

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.10

❖ 论著 ❖

Annexin A4 与 OPN 在卵巢上皮性癌中表达及其相关性分析

潘盛兰, 刘钧

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨膜联蛋白 A4 (AnxA4) 与骨桥蛋白 (OPN) 在卵巢上皮性癌中的表达及其相关性分析。**方法:** 选取卵巢上皮性癌组织 123 例、卵巢上皮性交界肿瘤组织 40 例、卵巢上皮良性肿瘤组织 40 例及正常卵巢组织 40 例, 应用免疫组化 SP 法分别对卵巢病变及正常组织中 AnxA4 和 OPN 的表达情况进行检测和分析, 并观察二者的表达与临床病理特征、患者生存率之间的相关性。**结果:** 卵巢上皮性癌组织中 AnxA4 和 OPN 的阳性表达率明显高于卵巢交界性肿瘤及良性肿瘤 ($P < 0.05$), 随着临床分期增高而增高, 随着组织分化程度的增高而降低, 晚期、低分化明显高于早期、高分化 ($P < 0.05$); OPN 的阳性表达率与淋巴结转移有关, 淋巴结转移者明显高于无淋巴结转移者 ($P < 0.05$); Kaplan-Meier 生存曲线显示, 卵巢癌组织中 AnxA4、OPN 的表达与患者的生存率均存在相关性 ($P < 0.05$); AnxA4 和 OPN 在卵巢癌中的表达呈正相关性 ($r = 0.338, P < 0.05$)。**结论:** AnxA4 和 OPN 在卵巢上皮性癌中高表达, 与卵巢癌发生发展关系密切; 二者的协同作用可能参与了卵巢癌的发生发展, 检测二者的表达对卵巢癌患者诊断、判断卵巢肿瘤恶性程度及预后具有重要的指导意义。

【关键词】 膜联蛋白 A4; 骨桥蛋白; 卵巢上皮性癌; 免疫组化法

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A

Expression and correlation analysis of Annexin A4 and OPN in ovarian epithelial carcinoma

PAN Sheng-lan, LIU Jun

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression and correlation of AnxA4 and OPN in epithelial ovarian carcinoma. **Methods:** 123 cases of ovarian epithelial carcinoma, 40 cases of ovarian epithelial borderline tumor, 40 cases of ovarian epithelial benign tumor and 40 cases of normal ovarian tissue were collected. The expressions of AnxA4 and OPN in ovarian lesions and normal tissues were detected and analyzed by immunohistochemical SP method, and the correlation between their expressions and clinicopathological features as well as the survival rate of patients was observed. **Results:** The positive expression rates of AnxA4 and OPN in ovarian epithelial carcinoma tissues were significantly higher than those in ovarian borderline tumors and benign tumors ($P < 0.05$), and increased with the increase of clinical stage and decreased with the increase of tissue differentiation degree. The late and low differentiation were significantly higher than the early and high differentiation ($P < 0.05$). The positive expression rate of OPN was related to lymph node metastasis, and the patients with lymph node metastasis were significantly higher than those without lymph node metastasis ($P < 0.05$). Kaplan-meier survival curve showed that the expressions of AnxA4 and OPN in ovarian cancer tissues were correlated with the survival rate of patients ($P < 0.05$). There was a positive correlation between the expression of AnxA4 and OPN in ovarian cancer ($r = 0.338, P < 0.05$). **Conclusion:** AnxA4 and OPN are highly expressed in epithelial ovarian cancer and are closely related to the development of ovarian cancer. The synergistic effect of AnxA4 and OPN may be involved in the development of ovarian cancer. Detection of the expression of AnxA4 and OPN has important guiding significance for the diagnosis of ovarian cancer, the assessment of the degree of malignancy and the prognosis of ovarian cancer patients.

