

膜联蛋白A1与消化系统肿瘤关系的研究进展

张晓娜, 张学彦, 曹秀红

■背景资料

Annexin A1是膜联蛋白超家族中的一员, 他在生物体内发挥着重要的生物学功能, 参与细胞信号转导、细胞增殖、分化及凋亡等多种生命过程, 其表达在多种类型组织的癌前病变及肿瘤组织中与相应的正常组织中相比均有明显差异, 与肿瘤的发生、发展以及侵袭转移等密切相关。

张晓娜, 张学彦, 曹秀红, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

作者贡献分布: 本文由张晓娜完成; 张学彦与曹秀红对文章进行审校。

通讯作者: 张学彦, 副主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科。

zxyxw@sina.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2011-05-08 修回日期: 2011-06-20

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-07-18

Advances in understanding the relationship between annexin A1 and gastrointestinal cancer

Xiao-Na Zhang, Xue-Yan Zhang, Xiu-Hong Cao

Xiao-Na Zhang, Xue-Yan Zhang, Xiu-Hong Cao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Xue-Yan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. zxyxw@sina.com

Received: 2011-05-08 Revised: 2011-06-20

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-07-18

Abstract

Annexin A1 is a member of the annexin family of calcium-dependent phospholipid-binding proteins and participates in many important life processes, such as cellular signal transduction, proliferation, differentiation and apoptosis. Recent studies have shown that the expression levels of annexin A1 vary among different tumor tissues and different tumor subtypes and may be associated with the development, invasion and metastasis of malignant tumors. Understanding the relationship between annexin A1 and tumors has important implications for the early diagnosis and treatment of tumors.

Key Words: Annexin A1; Gastrointestinal cancer; Invasion

Zhang XN, Zhang XY, Cao XH. Advances in understanding the relationship between annexin A1 and gastrointestinal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(20): 2160-2165

■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

摘要

膜联蛋白A1(annexin A1)是钙依赖性磷脂结合蛋白超家族中的一员, 他参与细胞信号转导、细胞增殖、分化及凋亡等多种重要的生命过程。近年来的研究表明其表达水平在不同肿瘤组织中有差异, 在同一肿瘤的不同类型中有显著变化, 可能与肿瘤的发生以及侵袭转移相关。因此, 了解其与肿瘤关系的最新进展将会为肿瘤的早期诊断和治疗提供新的思路。

关键词: 膜联蛋白A1; 消化系统肿瘤; 侵袭

张晓娜, 张学彦, 曹秀红. 膜联蛋白A1与消化系统肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(20): 2160-2165

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2160.asp>

0 引言

膜联蛋白A1(annexin A1)早期又被称为脂皮素-1(lipocortin I)、依钙蛋白-2(calpactin II)、磷脂酶A2抑制蛋白或p35, 是膜联蛋白多基因家族的成员之一。Annexin A1参与了生物体内多种生理变化过程, 如细胞内外信号传导, 细胞的分化、增殖及凋亡, 炎症与免疫反应等。近年来越来越多的研究表明Annexin A1也参与了组织恶变的过程, 在多种肿瘤中表达异常, 其与肿瘤的发生、发展以及侵袭转移等密切相关。本文将对Annexin A1的生物学特性及其与消化系统肿瘤相关性的研究进展作一综述。

1 生物学特性

1.1 结构 Annexins作为一个Ca²⁺依赖性磷脂结合蛋白家族, 广泛地存在于真核生物细胞中, 目前可分为A、B、C、D、E 5个家族^[1]。A族主要分布于高等脊椎动物中, 其中Annexin A1是annexins超家族中第一个被描述的成员, Annexin A1基因定位于人染色体9q12-q21.2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37 000 Da。在结构上, Annexin A1具有其家族成员所共有的相似结构: 一个高度保守的中心结构域和一个承担各自独特功能的N端序列^[2], 前

者是由70个氨基酸残基组成、结构高度相似、被称为“annexin repeat”的4个同源重复序列, 每个重复序列含有5个 α 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 Ca^{2+} 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; 后者由32-42个氨基酸残基组成, 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^[3,4]。

1.2 功能 不同的膜联蛋白具有不同的N端序列、独特的基因表达方式和组织特异性, 这表明每种膜联蛋白在机体的不同组织和部位执行着不同的生物学功能。AnnexinA1在人体组织中广泛参与炎症反应的调控、细胞内外信号的传导、细胞的增生、分化及凋亡等多种细胞生命活动。

