

胡荣华,朱莉,李诗,等. ANXA1 的肿瘤特性研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 127-131.
Hu RH, Zhu L, Li S, et al. The Tumor Characteristics of ANXA1 [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(5): 127-131.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.05.020

ANXA1 的肿瘤特性研究

胡荣华,朱莉,李诗,张莉,胡琛琛*

(湖北省肿瘤医院重症医学科,武汉 430079)

【摘要】 膜联蛋白 A1 (Annexin-A1, ANXA1) 最初被认为是一种抗炎介质,现在越来越被证实与肿瘤有关,但其在肿瘤生长和转移中的作用尚不清楚,有些还存在矛盾。ANXA1 的表达可能取决于肿瘤的分期或类型。ANXA1 作为一把双刃剑,通常是抗增殖的,保护细胞免受 DNA 损伤,但同时它又可促进转移。因此应该根据肿瘤的类型、等级和分期,选择使用 ANXA1 作为癌症治疗或预后标志物的时间。

【关键词】 膜联蛋白 A1;肿瘤特性

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 05-0127-05

The Tumor Characteristics of ANXA1

HU Ronghua, ZHU Li, LI Shi, ZHANG Li, HU Chenchen*

(Intensive Care Unit, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China)

【Abstract】 ANXA1 (Annexin-A1), originally known as an anti-inflammatory mediator, has been implicated in cancer. However, its functions in cancer growth and metastasis are unclear and conflicting. ANXA1 expression may be dependent on the stage or type of cancer. ANXA1 acts as a double-edged sword as it is generally antiproliferative, protecting cells against DNA damage, despite promoting metastasis. The use of ANXA1 as a therapeutic or prognostic marker for cancer must be carefully timed, and it must be employed carefully depending on the cancer type, grade, and stage.

【Keywords】 ANXA1; Tumor Characteristics

膜联蛋白 A1 (Annexin-A1, ANXA1) 是一种内源性免疫调节蛋白,是一种调节转录因子和 miRNA 的稳态蛋白,与肿瘤的多种特性有关,包括细胞增殖、凋亡、化学敏感性、转移和侵袭。ANXA1 的表达因肿瘤的不同而不同,关于其在肿瘤增殖和生长中作用的研究各异。本研究总结了 ANXA1 在细胞增殖和转移的不同报告,并试图探讨这些不同影响背后的原因,对 ANXA1 在肿瘤中进行更深入的研究并为临床提供更多策略。

1 ANXA1 的结构与功能

膜联蛋白 A1 (ANXA1) 是第一个被发现的膜联

蛋白超家族成员,与其他成员一样,它是一类钙依赖性磷脂结合蛋白^[1]。这种蛋白质家族之所以被称为膜联蛋白,因为它们附着在细胞的磷脂膜上。ANXA1 由两个不同的功能结构域组成,N 末端和 C 末端,C 端域高度保守,而 N 端域承担独立特异功能。超家族成员间生物学功能因 N 端域的不同而不同,因为它在大多数翻译后修饰发生的位置^[2]。在没有与钙离子结合的情况下,N 端隐藏在 C 端的中心,与钙离子结合后导致构象变化,暴露出 N 端^[3]。在 70 年代末发现了 ANXA1 在炎症中的作用,随后又发现其在肿瘤增殖、分化、凋亡、迁移和