【Key words】 Annexin A4; Osteopontin; Epithelial ovarian carcinoma; Immunohistochemical

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 其在全球范围内发病率仅次于宫颈癌和宫体癌, 居妇科肿瘤

第3位^[1]。由于缺乏典型的临床表现, 将近70%的卵巢癌患者就诊时已到达晚期阶段, 虽然临床治疗

手段不断提高,但卵巢癌患者的预后仍旧不佳,5 年存活率约为 35%;上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是所有卵巢癌中最常见的病理类型,大约占 90%^[2]。目前对于卵巢癌的发生机制仍存在很多争议,因此探究卵巢癌的发生发展机制以及寻找早期诊断及化疗敏感性标志物具有重要的临床意义。研究^[3-5]表明,Anxa4、OPN 参与了肿瘤的增殖、侵袭、转移以及化学药物耐药等生物学行为,与肿瘤发生发展存在密切关系。本研究拟通过检测卵巢上皮性肿瘤组织中 AnxA4、OPN 的表达情况,分析它们与上皮性卵巢癌临床分期、分化程度、淋巴结转移以及患者生存率的关系,探讨二者在卵巢癌发生发展中的作用及相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取川北医学院附属医院病理科 2012 年 1 月至 2018 年 10 月保存的术后卵巢上皮性癌组织 123 例(术前未做放疗并排除转移性肿瘤)、卵巢上皮性交界肿瘤(epithelial Border tumor)组织 40 例、卵巢上皮良性肿瘤(epithelial Benign tumor)组织 40 例及正常卵巢(Normal ovarian)组织 40 例(子宫颈癌 FIGO I A 期切除的卵巢组织)作为研究对象。患者年龄 29~81 岁,平均年龄(56.5±10.2)岁;其中卵巢浆液性癌(Serous carcinoma, SC)99 例,卵巢粘液性癌(Mucous carcinoma, MC)6 例,卵巢子宫内膜样癌(Endometrial carcinoma, EC)10 例,卵巢透明细胞癌(Clear cell carcinoma, CCC)8 例;组织分化程度为低分化 70 例、中分化 39 例、高分化 14 例;按照国际妇产科联盟(FIGO)临床分期标准为 I 期 28 例,II 期 43 例,III 期 52 例;淋巴结转移患者 48 例。所有标本均为 10% 中性福尔马林固定。

1.2 方法

所有蜡块均切 4 μm 厚切片 5 张,分别进行 HE 染色、AnxA4(美国 Sigma-Aldrich 公司)、OPN(北京中衫金桥生物技术有限公司)、阳性对照、阴性对照。免疫组化使用 SP 法。

免疫组化判读标准:AnxA4 与 OPN 阳性着色均主要表达于细胞质,部分于细胞膜着色,根据染色强度评分(0 分为无色,1 分为浅黄色,2 分为黄色或棕黄色,3 分为棕褐色)和阳性细胞比例评分(<5% 为 0 分,5~25% 为 1 分,26~50% 为 2 分,51~75% 为 3 分, >75% 为 4 分)相乘或相加,最后判断标准:AnxA4:两项评分相乘≥4 分记阳性, <4 分记阴性; OPN:两项评分相加 >3 分记阳性;≤3 分记阴性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理,计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料数据以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关系数检验法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AnxA4、OPN 在不同卵巢肿瘤中的表达情况

AnxA4、OPN 在卵巢癌、交界性肿瘤、良性肿瘤以及正常卵巢组织中差异性表达有统计学意义($P < 0.05$);AnxA4、OPN 在卵巢癌中的阳性表达率均明显高于卵巢交界性肿瘤和良性肿瘤($P < 0.05$);且卵巢交界性肿瘤阳性表达率高于良性肿瘤及正常卵巢组织($P < 0.05$);但在正常卵巢组织中的表达水平与良性肿瘤组织比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 AnxA4、OPN 在不同卵巢肿瘤中的表达情况[n(%)]

| 组别 | AnxA4 | | | OPN | | |
|--------------|----------|------------|-------|----------|------------|-------|
| | 阳性 | χ^2 值 | P 值 | 阳性 | χ^2 值 | P 值 |
| 卵巢癌(n=123) | 88(71.5) | 71.887 | 0.001 | 99(80.4) | 108.629 | 0.001 |
| 交界性肿瘤(n=40) | 19(47.5) | 7.738 | 0.005 | 18(45.0) | 18.766 | 0.001 |
| 良性肿瘤(n=40) | 7(17.5) | 36.260 | 0.001 | 5(12.5) | 60.413 | 0.001 |
| 正常卵巢(n=40) | 2(5.0) | 8.205 | 0.004 | 0(0.0) | 10.313 | 0.001 |
| χ^2/P 值 | | 18.660 | 0.001 | | 23.226 | 0.001 |
| χ^2/P 值 | | 3.130 | 0.077 | | 3.413 | 0.065 |

