

## ANXA3基因及蛋白的研究进展

冯婷婷, 张景翔, 王彦, 许维恒, 张俊平

### Research progress on ANXA3 gene and protein

FENG Tingting, ZHANG Jingxiang, WANG Yan, XU Weiheng, ZHANG Junping

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202309023>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 铁死亡调控蛋白GPX4的小分子抑制剂研究进展

Research progress on small-molecule inhibitors of ferroptosis regulatory protein GPX4

药学实践与服务. 2024, 42(9): 375-378 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312075](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312075)

#### 肠道菌群参与糖尿病肾病的机制研究进展

Research progress on the mechanism of gut microbiota participating in diabetes nephropathy

药学实践与服务. 2024, 42(5): 181-184, 197 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312023](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312023)

#### 山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307052](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307052)

#### 脓毒症治疗的研究进展

Progress on the treatment of sepsis

药学实践与服务. 2024, 42(11): 457-460, 502 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405059](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405059)

#### 瑞马唑仑临床应用研究进展

Research progress on the clinical application of remazolam

药学实践与服务. 2024, 42(9): 365-374 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405026](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405026)

#### 食管癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer

药学实践与服务. 2024, 42(6): 231-237 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202306008](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202306008)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

## ANXA3 基因及蛋白的研究进展

冯婷婷<sup>1</sup>, 张景翔<sup>2</sup>, 王彦<sup>2</sup>, 许维恒<sup>2</sup>, 张俊平<sup>1,2</sup> (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

**[摘要]** 膜联蛋白 A3(ANXA3)属于膜联蛋白家族成员,具有 36 kDa 和 33 kDa 两个亚型,其基因位于人第 4 号染色体上。ANXA3 在人体骨髓、肺、胎盘、前列腺和甲状腺等组织中表达,与胞吐、血管生成、脂肪细胞成熟和白细胞迁移等生物学过程密切相关。研究发现,ANXA3 在癌症、心血管疾病和炎症等疾病中异常表达,可以调控 JNK、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt 等多条信号通路,可能成为相关疾病的治疗靶点。该文主要就 ANXA3 的结构、功能、与疾病的联系以及相关机制进行综述,以期为 ANXA3 的相关研究提供借鉴。

**[关键词]** 膜联蛋白 A3; 结构功能; 疾病机制

**[文章编号]** 2097-2024(2025)02-0047-04

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202309023

## Research progress on ANXA3 gene and protein

FENG Tingting<sup>1</sup>, ZHANG Jingxiang<sup>2</sup>, WANG Yan<sup>2</sup>, XU Weiheng<sup>2</sup>, ZHANG Junping<sup>1,2</sup> (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Annexin A3(ANXA3) is a member of the membrane associated protein family. It has two subtypes of 36 kDa and 33 kDa. Its gene is located on the fourth chromosome of human. ANXA3, widely expressed in human bone marrow, lung, placenta, prostate and thyroid, is closely related to several biological processes such as exoplasmosis, vascular production, fat cell maturity, and white blood cell migration. Studies have found that ANXA3 is abnormally expressed in various diseases including cancer, cardiovascular disease and inflammation. It can regulate multiple signaling pathways such as JNK, NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT, and may become a potential drug target for treatment of related diseases. The structure, functions, the link with diseases and related mechanisms of ANXA3 were summarized in this paper, which could provide reference for ANXA3 related research.

**[Key words]** Annexin A3; structural function; disease mechanism

膜联蛋白 A3 (ANXA3), 又名脂皮质素 III, 胎盘抗凝蛋白 III, 属于膜联蛋白家族的成员。研究发现, ANXA3 可以将肌醇 1, 2-环磷酸盐水解为肌醇 1-磷酸, 也可以抑制磷脂酶 A2(PLA2)的活性。截至目前, 关于 ANXA3 基因和蛋白的结构、功能及相关疾病已有许多文献报道, 本文主要就这些研究进展进行综述, 为 ANXA3 进一步深入研究提供参考。

### 1 ANXA3 基因及蛋白

人 ANXA3 基因(ENSG00000138772)位于第 4 号染色体上, 基因全长 58678 bp; 小鼠 ANXA3 基因(ENSMUSG00000029484)位于第 5 号染色体上,

