

膜联蛋白 A1 与肺癌的研究进展

蔡丽婷, 张 萱, 李 欣

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:膜联蛋白 A1(Annexin A1, ANXA1)是一种钙依赖性磷脂结合蛋白,属于膜联蛋白超家族,在多种恶性肿瘤中表达异常。近期研究表明 ANXA1 的异常表达与肺癌细胞的增殖、转移、化疗敏感性等密切相关,并在肺癌的发生发展中发挥重要作用。干预 ANXA1 的表达可能为肺癌辅助诊断和评估预后提供新靶点,为克服肺癌转移和化疗耐药提供新策略。此外,调控 ANXA1 的表达也可能提高肺癌免疫治疗的疗效。全文就 ANXA1 的结构功能及与肺癌的研究进展作一简要综述。

关键词:膜联蛋白 A1; 肺肿瘤; 肿瘤转移; 诊断; 免疫治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)02-0145-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B012

Research Progress of Annexin A1 in Lung Cancer

CAI Li-ting, ZHANG Xuan, LI Xin

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: AnnexinA1(ANXA1), a calcium-dependent phospholipid binding protein, belongs to the Annexin superfamily and is abnormally expressed in various malignant tumors. Recent studies have shown that the abnormal expression of ANXA1 is closely related to the proliferation, metastasis, and chemosensitivity of lung cancer cells, and plays an important role in the occurrence and development of lung cancer. ANXA1 may provide a new molecular marker for auxiliary diagnosis and prognosis evaluation of lung cancer, and also provide a new therapeutic target for overcoming metastasis and chemotherapy resistance in lung cancer. In addition, regulating the expression of ANXA1 may also improve the efficacy of immunotherapy for lung cancer. In this article, the structure and function of ANXA1 and its role in lung cancer are briefly reviewed.

Subject words: ANXA1; lung cancer; cancer metastasis; diagnosis; immunotherapy

肺癌是目前最常见恶性肿瘤,近年来我国肺癌的发病率和死亡率均高居首位,严重威胁居民身体健康。现有治疗手段疗效有限,晚期肺癌5年生存率仍小于15%^[1-2],究其原因在于肺癌的发病机制不清。因而,寻找肺癌诊断、治疗和评估预后的新靶点或新策略——破解肺癌的发病机制势在必行。研究证实,膜联蛋白 A1(Annexin A1, ANXA1)介导糖皮质激素的抗炎作用,参与细胞增殖、分化、凋亡和迁移,并在肺癌等多种恶性肿瘤中表达异常^[3]。分子生物学研究表明,ANXA1 促进肺癌的发生发展,或将成为肺癌诊断及评估预后的生物标志物之一。现将 ANXA1 的结构功能及与肺癌的研究进展进行综述。

基金项目: 海燕科研基金(JJMS2021-18);北京医学奖励基金会(YXJL-2020-1191-0237);哈尔滨医科大学优秀青年留学专项基金(QNLX 2017-07)

通信作者: 李欣,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,博士后;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内五科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号(150081);E-mail:lixin1069@hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2021-02-21; **修回日期:** 2021-04-27

1 ANXA1 的结构

ANXA1 是一种分子量为 37 kD 的细胞内蛋白,存在于各种类型细胞的细胞核、细胞质和质膜中^[4]。于 20 世纪 70 年代被鉴定为膜联蛋白超家族中的第一位成员,也被称为脂皮素-1、脂调节素、磷脂酶 A2 抑制剂^[5]。ANXA1 由一个 C 端核心区和一个具有独特功能的 N 端区域组成。C 端核心区包含多个钙结合位点,以钙依赖的方式与磷脂结合^[5];而 N 端结构域包含磷酸化和蛋白水解位点的调节区,是各种信号转导激酶的磷酸化靶点^[5]。ANXA1 通过 N 末端磷酸化和类泛素化进行翻译后修饰从而发挥不同的生物学功能。细胞膜上的 ANXA1 被一些蛋白酶水解,易受到其同源受体-甲酰肽受体(formyl peptide receptors, FPRs)的影响,进而激活下游的促癌信号转导通路^[3]。

