

膜联蛋白 A11 在肿瘤中的研究进展

徐宁综述, 李勇[△]审校

(重庆医科大学附属口腔医院/口腔疾病与生物学重庆市重点实验室/重庆市高校市级
口腔生物医学工程重点实验室, 重庆 401147)

[摘要] 膜联蛋白(ANX)是以钙离子(Ca^{2+})浓度依赖性方式结合膜磷脂的细胞内蛋白质家族,在各种细胞类型中广泛表达。ANXA11 是 Ca^{2+} 调节的磷脂依赖性和膜结合 ANX 多基因家族成员之一。既往研究表明,ANXA11 在细胞分裂、 Ca^{2+} 信号传导、囊泡运输、细胞凋亡中均具有重要作用。近年来,有研究表明,ANXA11 的失调和突变与系统性自身免疫性疾病和癌症的发展、化疗耐药性和复发等有关。ANXA11 在多种肿瘤中高表达,可作为促癌基因参与肿瘤的发生、发展,有望成为一个癌症诊断、治疗及预后的潜在分子标志物。该文就近年来 ANXA11 的生物学功能及在肿瘤中的研究进展进行了回顾和综述。

[关键词] 膜联蛋白 A11; 肿瘤; 肿瘤微环境; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.023 **中图法分类号:**R73

文章编号:1009-5519(2024)03-0472-05 **文献标识码:**A

Research progress of annexin A11 in tumors

XU Ning, LI Yong[△]

(Stomatological Hospital of Chongqing Medical University/ Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences/ Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401147, China)

[Abstract] Annexin(ANX) are a family of intracellular proteins that bind membrane phospholipids in a calcium ion(Ca^{2+})-concentration-dependent manner and are widely expressed in various cell types. ANXA11 is a member of the Ca^{2+} -regulated phospholipid-dependent and membrane-bound ANX multigene family. Previous studies have shown that ANXA11 has important roles in cell division, Ca^{2+} signaling, vesicle trafficking, and apoptosis. Recent studies have shown that dysregulation and mutation of ANXA11 are associated with the development of systemic autoimmune diseases and cancers, chemotherapy resistance, and recurrence, etc. ANXA11, which is highly expressed in a variety of tumors, can be involved in tumorigenesis and development as a pro-carcinogenic gene, and is expected to be a potential molecular marker for cancer diagnosis, treatment, and prognosis. This article reviews the biological function and the research progress of ANXA11 in tumors in recent years.

[Key words] ANX A11; Tumor; Tumor microenvironment; Review

膜联蛋白(ANX)是以钙离子(Ca^{2+})浓度依赖性方式结合膜磷脂的细胞内蛋白质家族^[1]。ANX 包括 A、B、C、D、E 5 个家族, A 家族主要存在于人类和哺乳动物细胞中, B 家族存在于无脊椎动物细胞中, C 家族存在真菌和一些单细胞真核生物, D 家族存在植物, E 家族存在原生生物^[2]。ANXA 家族共有 12 个成员(ANXA1~11 和 A13)。ANXA 家族成员与人类细胞的一系列生理功能存在密切关系,如囊泡运输、细胞增殖、细胞分裂、细胞凋亡、信号传导、抗炎、新血管生成、抗凝血等^[3]。近年来,有研究表明,ANXA 家族成员表达水平异常同样与多种肿瘤的形成及发展密切相关,可作为肿瘤预后因子及生物治疗

的有效靶点^[4]。现将 ANXA 家族成员——ANXA11 的生物学功能、在各种肿瘤中的研究进展综述如下。

1 ANXA11 的分子结构

ANXA 分子是一个由一个凸面和一个凹面构成的弧形结构^[5],位于凸面的 C-末端为保守区域,含 4 个结构高度相似的同源重复结构域,此结构域由大约 70 个氨基酸残基组成,每一个重复序列均由 5 个 α -螺旋构成,此结构所构成的结构域具有与钙和膜磷脂的结合位点,ANX 只有在 Ca^{2+} 存在情况下才能与磷脂膜结合,且这种结合是可逆的,去除 Ca^{2+} 后 ANX 就与磷脂分开^[6];位于凹面的 N-末端为可变区域,由 20~200 个氨基酸残基组成,可调节 ANX 与蛋白配

[△] 通信作者, E-mail:500081@hospital.cqmu.edu.cn.