基因全长 52584 bp; 大鼠 ANXA3 基因(ENSRNOG00000002045)位于第 14 号染色体上, 基因全长 54010 bp。其中人和小鼠的 ANXA3 基因都具有 14 个外显子, 而大鼠的 ANXA3 基因具有 16 个外显子。

ANXA3 蛋白具有 36 kDa 和 33 kDa 两种亚型, 分别由 323 个氨基酸和 284 个氨基酸构成。ANXA3 与膜联蛋白家族的其他成员, 尤其是 ANXA5, 具有很高程度的结构同源性, 但其 N 端序列较 ANXA5 长。ANXA3 的 C 末端核心由 4 个保守的膜联蛋白重复结构域(I-IV)构成, 每个结构域包含了由 70 个氨基酸残基组成的 5 个  $\alpha$ -螺旋(A-E)。ANXA3 的 N 末端高度可变, 由 20 个氨基酸残基组成, 该结构域对于 ANXA3 蛋白质稳定性以及 ANXA3 与细胞内钙离子和磷脂的相互作用至关重要, 其中 5 位色氨酸参与了 ANXA3 对膜通透性的调节。

**[作者简介]** 冯婷婷, 硕士研究生, 研究方向: 药物活性评价与技术, Tel: 17836215079, Email: fengting202202@163.com

**[通信作者]** 张俊平, 博士生导师, 研究方向: 药物活性评价与技术, Tel: 13916104193, Email: jpzhang@163.com

通过查阅 NCBI-Gene 数据库(包含了 95 位个体的 27 种不同组织的 RNA 测序数据), 结果发现 ANXA3 在人体骨髓和肺中的表达水平最高, 其次是胎盘、前列腺和甲状腺等。而小鼠 ENCODE 转录组数据库显示, ANXA3 在膀胱、肺和胎盘中表达较多。也有文献报道, ANXA3 几乎在所有髓系细胞中均表达。此外, 大量研究报道 ANXA3 与癌症的发生发展联系密切, 其在多种肿瘤细胞或组织中表达, 包括乳腺癌<sup>[1]</sup>、肝癌<sup>[2]</sup>、结肠癌<sup>[3]</sup>、胰腺癌<sup>[4]</sup> 和骨癌<sup>[5]</sup> 等。

## 2 ANXA3 蛋白的功能

膜联蛋白家族成员的功能主要包括离子通道活性调节、膜-细胞骨架锚定、膜运输以及抗炎和抗凝血活性等。作为膜联蛋白家族的一员, ANXA3 蛋白的功能主要有: ①ANXA3 与胞吐过程有关。②ANXA3 具有血管生成活性。在人脐静脉内皮细胞中过表达 ANXA3, 可以激活缺氧诱导因子-1 (HIF-1), 增加血管内皮生长因子(VEGF)的表达, 促进人脐静脉内皮细胞迁移和管状形成。③多项研究发现, ANXA3 能够介导白细胞迁移和炎症反应, 在氧化应激、免疫炎症反应中扮演重要的角色<sup>[6]</sup>。④ ANXA3 可能具有抑制 PLA2 活性的作用, 但该研究结果目前仍存在争议<sup>[7]</sup>。⑤ANXA3 在脂肪细胞的成熟中发挥重要作用。ANXA3 在脂肪前体细胞中表达较高, ANXA3 下调可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2) 促使脂肪前体细胞分化为含脂滴的脂肪细胞。体内实验也证实, ANXA3 与仓鼠肝脏组织中的脂肪含量正相关<sup>[8]</sup>。

## 3 ANXA3 与肿瘤

目前, 关于 ANXA3 的研究多数集中在肿瘤领域。研究报道, ANXA3 与乳腺癌、肝癌、肺癌和结肠癌的关系密切, 其作用机制涉及肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移以及肿瘤血管生成等。

### 3.1 ANXA3 可以促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡

Zhou 等<sup>[9-10]</sup> 对来自 158 名乳腺癌患者的样本分析发现, ANXA3 mRNA 和蛋白的表达水平与乳腺癌细胞的增殖速度正相关。Kim 等<sup>[11]</sup> 对来自 30 名原发性乳腺癌患者的癌组织以及 MDA-MB 231 细胞系进行研究, 结果发现 ANXA3 低表达可以抑制肿瘤细胞的增殖和集落形成。机制研究发现, ANXA3 沉默可以下调多种细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK), 诱导细胞周期停滞, 抑制癌细胞增殖<sup>[11]</sup>。在肝癌中, ANXA3 能够激活 JNK 信号通