2 ANXA1 在肿瘤中的功能

2.1 调节细胞增殖

Han 等^[6]和 Pessolano 等^[7]观察显示, ANXA1 促进 Eca109 食管鳞癌细胞、PaCa2 胰腺癌细胞的增殖。Wan 等^[8]报道, ANXA1 抑制 TCA-8113、SCC-9 口腔鳞癌细胞的增殖。ANXA1 调节细胞增殖的机制可能主要表现在以下三方面: ①通过调节致癌或抑癌 miRNAs 调节细胞增殖; ②通过蛋白激酶或表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)/肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR)等生长因子受体激酶在 N 端翻译后修饰调节细胞增殖; ③外源性 ANXA1 及其 N 末端肽通过 FPR2 调节细胞增殖^[3]。

2.2 ANXA1 的异常表达与肿瘤转移有关

现已证实, ANXA1 高表达与转移能力增强呈正相关的肿瘤有: 肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、胶质瘤、前列腺癌、胰腺癌和三阴性基底样乳腺癌^[3]。但是, 关于 ANXA1 功能丧失或显性干扰突变是否参与肿瘤转移, 目前尚少见相关报道。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤的演进和转移中起关键作用。ANXA1 是 EMT 的一种候选正性调节因子^[3], 癌细胞中 EMT 的异常激活能够启动细胞迁移、侵袭过程^[9]。文献报道, ANXA1 高表达可促进肿瘤转移, 而沉默 ANXA1 能够降低转移的风险^[3]。因此, 我们推测 ANXA1 可能是评估肿瘤转移的一个潜在标志物。

2.3 ANXA1 高表达诱导肿瘤细胞耐药

研究发现, 在雌激素受体阳性的复发转移性乳腺癌中, 肿瘤细胞对他莫昔芬的耐药性增加与 ANXA1 的表达呈正相关^[3]。此外, Onozawa 等^[10]和 Wang 等^[11]在 5-氟尿嘧啶耐药的结肠癌细胞(SW480)和顺铂耐药的肺癌细胞(A549)中, 发现 ANXA1 表达增高, 而沉默 ANXA1 增强了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。因而, 调节 ANXA1 的表达可能会为克服肿瘤细胞耐药提供策略。

2.4 ANXA1 在肿瘤中的表达具有组织特异性

ANXA1 在不同肿瘤中的表达具有组织特异性, 很难明确其是原癌基因还是抑癌基因。ANXA1 在食管癌^[12]、鼻咽癌^[13]、头颈部鳞状细胞癌^[14]和喉癌^[15]中表达下调, 而在肺癌、黑色素瘤、胰腺癌、胃癌、肝细

胞癌中表达上调^[3, 16-18]。鉴于 ANXA1 在正常组织和肿瘤组织中差异表达, 它被认为是肿瘤诊断和评估预后的一个有价值的生物标志物。例如: ANXA1 在毛细胞白血病和胆管癌中的异常表达可作为鉴别诊断或预后生物标志物之一^[3]。

3 ANXA1 在肺癌中的表达及调控因素

3.1 ANXA1 在肺癌中高表达

ANXA1 mRNA 与蛋白在肺癌组织、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和血清中的表达具有较好的一致性, 即 ANXA1 在肺癌组织、BALF 和血清中的表达明显高于健康人群组和肺良性疾病组。其中, ANXA1 在未分化、低分化组和有淋巴结转移组的阳性表达率明显高于高分化组和淋巴结转移阴性组; ANXA1 在 T₃ 和 T₄ 期肺癌组织中的表达水平高于 T₁ 和 T₂ 分期组; 中晚期肺癌患者中 ANXA1 的表达水平明显高于早期肺癌患者。以上结果表明: ANXA1 的表达水平与肺癌分化程度、淋巴结转移情况和 TNM 分期密切相关, 而与性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小、肿瘤组织学和胸膜侵犯等其他临床病理因素无关^[19-20]。目前研究表明, ANXA1 不仅在肺癌组织中高表达, 而且在肺癌患者血清中也呈高表达, 其具体机制尚未阐明。已知 ANXA1 易受到 FPR1、FPR2 和 FPR3 三种受体的影响, 但对 FPR2 的亲合力最强^[3]; FPR2 以单体或同型/异型二聚体(与 FPR1 或 FPR3 结合)的形式存在, ANXA1 与这些不同的 FPR2 复合物结合能够进一步激活多种途径, 部分解释了 ANXA1 具有多效性作用以及如何介导不同信号通路的活化^[21]。