2.2 AnxA4、OPN 在卵巢癌中表达的相关性

卵巢癌组织中 AnxA4、OPN 阳性表达呈正相关关系, $r=0.338, P=0.001$ 。见表 2。

表 2 AnxA4、OPN 在卵巢癌中表达的相关性

| OPN 表达 | AnxA4 表达 | | 合计(例) | r 值 | P 值 |
|--------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | 阳性(+) | 阴性(-) | | | |
| 阳性(+) | 78 | 21 | 99 | 0.338 | 0.001 |
| 阴性(-) | 10 | 14 | 24 | | |
| 合计(例) | 88 | 35 | 123 | | |

2.3 AnxA4、OPN 在不同组织学类型的卵巢癌中表达情况

免疫组化染色结果显示,AnxA4 与 OPN 阳性着色主要表达于细胞质,部分于细胞膜着色,二者阳性表达呈黄色、棕黄色、褐色;AnxA4、OPN 在卵巢癌不同组织学类型表达情况。见表 3、图 1、图 2。

2.4 AnxA4、OPN 在卵巢癌中表达与患者临床病理特征的关系

AnxA4 在卵巢癌中的阳性表达与临床分期、组织分化程度有关($P < 0.05$),与患者年龄、肿瘤组织

学类型及淋巴结是否转移无关 ($P \geq 0.05$)。OPN 在卵巢癌中的阳性表达与临床分期、组织分化程度及淋巴结是否转移有关 ($P < 0.05$), 与患者年龄、肿瘤组织学类型无关 ($P > 0.05$)。见表 4、表 5。

表 3 AnnexA4、OPN 在卵巢癌中表达 [n (%)]

| 卵巢癌分类 | AnnxA4 | | OPN | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|
| | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 |
| 浆液性癌 (n=99) | 71(71.7) | 28(28.3) | 82(82.8) | 17(17.2) |
| 粘液性癌 (n=6) | 5(83.3) | 1(16.7) | 4(66.6) | 2(33.4) |
| 子宫内膜样癌 (n=10) | 4(40.0) | 6(60.0) | 6(60.0) | 4(40.0) |
| 透明细胞癌 (n=8) | 8(100.0) | 0(0) | 7(87.5) | 1(12.5) |

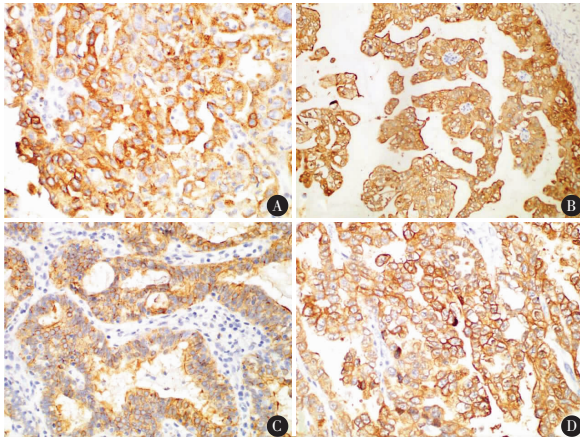


图 1 AnnexA4 在卵巢癌不同组织学类型中的表达 (SP×400)
A.浆液性癌;B.粘液性癌;C.子宫内膜样癌;D.透明细胞癌。

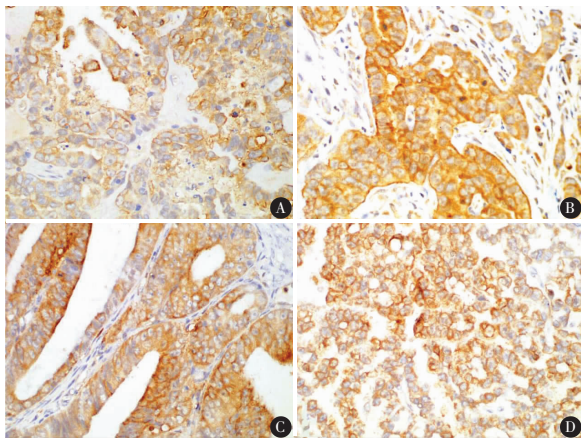


图 2 OPN 在卵巢癌不同组织学类型中的表达 (SP×400)
A.浆液性癌;B.粘液性癌;C.子宫内膜样癌;D.透明细胞癌。

2.5 AnnexA4、OPN 在卵巢癌组织中的表达与患者生存率的关系

根据患者入院登记的联系方式对卵巢癌患者进行术后随访,由于各方面原因,随访到完整信息病例仅有 52 例(2012 年 1 月至 2014 年 10 月的病例),生存统计期限从手术之日起至 60 个月或至患者死亡日期,计算单位为月。52 例卵巢癌患者总生存率 36.5%,其中 AnnexA4 阳性患者生存率 27.0%,阴性

