛋白表达要比在另外两者中的水平总体降低, 且 AnnexinA3 表达水平的降低或缺失程度与前列腺癌的 pT 分期和 Gleason 评分呈正相关。

AnnexinA3 在前列腺癌中被证明是一个独立的不良预后因素,被认为是一个有重要参考价值的前列腺癌临床早期诊断的生物标志物分子。Bianchi 等^[28]研究发现,36kD 亚型的 AnnexinA3 在肾癌细胞中的表达显著下调,Western 印迹结果显示肾癌细胞中 AnnexinA3 的总体水平是下调的。肾癌组织芯片结果也表明 AnnexinA3 总体水平在癌组织中也是下调的。AnnexinA3 的异常表达与肺腺癌、前列腺癌、肝癌、肾癌、结直肠癌和胰腺癌有密切关联,在肿瘤发生和进展的研究越来越受到重视。

2.4 ANXA4

陈滨等^[29]研究表明,发生肝细胞性肝癌(HCC)后,AnnexinA4 蛋白表达上调,但在肿瘤发生的早期,这种上调的量还相当有限,随着肿瘤的进展,上调越来越明显。当肿瘤向外侵袭(脉管侵犯或肝内子灶形成)时,AnnexinA4 蛋白反而下调,其下调的临床病理意义及机制有待进一步研究。文献报道,AnnexinA4 参与胰腺癌的发生发展,在胰腺癌组织中表达明显比正常组织和胰腺炎组织中增多。在肾透明细胞癌中表达增高,免疫组织化学分析发现 AnnexinA4 在肿瘤细胞中表达位置发生改变,发现胞浆中和细胞膜上有 AnnexinA4 存在。蔡观福等^[30]研究发现,在直肠癌 Dukes A 和 B 期,AnnexinA4 表达高于正常组织 1.58 倍,在直肠癌 Dukes C 和 D 期,AnnexinA4 表达低于 A 和 B 期,并且略低于正常组织,在 A 期表达最高,认为 AnnexinA4 可能参与了结直肠癌早期发生。

2.5 ANXA5

AnnexinA5 与肿瘤的关系,目前研究还比较少。日本有实验室报道,在宫颈癌和子宫内膜癌内,AnnexinA5 的表达比正常组织减少。Dooley 等^[31]报道,在皮肤癌中,AnnexinA5 在 mRNA 水平上是增高的。但这些研究目前只是一种观察性研究,并没有进行深入研究。但既然在肿瘤组织中,AnnexinA5 的表达发生了改变,可以说明 AnnexinA5 与肿瘤的发生也有着密切的联系。究竟 AnnexinA5 表达水平的改变对肿瘤发生、发展过程中的作用现在尚未得知。因此,可以说,AnnexinA5 与肿瘤发生两者之间的关系研究及发生机制还有很长的路要走。

2.6 ANXA7

近年来研究表明,AnnexinA7 表现出许多肿瘤

基因的生物特性,其表达失调与肿瘤进展和预后密切相关。龚晓林等^[32]研究发现,AnnexinA7 在胃癌中阳性率高于正常胃黏膜,在淋巴结转移灶中阳性率高于原发灶,表明 AnnexinA7 的上调在胃癌发生和转移中可能起重要作用。Leighton 等^[33]研究表明,在 Her-2 阴性的乳腺癌患者中,肿瘤组织中高水平的 AnnexinA7 与乳腺癌强侵袭力、转移力正相关,而与生存率间高度负相关,转移性乳腺癌中 AnnexinA7 表达显著上调。Cox 回归分析显示,Her-2 阴性的肿瘤患者,当 AnnexinA7 表达上调后,其生存率降低了 10 倍。这些结果都提示 AnnexinA7 基因或 10q21 区域的其他基因可能与乳腺癌发生及不良预后有关。在人前列腺癌细胞系和临床前列腺癌病例较为深入的研究中,发现野生 AnnexinA7 基因转染前列腺癌细胞后,癌细胞增殖和克隆能力显著下降,Smitherman 等^[34]发现 AnnexinA7 蛋白在复发的前列腺癌中表达下调,可能对肿瘤的发生发展有一定的抑制作用。然而,Lehniqk 等^[35]研究提示,AnnexinA7 在癌与非癌组织及上皮内瘤变组织间的表达并无明显差异,认为 AnnexinA7 可能对前列腺癌无重大作用。孙成荣等^[36]研究发现 AnnexinA7 表达在恶性黑色素瘤淋巴结转移阳性组比阴性组也明显减少。由此可见,同一基因在不同的器官系统中可能发挥不同的作用,也就是说 AnnexinA7 基因可能在一些肿瘤中为癌基因,而在另一些肿瘤中可能为抑癌基因。