3.2 影响肺癌中 ANXA1 表达的调控因素

据报道, 地塞米松、绿茶提取物能够诱导肺癌细胞株(A549、NCI-H446 和 NCI-H157)中 ANXA1 的表达, 抑制前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)产生, 从而发挥其抗炎活性^[22]。敲除 *DAL-1* 基因(ANXA1 的相关性蛋白)和抑制 miR26a 表达, 也可诱导 ANXA1 表达^[1]。此外, 缺氧不仅能增加肿瘤细胞中 ANXA1 的合成, 还能促进 ANXA1 的释放, 导致 A549 肺腺癌细胞株中 ANXA1 mRNA 和蛋白的表达水平上调^[23]。

另有文献表明, 宽缬酮、miR196a 等能够抑制

ANXA1 的表达。宽缬酮在 5~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的有效治疗浓度下,不但能显著抑制 A549 细胞的生长和增殖,而且能够抑制 ANXA1 等促癌基因的表达^[24]。ANXA1 不但是 miR196a 的靶点,而且两者间形成一个负反馈调节环路,即 ANXA1 可下调 miR196a 的表达,反过来 miR196a 高表达可以抑制 ANXA1 的表达水平^[3]。此外,小干扰 RNA(siRNA)慢病毒载体通过下调 A549 肺腺癌细胞中 ANXA1 的表达水平,显著抑制 A549 细胞的迁移和侵袭^[25]。

3.3 ANXA1 促进肺癌细胞增殖及机制

ANXA1 在细胞生长和增殖中的第一篇报道描述了 A549 肺腺癌细胞和 RAW.264 巨噬细胞的抗增殖功能,与 MAPK/ERK 通路的调节、破坏肌动蛋白的细胞骨架以及抑制细胞周期蛋白 D1 的表达有关^[3]。随后研究发现,A549 肺腺癌细胞系通过 HGFR 激酶使 ANXA1 在其 N 末端附近磷酸化^[3],从而使间质表皮因子 (c-Mesenchymal-epithelial transition factor, c-Met) 癌基因产物与其受体偶联,诱导 A549 细胞增殖,并伴有 PGE2 释放^[26]。此外,ANXA1 也可通过负反馈下调 miR196a,进而调节细胞增殖^[3]。

3.4 ANXA1 高表达促进肺癌转移

研究表明,在肺癌伴淋巴结转移组中,ANXA1 的表达明显高于原发肿瘤组^[20],敲除 ANXA1 能够抑制非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞的增殖、侵袭及迁移能力^[25]。Chen 等^[27]在伴有骨转移的小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者中发现,其 ANXA1 表达水平明显高于未发生骨转移的患者。同时,经受试者工作特征曲线 (ROC) 分析显示 ANXA1 对 SCLC 骨转移有诊断意义,并证实了 ANXA1 对 SCLC 骨转移的促进作用。此外,在 SCLC 脑转移的患者中,ANXA1 的表达也显著高于未发生脑转移组和正常组。Liu 等^[28]报道,SCLC 细胞通过大脑屏障时,可与脑内皮细胞相互作用诱导分泌 ANXA1,从而增强肿瘤细胞与脑内皮细胞的黏附,促进肿瘤细胞在脑血管微环境中迁移定植。更重要的是,敲除 ANXA1 可以阻止 SCLC 细胞株 (NCI-H446) 细胞的跨内皮迁移和抑制小鼠脑转移。然而,ANXA1 促进肺癌细胞转移的机制尚不明确。据报道,ANXA1 可通过增强转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号诱导 EMT 样表型转换,从而促进远处转移^[29]。此外,研究发现,ANXA1-NF- κ B-miR-26a 通路也能够促进 NSCLC 的

迁移和侵袭^[30]。综上所述,ANXA1 的高表达与肺癌淋巴结转移、远处转移等密切相关。

4 ANXA1 在肺癌诊断和预后判定中发挥重要作用

4.1 监测血清中 ANXA1 的抗体水平有助于肺癌诊断

近期有研究表明,ANXA1 在个体血清中明显存在癌症特异性的体液反应,从而使疾病的发现早于射线检测。自身抗体 (autoantibodies, AAbs) 比肿瘤相关抗原更早被检测到,而且在血清中也更稳定,显示了其在肺癌诊断中的优势^[31]。Liang 等^[32]及 Wang 等^[33]利用酶联免疫吸附测定法鉴定出 NSCLC 患者血清中的抗 ANXA1 IgG 抗体水平显著增高,可能是 NSCLC 早期诊断的生物标志物之一。

研究证实,不同组织水平的联合检测或多种标志物的联合检测均有助于提高肺癌诊断的准确性。例如: BALF 和血清 ANXA1 联合检测; ANXA1 mRNA 和蛋白联合检测可以提高肺癌的诊断灵敏度和特异度^[19-20]。此外,研究报道,肺癌组织和血清中热休克蛋白- β 和 ANXA1 的表达水平呈正相关,因此,两者的联合检测或将提高肺癌诊断的可信度^[34]。