患者生存率 60.0%;OPN 阳性患者生存率 30.0%,阴性患者生存率 58.3%。Kaplan-Meier 生存曲线显示卵巢癌组织中 AnnexA4、OPN 的表达与患者的生存率均存在相关性 ($P < 0.05$)。表 6、图 3、图 4。

表 4 AnnexA4 在卵巢癌中表达与患者临床病理特征的关系

| 项目 | 例数 | AnnxA4 染色结果 | | | χ^2 值 | P 值 |
|-------|-----|-------------|-------|--------|------------|-------|
| | | 阳性(例) | 阴性(例) | 阳性率(%) | | |
| 年龄(岁) | | | | | | |
| >55 | 61 | 46 | 15 | 75.4 | 0.888 | 0.346 |
| ≤55 | 62 | 42 | 20 | 67.7 | | |
| 组织学类型 | | | | | | |
| 浆液性癌 | 99 | 71 | 28 | 71.7 | 0.007 | 0.931 |
| 非浆液性癌 | 24 | 17 | 7 | 70.8 | | |
| 临床分期 | | | | | | |
| 早期 | 71 | 45 | 26 | 63.3 | 5.499 | 0.019 |
| 晚期 | 52 | 43 | 9 | 82.6 | | |
| 分化程度 | | | | | | |
| 高分化 | 14 | 6 | 8 | 42.8 | 4.895 | 0.027 |
| 低中分化 | 109 | 82 | 27 | 75.2 | | |
| 淋巴结 | | | | | | |
| 转移 | 48 | 37 | 11 | 77.0 | 1.186 | 0.276 |
| 未转移 | 75 | 51 | 24 | 68.0 | | |

表 5 OPN 在卵巢癌中表达与患者临床病理特征的关系

| 项目 | 例数 | OPN 染色结果 | | | χ^2 值 | P 值 |
|-------|-----|----------|----|--------|------------|-------|
| | | 阳性 | 阴性 | 阳性率(%) | | |
| 年龄(岁) | | | | | | |
| >55 | 61 | 49 | 12 | 80.3 | 0.002 | 0.965 |
| ≤55 | 62 | 50 | 12 | 80.6 | | |
| 组织学类型 | | | | | | |
| 浆液性癌 | 99 | 82 | 17 | 82.8 | 1.088 | 0.297 |
| 非浆液性癌 | 24 | 17 | 7 | 70.8 | | |
| 临床分期 | | | | | | |
| 早期 | 71 | 49 | 22 | 69.0 | 14.078 | 0.000 |
| 晚期 | 52 | 50 | 2 | 96.1 | | |
| 分化程度 | | | | | | |
| 高分化 | 14 | 7 | 7 | 50.0 | 7.288 | 0.007 |
| 低中分化 | 109 | 92 | 17 | 84.4 | | |
| 淋巴结 | | | | | | |
| 转移 | 48 | 46 | 2 | 95.8 | 11.804 | 0.001 |
| 未转移 | 75 | 53 | 22 | 70.6 | | |

表 6 AnnexA4、OPN 与术后随访信息

| 蛋白 | 总人数 | 生存人数 | 生存率(%) | 平均生存时间(月) | P 值 |
|--------|-----|------|--------|----------------|-------|
| ANNXA4 | | | | | |
| 阳性 | 37 | 10 | 27.0 | 31.892 ± 3.346 | 0.010 |
| 阴性 | 15 | 9 | 60.0 | 52.200 ± 3.458 | |
| 合计 | 52 | 19 | 36.5 | 37.750 ± 2.879 | |
| OPN | | | | | |
| 阳性 | 40 | 12 | 30.0 | 33.875 ± 3.295 | 0.047 |
| 阴性 | 12 | 7 | 58.3 | 50.667 ± 4.115 | |
| 合计 | 52 | 19 | 36.5 | 37.750 ± 2.879 | |