【基金项目】 湖北省卫生计生联合基金项目 (WJ2019H129)。

【作者简介】 胡荣华 (1989—),女,医学硕士,主要从事肿瘤重症方面研究。E-mail: 13396062017@163.com

【通信作者】 胡琛琛,女,医学硕士,主治医师,主要从事肿瘤重症方面研究。E-mail: koshenshen@qq.com

侵袭中也具有多种作用^[4]。

2 ANXA1 在肿瘤中的表达及其作为临床生物标志物的应用

肿瘤发生的过程是复杂和多因素的,细胞通过获得多种肿瘤特性进行转化,包括不受控制的增殖、逃避死亡以及转移和侵袭^[5-6]。由于 ANXA1 在正常和肿瘤组织之间的差异表达,它最初被认为是一种用于诊断或预后的生物标志物。然而 ANXA1 在不同肿瘤中的表达可以是上调或下调,因此其作用可能不那么简单,可能是肿瘤特异性的。例如,在毛细胞白血病中,ANXA1 常被用作免疫组织化学方法诊断的临床生物标志物,将 ANXA1⁺毛细胞白血病与带有绒毛淋巴细胞和变异毛细胞白血病的脾淋巴瘤区别开来^[7]。同样,ANXA1 是一种新的免疫组化胆管癌的标志物,可以用来与胰腺导管癌区别开来^[8-9]。通过石蜡包埋原发性肿瘤的免疫组化染色,黑色素瘤^[10]、肝细胞癌^[11]、胰腺癌^[12]、胃癌^[13]和肺腺癌^[14]中的 ANXA1 表达上调,这与预后差、无病生存率低和无远处转移率低有关。类似的免疫组化研究显示,头颈鳞状细胞癌^[15]、食管癌^[14]和前列腺癌^[16]中的 ANXA1 表达下调,与分化程度相关^[17]。另有研究显示,头颈部和前列腺的肿瘤 ANXA1 缺失,而大多数肠道和肺部的肿瘤过度表达 ANXA1。

ANXA1 在乳腺癌中的表达更为复杂。有研究显示^[3],乳腺癌和良性组织中 ANXA1 的表达水平没有差异,而其他研究通过免疫组织化学^[18]和基因微阵列^[19]分析,显示乳腺癌组织中 ANXA1 的表达缺失,导致总体生存率下降^[20]。在分析激素受体时发现,ANXA1⁺肿瘤主要是雌激素受体阳性(estrogen receptor positive, ER⁺)。ANXA1⁺的肿瘤对雌激素、孕酮和表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)呈阴性,这与这些患者的不良预后有关。通过对患者样本的免疫组化分析,基底样乳腺癌和三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)与其他乳腺癌亚型相比,表达高水平的 ANXA1。相比之下,占乳腺癌 84% 的 ER⁺乳腺癌,其表达的 ANXA1 水平较低^[18]。管腔 A 型乳腺癌是 ER⁺,孕酮受体(progesterone receptor, PR⁺),和 HER2⁻,提示肿瘤接受雌激素的信号,雌激素可以促进肿瘤的生长和扩散,但肿瘤患者可能受益于激素治疗和化疗。管腔 B 型乳腺癌是 ER⁺、PR⁻和 HER2⁺,可能受益于化疗,也可能受益于激素治疗和

针对 HER2⁺乳腺癌的治疗。基底样乳腺癌和 TNBC,高 ANXA1 的表达预示着较差的总生存率^[21]。采用多变量 Cox 模型,ANXA1⁺肿瘤患者的乳腺癌特异性生存率低于 ANXA1⁻患者,ANXA1 被证明是 HER2⁺患者和 TNBC 患者生存率的一个重要独立预测因子。