体间相互作用和 ANX 与膜的相关性,不同 ANX 在 N 端结构域的长度、氨基酸序列和疏水性方面差异很大,是区分不同亚家族的主要依据。有学者分析了 500 例肌萎缩侧索硬化患者的外显子组序列发现, ANXA11 的低复杂性结构域内的氨基末端变体 p. G38R 和 p. D40G 增强了聚集倾向,而羧基末端 ANXA11 结构域变体 p. H390P 和 p. R456H 改变了 Ca^{2+} 反应^[7]。

ANXA11 定位在人染色体 10q22~q23,包含了 15 个外显子和 14 个内含子。Anxa11 由 504 个氨基酸编码,相对分子质量为 56×10^3 。其 N-末端结构域和 C-末端结构域分别由外显子 2~5 和 6~15 编码^[7]。ANXA11 的 N 末端结构域由 219 个富含甘氨酸、酪氨酸和脯氨酸的氨基酸残基组成,这些氨基酸的浓度对其核定位及降解均具有重要作用^[9]。ANXA11 的 C 末端结构域含有同源的四联蛋白重复核和 Ca^{2+} 结合位点,是膜结合、热稳定性和 ANXA11 三级结构的必要条件, Ca^{2+} 的存在影响 ANXA11 与脑磷脂、磷脂酰丝氨酸和磷脂酸的结合^[4],能被丝氨酸/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶磷酸化^[2]。ANXA11 通过与凋亡相关基因-2(ALG-2)协调稳定内质网,从而维持内质网的结构和功能特征,在 ANXA11 敲低的细胞中同步的内质网到高尔基体的跨膜转运加快^[9]。近期研究发现了一种 RNA 转运机制,ANXA11 可作为 RNA 颗粒和溶酶体之间的分子拴绳, RNA 颗粒通过“搭便车”在移动的溶酶体上^[10]。ANXA11 具有 N-末端低复杂性结构域,促进其相分离成无膜 RNA 颗粒,以及 C-末端膜结合结构域,使其能与溶酶体相互作用。RNA 颗粒转运需要 ANXA11,并且 ANXA11 通过相关突变破坏其与溶酶体的相互作用而损害 RNA 颗粒转运。因此,ANXA11 通过将 RNA 颗粒束缚到活跃转运的溶酶体介导 RNA 转运,从而执行关键细胞功能^[10]。

蛋白质和脂质的相变可以共同调节,在核糖核蛋白(RNP)颗粒-ANXA11-溶酶体中 ANXA11 连接 RNP 颗粒凝聚到溶酶体膜使其能够共转运。在低复杂度的 ANXA11 端 N 驱动下该系统中蛋白质的相态发生了变化,从而诱导了底层膜脂质的耦合相态变化。最新的研究鉴定了 ANXA11 相互作用蛋白——ALG-2 和降钙素基因相关肽基因作为基于 ANXA11 的相位耦合的有效调节因子,并证明其对 ANXA11-溶酶体集合的纳米力学性能及其与 RNP 颗粒结合的能力的影响^[11]。利用这种特性,ANXA11 作为一种分子栓,动态地将无膜小干扰 RNA 纳米凝胶与溶酶体偶联,通过溶酶体主动运输到癌细胞中,并通过酯键的降解控制释放,从而达到治疗肿瘤的目的^[12]。