注:P 值由 Log-rank 检验进行单因素分析得出。

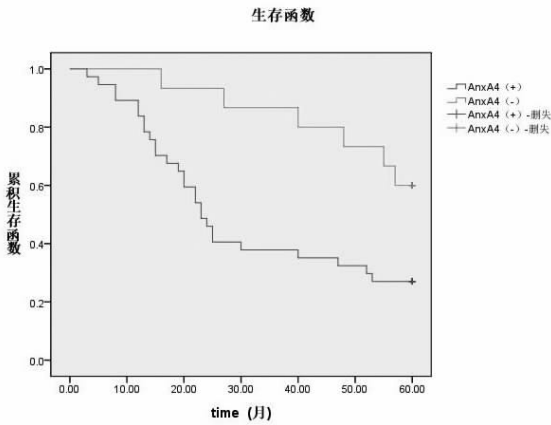


图 3 AnxA4 在卵巢癌中表达与患者生存率的关系 ($P=0.010$)

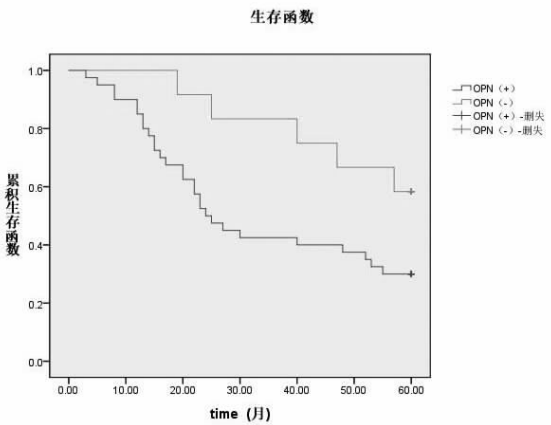


图 4 OPN 在卵巢癌中表达与患者生存率的关系 ($P=0.047$)

3 讨论

Anxa4 为钙离子依赖的膜磷脂结合蛋白,其通过调节细胞内钙离子浓度从而参与钙离子信号通路的快速调节,是膜联蛋白 A 家族重要成员之一,基因定位于 2p13^[6]。近年来许多研究报道提示 Anxa4 与恶性肿瘤的增殖、侵袭、转移以及化学药物耐药存在密切的联系。消化系统肿瘤中结直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌等组织中 Anxa4 蛋白水平同癌旁正常组织相比明显上调^[7-8];在恶性间皮瘤、肺癌、宫颈癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤中 Anxa4 也存在高表达,并与肿瘤耐药有关^[9-10];这表明 Anxa4 在这些肿瘤中的高表达可能对肿瘤的发生发展起着促进作用,并参与肿瘤耐药。而在前列腺癌的研究中发现同正常前列腺组织相比,Anxa4 在癌组织中表达下调^[11],说明 Anxa4 在前列腺癌的发生中起着抑制作用,即 Anxa4 的低表达或者缺失更能促进前列腺癌的发生,表明 Anxa4 在肿瘤中无论高表达还是低表达均可参与肿瘤发生发展。

本研究发现,Anxa4 在卵巢癌中的阳性表达率为 71.5%,明显高于卵巢交界性肿瘤及良性肿瘤

($P < 0.05$),并且卵巢交界性肿瘤的阳性表达率高于良性肿瘤及正常卵巢组织 ($P < 0.05$);但 Anxa4 在良性肿瘤的表达与正常组织相比较无明显差异 ($P > 0.05$)。本研究结果与上述多种肿瘤中 Anxa4 的表达一致,即在癌中的表达明显高于良性、正常组织,且 Anxa4 的表达与卵巢癌临床分期、分化程度密切相关 ($P < 0.05$),其高表达于低分化癌及临床晚期的患者,与国内学者马水根^[12]研究结果基本相符。Kim 等^[13]研究结果表明 Anxa4 在不同病理类型的卵巢癌中存在差异性表达,并在卵巢透明细胞癌中表达显著,此次实验由于样本量的不足,无法使用统计学来分析 Anxa4 在卵巢透明细胞癌的表达与其他亚型相比是否具有统计学意义,但将非浆液性卵巢癌组织类型合并后统计发现浆液性卵巢癌与非浆液性癌相比差异无统计学意义。Anxa4 在卵巢癌、交界性、良性肿瘤组织中由高到低的差异性表达表明 Anxa4 参与了卵巢癌的发生发展,并对卵巢癌的发生起着促进作用;另外在细胞实验中也证实,Anxa4 分别在卵巢透明细胞癌细胞株 OVTOKO 和 OVISE 中高表达^[3],表明 Anxa4 可能促进了卵巢癌的发生。生存分析结果显示,卵巢癌 Anxa4 阳性患者生存率明显低于其阴性患者,说明在卵巢癌组织中 Anxa4 高表达者预后不佳,且 Kaplan - Meier 生存曲线显示卵巢癌组织中 AnxA4 的表达与患者的生存率存在相关性 ($P < 0.05$),这提示 AnxA4 可能是影响卵巢癌独立的预后因素。以上结果均表明 Anxa4 蛋白水平与卵巢癌生物学行为以及卵巢癌患者生存率有关。

