

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.023

血清 ANXA2、ANXA3 与转移性结直肠癌患者化疗疗效的关系*

汪继苗¹ 姜舒² 仲雅婷² 龙玲艳² 汪海岩^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221004; 2 徐州医科大学附属医院肿瘤内科 江苏 徐州 221006)

摘要 目的: 探讨血清膜联蛋白(ANX)A2、ANXA3 与转移性结直肠癌(mCRC)患者化疗疗效的关系。**方法:** 选取 2019 年 1 月~2020 年 10 月徐州医科大学附属医院收治的 90 例 mCRC 患者,根据 mFOLFOX6 化疗联合西妥昔单抗治疗后的疗效分为未缓解组和缓解组。采用酶联免疫吸附法检测血清 ANXA2、ANXA3 水平。分别采用单因素、多因素 Logistic 回归分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析 mCRC 患者化疗未缓解的影响因素和血清 ANXA2、ANXA3 对 mCRC 患者化疗未缓解的预测价值。**结果:** 90 例 mCRC 患者客观缓解率为 58.89%(53/90)。单因素分析显示,两组年龄、回盲部肿瘤、TNM 分期、Zubrod- 东部肿瘤协助组 - 世界卫生组织(ZPS)评分、治疗目标、ANXA2、ANXA3 组间比较存在统计学差异($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,回盲部肿瘤、TNM 分期 IV 期、ZPS 评分 1~2 分和 ANXA2、ANXA3 升高为 mCRC 患者化疗未缓解的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 ANXA2 预测 mCRC 患者化疗未缓解的曲线下面积(AUC)为 0.787, ANXA3 预测 mCRC 患者化疗未缓解的 AUC 为 0.791,血清 ANXA2、ANXA3 联合预测为 0.904,二者联合预测的 AUC 最大($P<0.05$)。**结论:** 血清 ANXA2、ANXA3 水平升高为 mCRC 患者化疗未缓解的独立危险因素,可影响 mCRC 患者的化疗疗效,二者联合预测 mCRC 患者化疗未缓解的价值较高。

关键词: 膜联蛋白 A2; 膜联蛋白 A3; 转移性结直肠癌; 化疗; 疗效

中图分类号: R735.35; R735.37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)02-324-05

Relationship between Serum ANXA2, ANXA3 and the Efficacy of Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer*

WANG Ji-miao¹, JIANG Shu², ZHONG Ya-ting², LONG Ling-yan², WANG Hai-yan^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221004, China;

2 Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum annexin (ANX) A2, ANXA3 and the efficacy of chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). **Methods:** 90 mCRC patients who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2019 to October 2020 were selected, patients were divided into non-remission group and remission group according to the efficacy of mFOLFOX6 chemotherapy combined with cetuximab. Serum ANXA2 and ANXA3 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Using univariate, multivariate logistic regression analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, respectively, the influencing factors of unresponsive chemotherapy in mCRC patients and the predictive value of serum ANXA2 and ANXA3 on unresponsive chemotherapy in mCRC patients. **Results:** The objective remission rate of 90 mCRC patients was 58.89% (53/90). Univariate analysis showed that statistical differences between the two groups in terms of age, ileocecal tumor, TNM stage, Zubrod-Eastern Tumor Assistance Group-World Health Organization score (ZPS), treatment goal, ANXA2 and ANXA3 ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, ileocecal tumor, TNM stage IV, ZPS score 1-2 and increased ANXA2 and ANXA3 were independent risk factors of non-remission in mCRC patients ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) predicted by serum ANXA2 was 0.787. The ROC curve analysis showed that the AUC that predicted by ANXA3 was 0.791, and that predicted by serum ANXA2 and ANXA3 was 0.904. The AUC predicted by serum ANXA2 and ANXA3 was the largest ($P<0.05$). **Conclusion:** Increase serum ANXA2 and ANXA3 levels are independent risk factors of chemotherapy non-remission in mCRC patients, which can affect the efficacy of chemotherapy in mCRC patients, and combination of the two has a higher value in predicting chemotherapy non-remission in mCRC patients.

Key words: Annexin A2; Annexin A3; Metastatic colorectal cancer; Chemotherapy; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R735.35; R735.37 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)02-324-05

* 基金项目:江苏省人社厅第十四批"六大人才高峰"高层次人才项目(WSN-121)

作者简介:汪继苗(1993-),女,硕士,住院医师,从事消化道肿瘤学方向的研究,E-mail: 14751363428@163.com

Δ 通讯作者:汪海岩(1968-),女,硕士,主任医师,从事肿瘤学方向的研究,E-mail: xzhaiyan68@163.com

(收稿日期:2023-06-07 接受日期:2023-06-29)