4.2 ANXA1 可能是评估预后的生物标志物

Liu 等^[35]观察到,与 ANXA1 低表达组相比,ANXA1 高表达组的肺癌患者的术后生存时间明显缩短,提示 ANXA1 高表达可能是肺癌术后患者预后不良的指标之一。在研究中还发现,随着 ANXA1 表达的增加,肺癌患者复发风险显著增加,总体生存率明显降低。单因素分析表明,ANXA1 高表达与肿瘤复发和预后不良密切相关,多因素分析进一步表明,ANXA1 高表达是引起肺腺癌患者复发和总生存降低的独立因素。上述结果表明,ANXA1 可能是肺癌患者评估预后的一个有价值的参考指标。

5 调控 ANXA1 的表达有助于提高肺癌免疫治疗疗效

5.1 ANXA1 可能调节巨噬细胞的极化和激活、减少 TAMs

Moraes 等^[36]报道, FPR2 被 ANXA1-N 端肽 Ac2-26 激活后,可以激活 ERK1/2-Akt-NF- κ B 等信号通

路,进而促进 M2 型巨噬细胞极化。近年来,肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) (称为 M2d 型巨噬细胞) 已成为癌症免疫治疗强有力的靶点。靶向 ANXA1 可调节巨噬细胞的极化和激活,并减少 TAMs 的存在和积累。通过克服 TAMs 的免疫抑制和促癌功能会增强免疫治疗的疗效^[37]。因此,在巨噬细胞中靶向 ANXA1 可能为抗肿瘤治疗提供新的研究方向。

5.2 ANXA1 可能通过调控 NF- κ B 等信号通路上调 PD-L1 的表达

程序性死亡配体-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 是程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD-1) 的配体,与 PD-1 结合后可抑制机体的免疫功能,其表达状态是目前评估免疫治疗疗效的一种重要的生物标志物。NF- κ B 调控的信号通路在细胞炎症反应和免疫应答等过程中发挥关键作用,但具体调控机制仍不清楚^[38]。在 NSCLC 中发现,ANXA1 通过与 IKK γ (NF- κ B 激酶抑制剂) 相互作用正向调节 NF- κ B 通路^[21]。而 NF- κ B 的亚基-RELA 可以与 PD-L1 启动子结合,并直接调节 PD-L1 的转录^[39]。因而,ANXA1 可能会通过调节 NF- κ B 通路影响 PD-L1 的表达。有研究表明:ANXA1 通过与肿瘤细胞 FPRs 结合能够激活 PI3K/AKT 途径^[21]。PI3K/AKT 信号通路参与干扰素 γ 诱导的 PD-L1 表达过程,且其抑制剂 LY294002 能抑制 A549 细胞 PD-L1 的表达^[40]。因此,ANXA1 可能通过调控 PI3K/AKT 途径影响 PD-L1 的表达。另外,文献报道,EGFR 酪氨酸激酶抑制剂可降低 PD-L1 的表达水平^[41]。鉴于 ANXA1 是 EGFR 酪氨酸激酶的底物,ANXA1 也可能通过调节 EGFR 酪氨酸激酶进而影响 PD-L1 的表达。综上所述,ANXA1 是否在肿瘤免疫逃逸、免疫抑制机制中发挥作用? ANXA1 是否与肿瘤免疫治疗敏感性相关? 仍需进一步探索。

6 ANXA1 可能参与肺癌患者耐药机制

研究表明,在顺铂耐药的肺腺癌细胞株 (A549/DDP) 中,Annexin A1、A2 和 A3 的 mRNA 和蛋白表达均增加^[11],其中,ANXA1 在 A549/DDP 中表达异常增高^[3],提示 ANXA1 的高表达与顺铂耐药密切相关。与体外研究结果一致,在肺腺癌患者肿瘤组织中

也观察到 Annexin A1、A2 和 A3 mRNA 和蛋白表达上调^[11],并且,应用特异性靶向化合物沉默 ANXA1 可提高肺癌细胞对顺铂的化疗敏感性^[3]。综上所述,ANXA1 可能在顺铂耐药的肺腺癌患者的治疗中起重要作用,推测通过调节 ANXA1 的表达可能为逆转肺癌耐药提供新策略。