OPN 为具有多种生物学活性的分泌型磷酸化糖蛋白,基因位于人染色体 4q13 上。已有报道提示:OPN 在许多肿瘤中,如乳腺癌、宫颈癌、肺癌、结直肠癌等均存在异常表达,并在不同部位的肿瘤表达情况有差异,与恶性肿瘤的发生发展有着显著的相关性^[14-15]。本次实验研究发现:从良性到恶性卵巢上皮性肿瘤中 OPN 均存在差异性表达 ($P < 0.05$);其中卵巢癌中 OPN 阳性表达率为 80.4%,明显高于卵巢良性及交界性肿瘤 ($P < 0.05$),且 OPN 在交界性肿瘤与良性肿瘤中表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此实验结果与 OPN 在乳腺癌、宫颈癌、肺癌等肿瘤中的表达一致,即 OPN 高表达于癌组织中,而在交界性、良性肿瘤中的表达依次降低,这说明 OPN 在肿瘤发生发展过程中起着重要作用;并且在卵巢癌组织中,OPN 的阳性表达只与组织分化程度、临床分期以及淋巴结转移有关 ($P < 0.05$),即组织分化愈低、临床分期愈晚、有淋巴结转移的患者 OPN 水平愈高,但与患者年龄及组织类

型无关($P \geq 0.05$),这一结果与朱耀魁等^[16]的研究结果基本一致,表明 OPN 与肿瘤恶性生物学行为紧密联系。另外有学者^[17]通过分子研究进一步证实表明,OPN-mRNA 在癌组织中表达明显高于正常卵巢组织,并在临床分期较高、伴随淋巴结转移的卵巢癌组织中表达明显升高。生存分析结果显示,卵巢癌 OPN 阳性患者生存率明显低于其阴性患者,表明 OPN 高表达者预后较差,且 Kaplan-Meier 生存曲线示卵巢癌组织中 OPN 的表达与患者的生存率存在相关性($P < 0.05$)。以上结果表明 OPN 可能在卵巢癌的发展及转移中扮演着重要的作用,并与卵巢癌患者预后相关。Nakae 等通过对卵巢癌患者检测其术前 OPN、CA125 血清水平,结果表明 OPN 联合 CA125 检测卵巢癌的灵敏度明显优于单独使用 CA125 检测,因而 OPN 作为生物标志物用于卵巢癌的检测具有很好的应用前景^[18]。

在所有肿瘤中关于 Anxa4 和 OPN 的相关性研究鲜见报道。有资料^[19-20]显示,Anxa4 通过 p50 的 Rel 同源结构域与转录因子 NF- κ B 相结合,并以钙离子依赖方式对 NF- κ B 的转录活性进行调节,从而产生抗凋亡效应。也有研究^[21]表明,在内皮细胞内,OPN 与整合素 α v β 3 结合并激活核因子 NF- κ B 途径,从而抑制细胞凋亡。说明 Anxa4 和 OPN 以不同的方式参与了 NF- κ B 相关通路,实现对细胞凋亡的抑制,从而共同促进肿瘤的发生发展。本研究表明,Anxa4 和 OPN 在卵巢癌中的表达呈正相关($r = 0.338, P = 0.001$)。二者均参与了细胞凋亡的调节,在卵巢肿瘤形成和发展中是相辅相成的关系。

综上,Anxa4 和 OPN 在卵巢上皮性癌中高表达,均与组织分化程度、临床分期以及患者生存率显著相关,并且二者在卵巢癌中表达呈正相关性,与卵巢癌发生发展关系密切。其中 OPN 的表达还与淋巴结是否转移相关。检测 Anxa4 和 OPN 的表达对卵巢癌患者诊断、判断卵巢肿瘤恶性程度及预后具有重要的指导意义。

参考文献

[1] 王宁,刘硕,杨雷,等.2018 全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):87-97.