3 ANXA1 在增殖中的作用

不受控制的细胞增殖是肿瘤的一个特征,在转化过程中至关重要。有研究显示,在 A549 肺癌细胞和 RAW.264.7 巨噬细胞中,ANXA1 抗增殖作用与 MAPK/ERK 通路调节有关,导致肌动蛋白细胞骨架的破坏和细胞周期蛋白 D1 的抑制^[22]。通过肽标测和免疫分析显示,在 A431 鳞癌细胞,ANXA1 在 N 端附近被表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶磷酸化^[23],在 A549 肺癌细胞,ANXA1 在 N 端附近被肝细胞源性生长因子受体激酶(hepatocyte-derived growth factor receptor kinase, HGFR)磷酸化^[24]。对于 ANXA1,不同的激酶可以磷酸化不同的残基^[25],这些翻译后的模式可以解释为什么 ANXA1 对细胞增殖的影响是分裂的,或者是肿瘤特异性的,一些研究描述 ANXA1 促进增殖(例如,在 Eca109 食管鳞癌细胞^[26], MIA-PaCa2 和 BxPC3 胰腺癌细胞^[27]和 MCF7 乳腺癌细胞^[28]),而其他人则报告 ANXA1 抑制增殖和诱导生长停滞(TCA-8113 和 SCC-9 口腔鳞状癌细胞^[29]和 MIA-Paca2 胰腺癌细胞^[30])。ANXA1 被证明在雌激素处理的 MCF-7 乳腺癌细胞中既能促进增殖,又有抑制增殖作用^[31]。雌激素(1 nmol/L)的生理水平可诱导细胞增殖,但高孕期雌激素水平(100 nmol/L)诱导生长停滞,而 ANXA1 沉默则逆转了扩散和生长停滞。这可以解释关于 ANXA1 的报告,既可以促进也可以抑制细胞生长,调节细胞快速或缓慢生长。

ANXA1 调控增殖的机制可能是通过调节 miRNA,特别是下调 miR196a 实现的。ANXA1 是 miR196a 的一个靶点,ANXA1 通过一个负反馈下调 miR196a,反过来,miR196a 可以抑制 ANXA1 的表达。miR196a 是一种致癌 miRNA,是许多癌症的诊断生物标志物^[32],包括喉癌^[33]、结直肠癌^[34]和胶质瘤^[35] D 等。miR196a 促进细胞增殖^[36],调控 ANXA1 和其他参与调控生长的蛋白质,如 HOX 基因(一类含有同源域的转录因子),能够与 DNA 上

特定核苷酸序列结合,激活或抑制基因。当然,ANXA1 也可能调节其他致癌或抑瘤 miRNA 发挥其调节功能。

4 ANXA1 的化学敏感性

ANXA1 被证明可以影响肿瘤细胞对各种化疗药物的敏感性。对化疗药物不敏感是治疗肿瘤复发的主要障碍之一。事实上在临床中,直肠癌患者 ANXA1 的高表达与肿瘤治疗前后和淋巴结状态(nodal status, NodS)的进展有关,与新辅助治疗的直肠癌患者治疗反应性差和不良预后有关^[37]。172 例直肠癌患者术前活检的免疫组织化学分析与临床病理特征、治疗反应和无转移生存率相关。ANXA1 的高表达与晚期治疗前肿瘤状态(T3 和 T4)、晚期治疗前结节状态(N1 和 N2)、晚期治疗后肿瘤状态(T3 和 T4)、晚期治疗后结节状态(N1 和 N2)和较低的肿瘤回归分级有关^[38]。

在复发的 ER⁺乳腺癌中,ANXA1 的表达与他莫昔芬治疗抵抗增加呈正相关,而基于 ANXA1 的患者分层显示与进展时间显著相关,表明 ANXA1 是他莫昔芬治疗结果的独立标记物^[39]。通过 PCR 和 Western blot 测定对顺铂耐药的 A549 细胞,ANXA1 表达提高两倍,用特定靶向化合物沉默 ANXA1,会增加对顺铂治疗的敏感性^[20]。此外,对 5-氟尿嘧啶耐药的 SW480 结肠癌细胞,ANXA1 表达提高 6.5 倍,并且 ANXA1 过表达显示耐药性增加,而 ANXA1 沉默则使这些细胞对化疗药物敏感性增加^[40]。

这些结果表明,ANXA1 的表达在化疗耐药中起着关键作用,并通过调节 ANXA1 的表达为克服耐药提供了的可能策略。

5 ANXA1 在转移中的作用

转移是恶性肿瘤进展的最终致命步骤,对 ANXA1 在转移中作用的研究主要来自于在转移肿瘤细胞内蛋白质表达的改变。在相关研究中,细胞内的 ANXA1 水平增加或降低,以推断与转移行为相关的行为,如迁移、侵袭和上皮-间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。尽管 ANXA1 的表达与多种肿瘤的转移倾向相关,但研究的结果却是矛盾的。细胞内 ANXA1 高水平与转移能力之间存在正相关,主要表现在三阴性基底样乳腺癌细胞株^[41]、黑色素瘤^[10]、胶质瘤^[42]、胰腺癌细胞系^[30]和前列腺癌^[43]中;ANXA1 的下调被证实与