2 ANXA11 与肿瘤的关系

2.1 ANXA11 与脑胶质母细胞瘤 有研究发现,重

组人真核翻译延长因子 3J 反义 RNA(EIF3J-AS1)在胶质瘤细胞系中过度表达且 EIF3J-AS1 基因的敲除可阻碍胶质瘤的恶性表型^[13]。微小 RNA-1343-3p(miR-1343-3p)可与 EIF3J-AS1 结合,靶向作用于 ANXA11,通过 EIF3J-AS1/miR-1343-3p/ANXA11 轴共同影响胶质母细胞瘤的生物学行为,并且应用 MiR-1343-3p 抑制剂或过表达 ANXA11 可抵消 EIF3J-AS1 沉默对胶质母细胞瘤发展的抑制作用。在肿瘤预后方面,ANXA11 也与脑胶质母细胞瘤的预后相关,胶脑膜转移的预后最差。基于拷贝数变化的基因表达整合分析显示,ANXA11 是与脑膜转移发生相关的肿瘤分子表型,与非转移组比较,ANXA11 随着拷贝数的增加而高表达,使胶质母细胞瘤更易发生转移^[14]。

2.2 ANXA11 与乳腺癌 HUDELIST 等^[15]通过高通量测序发现,ANXA11 相对于癌旁正常组织在肿瘤组织内过度表达,被丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化后使下游因子——丝裂原活化蛋白激酶(MKK3)和 MKK7 在乳腺癌中过度表达,并通过 MKK3/p38 和 MKK7/c-Jun 氨基末端激酶通路调节乳腺癌中的 p53 转录活性进一步促进乳腺癌的进展^[16]。LIANG 等^[16]发现,RHPN1 反义 RNA 1 由组蛋白去甲基化酶 5B 诱导,并通过 RHPN1 反义 RNA 1/miR-6884-5p/ANXA11 通路促进乳腺癌的进展。FERNANDEZ-MADRID 等^[17]发现,ANXA11 及 p53 在乳腺癌组织中的表达较正常组织明显增高,猜测 ANXA11 影响乳腺癌进展的原因可能与 p53 有关。

2.3 ANXA11 和卵巢癌 SONG 等^[18]通过免疫组织化学分析发现,在复发性卵巢癌组织中 ANXA11 表达水平远高于原发癌组织,其表达水平与肿瘤复发和顺铂耐药呈负相关,ANXA11 在顺铂耐药细胞系表达可下调,当敲低敏感细胞系 ANXA11 表达后发现,其对顺铂的耐药性增加。卵巢癌化疗耐药的机制包括很多,其中耐药相关基因的表达异常是一个重要因素。有研究通过对卵巢癌细胞中顺铂反应进程基因测序发现,与 ANXA11 参与了细胞凋亡、细胞增殖、转录调控和信号传导^[19]。在机制方面,ANXA11 可作为干扰 S100 钙结合蛋白 A6(S100A6)和 p53 相互作用的抑制剂。ANXA11 的下调可能会增加 S100A6 与 p53 的结合能力,从而导致增强 p53 转录活性并导致卵巢癌的耐药性增加^[20]。

2.4 ANXA11 与胃癌 最近的一项关于胃癌的研究选取了 63 例配对的胃癌组织和癌旁黏膜组织,检测 ANXA11 的表达水平及其与临床特征的相关性,其分别使用免疫组化法、定量逆转录聚合酶链反应及蛋白质印迹法检测了 ANXA11 在胃癌及癌旁正常组织中的表达水平,结果显示,与癌旁正常组织比较,ANXA11 mRNA 及蛋白水平在胃癌组织中明显升

高,且 ANXA11 的高表达与肿瘤大小、肿瘤浸润、局部淋巴结转移、TNM 分期和血管侵犯显著相关。通过使用 AGS 细胞系进行了生物学功能和潜在的机制研究,小干扰 RNA 沉默 ANXA11 后 ANXA11 通过蛋白激酶 B/糖原合酶激酶-3 β (Akt/GSK-3 β)通路抑制细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭,有望成为胃癌患者的预后因素和治疗靶点^[21]。在预后方面,有学者在胃癌患者与轻度或晚期胃病变患者中发现了 43 种差异表达的尿蛋白 ANXA11 水平进一步与胃病变进展风险呈正相关,在预测胃癌进展和胃癌发生风险方面表现出卓越的性能^[22]。在耐药机制方面,抑制 ANXA11 表达能提高人胃癌细胞株对 5-氟尿嘧啶(5-Fu)及顺铂的敏感性,可能与抑制肿瘤细胞相关生长因子胸苷酸合酶、B 淋巴细胞瘤-2(bcl-2)、上调 BCL-2 相关 X 蛋白(bax)的表达有关^[23-25]。