路, 促进肝癌细胞增殖。Pan 等<sup>[12]</sup> 研究证实, ANXA3 过表达会增强肝癌细胞增殖和集落形成能力, 而沉默 ANXA3 则明显抑制这些功能。Tong 等<sup>[2]</sup> 研究了 6 种细胞系和肝细胞癌(HCC)肿瘤组织, 结果发现在耐药的肝癌细胞中过表达 ANXA3 可以抑制依赖 PKC $\delta$ /p38 途径的细胞凋亡。在肺癌中, Wang 等<sup>[13]</sup> 研究证实, 肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞(CAF)分泌的高水平 ANXA3 能够激活 JNK/Survivin 信号通路, 促进肺癌细胞逃逸顺铂诱导的细胞凋亡。而沉默 ANXA3 会通过抑制 p38 及 JNK 信号传导, 促进癌细胞凋亡<sup>[14]</sup>。在结肠癌中, Du 等<sup>[15]</sup> 研究发现, ANXA3 在低氧诱导条件下呈 HIF-1 $\alpha$  依赖性表达, 促进结肠癌细胞的生长。研究发现 ANXA3 下调会明显抑制结肠癌细胞的增殖并促进结肠癌细胞凋亡, 该作用可能与 p53 和 Bcl-2 的表达有关<sup>[3]</sup>。此外, 有研究发现 ANXA3 能够促进食管癌细胞增殖, 其作用机制与 NF- $\kappa$ B 途径相关<sup>[16]</sup>。

### 3.2 ANXA3 可以促进肿瘤的侵袭和转移

ANXA3 过表达会明显诱导乳腺癌、胃癌、胰腺癌和结直肠癌细胞的侵袭和迁移, 其分子机制与增强上皮向间充质的转化(EMT)有关。研究发现靶向降解 ANXA3 或 shRNA 沉默 ANXA3 可以抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 降低三阴性乳腺癌细胞的侵袭和迁移能力<sup>[17-18]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 胃癌细胞 ANXA3 过表达后, 间充质标志物 Vimentin 和  $\beta$ -catenin 的表达增加, 上皮标志物 E-钙粘蛋白(E-cadherin)的表达降低, EMT 相关的转录因子上调; 而 ANXA3 沉默则与之相反, 进而明显抑制胃癌细胞的侵袭和迁移。在胰腺癌中, ANXA3 沉默会降低 N-cadherin 和 Vimentin 的蛋白表达水平, 增加 E-cadherin 表达, 其作用机制是通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 EMT 和胰腺癌细胞的侵袭及迁移<sup>[4]</sup>。此外, 在结直肠癌中, 下调 ANXA3 会降低 HCT116 和 SW480 细胞的侵袭及迁移, 该作用可能与 ERK 和 JNK 信号通路的抑制有关<sup>[20]</sup>。此外, ANXA3 还可以促进黑色素瘤细胞的生长和迁移, 该作用与 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路有关<sup>[21]</sup>。这些研究表明, Wnt、MAPK、PI3K/Akt 及 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 等信号传导途径与 ANXA3 诱导的细胞侵袭和迁移联系密切。

### 3.3 ANXA3 可以诱导肿瘤血管生成

血管生成是肿瘤获取营养物质和应对肿瘤微环境缺氧状态的重要手段。研究发现, ANXA3 沉默后, 接受三阴性乳腺癌细胞异种移植的小鼠肿

瘤中血管数量明显减少。在胰腺癌中, Wan 等<sup>[4]</sup> 研究证实, ANXA3 沉默会抑制 PI3K/Akt 信号通路, 降低血管内皮生长因子 C(VEGF-C)、血管内皮生长因子 D(VEGF-D)和血管内皮生长因子受体 3(VEGFR-3)的表达水平, 而 VEGFR-3 的表达可能与胰腺癌中的淋巴管生成有关。Guo 等<sup>[22]</sup> 研究发现 33 kDa ANXA3 低表达能够抑制 PI3K/Akt-HIF 信号通路进而降低 HepG2 细胞的血管生成能力。在结肠癌中, Du 等<sup>[15]</sup> 研究发现 ANXA3 能够通过血管生成促进肿瘤的生长, 该作用可能与 ANXA3 呈 HIF-1 $\alpha$  依赖性表达有关。罗文等<sup>[23]</sup> 发现, 在结肠癌患者的外周血中 ANXA3 和 HIF-1 $\alpha$  表达异常, 二者与结肠癌铂类耐药联系密切。总之, ANXA3 促进肿瘤血管生成的机制可能涉及以下 3 个方面: ①ANXA3 可以诱导 VEGFR-3 的表达<sup>[4]</sup>; ②ANXA3 可以激活 PI3K/Akt 通路, 从而促进血管的生成<sup>[4, 24]</sup>; ③ANXA3 表达与 HIF-1 $\alpha$  相关<sup>[15]</sup>。