AnnexinA1是一个重要的炎症调控蛋白, 在炎症代谢产物产生、中性粒细胞/单核细胞与内皮细胞黏附的过程中起重要作用^[5], 其功能可被糖皮质激素诱导, 并能反过来调节糖皮质激素的功能^[6]。在炎症反应中AnnexinA1具有抑制中性粒细胞和单核巨噬细胞迁移的作用, 且这一作用与甲酰基肽受体(FPR)和LipoxinA4受体(ALXR)的激活、L-选择素(L-selectin)的脱落、整合素(integrin) $\alpha 4\beta 1$ 的竞争性结合及N-聚糖羧化有关^[7-9]。外源性AnnexinA1以及外化的内源性AnnexinA1和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)竞争与整合素 $\alpha 4\beta 1$ 结合, 抑制单核细胞与血管内皮细胞的黏附, 参与早期炎症反应的调节^[10]。此外, AnnexinA1也通过抑制磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶等一些参与炎症反应的酶的表达和活性来调控炎症反应^[11,12]。

AnnexinA1蛋白存在多个潜在的磷酸化位点, 是多种信号转导酶的底物, 可以在酶的作用下发生磷酸化而参与相应的信号转导。如: AnnexinA1蛋白N端第21位Tyr残基和第27位Ser残基能分别被表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)型酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPK)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)磷酸化而参与TPK-Ras-MAPK信号转导途径和 Ca^{2+} -磷脂依赖性蛋白激酶信号转导途径^[13]。类似的转导酶还有血小板原性生长因子受体激酶、肝细胞生长因子受体激酶等。另

外AnnexinA1蛋白的C端结构域具有结合 Ca^{2+} 和磷脂的功能, 而N端具有与SH2(Scr homology 2)识别结构域序列相似的区域, 因此, AnnexinA1可以与那些含有SH2结构域的蛋白质形成蛋白复合体, 参与细胞间信号传递^[14]。

AnnexinA1是细胞增殖、分化和凋亡的调节物。体内外研究表明AnnexinA1能够抑制细胞生长, 抗增殖, 调节分化, 促进凋亡。AnnexinA1抗增殖作用主要表现在: 通过与不同生长因子蛋白结合, 在丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号通路上游影响蛋白质复合物的形成和活性来激活ERK1/2MAPK信号级联反应, 抑制细胞周期蛋白D1(cyclin D1)表达, 从而减少细胞生成^[5,15]; 作为EGFR型酪氨酸激酶的底物, 能够被磷酸化而参与相应的信号转导, 抑制EGF介导的增殖反应^[14]。AnnexinA1还能够通过影响细胞凋亡蛋白酶(caspase-3)的活化和 Ca^{2+} 的释放, 参与激活p38和JNK信号转导, 从而促进细胞凋亡^[16]。外源性的AnnexinA1可通过提高胞内 Ca^{2+} 浓度和Bcl-2/Bcl-xL相关凋亡促进因子(Bcl-2/Bcl-xL-2-associated death promoter, BAD)的去磷酸化而诱导细胞凋亡^[17]。再者, AnnexinA1还可以通过调控PLA2的活性, 抑制具有抗凋亡作用的前列腺素类因子(如PGE2)的产生, 从而促进过氧化氢诱导的细胞凋亡^[14]。

2 AnnexinA1与消化系统肿瘤的关系

2.1 食管癌 食管癌是原发于食管的恶性肿瘤, 其组织学分类包括: 鳞癌和腺癌。临床上以鳞癌多见, 但近数十年腺癌在食管癌中占的比例有所上升。目前研究报道AnnexinA1在两种组织类型的食管癌中表达情况不同。Wang等^[18]在对食管及胃-食管交界处的腺癌进行分析发现, AnnexinA1在食管腺癌中高表达, 且其与肿瘤的病理分期、远处转移等密切相关。即临床分期越高, 伴有远处淋巴结转移的, AnnexinA1的表达水平越高, 肿瘤的复发率越高, 患者的生存率越低。然而, 研究表明在食管鳞癌中AnnexinA1的表达降低^[19-25], 并且从正常食管组织到癌前病变组织以至鳞状细胞癌组织中, AnnexinA1表达呈逐渐降低趋势, 说明其与食管鳞癌的早期癌变相关。另外, Liu等^[25]在对食管鳞癌的研究中发现在正常食管鳞状细胞和鳞癌细胞中AnnexinA1的定位明显不同。在正常食管上皮中其主要定位于质膜并且互相连接形成一个网状结构, 分散表达于细胞质和细胞核, 但是核膜上没有表达, 而在