2.7 ANXA10

AnnexinA10 表达有一定的组织和发育阶段特异性。目前已有报道其在人肝癌、胃癌和食管腺癌中表达明显下调,而在早期胰管内瘤变和 Barrett 食管中表达明显上调。莫萍等^[37]研究发现,在食管鳞癌患者癌组织中,AnnexinA10 的 mRNA 和蛋白水平表达均高于癌旁组织,并与肿瘤分化、淋巴结转移呈现相关性,即肿瘤分化越低,表达越高,有淋巴结转移组表达高于未转移组,其在食管鳞状上皮恶变过程中表达上调,促进肿瘤的发生和发展。这与已有研究 AnnexinA10 在食管腺癌中表达下调相反,原因可能是食管鳞癌和食管腺癌虽然同属食管恶性肿瘤,但在流行病学、生物学行为、发病机制等方面不尽相同。至于 AnnexinA10 在细胞水平促进癌变的具体机制,需进一步深入。

3 总 结

Annexins 是一组多基因蛋白,在肿瘤的发生、发展中扮演着不同的角色。*Annexin* 不能单纯定义为一种癌基因或抑癌基因,它们的表达受其他一些基因的影响。同一基因在不同的器官系统中可能发挥不同的作用。在一些肿瘤中,可能为癌基因,而在另一些肿瘤中则可能为抑癌基因。在原本表达程度高的组织,发生恶变后表现为不同程度的缺失。相反,通常不表达或原本表达极低的组织,恶变后却出现高表达。随着研究的不断深入,Annexins 蛋白在肿瘤的诊断、治疗和预后评估的作用将越来越重要。

参考文献:

- [1] Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function [J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(2): 331–371.
- [2] Bandorowicz-Pikula J. Annexins: biological importance and annexin related pathologies [M]. Shanghai: Second Military Medical University Press, 2005. 9.
- [3] Perron B, Lewit-Bentley A, Geny B, et al. Can enzymatic activity, or otherwise, be inferred from structural studies of annexin III [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(25): 11321–11326.
- [4] Rescher U, Gerke V. Annexins-unique membrane binding proteins with diverse functions [J]. *Cell Sci*, 2004, 117(13): 2631–2639.
- [5] Lim LH, Pervaiz S. Annexin 1: The new face of an old molecule [J]. *FASEB J*, 2007, 21(4): 968.
- [6] Liu J, Vishwanatha JK. Regulation of nucleo-cytoplasmic shuttling of human annexin A2: a proposed mechanism [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 303(1–2): 211–220.
- [7] Mussunoor S, Murray GI. The role of annexins in tumour development and progression [J]. *J Pathol*, 2008, 216(2): 131–140.
- [8] Sopkova J, Raguene-Nicol C, Vincent M, et al. Ca and membrane binding to annexin 3 modulate the structure and dynamics of its N-terminus and domain III [J]. *Protein Sci*, 2002, 11(7): 1613–1625.
- [9] Hoffmann A, Raguene-Nicol C, Favier-Perron B, et al. The annexin A3 membrane interaction is modulated by an N-terminal tryptophan [J]. *Biochemistry*, 2000, 39(26): 7712–7721.
- [10] Ftmakoshi T, Hendrickson E, McMullen A, et al. Nmapy structure of human placental anticoagulant protein [J]. *Biochemistry*, 1987, 26(25): 8087–8092.
- [11] Olofsson A, Mallouh V, Brisson A. Two-dimensional structure of membrane-bound annexin V at 8 Å resolution [J]. *J Struct Biol*, 1994, 113(3): 199–205.
- [12] Caterino M, Ruoppolo M, Orrù, et al. Characterization of red cell membrane proteins as a function of red cell density: Annexin VII in different forms of hereditary spherocytosis [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(28–29): 6527–6532.
- [13] Oh P, Li Y, Yu J, et al. Subtractive proteomic mapping of the endothelial surface in lung and solid tumours for tissue-specific therapy [J]. *Nature*, 2004, 429(6992): 629–635.
- [14] Bai XF, Ni XG, Zhao P, et al. Overexpression of annexin 1 in pancreatic cancer and its clinical significance [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(10): 1466–1470.
- [15] Kang JS, Cairo BF, Maygarden SJ, et al. Dysregulation of annexin I protein expression in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(1): 117–123.
- [16] Masaki T, Tokuda M, Ohnishi M, et al. Enhanced expression of the protein kinase substrate annexin in human hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 1996, 24(1): 78.
- [17] Domoto T, Miyama Y, Suzuki H, et al. Evaluation of S100A10, annexin II and B-FABP expression as markers for liver cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(1): 77–82.
- [18] Ito Y, Arai K, Nozawa R, et al. S100A10 expression in thyroid neoplasms originating from the follicular epithelium: contribution to the aggressive characteristic of anaplastic carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C): 2679–2683.
- [19] Sharma MR, Koltowski L, Ownbey RT, et al. Angiogenesis-associated protein annexin II in breast cancer: selective expression in invasive breast cancer and contribution to tumor invasion and progression [J]. *Exp Mol Pathol*, 2006, 81(2): 146–156.
- [20] Pei H, Zhu H, Zeng S, et al. Proteome analysis and tissue microarray for profiling protein markers associated with lymph node metastasis in colorectal cancer [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(7): 2495–2501.
- [21] Liu JW, Shen JJ, Angela TS, 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.
- [22] Zhang X, Zhi HY, Zhang J, et al. Expression of annexin II in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2003, 25(4): 353–355.
- [23] Liu YF, Xiao ZQ, Li MX, et al. Quantitative proteome analysis reveals annexin A3 as a novel biomarker in lung adenocarcinoma [J]. *J Pathol*, 2009, 217(1): 54–64.
- [24] Liang RC, Neo JC, Lo SL, et al. Proteome database of hepa-