#### 3.4 其他

ANXA3 在癌症治疗中具有潜在临床应用价值。例如, Li 等<sup>[25]</sup> 通过对 379 例卵巢癌患者的临床数据和基因表达谱分析发现, ANXA3 过表达可以促进滤泡辅助性 T 细胞(TFH)和 Th 17 淋巴细胞的浸润, 诱导更强的 T 细胞抗肿瘤细胞免疫。Pan 等<sup>[26]</sup> 的研究发现, ANXA3 过表达能够升高 HIF-1 $\alpha$  水平, 显著增加 CD133、Notch1、Notch2 的表达, 上升 CD133<sup>+</sup>细胞的比例并且增加其致瘤性, 提示 ANXA3 可能通过 HIF-1 $\alpha$ /Notch 信号通路调节肝癌肿瘤干细胞/肿瘤初始细胞(CSCs/CIC)的活性。Zhu 等<sup>[27]</sup> 研究证实 ANXA3 能够通过诱导肝癌细胞趋化因子的释放增加浸润性中性粒细胞/淋巴细胞的比率, 从而介导肝细胞癌免疫微环境的重塑。此外, 研究还发现内源性 ANXA3 可以通过 JNK 通路参与骨肉瘤干细胞的形成<sup>[5]</sup>, 下调 ANXA3 会抑制 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路, 并且通过调节神经元兴奋性减轻骨癌疼痛<sup>[28]</sup>。

总之, ANXA3 的异常表达在癌症的发生发展中发挥重要作用, 能够刺激肿瘤细胞增殖, 促进细胞侵袭和转移, 诱导血管生成, 同时与癌细胞的耐药性紧密联系, 因此, ANXA3 可能成为癌症治疗潜在的治疗靶点, 具有重要价值。

## 4 ANXA3 与其他疾病

有研究报道, 膜联蛋白家族成员在心血管领域发挥着较为重要的作用, 能够调节血管内皮细胞的自噬水平, 保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤, 抑

制血管炎症反应, 减少动脉粥样硬化的发生等<sup>[7]</sup>。ANXA3 作为膜联蛋白家族的一员, 与心血管系统细胞凋亡、氧化应激和心血管炎症同样存在密切的关系。首先, ANXA3 可能通过促进心血管系统细胞凋亡介导心血管损伤。研究发现, 大鼠在急性心肌梗死后, 心肌组织中 ANXA3 的基因和蛋白表达均显著上调。PI3K/Akt 信号通路的激活可以发挥抗凋亡作用, 有利于心肌细胞的存活。研究表明 ANXA3 沉默可以激活 PI3K/Akt 信号通路促进急性心肌梗死的大鼠心肌损伤修复及愈合<sup>[29]</sup>。其次, ANXA3 与心血管事件中的氧化应激存在关系。研究发现, 在过氧化氢诱导的血管内皮细胞氧化应激反应中, ANXA3 蛋白具有抗氧化作用, 这可能与抑制 PLA2 的活性有关<sup>[30]</sup>。此外, 如前文所述, ANXA3 具有促进血管生成的功能, 这可能与血管系统疾病存在关联。有文献报道, 虽然 ANXA3 与小鼠胚胎血管的形成没有必然联系, 但其可以影响小鼠视网膜中的静脉-动脉对接, 当 ANXA3 敲除后, 小鼠视网膜会出现明显的动脉-静脉错位的情况, 其类似于在视网膜分支静脉阻塞(BRVO)患者中观察到的动静脉交叉<sup>[31]</sup>。