7 小 结

ANXA1 作为膜联蛋白超家族的成员之一,不仅是一种有效的内源性免疫调节蛋白,并在肺癌等多种恶性肿瘤中异常表达,与恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移密切相关。肺癌的发生发展是一个多基因、多步骤的复杂生物学过程,而 ANXA1 可能只是肺癌发生和转移的部分功能性介质^[3]。关于 ANXA1 蛋白近期有待解决的问题:①ANXA1 在肿瘤微环境中的作用;②ANXA1 参与肺癌发生发展的相关机制;③考虑使用 ANXA1 作为临床诊断或预后生物标志物的时机;④ANXA1 是否调控 PD-L1 的表达及其在肿瘤免疫逃逸中的作用。ANXA1 不仅有希望成为辅助诊断肺癌等恶性肿瘤有价值的参考指标之一,判定肿瘤复发及评估预后的重要预警信号;而且有望通过干预 ANXA1 的表达,为肺癌等恶性肿瘤的精准治疗提供新靶点,为克服肺癌转移和耐药提供新策略,为肺癌患者提高生存获益和改善预后提供新思路。

参考文献:

- [1] Cai T, Guan X, Wang H, et al. MicroRNA-26a regulates ANXA1, rather than DAL-1, in the development of lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5893-5902.
- [2] 孟瑞瑞, 刘圆圆, 官新立, 等. 低剂量螺旋 CT 肺癌筛查的研究现状与进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(4): 372-376.
Meng RR, Liu YY, Guan XL, et al. Status and progress of low-dose spiral CT in lung cancer screening [J]. *Practical Oncology Journal*, 2020, 34(4): 372-376.
- [3] Foo SL, Yap G, Cui J, et al. Annexin-A1-A blessing or a curse in cancer?[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(4): 315-327.
- [4] Rubinstein MR, Baik JE, Lagana SM, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(4): e47638.

- [5] Shao G,Zhou H,Zhang Q,et al. Advancements of Annexin A1 in inflammation and tumorigenesis[J]. *Onco Targets Ther*,2019,12:3245–3254.
- [6] Han G,Lu K,Huang J,et al. Effect of Annexin A1 gene on the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells and its regulatory mechanisms [J]. *Int J Mol Med*,2017,39(2):357–363.
- [7] Pessolano E,Belvedere R,Bizzarro V,et al. Annexin A1 may induce pancreatic cancer progression as a key player of extracellular vesicles effects as evidenced in the in vitro MIA PaCa-2 model system[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(12):3878.
- [8] Wan YM,Tian J,Qi L,et al. ANXA1 affects cell proliferation,invasion and epithelial-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma [J]. *Exp Ther Med*,2017,14(5):5214–5218.
- [9] Szymura SJ,Zaemes JP,Allison DF,et al. NF- κ B upregulates glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2 to promote migration in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Commun Signal*,2019,17(1):24.
- [10] Onozawa H,Saito M,Saito K,et al. Annexin A1 is involved in resistance to 5-FU in colon cancer cells[J]. *Oncol Rep*,2017,37(1):235–240.
- [11] Wang C,Xiao Q,Li YW,et al. Regulatory mechanisms of annexin-induced chemotherapy resistance in cisplatin resistant lung adenocarcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2014,15(7):3191–3194.
- [12] Han GH,Lu KJ,Huang JX,et al. Association of serum annexin A1 with treatment response and prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*,2018,14(Supplement):S667–S674.
- [13] Xiao Y,Ouyang C,Huang W,et al. Annexin A1 can inhibit the in vitro invasive ability of nasopharyngeal carcinoma cells possibly through Annexin A1/S100A9/Vimentin interaction[J]. *PLoS One*,2017,12(3):e0174383.
- [14] Álvarez-Teijeiro S,Menéndez ST,Villaronga M,et al. Annexin A1 down-regulation in head and neck squamous cell carcinoma is mediated via transcriptional control with direct involvement of miR-196a/b[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):6790.
- [15] Silistino-Souza R,Rodrigues-Lisoni FC,Cury PM,et al. Annexin 1:differential expression in tumor and mast cells in human larynx cancer [J]. *Int J Cancer*,2007,120(12):2582–2589.
- [16] Sheikh MH,Solito E. Annexin A1;uncovering the many talents of an old protein[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(4):1045.
- [17] Allen KL,Cann J,Zhao W,et al. Upregulation of annexin A1 protein expression in the intratumoral vasculature of human non-small-cell lung carcinoma and rodent tumor models[J]. *PLoS One*,2020,15(6):e0234268.
- [18] Ganesan T,Sinniah A,Ibrahim ZA,et al. Annexin A1:a bane or a boon in cancer? A systematic review[J]. *Molecules*,2020,25(16):3700.
- [19] Biaoxue R,Xiguang C,Hua L,et al. Increased level of annexin A1 in bronchoalveolar lavage fluid as a potential diagnostic indicator for lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*,2017,32(1):e132–e140.
- [20] Rong B,Zhao C,Liu H,et al. Elevated serum annexin A1 as potential diagnostic marker for lung cancer;a retrospective case-control study [J]. *Am J Transl Res*,2014,6(5):558–569.
- [21] Boudhraa Z,Bouchon B,Viallard C,et al. Annexin A1 localization and its relevance to cancer [J]. *Clin Sci (Lond)*,2016,130(4):205–220.
- [22] Lu QY,Jin Y,Mao JT,et al. Green tea inhibits cyclooxygenase-2 in non-small cell lung cancer cells through the induction of Annexin-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2012,427(4):725–730.
- [23] 胡振红,黄斌,李振华,等. 低氧上调肺腺癌细胞中 Annexin A1 的表达[J]. *中国肺癌杂志*,2012,15(5):277–280.
- [24] Hu ZH,Huang J,Li ZH,et al. Hypoxia upregulates the expression of annexin A1 in lung adenocarcinoma A549 cells[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*,2012,15(5):277–280.
- [25] Wong PF,Cheong WF,Shu MH,et al. Eurycomanone suppresses expression of lung cancer cell tumor markers,prohibitin,annexin 1 and endoplasmic reticulum protein 28 [J]. *Phytotherapy*,2012,19(2):138–144.
- [26] Fang Y,Guan X,Cai T,et al. Knockdown of ANXA1 suppresses the biological behavior of human NSCLC cells in vitro[J]. *Mol Med Rep*,2016,13(5):3858–3866.
- [27] Skouteris GG,Schröder CH. The hepatocyte growth factor receptor kinase-mediated phosphorylation of lipocortin-1 transduces the proliferating signal of the hepatocyte growth factor[J]. *J Biol Chem*,1996,271(44):27266–27273.
- [28] Chen P,Min J,Wu H,et al. Annexin A1 is a potential biomarker of bone metastasis in small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*,2021,21(2):141.
- [29] Liu Y,Liu YS,Wu PF,et al. Brain microvascular endothelium induced-annexin A1 secretion contributes to small cell lung cancer brain metastasis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2015,66:11–19.
- [30] Okano M,Oshi M,Butash AL,et al. Triple-negative breast cancer with high levels of annexin a1 expression is asso-