■ 研发前沿

由于分子生物学理论及技术方法的迅速发展, 基因诊断及治疗已成为目前关注的热点。近年来越来越多的研究表明AnnexinA1参与了组织恶变的过程, 其与肿瘤的发生、发展以及侵袭转移等密切相关, 但确切的作用和分子机制尚不十分清楚, 有待于进一步研究和探索。

■相关报道

葛慧娟等研究发现AnnexinA1表达水平与结直肠癌的恶性程度及侵袭转移等密切相关, 伴随着细胞转移潜能的提高, AnnexinA1的表达呈上调趋势。崔杰峰等对转移潜能不同的肝癌细胞系进行研究, 发现AnnexinA1在高转移潜能的肝癌细胞系中表达明显上调, 其具有促进肿瘤细胞侵袭转移的作用。

食管鳞癌中其在质膜上的表达急剧下降, 呈现细胞核膜的特异表达, 提示AnnexinA1细胞定位的改变也参与了肿瘤的发生。

2.2 胃肠癌 关于AnnexinA1在胃癌中的表达情况存在分歧: 早期报道指出, 正常情况下AnnexinA1在胃肠道腺上皮中不表达或弱表达^[26], 在胃癌组织中高表达^[27]; 而最近一些学者研究得出的结论截然不同, 与AnnexinA1在食管鳞癌中的表达情况类似, 即相对于正常胃黏膜组织, AnnexinA1在胃癌组织中表达下调或者呈现出特异性的核表达, 且其表达水平或亚细胞定位的改变与疾病的分期及远处转移等临床病理参数呈负相关^[28-30]。

有关AnnexinA1在结直肠癌中的表达情况, 目前研究结果一致表明相对于正常结直肠上皮组织, AnnexinA1在结直肠癌中表达增强^[31,32], 且其与肿瘤的恶性程度及侵袭转移等密切相关, 即伴随着细胞转移潜能的提高, AnnexinA1的上调是其表达变化的主要趋势^[33-36]。周家鹏等^[37]应用EnVision™二步免疫组织化学法对直肠癌及癌旁组织进行研究, 发现直肠癌中AnnexinA1的表达阳性率明显高于癌旁组织, 阳性表达的癌旁组织均呈中至重度不典型增生; 高分化腺癌、未侵犯浆膜层、未见淋巴结转移及Dukes分期A+B的病例AnnexinA1的表达阳性率明显地低于中+低分化腺癌、侵犯浆膜层、淋巴结转移及Dukes分期C+D的病例, 说明AnnexinA1表达水平可能是反映直肠癌发生、进展、生物学行为及预后的重要生物学标记物。Babbin等^[38]以高表达AnnexinA1的结直肠癌细胞系SKCO-15为模型, 用siRNA阻断AnnexinA1的表达, 能显著降低SKCO-15细胞的侵袭能力, 应用抗AnnexinA1抗血清也能得到相似的结果, 而在系统中加入重组AnnexinA1和AnnexinA1 N末端肽Ac2-26时, SKCO-15细胞的侵袭能力可增大2倍, 充分证明AnnexinA1具有促进SKCO-15细胞侵袭转移的作用。此外有研究证实人直肠腺癌细胞的分化程度不仅与AnnexinA1的表达水平有关而且与其亚细胞定位有关^[39], 说明AnnexinA1细胞定位的改变也与直肠癌的发生发展相关。

2.3 肝癌 原发性肝癌是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 其死亡率在消化系统恶性肿瘤中仅次于胃癌和食管癌, 是我国常见恶性肿瘤之一。肝癌组织学分型可分为肝细胞型、胆管细胞型、混合型。越来越多的研究