除心血管系统外, ANXA3 还与炎症密切相关。在吗啡镇痛耐受的研究中发现, ANXA3 沉默后, 小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎症因子的表达明显降低, 可能与 ERK 和 JNK 的活性改变有关<sup>[32]</sup>。在体外实验中, 虽然 ANXA3 的表达水平不会随着 LPS 或某些致病性病原体来源的炎症因子的加入而增加, 但在加入干扰素家族蛋白, 尤其是 IFN- $\beta$  后, ANXA3 的表达水平会显著上调<sup>[33]</sup>。ANXA3 能够以钙离子依赖的方式促进中性粒细胞的颗粒聚集, 参与颗粒-颗粒和颗粒-吞噬体的融合, 这些机制可能在炎症反应中发挥作用。研究发现, 川崎病患者的中性粒细胞数量和血清中 ANXA3 的表达水平存在异常, 治疗后均显著下降, 表明二者可能存在潜在联系, 提示 ANXA3 可能与该病的过度炎症和免疫异常有关<sup>[34]</sup>。

除此之外, 研究发现 ANXA3 可能与丙肝、骨代谢、脑缺血损伤等存在联系。ANXA3 能够被募集到丙肝感染细胞的脂滴组分中, 是丙肝病毒在细胞间传染与传播所必需的。细胞中 ANXA3 蛋白水平虽然不会影响丙肝病毒 RNA 的复制, 但会显著影响病毒颗粒的产生, 是丙肝病毒成熟和释放的重要调节因子<sup>[35]</sup>。不仅如此, ANXA3 还参与骨骼相关疾病的发展进程。有研究报道, ANXA3 能够激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 加速小鼠破骨细胞的形成

和分化,从而影响小鼠骨代谢过程<sup>[36]</sup>。除此之外,研究发现原发性抗磷脂综合征(PAPS)患者白细胞中 ANXA3 的 mRNA 水平明显升高,表明 ANXA3 异常表达与动静脉血栓形成有关,尤其与该病进程中的止血途径联系密切<sup>[37]</sup>。Min 等<sup>[38]</sup>研究证实,ANXA3 下调能够激活 PI3K/Akt 信号通路对小鼠脑缺血损伤产生保护作用。

## 5 总结

膜联蛋白家族与多种疾病的发生发展密切相关,而 ANXA3 作为该家族的一员,在胞吐、血管生成、脂肪细胞成熟和白细胞迁移等过程中发挥重要作用。目前,多项研究证实 ANXA3 与肿瘤的发生发展存在紧密联系,能够促进肿瘤细胞增殖和侵袭,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤血管形成等。除此之外,ANXA3 还与心血管系统疾病、炎症、新冠肺炎和丙肝等其他疾病密切相关,过程涉及多种信号转导通路。目前关于 ANXA3 的研究较多集中在肿瘤领域,ANXA3 在心血管疾病、炎症、骨骼疾病及新冠肺炎等领域的文献报道较少,其具体作用机制更是鲜有文献报道。因此,进一步深入研究 ANXA3 在上述疾病以及其他未知领域中的作用及机制具有重要意义。同时,围绕 ANXA3 的功能进行深入研究,探索其作为生物标记物进行疾病早期诊断或作为疾病的治疗靶点进行疾病干预等的可能性,将为相关疾病的治疗提供更多线索。