- ciated with mast cell infiltration, inflammation, and angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4197.
- [30] Guan X, Fang Y, Long J, et al. Annexin 1-nuclear factor- κ B-microRNA-26a regulatory pathway in the metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4): 665–675.
- [31] Zang R, Li Y, Jin R, et al. Enhancement of diagnostic performance in lung cancers by combining CEA and CA125 with autoantibodies detection[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(10):e1625689.
- [32] Liang T, Han Z, Zhao H, et al. Increased levels of circulating anti-ANXA1 IgG antibody in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6):895–900.
- [33] Wang W, Zhong W, Chen C, et al. Circulating antibodies to linear peptide antigens derived from ANXA1 and FOXP3 in lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6):3151–3155.
- [34] Biaoxue R, Shuanying Y, Wei L, et al. Co-overexpression of Hsp90- β and annexin A1 with a significantly positive correlation contributes to the diagnosis of lung cancer[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014, 14(8):1067–1079.
- [35] Liu YF, Zhang PF, Li MY, et al. Identification of annexin A1 as a proinvasive and prognostic factor for lung adenocarcinoma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2011, 28(5):413–425.
- [36] Moraes LA, Ampomah PB, Lim LHK. Annexin A1 in inflammation and breast cancer: a new axis in the tumor microenvironment[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(5):417–423.
- [37] Petty AJ, Yang Y. Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(3):289–302.
- [38] Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, et al. The role of nuclear factor-kappa B signaling in human cervical cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120:141–150.
- [39] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint [J]. *Immunity*, 2018, 48(3):434–452.
- [40] Zhang X, Zeng Y, Qu Q, et al. PD-L1 induced by IFN- γ from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways promoted progression of lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6):1026–1033.
- [41] Peng S, Wang R, Zhang X, et al. EGFR-TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD-L1 expression[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):165.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。