2.5 ANXA11 与结直肠癌 ANXA11 在结直肠癌的发展和转移中均具有重要作用,与正常组织比较,ANXA11 在结直肠癌患者的肿瘤组织中过度表达,且在有淋巴结转移的结直肠癌肿瘤组织中 ANXA11 表达更低^[26-27]。通过与热休克转录因子 1 协同作用可促进 ANXA11 转录,竞争性结合 miR-122-5p,调控结直肠癌生物学行为,靶向热休克转录因子 1/LINC00857/ANXA11 轴可能提供一种有价值的治疗结直肠癌的策略^[28]。同时,ANXA11 的突变与结直肠癌的耐药性有关,ANXA11 可能通过 MAPK 途径、S100A6 或 ALG-2 影响结直肠癌的药物敏感性。转染敲低 ANXA11 的肿瘤细胞在使用 5-氟尿嘧啶(5-FU)、亚叶酸、伊立替尼和贝伐单抗的联合方案治疗后显示出基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达降低^[29-30]。

2.6 ANXA11 与肝癌 YE 等^[31]采用定量逆转录聚合酶链反应定量分析超氧化物歧化酶 2(circSOD2)和 ANXA11 发现,circSOD2 在肝细胞癌组织和细胞中表达上调,敲低 circSOD2 导致肝癌细胞生长抑制、凋亡促进、细胞周期阻滞和转移抑制。在机制方面,circSOD2 通过充当 miR-497-5p 海绵促进肝癌的发展,miR-497-5p 通过靶向 ANXA11 在肝细胞癌细胞中发挥肿瘤抑制作用。circSOD2 通过与 miR-497-5p 相互作用诱导 ANXA11 表达上调,circSOD2 对免疫逃避和抗程序性死亡受体 1 耐药的促进作用与 miR-497-5p/ANXA11 轴相关。LIU 等^[32]采用聚合酶链反应和蛋白质印迹检测结果显示,ANXA11-shrna 转染 Hca-F 细胞后 ANXA11 表达明显下调,在 Hca-F 细胞中敲低 ANXA11 可抑制其体外增殖和细胞凋亡能力。在 Hca-F 细胞中 ANXA11 敲低后 Bax/Bcl-2 表达水平比值、Akt2 和 FoxO1(pSer319)表达水平,以及 MMP-9 mRNA 和活性 MMP-9 蛋白水平均显著升高。总之,ANXA11 通过 Akt2/FoxO1 和(或)MMP-9 通路抑制 Hca-F 细胞的体外增殖和凋亡。

ANXA11 作为 miRNA 的下游基因常作为肿瘤治疗的靶点,如 miR-124 可能直接靶向 ANXA11 调控肝癌的发生和进展,过表达 miR-124 能抑制 ANXA11 的表达,从而抑制肿瘤细胞的体外增殖、侵袭和迁移能力^[33];ANXA11 可介导 miR-16-5p 和 AGAP2 反义 RNA 1 在肝癌中的功能效应,导致 Akt 信号活化^[34];miR-497-5p 可诱导 ANXA11 表达上调,通过靶向 miR-497-5p/ANXA11 轴在肝癌细胞中发挥肿瘤抑制作用,进一步促进免疫逃避^[31]。在耐药性方面,ANXA11 主要通过原癌基因蛋白(c-Jun)通路调节肝癌的淋巴结转移和耐药性^[35],敲降 ANXA11 可增强细胞黏附能力,增强肿瘤细胞对顺铂的耐药性,促进细胞丝状肌动蛋白的形成,抑制细胞外调节蛋白激酶及连接蛋白-活化的蛋白激酶 C1 受体通路,促进 MMP-2、MMP-9、细胞分裂周期蛋白 42 的表达水平,对淋巴结的原位黏附能力显著增强^[36]。下调 ANXA11 表达可增强 Hca-P 细胞对 5-FU 的耐药性。与 scramble-Hca-P 细胞比较,shRNA-ANXA11-Hca-P 细胞中 c-Jun 的表达水平在 0.1、1.0 mg/L 5-FU 作用下均上调。ANXA11 敲低联合 5-FU 处理后 Hca-P 细胞中 c-Jun 的表达变化趋势更为明显。ANXA11 通过 c-Jun 通路调节 Hca-P 细胞的淋巴结转移和 5-FU 耐药。其可能在肝细胞癌中发挥重要作用,并可能成为治疗肝癌的靶点^[37]。