- tocellular carcinoma [J]. *J Chromatogr B*, 2002, 771 (1/2): 303–328.
- [25] Yip KT, Das PK, Suria D, et al. A case-controlled validation study of a blood-based seven gene biomarker panel for colorectal cancer in Malaysia [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 128.
- [26] Baine MJ, Chakraborty S, Smith LM, et al. Transcriptional profiling of peripheral blood mononuclear cells in pancreatic cancer patients identifies novel genes with potential diagnostic utility [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17014.
- [27] Kollermann J, Schlomm T, Bang H, et al. Expression and prognostic relevance of annexin A3 in prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2008, 54(6): 1314–1323.
- [28] Bianchi C, Bombelli S, Raimondo F, et al. Primary cell cultures from human renal cortex and renal cell carcinoma evidence a differential expression of two spliced isoforms of annexin A3 [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(4): 1660–1670.
- [29] Chen B, Peng MH, Li JQ. Expression and clinicopathologic significance of annexin A4 in human hepatocellular carcinoma [J]. *Guangxi Medical Journal*, 2009, 31(3): 308–311. [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 [J]. *广西医学*, 2009, 31(3): 308–311.]
- [30] Cai GF, Wang JJ, Wu DQ, et al. Expression and significance of Annexin A4 in colorectal cancer [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2011, 32(20): 2655–2657. [蔡观福, 王江, 吴德庆, 等. Annexin A4 在结直肠癌中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2011, 32(20): 2655–2657.]
- [31] Dooley TP, Reddy SP, Wilborn TW, et al. Biomarkers of human cutaneous squamous cell carcinoma from tissues and cell lines identified by DNA microarrays and qRT-PCR [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306 (4): 1026–1036.
- [32] Gong XL, Tang JW. Annexin AT: its bionomics and potential roles in oncogenesis [J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2008, 28(4): 306–309. [龚晓林, 唐建武. Annexin AT 的生物学特性及其在肿瘤发生发展中的作用 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2008, 28(4): 306–309.]
- [33] Leighton X, Srikantan V, Pollard HB, et al. Significant allelic loss of ANX7 region (10q21) in hormone receptor negative breast carcinomas [J]. *Cancer Lett*, 2004, 210(2): 239–244.
- [34] Smitherman AB, Mohler JL, Maygarden SJ, et al. Expression of Annexin I, II and VII proteins in androgen stimulated and recurrent prostate cancer [J]. *J Urol*, 2004, 171(2 Pt 1): 916–920.
- [35] Lehnigk U, Zimmermann U, Woenckhaus C, et al. Localization of annexins I, II, IV and VII in whole prostate sections from radical prostatectomy patients [J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 673–680.
- [36] Sun CR, Tang JW, Sun MZ, et al. Identification lymphatic metastasis-associated proteins in mouse hepatocarcinoma cell lines using quantitative proteomics technique [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2007, 34 (8): 856–864. [孙成荣, 唐建武, 孙明忠, 等. 采用定量蛋白质组学技术筛选小鼠肝癌淋巴道转移相关蛋白 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34(8): 856–864.]
- [37] Mo P, Shi RH, Zhang HJ, et al. Detection of annexin A10 in human esophageal squamous cancer tissues [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science)*, 2008, 28(5): 658–661. [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 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2008, 28(5): 658–661.]