## 【参考文献】

- [1] OZTURK A. Role of annexin A3 in breast cancer(Review)[J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 16(6): 111.
- [2] TONG M, CHE N, ZHOU L, et al. Efficacy of annexin A3 blockade in sensitizing hepatocellular carcinoma to sorafenib and regorafenib[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 826-839.
- [3] 孙佳,肖海娟,闫克敏,等. 下调 Annexin A3 基因对结肠癌 HCT116/L-OHP 细胞生物学特性影响 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(11): 771-777.
- [4] WAN X H, GUO D R, ZHU Q, et al. MicroRNA-382 suppresses the progression of pancreatic cancer through the PI3K/Akt signaling pathway by inhibition of Anxa3[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(3): G309-G322.
- [5] 王胜涛,李朝旭. 膜联蛋白 A3 与肿瘤关系的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(24): 52-53,58.
- [6] 马聪聪,陆红祥,史清海. 膜联蛋白 A3 在相关疾病诊疗中的研究进展 [J]. *新疆医学*, 2022, 53(6): 628-631,638.
- [7] 柴嘉音,薛可,王雯. 膜联蛋白 A3 在心血管系统中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(10): 846-851.
- [8] LIAO C C, LIN Y L, KUO C F. Effect of high-fat diet on hepatic proteomics of hamsters[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(6): 1869-1881.
- [9] ZHOU T, LIU S, YANG L, et al. The expression of ANXA3 and its relationship with the occurrence and development of breast cancer[J]. *J BUON*, 2018, 23(3): 713-719.
- [10] ZHOU T, LI Y, YANG L, et al. Silencing of ANXA3 expression by RNA interference inhibits the proliferation and invasion of breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 388-398.
- [11] KIM J Y, JUNG E J, PARK H J, et al. Tumor-suppressing effect of silencing of annexin A3 expression in breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(4): e713-e719.
- [12] PAN Q Z, PAN K, WENG D S, et al. Annexin A3 promotes tumorigenesis and resistance to chemotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(8): 598-607.
- [13] WANG L M, LI X Q, REN Y H, et al. Cancer-associated fibroblasts contribute to cisplatin resistance by modulating ANXA3 in lung cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5): 1609-1620.
- [14] 吴敏,李丽,陈鹏飞,等. 萝卜硫素通过 ANXA3/p38 和 JNK 信号通路诱导人皮肤鳞状细胞癌细胞凋亡 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2022, 8(5): 398-403.
- [15] DU K L, REN J H, FU Z X, et al. ANXA3 is upregulated by hypoxia-inducible factor 1-alpha and promotes colon cancer growth[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(12): 7440-7449.
- [16] GAO S H, WANG Z Z, LIU X Z, et al. The calcimedin annexin A3 displays tumor-promoting effect in esophageal squamous cell carcinoma by activating NF-κB signaling[J]. *Mamm Genome*, 2021, 32(5): 381-388.
- [17] ZHOU T, LI Y, YANG L, et al. Annexin A3 as a prognostic biomarker for breast cancer: a retrospective study[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2603685.
- [18] LIANG Y X, MIN D L, FAN H L, et al. Discovery of a first-in-class ANXA3 degrader for the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1686-1698.
- [19] WANG K, LI J S. Overexpression of ANXA3 is an independent prognostic indicator in gastric cancer and its depletion suppresses cell proliferation and tumor growth[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86972-86984.
- [20] XU R S, YIN J, ZHANG Y, et al. Annexin A3 depletion overcomes resistance to oxaliplatin in colorectal cancer via the MAPK signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14585-14593.
- [21] XU B, ZHANG X P, GAO Y, et al. Microglial Annexin A3 promoted the development of melanoma via activation of hypoxia-inducible factor-1α/vascular endothelial growth factor signaling pathway[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(2): e23622.
- [22] GUO C M, LI N N, DONG C Y, et al. 33-kDa ANXA3 isoform contributes to hepatocarcinogenesis via modulating ERK, PI3K/Akt-HIF and intrinsic apoptosis pathways[J]. *J Adv Res*, 2021, 30: 85-102.

- hydrogel for the RPE regeneration a promising biomaterial for clinical application[J]. *Front Mater*, 2020, 7: 305.
- [19] MUNOZ J R, STOUTENGER B R, ROBINSON A P, et al. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18171-18176.
- [20] ZHANG R, LIU Y, YAN K, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 106.
- [21] MENGE T, ZHAO Y H, ZHAO J, et al. Mesenchymal stem cells regulate blood-brain barrier integrity through TIMP3 release after traumatic brain injury[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161): 161ra150.
- [22] BURDICK J A, MAUCK R L, GERECHE S. To serve and protect: hydrogels to improve stem cell-based therapies[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(1): 13-15.
- [23] YU P P, WANG L, TANG F R, et al. Resveratrol pretreatment decreases ischemic injury and improves neurological function via sonic hedgehog signaling after stroke in rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 212-226.
- [24] HOU Y Y, WANG K, WAN W J, et al. Resveratrol provides neuroprotection by regulating the JAK2/STAT3/PI3K/AKT/mTOR pathway after stroke in rats[J]. *Genes Dis*, 2018, 5(3): 245-255.
- [25] FUGGETTA M P, BORDIGNON V, COTTARELLI A, et al. Downregulation of proinflammatory cytokines in HTLV-1-infected T cells by Resveratrol[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 118.
- [26] GUO L, ZHANG X, LV N, et al. Therapeutic role and potential mechanism of resveratrol in atherosclerosis: TLR4/NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$ [J]. *Mediators of Inflammation*, 2023, 2023(1): 1097706.
- [27] GU T Y, WANG N M, WU T, et al. Antioxidative stress mechanisms behind resveratrol: a multidimensional analysis[J]. *J Food Qual*, 2021, 2021: 5571733.
- [28] BROTONS-CANTO A, GONZALEZ-NAVARRO C J, GURREA J, et al. Zein nanoparticles improve the oral bioavailability of resveratrol in humans[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 57: 101704.
- [29] MACHADO N D, GUTIÉRREZ G, MATOS M, et al. Preservation of the antioxidant capacity of resveratrol via encapsulation in niosomes[J]. *Foods*, 2021, 10(5): 988.
- [收稿日期] 2024-06-19 [修回日期] 2024-09-25  
[本文编辑] 李睿旻