淋巴瘤和鼻咽癌远处转移相关,以及转移性小鼠和人乳腺癌细胞株^[44]。

尽管 ANXA1 参与了肿瘤转移的几个步骤,却与 ANXA1 的体外研究的不一致,并未揭示与 EMT 的因果关系和足够的转移表型,这与传统的致癌基因或肿瘤抑制基因相反。对乳腺癌研究结果不一致,可能是由于不能完全掌握肿瘤细胞的基因型和表型谱。形态学的不一致,同时大多数不同的 EMT 都有 ANXA1 的丢失,推测 ANXA1 可能参与诱导了 EMT。

在活体研究中显示,小鼠转移模型中 ANXA1 可以促进转移,过表达 ANXA1 的 MCF7 细胞易转移^[31],ANXA1^{-/-}MMTV-PyMT 乳腺癌小鼠的自发性转移比其杂合子低^[45]。对 4T1 小鼠乳腺癌细胞或 LLC 细胞和 B16 黑色素瘤细胞原位移植,ANXA1^{-/-}小鼠转移低^[46]。将 ANXA1 沉默的 4T1 小鼠乳腺癌细胞原位移植到同基因 BALB/c 小鼠中,肺转移减少。将 ANXA1 沉默的 MIA-PACA2 胰腺癌细胞原位移植到 SCID 老鼠中,与对照组相比,其肝转移更低^[30]。所有这些模型都表明,沉默 ANXA1 可降低转移风险,并提示肿瘤中 ANXA1 的表达可促进肿瘤转移。

6 结束语和未来展望

由于肿瘤细胞的个体特性不同,ANXA1 的各种翻译后模式也千差万别,因而 ANXA1 导致肿瘤发生和转移的结果各异。小鼠肿瘤模型显示,在大多数情况下 ANXA1 在抑制肿瘤生长的同时促进肿瘤转移。

尽管越来越多的研究假设了 ANXA1 在癌症中的作用,但到目前为止的共识是,肿瘤细胞中的 ANXA1 可能只是肿瘤发生和转移的部分功能性介体,对预测肿瘤转移或发生没有组织特异性。尽管如此,ANXA1 在肿瘤基质和微环境中对肿瘤进展和转移的作用还是非常重要的,因为有研究证据证明,ANXA1^{-/-}小鼠肿瘤模型中肿瘤的生长和转移受损^[47]。对肿瘤微环境中 ANXA1 更深入的研究,仔细考虑靶向选择的时间和方法,也许可以提出一种更具生物学意义的临床治疗策略。

ANXA1 是肿瘤的福音还是诅咒?这取决于肿瘤的类型和分级。在从癌前病变到癌症阶段的转变中,ANXA1 的缺失可能会使细胞更容易受到 DNA 损伤和氧化应激的影响。ANXA1 的表达可能

增加了对健康细胞保护,它可以防止由应激和氧化损伤引起的 DNA 损伤。肿瘤中的 ANXA1 缺失使这些修复减慢,导致 DNA 损伤累积。在肿瘤晚期,高 ANXA1 表达可能促进迁移和转移。因此,必须考虑使用 ANXA1 作为临床预后生物标志物的时间。未来的研究应该关注 ANXA1 在肿瘤微环境中的作用,即肿瘤相关巨噬细胞,肿瘤相关的成纤维母细胞,或淋巴转移,以及它是否在免疫抑制机制中起到作用。ANXA1 作为一种稳态蛋白发挥作用,其可能有助于解决炎症,平衡肿瘤微环境。对于某些肿瘤来说,它可能是“生命之天使”,但对于其他肿瘤而言,它可能是“死亡之天使”。