证实AnnexinA1与肝癌的发生发展、浸润转移相关。AnnexinA1在正常肝组织和慢性肝炎组织中表达很少, 在肝细胞癌及癌旁组织中则过表达, 且癌组织比癌旁组织表达更强, 其主要表达在分化较差的癌细胞中, 表明AnnexinA1在肝细胞恶变过程中起重要作用并与肿瘤细胞分化程度有关^[40]。此外, 对转移潜能不同的肝癌细胞系进行研究显示AnnexinA1在高转移潜能的肝细胞癌中表达明显上调, 提示其在肝癌细胞侵袭转移过程中发挥重要作用^[41,42]。de Coupade等^[43]用转肝癌基因的小鼠研究AnnexinA1与肝再生及恶变的关系, 结果与上述一致, 也发现正常小鼠分离的肝细胞不表达AnnexinA1, 而转肝癌基因的小鼠肝细胞在肝癌发展过程中强表达, 且进一步将转基因小鼠的肝细胞稳定转染AnnexinA1反义DNA后可抑制细胞增殖。另有对胆管癌的研究结果显示, AnnexinA1在肝内胆管癌中的表达也明显高于正常肝组织^[44], 但在肝门部胆管癌中表达下调^[45]。

2.4 胰腺癌 正常情况下AnnexinA1在胰腺外分泌腺上皮中不表达或弱表达, 而在胰腺癌中呈现高表达。Bai等^[46]运用Western blot和免疫组织化学方法对13例胰腺导管腺癌, 42例胰腺癌, 38例正常胰腺组织进行分析发现, 84.6%(11/13)胰腺导管腺癌组织中AnnexinA1明显高表达, 71.4%(30/42)胰腺癌组织中AnnexinA1明显高表达, 而正常胰腺组织中AnnexinA1阳性表达率为18.4%(7/38), 说明AnnexinA1过表达是胰腺癌的生物标记。另外有研究表明AnnexinA1在胰腺癌的发展过程中起到了调控肿瘤细胞周期、促进肿瘤细胞生长增殖和抑制凋亡的重要作用。敲除AnnexinA1基因, 胰腺癌细胞形态会发生显著的变化, 呈现多形性、空泡样变性以及脂滴形成等, G₁期也明显延长, 出现明显的凋亡^[47]。此外, 倪晓光等^[48,49]对AnnexinA1在胰腺癌中的表达及其与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和细胞核相关抗原Ki67(反应肿瘤增殖的标志物)的相关性进行了研究, 结果显示在胰腺癌组织中(尤其是低分化和转移性胰腺导管腺癌中)AnnexinA1与PCNA及Ki67的表达存在明显的正相关, 提示增殖能力强和恶性程度高的胰腺癌细胞中AnnexinA1的表达明显增强。

2.5 胆囊癌 实验证实胆囊癌的发生发展亦与AnnexinA1的异常表达相关。胆囊腺癌组织中AnnexinA1的阳性表达率及其评分均高于癌旁

组织、胆囊腺瘤性息肉组织和慢性胆囊炎组织, 且与肿瘤的临床病理特征有一定的相关性。高分化腺癌、肿瘤最大径 $<2\text{ cm}$ 、淋巴结未转移及未侵犯周围组织的胆囊腺癌患者AnnexinA1的阳性表达率, 均明显低于中或低分化腺癌、肿瘤最大径 $\geq 2\text{ cm}$ 、有淋巴结转移及侵犯周围组织者^[50]。

总之, 在正常情况下, AnnexinA1的表达具有组织特异性, 似乎在食管鳞状上皮细胞中高表达, 而在肝细胞、胰腺外分泌腺及胃肠道腺上皮中不表达或弱表达。在不同消化系统肿瘤中AnnexinA1的表达亦存在差异性, 在肝癌、胰腺癌、结直肠癌、食管腺癌及胆囊癌中AnnexinA1表达上调, 而在食管鳞癌中表达下调。两者比较可发现AnnexinA1表达程度高的组织发生恶变后其表达呈现不同程度的降低或缺失, 而通常不表达或表达极低的组织恶变后AnnexinA1的表达却呈现出增加的趋势。这提示AnnexinA1的组织分布差异可能与不同组织恶变过程中AnnexinA1的表达差异有关, 也说明不同肿瘤组织中AnnexinA1表达量的上调或下调与肿瘤的发生密切相关。另外, 在一些消化系统肿瘤中, AnnexinA1呈现出特异性核表达, 说明AnnexinA1细胞定位的改变也是其导致肿瘤发生的原因之一。再者, AnnexinA1的表达情况与组织分化、淋巴结转移等临床病理特征存在相关性, 可判断疾病的预后。在AnnexinA1表达明显增强的肿瘤组织中, AnnexinA1表达水平与临床病理因素呈正相关, 即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AnnexinA1表达减低的肿瘤组织中, AnnexinA1高表达者多分化好, 侵袭能力弱, 不易发生转移, 预后较好。