2.7 ANXA11 与非小细胞肺癌 近期有文献报道,ANXA11 在非小细胞肺癌患者癌组织中的表达水平明显高于相对应的癌旁正常组织,在临床意义方面,ANXA11 表达量与非小细胞肺癌患者的肿瘤组织分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移及 Ki-67 表达有关,可能诱发肿瘤细胞恶变、浸润及转移,成为诊断、治疗和预后的新指标^[38],但目前其具体发病机制尚不明确。

2.8 ANXA11 与前列腺癌 近期研究表明,前列腺癌患者血清中存在 ANXA11 的自身抗体反应,且 ANXA11 抗体的丰度在前列腺癌患者中相对升高。单抗体鉴别前列腺肿瘤和健康对照的灵敏度为 70%~80%,而联合 ANXA11 抗体可将诊断前列腺肿瘤的灵敏度提高至 90%,将健康对照的灵敏度提高至 100%^[39]。提示 ANXA11 可作为前列腺癌发生的致癌基因,但其具体作用机制尚需进一步研究。

2.9 ANXA11 与膀胱癌 有学者通过对 ANX 家族成员在膀胱癌中的 mRNA 表达和预后的分析发现,与正常膀胱组织比较,ANXA11 在膀胱癌中表达下调,利用 COX 回归构建了一个与 ANX 相关的预后标签发现,ANXA11 高表达与患者总生存增加相关,有助于改善膀胱癌患者的临床结局,为膀胱癌发生、发展的潜在分子机制提供了深入的认识,并为膀胱癌提供了潜在的治疗靶点^[40],但目前相应的机制尚不明确。

3 小 结

肿瘤的发生、发展是一个多因素、分阶段过程。故从基因水平寻找影响肿瘤发生、发展及预后的指标并开展靶向治疗具有重要意义。ANXA11 作为一种钙调节的磷脂结合蛋白在胞质分裂、凋亡、胞吐和癌症中均具有重要作用。ANXA11 的失调和突变与癌症的发展、耐药性和复发均有关^[41-42]。在恶性肿瘤中 ANXA11 呈高表达,且与肿瘤的增殖、侵袭、转移及耐药密切相关。在乳腺癌、卵巢癌及结直肠癌中 ANXA11 通过 MAPK/p53 途径参与肿瘤的转移、侵袭和耐药性;在胃癌中 ANXA11 通过 Akt/糖原合酶激酶-3 β 通路调节胃癌增殖、迁移和侵袭,通过 bcl-2/bax 途径影响 5-FU 及顺铂的敏感性;在肝癌中 ANXA11 通过 Akt2/FoxO1 和(或)MMP-9 表达途径抑制肝癌细胞的体外增殖和细胞凋亡,通过 c-Jun 抑制肝癌细胞的致瘤性、淋巴结转移和 5-FU 耐药性。

总之,ANXA11 可作为肿瘤诊断、治疗和预后的有力指标。但值得注意的是,在发病机制方面,ANXA11 常作为 miRNA 的下游靶点;在耐药性方面,ANXA11 的耐药机制常与 c-Jun 通路相关,因此,靶向 ANXA11 很有可能成为肿瘤治疗的新方法。根据目前发现 ANXA11 的生物学功能均与肿瘤的发生、发展密切相关,有望成为肿瘤诊断、预后因子及生物治疗的有效靶点。目前,关于 ANXA11 在肿瘤研究中的微小报道较少见,其介导肿瘤发生、发展的具体机制尚有待于进一步深入研究。此外,如何准确应用 ANXA11 在肿瘤治疗方面发挥优势仍是亟待解决的临床问题。

参考文献

[1] LI Y Z, WANG Y Y, HUANG L, et al. Annexin a protein family in atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2022, 531: 406-417.