[2] Sakhujia S, Yun H, Pisu M, et al. Availability of healthcare resources and epithelial ovarian cancer stage of diagnosis and mortality among Blacks and Whites[J]. J Ovarian Res, 2017, 10(1):57.

[3] Mogami T, Yokota N, Asai-Sato M, et al. Annexin A4 is involved in proliferation, chemo-resistance and migration and invasion in ovarian clear cell adenocarcinoma cells[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80359.

[4] Mussunoor S, Murray GI. The role of annexins in tumour develop-

ment and progression[J]. J Pathol. 2008, 216(2):131-140.

[5] 徐琛,李红霞.骨桥蛋白表达与卵巢癌紫杉醇耐药相关性临床研究[J].中国妇产科临床杂志,2015,16(06):531-533.

[6] Boye T L, Maeda K, Pezeshkian W, et al. Annexin A4 and A6 induce membrane curvature and constriction during cell membrane repair[J]. Nat Commun, 2017, 8(1):1623.

[7] Li J, Zhang B, Cui J, et al. miR-203 Inhibits the Invasion and EMT of Gastric Cancer Cells by Directly Targeting Annexin A4[J]. Oncol Res, 2019, 27(7):789-799.

[8] Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(10):1188-1200.

[9] Zheng MD, Wang ND, Li XL, et al. Toosendanin mediates cisplatin sensitization through targeting Annexin A4/ATP7A in non-small cell lung cancer cells[J]. J Nat Med, 2018, 72(3):724-733.

[10] Choi CH, Chung JY, Chung EJ, et al. Prognostic significance of annexin A2 and annexin A4 expression in patients with cervical cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):448.

[11] Xin W, Rhodes DR, Ingold C, et al. Dysregulation of the annexin family protein family is associated with prostate cancer progression[J]. Am J Pathol, 2003, 162(1):255-261.

[12] 马水根,杨进,廖草望,等.膜联蛋白 A4 表达与卵巢浆液性囊腺癌化疗耐药性相关[J].现代生物医学进展,2015,15(3):441-444.

[13] Kim A, Enomoto T, Serada S, et al. Enhanced expression of Annexin A4 in clear cell carcinoma of the ovary and its association with chemoresistance to carboplatin[J]. Int J Cancer, 2009, 125(10):2316-2322.

[14] Kovacheva M, Zepp M, Schraad M, et al. Conditional Knockdown of Osteopontin Inhibits Breast Cancer Skeletal Metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19):4918.

[15] Feng YH, Su YC, Lin SF, et al. Oct4 upregulates osteopontin via Egr1 and is associated with poor outcome in human lung cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):791.

[16] 朱耀魁,王晓玉,夏明翰,等.骨桥蛋白在卵巢肿瘤组织的表达及其与恶性肿瘤侵袭转移的关系[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2006,27(2):251-256.

[17] 王莉,惠宁.骨桥蛋白 mRNA 在卵巢癌中的表达及其临床意义[J].实用医药杂志,2008,25(6):655-657.

[18] Nakae M, Iwamoto I, Fujino T, et al. Preoperative plasma osteopontin level as a biomarker complementary to carbohydrate antigen 125 in predicting ovarian cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2006, 32(3):309-314.

[19] Jeon YJ, Kim DH, Jung H, et al. Annexin A4 interacts with the NF-kappaB p50 subunit and modulates NF-kappaB transcriptional activity in a Ca2+-dependent manner[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(13):2271-2281.

[20] Wang H, Deng L, Cai M, et al. Annexin A4 fucosylation enhances its interaction with the NF-kappaB p50 and promotes tumor progression of ovarian clear cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(64):108093-108107.

[21] Xiao HB, Lu XY, Liu ZK, et al. Kaempferol inhibits the production of ROS to modulate OPN-alpha5beta3 integrin pathway in HUVECs[J]. J Physiol Biochem, 2016, 72(2):303-313.

(收稿日期:2019-10-17

学术编辑:罗春英)