3 结论

不同肿瘤组织中AnnexinA1表达的变化趋势不一致, 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, 目前确切的作用和分子机制尚不十分清楚, AnnexinA1在消化系各肿瘤细胞中表达量及亚细胞定位的改变可能与其在肿瘤中受到表观遗传修饰、基因突变或缺失等机制的调控有关。随着基因技术的推进, 人们将进一步揭示AnnexinA1与肿瘤发展进程的相关性, 进一步探索和拓展其在肿瘤的发生、浸润、转移过程中的具体作用机制。AnnexinA1作为一种特殊的多能分子, 在肿瘤中

的表达特异性使其有望成为肿瘤早期诊断和肿瘤患者预后的标志物。鉴于AnnexinA1在机体不同组织部位所发挥的生物学功能, 他有被开发为基因治疗靶点的潜在价值, 调控其表达或其介导的信号转导通路将有可能成为抗肿瘤新途径。

4 参考文献

- 1 Fatimathas L, Moss SE. Annexins as disease modifiers. *Histol Histopathol* 2010; 25: 527-532
- 2 Monastyrskaya K, Babychuk EB, Draeger A. The annexins: spatial and temporal coordination of signaling events during cellular stress. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 2623-2642
- 3 Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; 82: 331-371
- 4 Rescher U, Gerke V. Annexins--unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci* 2004; 117: 2631-2639
- 5 Parente L, Solito E. Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein. *Inflamm Res* 2004; 53: 125-132
- 6 Sawmynaden P, Perretti M. Glucocorticoid upregulation of the annexin-A1 receptor in leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 349: 1351-1355
- 7 Gastardelo TS, Damazo AS, Dalli J, Flower RJ, Perretti M, Oliani SM. Functional and ultrastructural analysis of annexin A1 and its receptor in extravasating neutrophils during acute inflammation. *Am J Pathol* 2009; 174: 177-183
- 8 Perretti M, Chiang N, La M, Fierro IM, Marullo S, Getting SJ, Solito E, Serhan CN. Endogenous lipid- and peptide-derived anti-inflammatory pathways generated with glucocorticoid and aspirin treatment activate the lipoxin A4 receptor. *Nat Med* 2002; 8: 1296-1302
- 9 Solito E, Romero IA, Marullo S, Russo-Marie F, Weksler BB. Annexin 1 binds to U937 monocytic cells and inhibits their adhesion to microvascular endothelium: involvement of the alpha 4 beta 1 integrin. *J Immunol* 2000; 165: 1573-1581
- 10 Araujo LP, Truzzi RR, Mendes GE, Luz MA, Burdmann EA, Oliani SM. Interaction of the anti-inflammatory annexin A1 protein and tacrolimus immunosuppressant in the renal function of rats. *Am J Nephrol* 2010; 31: 527-533
- 11 D'Acquisto F. On the adaptive nature of annexin-A1. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 521-528
- 12 Perretti M, D'Acquisto F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 62-70
- 13 Futter CE, Felder S, Schlessinger J, Ullrich A, Hopkins CR. Annexin I is phosphorylated in the multivesicular body during the processing of the epidermal growth factor receptor. *J Cell Biol* 1993; 120: 77-83
- 14 Lim LH, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule. *FASEB J* 2007; 21: 968-975
- 15 Alldridge LC, Bryant CE. Annexin 1 regulates cell proliferation by disruption of cell morphology and inhibition of cyclin D1 expression through sustained activation of the ERK1/2 MAPK signal. *Exp Cell Res* 2003; 290: 93-107
- 16 Hsiang CH, Tunoda T, Whang YE, Tyson DR, Ornstein DK. The impact of altered annexin I protein levels on apoptosis and signal transduction

■创新盘点

本文创新性地综述了AnnexinA1的生物学特性及其在消化系统肿瘤发生发展以及浸润转移中所发挥的作用, 为消化系统肿瘤早期诊断及治疗提供了新的思路。AnnexinA1有被开发为基因治疗靶点的潜在价值, 调控其表达或其介导的信号转导通路将有可能成为抗肿瘤新途径。