[2] WANG J, GUO C, LIU S, et al. Annexin a11 in disease[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431: 164-168.

[3] XI Y, JU R, WANG Y. Roles of annexin a protein family in autophagy regulation and therapy [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110591.

[4] ZHANG H, ZHANG Z, GUO T, et al. Annexin A protein family: Focusing on the occurrence, progression and treatment of cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1141331.

[5] LECONA E, TURNAY J, OLMO N, et al. Structural and functional characterization of recombinant mouse annexin A11: Influence of calcium binding [J]. Biochem J, 2003, 373 (Pt 2): 437-449.

[6] NAHM M, LIM S M, KIM Y E, et al. ANXA11

mutations in ALS cause dysregulation of calcium homeostasis and stress granule dynamics [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(566): eaax3993.

[7] BANCES P, FERNANDEZ M R, RODRIGUEZ-GARCIA M I, et al. Annexin A11 (ANXA11) gene structure as the progenitor of paralogous annexins and source of orthologous cDNA isoforms [J]. Genomics, 2000, 69(1): 95-103.

[8] FATIMATHAS L, MOSS S E. Characterisation of the sarcoidosis-associated variant of annexin A11 [J]. Gen Physiol Biophys, 2009, 28: F29-38.

[9] SHIBATA H, KANADOME T, SUGIURA H, et al. A new role for annexin A11 in the early secretory pathway via stabilizing Sec31A protein at the endoplasmic reticulum exit sites (ERES) [J]. J Biol Chem, 2015, 290(8): 4981-4993.

[10] LIAO Y C, FERNANDOPULLE M S, WANG G, et al. RNA granules hitchhike on lysosomes for long-distance transport, Using annexin a11 as a molecular tether [J]. Cell, 2019, 179(1): 147-164.

[11] NIXON-ABELL J, RUGGERI F S, QAMAR S, et al. ANXA11 biomolecular condensates facilitate protein-lipid phase coupling on lysosomal membranes [J]. BioRxiv, 2023, 24: 2023.

[12] XIAO Y H, YAN L L. Covalently crosslinked siRNA nanogels hitchhike on lysosomes for transport, reseponsive release and gene silencing [C] // 中国化学会化学生物学专业委员会. 第十一届全国化学生物学学术会议论文摘要 (第三卷). 南京: 中国化学会, 2019: 1-10.

[13] QI J, WANG Z, ZHAO Z, et al. EIF3J-AS1 promotes glioma cell growth via up-regulating ANXA11 through sponging miR-1343-3p [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 428.

[14] YOU H J, PARK H Y, KIM J, et al. Integrative radiogenomic analysis for genomic signatures in glioblastomas presenting leptomeningeal dissemination [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(27): e4109.

[15] HUDELIST G, PACHER-ZAVISIN M, SINGER C F, et al. Use of high-throughput protein array for profiling of differentially expressed proteins in normal and malignant breast tissue [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 86(3): 281-291.

[16] LIANG D, LIU H, YANG Q, et al. Retracted;