## (上接第 50 页)

- [23] 罗文, 张科, 刘海军. 血清膜联蛋白 A3 联合缺氧诱导因子-1 $\alpha$  在结肠癌铂类耐药预测中的应用研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(5): 67-71.
- [24] SUN Y L, WU C S, MA J X, et al. Toll-like receptor 4 promotes angiogenesis in pancreatic cancer via PI3K/AKT signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 347(2): 274-282.
- [25] LI D Q, LIN M, ABDELRAHMAN Z. High expression of the ANXA3 gene promotes immune infiltration and improves tumor prognosis in ovarian serous carcinoma using bioinformatics analyses[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(19): 1055.
- [26] PAN Q Z, PAN K, WANG Q J, et al. Annexin A3 as a potential target for immunotherapy of liver cancer stem-like cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(2): 354-366.
- [27] ZHU Q, PAN Q Z, ZHONG A L, et al. Annexin A3 upregulates the infiltrated neutrophil-lymphocyte ratio to remodel the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt A): 107139.
- [28] ZHANG Z L, DENG M L, HUANG J J, et al. Microglial annexin A3 downregulation alleviates bone cancer-induced pain through inhibiting the Hif-1 $\alpha$ /vascular endothelial growth factor signaling pathway[J]. *Pain*, 2020, 161(12): 2750-2762.
- [29] MENG H, ZHANG Y, AN S T, et al. Annexin A3 gene silencing promotes myocardial cell repair through activation of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with acute myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10535-10546.
- [30] HUANG G D, ZHONG X F, DENG Z Y, et al. Proteomic analysis of ginsenoside Re attenuates hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Food Funct*, 2016, 7(5): 2451-2461.
- [31] HUANG K T, CRIST A M, PATEL N R, et al. Annexin A3 is necessary for parallel artery-vein alignment in the mouse retina[J]. *Dev Dyn*, 2020, 249(5): 666-678.
- [32] 梁冰, 方洁. 靶向沉默 ANXA3 对大鼠吗啡镇痛耐受及炎症反应的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(1): 68-72.
- [33] TOUFIQ M, ROELANDS J, ALFAKI M, et al. Annexin A3 in sepsis: novel perspectives from an exploration of public transcriptome data[J]. *Immunology*, 2020, 161(4): 291-302.
- [34] LI M L, LIU D, JING F C, et al. The role of Annexin A3 in coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1111788.
- [35] RÖSCH K, KWIATKOWSKI M, HOFMANN S, et al. Quantitative lipid droplet proteome analysis identifies annexin A3 as a cofactor for HCV particle production[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(12): 3219-3231.
- [36] LIN S, LI M Z, ZHOU Y K, et al. Annexin A3 accelerates osteoclast differentiation by promoting the level of RANK and TRAF6[J]. *Bone*, 2023, 172: 116758.
- [37] JACINTHO B C, MAZETTO FONSECA B M, HOUNKPE B W, et al. Evaluation of a gene signature related to thrombotic manifestations in antiphospholipid syndrome[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1139906.
- [38] MIN X L, HE M, SHI Y, et al. MiR-18b attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury through regulation of ANXA3 and PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 161: 55-64.
- [收稿日期] 2023-09-13 [修回日期] 2024-02-22  
[本文编辑] 费永和