■同行评价

本文选题很好,符合当前的研究热点、目的明确,能较好地反映相关领域基础和临床研究的先进水平。

- pathways in prostate cancer cells. *Prostate* 2006; 66: 1413-1424
- 17 Solito E, Kamal A, Russo-Marie F, Buckingham JC, Marullo S, Perretti M. A novel calcium-dependent proapoptotic effect of annexin 1 on human neutrophils. *FASEB J* 2003; 17: 1544-1546
- 18 Wang KL, Wu TT, Resetkova E, Wang H, Correa AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Rashid A, Hamilton SR, Albarracin CT. Expression of annexin A1 in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4598-4604
- 19 Xia SH, Hu LP, Hu H, Ying WT, Xu X, Cai Y, Han YL, Chen BS, Wei F, Qian XH, Cai YY, Shen Y, Wu M, Wang MR. Three isoforms of annexin I are preferentially expressed in normal esophageal epithelia but down-regulated in esophageal squamous cell carcinomas. *Oncogene* 2002; 21: 6641-6648
- 20 Zhou G, Li H, DeCamp D, Chen S, Shu H, Gong Y, Flaig M, Gillespie JW, Hu N, Taylor PR, Emmert-Buck MR, Liotta LA, Petricoin EF, Zhao Y. 2D differential in-gel electrophoresis for the identification of esophageal scans cell cancer-specific protein markers. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1: 117-124
- 21 Xia SH, Hu H, Hu LP, Xu X, Cai Y, Han YL, Chen BS, Wei F, Ying WT, Qian XH, Cai YY, Shen Y, Wu M, Wang MR. [Analysis of proteins with altered expression in human esophageal squamous cell carcinomas]. *Ai Zheng* 2002; 21: 11-15
- 22 Hu N, Flaig MJ, Su H, Shou JZ, Roth MJ, Li WJ, Wang C, Goldstein AM, Li G, Emmert-Buck MR, Taylor PR. Comprehensive characterization of annexin I alterations in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6013-6022
- 23 Luo A, Kong J, Hu G, Liew CC, Xiong M, Wang X, Ji J, Wang T, Zhi H, Wu M, Liu Z. Discovery of Ca2+-relevant and differentiation-associated genes downregulated in esophageal squamous cell carcinoma using cDNA microarray. *Oncogene* 2004; 23: 1291-1299
- 24 谭婉燕, 熊枝繁. AnxA1在食管鳞状细胞癌组织中的表达及意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 823-825
- 25 Liu Y, Wang HX, Lu N, Mao YS, Liu F, Wang Y, Zhang HR, Wang K, Wu M, Zhao XH. Translocation of annexin I from cellular membrane to the nuclear membrane in human esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 645-649
- 26 Dreier R, Schmid KW, Gerke V, Riehemann K. Differential expression of annexins I, II and IV in human tissues: an immunohistochemical study. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 137-148
- 27 Sinha P, Hütter G, Köttgen E, Dietel M, Schandendorf D, Lage H. Increased expression of annexin I and thioredoxin detected by two-dimensional gel electrophoresis of drug resistant human stomach cancer cells. *J Biochem Biophys Methods* 1998; 37: 105-116
- 28 Yu G, Wang J, Chen Y, Wang X, Pan J, Li Q, Xie K. 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
- 29 Hippo Y, Yashiro M, Ishii M, Taniguchi H, Tsutsumi S, Hirakawa K, Kodama T, Aburatani H. Differential gene expression profiles of scirrhous gastric cancer cells with high metastatic potential to peritoneum or lymph nodes. *Cancer Res* 2001; 61: 889-895
- 30 Zhu F, Xu C, Jiang Z, Jin M, Wang L, Zeng S, Teng L, Cao J. Nuclear localization of annexin A1 correlates with advanced disease and peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293: 1310-1314
- 31 Duncan R, Carpenter B, Main LC, Telfer C, Murray GI. Characterisation and protein expression profiling of annexins in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 426-433
- 32 Roth U, Razawi H, Hommer J, Engelmann K, Schwientek T, Müller S, Baldus SE, Patsos G, Corfield AP, Paraskeva C, Hanisch FG. Differential expression proteomics of human colorectal cancer based on a syngeneic cellular model for the progression of adenoma to carcinoma. *Proteomics* 2010; 10: 194-202
- 33 Singh P, Wu H, Clark C, Owlia A. Annexin II binds progastrin and gastrin-like peptides, and mediates growth factor effects of autocrine and exogenous gastrins on colon cancer and intestinal epithelial cells. *Oncogene* 2007; 26: 425-440
- 34 曲利娟, 丁彦青, 梁莉, 余英豪. 利用2-DE和MALDI-TOF-MS在人大肠癌高低转移潜能细胞株中筛选转移相关蛋白. *福州总医院学报* 2008; 5: 365-368
- 35 葛慧娟, 杨晓群, 余宏宇, 何金, 刘惠敏. 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
- 36 He ZY, Wen H, Shi CB, Wang J. Up-regulation of hnRNP A1, Ezrin, tubulin β -2C and Annexin A1 in sentinel lymph nodes of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4670-4676
- 37 周家鹏, 舒国顺, 刘栋才, 周建平, 任峰, 袁联文, 杨竹林. 直肠癌组织中膜联蛋白A1和A2表达水平及临床病理意义. *医学临床研究* 2010; 27: 1654-1656
- 38 Babbitt BA, Lee WY, Parkos CA, Winfree LM, Akyildiz A, Perretti M, Nusrat A. Annexin I regulates SKCO-15 cell invasion by signaling through formyl peptide receptors. *J Biol Chem* 2006; 281: 19588-19599
- 39 Guzmán-Aránguez A, Olmo N, Turnay J, Lecona E, Pérez-Ramos P, López de Silanes I, Lizarbe MA. Differentiation of human colon adenocarcinoma cells alters the expression and intracellular localization of annexins A1, A2, and A5. *J Cell Biochem* 2005; 94: 178-193
- 40 Masaki T, Tokuda M, Ohnishi M, Watanabe S, Fujimura T, Miyamoto K, Itano T, Matsui H, Arima K, Shirai M, Maeba T, Sogawa K, Konishi R, Taniguchi K, Hatanaka Y, Hatase O, Nishioka M. Enhanced expression of the protein kinase substrate annexin in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996; 24: 72-81
- 41 Dai Z, Liu YK, Cui JF, Shen HL, Chen J, Sun RX, Zhang Y, Zhou XW, Yang PY, Tang ZY. Identification and analysis of altered α 1,6-fucosylated glycoproteins associated with hepatocellular carcinoma metastasis. *Proteomics* 2006; 6: 5857-5867
- 42 崔杰峰, 刘银坤, 代智, 周海君, 宋海燕, 张丽君, 张予, 孙瑞霞, 陈洁, 汤钊猷. 转移潜能不同人肝癌细胞系差异蛋白Annexin1的功能解析. *生物化学与生物物理进展* 2005; 32: 1141-1149
- 43 de Coupade C, Gillet R, Bennoun M, Briand P, Russo-Marie F, Solito E. Annexin 1 expression and phosphorylation are upregulated during liver regeneration and transformation in antithrombin III SV40 T large antigen transgenic mice. *Hepatology* 2000; 31: 371-380
- 44 Wang AG, Yoon SY, Oh JH, Jeon YJ, Kim M, Kim