- Long noncoding RNA RHPN1-AS1, induced by KDM5B, is involved in breast cancer via sponging miR-6884-5p[J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(7):1064.
- [17] FERNANDEZ-MADRID F, TANG N, ALAN-SARI H, et al. Autoantibodies to annexin XI-A and other autoantigens in the diagnosis of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15):5089-5096.
- [18] SONG J, SHIH I M, SALANI R, et al. Annexin xi is associated with cisplatin resistance and related to tumor recurrence in ovarian cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(22 Pt 1):6842-6849.
- [19] SONG J, SHIH I M, CHAN D W, et al. Suppression of annexin A11 in ovarian cancer: Implications in chemoresistance[J]. *Neoplasia*, 2009, 11(6):605-614.
- [20] SLOMNICKI L P, NAWROT B, LESNIAK W. S100A6 binds p53 and affects its activity[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(4):784-790.
- [21] HUA K, LI Y, ZHAO Q, et al. Downregulation of annexin a11 (ANXA11) inhibits cell proliferation, invasion, and migration via the AKT/GSK-3 β pathway in gastric cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:149-160.
- [22] FAN H, LI X, LI Z W, et al. Urine proteomic signatures predicting the progression from premalignancy to malignant gastric cancer[J]. *Ebio Med*, 2022, 86:104340.
- [23] 李亚洲. 膜联蛋白 A11 对人胃癌细胞株 AGS 顺铂耐药性影响及其机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [24] 贾楠, 李勇, 赵一杰, 等. 膜联蛋白 A11 对人胃癌细胞株 SGC7901 氟尿嘧啶耐药性的影响及机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(4):610-613.
- [25] 赵一杰. 膜联蛋白 A11 对人胃癌细胞株 SGC7901 5-Fu 耐药性影响及机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [26] ROH S A, PARK I J, YOON Y S, et al. Feasibility of novel PPP1R15A and proposed ANXA11 single nucleotide polymorphisms as predictive markers for bevacizumab regimen in metastatic colorectal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(8):1705-1714.
- [27] DUNCAN R, CARPENTER B, MAIN L C, et al. Characterisation and protein expression profiling of annexins in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(2):426-433.
- [28] SHEN Q, WANG R, LIU X, et al. HSF1 stimulates glutamine transport by super-enhancer-driven lncRNA LINC00857 in colorectal cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(16):3855.
- [29] KIM J C, KIM S Y, CHO D H, et al. Novel chemosensitive single-nucleotide polymorphism markers to targeted regimens in metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5):1200-1209.
- [30] KIM J C, HA Y J, ROH S A, et al. Feasibility of proposed single-nucleotide polymorphisms as predictive markers for targeted regimens in metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(9):1862-1869.
- [31] YE R, LU X, LIU J, et al. CircSOD2 contributes to tumor progression, immune evasion and anti-PD-1 resistance in hepatocellular carcinoma by targeting miR-497-5p/ANXA11 axis[J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(2):597-614.
- [32] LIU S, WANG J, GUO C, et al. Annexin A11 knockdown inhibits in vitro proliferation and enhances survival of hca-f cell via Akt2/FoxO1 pathway and MMP-9 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 70:58-63.
- [33] Abdul Wakil Qarluq. MiR-124-3p 通过靶向 Annexin-A11 抑制肝癌细胞的增殖能力[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [34] LIU Z, WANG Y, WANG L, et al. Long non-coding RNA AGAP2-AS1, functioning as a competitive endogenous RNA, upregulates ANXA11 expression by sponging miR-16-5p and promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):194-197.
- [35] 孟隆隆. rAdinbitor 通过 CRKI 介导的信号通路调控小鼠肝癌 Hca:P 细胞的增殖, 黏附, 迁移和侵袭能力[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [36] 葛镇华. ANXA11 敲降对肝癌细胞 HCCLM3 体内外恶性行为的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [37] LIU S, GUO C, WANG J, et al. ANXA11 regulates the tumorigenesis, lymph node metastasis and 5-fluorouracil sensitivity of murine hepatocarcinoma Hca-P cells by targeting c-Jun[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):16297-16310. (下转第 481 页)