参考文献:

- [1] Crumpton MJ, Dedman JR. Protein terminology tangle [J]. Nature, 1990, 345(6272): 212.
- [2] Raynal P, Pollard HB. Annexins: the problem of assessing the biological role for a gene family of multifunctional calcium-and phospholipid-binding proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 1994, 1197(1): 63-93.
- [3] Yan T, Cameron NJ, Alastair GS, et al. Annexin A1 influences in breast cancer: Controversies on contributions to tumour, host and immunoediting processes [J]. Pharmacol Res, 2017, 119: 278-288.
- [4] Lim LH, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule [J]. FASEB J, 2007, 21: 968-975.
- [5] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer Review [J]. Cell, 2000, 100: 57-70.
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [7] Falini B, Tiacchi E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1(ANXA1) [J]. Lancet, 2004, 363(9424): 1869-1870.
- [8] Padden J, Ahrens M, Kalsch J, et al. Immunohistochemical markers distinguishing cholangiocellular carcinoma (CCC) from pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) discovered by proteomic analysis of microdissected cells [J]. Mol Cell Proteomics, 2016, 15(3): 1072-1082.
- [9] Hongsrirach N, Rucksaken R, Chamgramol Y, et al. Annexin A1: a new immunohistological marker of cholangiocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(16): 2456-2465.
- [10] Boudhraa Z, Rondepierre F, Ouchchane L, et al. Annexin A1 in primary tumors promotes melanoma dissemination [J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31(7): 749-760.
- [11] Lin Y, Lin GQ, Fang W, et al. Increased expression of annexin A1 predicts poor prognosis in human hepatocellular carcinoma and enhances cell malignant phenotype [J]. Med Oncol, 2014, 31(12): 327.
- [12] 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: 1466-1470.
- [13] Cheng TY, Wu MS, Lin JT, et al. Annexin A1 is associated with gastric cancer survival and promotes gastric cancer cell invasiveness through the formyl peptide receptor/extracellular signal-regulated kinase/integrin betaA-1-binding protein 1 pathway [J]. Cancer, 2012, 118(23): 5757-5767.
- [14] Pawletz CP, Ornstein DK, Roth MJ, et al. Loss of annexin 1 correlates with early onset of tumorigenesis in esophageal and prostate carcinoma [J]. Cancer Res, 2000, 60(22): 6293-6297.
- [15] GarciaPedrero JM, Fernandez MP, Morgan RO, et al. Annexin A1 down-regulation in head and neck cancer is associated with epithelial differentiation status [J]. Am J Pathol, 2004, 164(1): 73-79.
- [16] Patton KT, Chen HM, Joseph L, et al. Decreased annexin I expression in prostatic adenocarcinoma and in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia [J]. Histopathology, 2005, 47(6): 597-601.
- [17] Zhang L, Yang X, Zhong LP, et al. Decreased expression of Annexin A1 correlates with pathologic differentiation grade in oral squamous cell carcinoma [J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(4): 362-370.
- [18] Shen D, Nooraie F, Elshimali Y, et al. Decreased expression of annexin A1 is correlated with breast cancer development and progression as determined by a tissue microarray analysis [J]. Hum Pathol, 2006, 37(12): 1583-1591.
- [19] Shen D, Chang HR, Chen Z, et al. Loss of annexin A1 expression in human breast cancer detected by multiple high-throughput analyses [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 326(1): 218-227.
- [20] Wang LP, Bi J, Yao C, et al. Annexin A1 expression and its prognostic significance in human breast cancer [J]. Neoplasma, 2010, 57(3): 253-259.
- [21] Sobral-Leite M, Wesseling J, Smit VT, et al. Annexin A1 expression in a pooled breast cancer series: association with tumor subtypes and prognosis [J]. BMC Med, 2015, 13: 156.
- [22] 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 [J]. Exp Cell Res, 2003, 290(1): 93-107.
- [23] Pepinsky RB, Sinclair LK. Epidermal growth factor-dependent phosphorylation of lipocortin [J]. Nature, 1986, 321(6065): 81-84.
- [24] Skouteris GG, Schroder 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.