- JM, Byun SS, Yang JO, Kim JH, Kim DG, Yeom YI, Yoo HS, Kim YS, Kim NS. Identification of intra-hepatic cholangiocarcinoma related genes by comparison with normal liver tissues using expressed sequence tags. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 1022-1032
- 45 Wang D, Zhang H, Fang Z, Yu G. Annexin-1 down-regulation is associated with clinical outcome in Chinese patients with hilar cholangiocarcinoma. *Eur Surg Res* 2010; 45: 151-157
- 46 Bai XF, Ni XG, Zhao P, Liu SM, Wang HX, Guo B, Zhou LP, Liu F, Zhang JS, Wang K, Xie YQ, Shao YF, Zhao XH. Overexpression of annexin 1 in pancreatic cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1466-1470
- 47 刘骞, 王成锋, 周转, 胡海, 赵东兵, 倪晓光, 白晓枫, 高纪东, 田艳涛, 赵平. annexin I基因在胰腺癌中的表达及其对胰腺癌细胞生物学行为的影响. *中华肿瘤杂志* 2007; 29: 738-741
- 48 倪晓光, 白晓枫, 王贵齐, 刘尚梅, 郭冰, 赵平. 膜联蛋白A1和增殖细胞核抗原在胰腺癌组织中的表达及其相互关系. *中国胰腺病杂志* 2010; 10: 326-328
- 49 倪晓光, 白晓枫, 王贵齐, 刘尚梅, 郭冰, 赵平. 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
- 50 Yang LP, Yang ZL, Tan XG, Miao XY. [Expression of annexin A1 (ANXA1) and A2 (ANXA2) and its significance in benign and malignant lesions of gallbladder]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2010; 32: 595-599

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)