- [32] ALLAM-NDOUL B, CASTONGUAY-PARADIS S, VEILLEUX A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6402.
- [33] SHI N, LI N, DUAN X, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 284-65831.
- [34] CHATTERJEE A, CHAUDHURI S, SAHA G, et al. Effect of bile on the cell surface permeability barrier and efflux system of vibrio cholerae[J]. *J Bacteriol* 2004, 186:6809-6814.
- [35] 曹双. 脓毒症和脓毒性休克患者容量监测指标的研究进展[J]. *内科*, 2023(20):1211-1215.
- [36] 李素彦, 许宁, 花然亮, 等. 粪-菌移植通过肠道菌群调节脓毒症大鼠脑皮质胆碱能抗炎通路[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31:1102-1107.
- [37] 周鑫, 徐炎松, 孙远松, 等. HMGB1, suPAR, WBC, PCT 在创伤脓毒症中的早期诊断及预后评估价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(8): 1015-1018.
- [38] 李梅, 武晓灵. miR-223 与脓毒症炎症反应的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(4):370-373.
- [39] TANOUE T, MORITA S, PLICHTA DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity[J]. *Nature*, 2019, 565(7741):600-605.
- [40] 汪俊, 张德龙, 张盛, 等. 脓毒症患者血清 γ -干扰素、白细胞介素 4 表达水平及 γ -干扰素/白细胞介素 4 对预后影响[J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 20(1):21-25.
- [41] 王艳婷, 金延春, 任科雨, 等. 肠道微生物-免疫轴与疾病[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(5):1112-1115.
- [42] PARKES GC. An overview of probiotics and prebiotics[J]. *Nurs Stand*, 2007 21(20):43-47.
- [43] 赵文婧, 陈立英, 刘霞, 等. 膳食纤维经肠道微生物生态途径抑制结肠癌的研究进展[J]. *太原师范学院学报(自然科学版)*, 2021, 20(4):76-83.
- [44] 杨海燕, 葛声. 膳食纤维对肥胖相关的肠道微生物生态的影响[J]. *中国食物与营养*, 2020, 26(9): 12-16.
- [45] 迟湘胤, 林媛, 蒋建东. 抗生素引起肠道微生物紊乱及其治疗的研究进展[D]. 北京: 药学学报, 2020.
- [46] 刘绍泽, 陈德昌, 马丽琼. 广谱抗生素对脓毒症大鼠肠道革兰阴性杆菌的选择作用[J]. *解放军医学杂志*, 2007, 20(11):1122-1125.
- [47] 杜白露, 莫茜, 陶悦, 等. 粪菌移植治疗感染性疾病的研究进展[J]. *上海医学*, 2017, 40(5):317-320
- [48] 李涛, 刘兴锋, 何伟康. 早期肠内营养联合益生菌治疗脓毒症休克患者的疗效观察[J]. *内科*, 2022, 14(2):168-170.
- [49] 刘秀珍, 刘建军, 李俊峰. 胸腺肽类药物在脓毒症患者中的应用研究进展[J]. *中国药业*, 2022, 31(7):124-127.
- [50] 原景, 杜韩, 万梅绪, 等. 丹参有效成分及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(11):2322-2332.
- [51] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国医师协会中国脓毒症/脓毒症休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 19(9):567-588.
- [52] 吴跃, 朱娱, 张杰, 等. 环孢素 A 对脓毒症大鼠血管通透性的保护作用[J]. *药学学报*, 2020, 55(8):1823-1829.

(收稿日期:2023-08-08 修回日期:2023-09-13)

(上接第 476 页)

- [38] 陈静. 膜联蛋白 A11 在非小细胞肺癌中的表达及意义[D]. 沈阳:中国医科大学, 2021.
- [39] UMMANNI R, DUSCHARLA D, BARETT C, et al. Prostate cancer-associated autoantibodies in serum against tumor-associated antigens as potential new biomarkers [J]. *J Proteomics*, 2015, 119:218-229.
- [40] DOBRUCH J, OSZCZUDLOWSKI M. Bladder cancer: Current challenges and future directions [J]. *Medicina(Kaunas)*, 2021, 57(8):749.
- [41] YAO X, QI X, WANG Y, et al. Identification and validation of an annexin-related prognostic signature and therapeutic targets for bladder cancer: Integrative analysis [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(2):259-263.
- [42] HERTA T, KERSTEN R, CHANG J C, et al. Role of the IgG4-related cholangitis autoantigen annexin A11 in cholangiocyte protection [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(2):319-331.

(收稿日期:2023-08-11 修回日期:2023-10-21)