- [25] D'Acunzio CW, Gbelcova H, Festa M, et al. The complex understanding of Annexin A1 phosphorylation [J]. Cell Signal, 2014, 26(1): 173-178.
- [26] 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.
- [27] Liu QH, Shi ML, Bai J, et al. Identification of ANXA1 as a lymphatic metastasis and poor prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2719–2724.
- [28] Khau T, Langenbach SY, Schuliga M, et al. Annexin-1 signals mitogen-stimulated breast tumor cell proliferation by activation of the formyl peptide receptors (FPRs) 1 and 2 [J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 483–496.
- [29] 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.
- [30] Belvedere R, Bizzarro V, Forte G, et al. Annexin A1 contributes to pancreatic cancer cell phenotype, behaviour and metastatic potential independently of formyl peptide receptor pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29660.
- [31] Ang EZ, Nguyen HT, Sim HL, et al. Annexin-1 regulates growth arrest induced by high levels of estrogen in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(2): 266–274.
- [32] Toraih EA, Fawzy MS, Mohammed EA, et al. MicroRNA-196a2 Biomarker and targetome network analysis in solid tumors [J]. *Mol Diagn Ther*, 2016, 20(6): 559–577.
- [33] Saito K, Inagaki K, Kamimoto T, et al. MicroRNA-196a is a putative diagnostic biomarker and therapeutic target for laryngeal cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71480.
- [34] Fawzy MS, Toraih EA, Ibrahim A, et al. Evaluation of miRNA-196a2 and apoptosis-related target genes: ANXA1, DFFA and PDCD4 expression in gastrointestinal cancer patients: A pilot study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187310.
- [35] Guan Y, Chen L, Bao Y, et al. High miR-196a and low miR-367 cooperatively correlate with unfavorable prognosis of high-grade glioma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6576–6588.
- [36] Jin C, Zhang Y, Li J. Upregulation of MiR-196a promotes cell proliferation by downregulating p27(kip1) in laryngeal cancer [J]. *Biol Res*, 2016, 49(1): 40.
- [37] Sheu MJ, Li CF, Lin CY, et al. Overexpression of ANXA1 confers independent negative prognostic impact in rectal cancers receiving concurrent chemoradiotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 7755–7763.
- [38] Obenauf AC, Massague J. Surviving at a distance: organ specific metastasis [J]. *Trends Cancer*, 2015, 1(1): 76–91.
- [39] De Marchi T, Timmermans AM, Smid M, et al. Annexin-A1 and caldesmon are associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor positive recurrent breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 3098–3110.
- [40] 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.
- [41] Swa HL, Blackstock WP, Lim LH, et al. Quantitative proteomics profiling of murine mammary gland cells unravels impact of annexin-1 on DNA damage response: cell adhesion and migration [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(8): 381–393.
- [42] Yang Y, Liu Y, Yao X, et al. Annexin 1 released by necrotic human glioblastoma cells stimulates tumor cell growth through the formyl peptide receptor 1 [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1504–1512.
- [43] Bizzarro V, Fontanella B, Franceschelli S, et al. Role of Annexin A1 in mouse myoblast cell differentiation [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(3): 757–765.
- [44] Alli-Shaik A, Wee S, Lim LH, et al. Phosphoproteomics reveals network rewiring to a pro-adhesion state in annexin-1-deficient mammary epithelial cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 132.
- [45] 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.
- [46] Caron D, Maaroufi H, Michaud S, et al. Annexin A1 is regulated by domains cross-talk through post-translational phosphorylation and SUMOylation [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 1962–1969.
- [47] Bist P, Leow SC, Phua QH, et al. Annexin-1 interacts with NEMO and RIP1 to constitutively activate IKK complex and NF-kappaB: implication in breast cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2011, 30(28): 3174–3185.

[收稿日期]2019-07-30