前言

结肠直肠癌(CRC)是胃肠道常见恶性肿瘤,近年来其发病率和死亡率表现为持续上升趋势,据国家癌症中心统计,2016年我国CRC发病数和死亡数分别为40.80万例、19.56万例,分别居所有恶性肿瘤第三位和第四位^[1]。转移是结肠直肠癌恶化的重要特征,发生风险高,转移性结肠直肠癌(mCRC)的治疗策略是以化疗为主的综合治疗,尽管随着靶向药物西妥昔单抗的引入,联合标准化疗后使mCRC的治疗疗效取得较大提升,但仍有部分患者疗效不理想^[2-3]。目前临床尚无可靠的方法/指标预测mCRC患者的化疗疗效,因此寻找可预测mCRC患者化疗疗效的血清学指标对指导临床制定治疗措施具有重要意义。膜联蛋白(ANX)是一类钙依赖性磷脂和膜结合蛋白,参与调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡和耐药等多种过程,在恶性肿瘤中发挥重要作用^[4]。ANXA2、ANXA3均是ANX家族成员之一,有研究报道ANXA2、ANXA3异常表达与结肠直肠癌细胞恶性进程有关^[5,6]。本研究拟探讨血清ANXA2、ANXA3与mCRC患者化疗疗效的关系,旨在为评估mCRC疗效提供更多选择方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月~2020年10月徐州医科大学附属医院收治的90例mCRC患者。其中女性42例、男性48例;年龄范围32~74岁,平均(52.93±8.51)岁。纳入标准:(1)经病理证实为结肠腺癌,且经核磁共振成像或电子计算机断层扫描证实存在转移灶(有≥1处可测量评价的靶病灶),无法手术根治;(2)患者或家属知情并签署同意书;(3)接受mFOLFOX6化疗(奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙)联合西妥昔单抗治疗;(4)预计生存期≥3个月;(5)NRAS、KRAS基因检测为野生型;(6)Zubrod-东部肿瘤协助组(eastern cooperative oncology group)-世界卫生组织(world health organization)评分(ZPS)≤2分^[7]。排除标准:(1)临床资料不全;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)非初次确诊或入院前已接受任何抗肿瘤治疗;(4)合并严重脑和心肝肾等脏器损害;(5)合并急、慢性感染;(6)患有精神疾病不能配合治疗者。本研究已获徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 使用本院的病历系统收集mCRC患者的临床资料,包括性别、年龄、体质指数、病理类型、肿瘤原发部位(直肠、乙状结肠、降结肠、横结肠脾曲、横结肠肝曲、升结肠、回盲部)、ZPS评分^[7](分为0~5级(分),得分越高表示体能状况越差,其中5级(分)表示死亡)、美国癌症联合委员会第八版TNM分期^[8]、治疗目标(转化/姑息)和化疗前癌胚抗原、糖类抗原199水平。

1.2.2 血清ANXA2、ANXA3水平检测 入院次日化疗前收集mCRC患者3 mL空腹静脉血,3000 r/min离心15 min(半径10 cm)留取上层血清,血清ANXA2、ANXA3水平使用酶联免疫吸附法检测。血清ANXA2、ANXA3试剂盒均购自深圳海思安生物技术有限公司(血清ANXA2货号:HAS-54837,血清ANXA3货号:HAS-52845),严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 化疗方案 所有mCRC患者均接受mFOLFOX6化疗联合西妥昔单抗治疗:mFOLFOX6方案:注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司;国药准字:H20000337;规格:50 mg)85 mg/m²静滴2 h,第1 d;注射用亚叶酸钠[武汉人福药业有限责任公司;国药准字:H20090012;规格:0.2 g(以亚叶酸钠计)]400 mg/m²静滴2 h,第1 d;氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司;国药准字:H12020959;规格:10 mL:0.25 g)先400 mg/m²静滴,后2400 mg/m²持续静滴46 h,第1 d、2 d;每2周重复。西妥昔单抗(德国默克公司;批准文号: SJ20171039;规格:100 mg/20 mL/瓶):500 mg/m²静脉注射2 h,第1 d,每2周重复(第1次给药前30 min给予组胺1受体拮抗剂行抗过敏预处理)。两周1次,共化疗6次。

1.3 疗效评价

mCRC患者化疗结束后,参考实体瘤疗效评价标准1.1版^[9]评价近期疗效,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展,客观缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数。根据mCRC患者化疗疗效分为未缓解组(疾病稳定和疾病进展)和缓解组(完全缓解和部分缓解)。

1.4 统计学方法

选用SPSS28.0统计学软件处理数据。计数资料采用 χ^2 检验,以例(%)表示;计量资料采用 t 或 U 检验,以或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。分别采用单因素、多因素Logistic回归分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析mCRC患者化疗未缓解的影响因素和血清ANXA2、ANXA3对mCRC患者化疗未缓解的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 mCRC患者化疗未缓解的单因素分析

本组90例mCRC患者接受mFOLFOX6化疗联合西妥昔单抗治疗6次后,完全缓解4例、部分缓解49例、疾病稳定23例、疾病进展14例,客观缓解率为58.89%(53/90)。单因素分析显示,两组年龄、回盲部肿瘤、TNM分期、ZPS评分、治疗目标、ANXA2、ANXA3水平组间比较存在统计学差异($P<0.05$)。见表1。

2.2 mCRC患者化疗未缓解的多因素Logistic回归分析

以表1中有差异的因素作为自变量,以化疗是否缓解(是/否=1/0)作为因变量,建立多因素Logistic回归模型。结果显示,回盲部肿瘤、TNM分期IV期、ZPS评分1~2分和ANXA2、ANXA3水平升高为mCRC患者化疗未缓解的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清ANXA2、ANXA3对mCRC患者化疗未缓解的预测价值

以ANXA2、ANXA3作为自变量,化疗是否缓解(是/否=1/0)作为因变量,保存Logistic回归概率作为联合预测曲线。ROC曲线分析显示,血清ANXA2预测mCRC患者化疗未缓解的曲线下面积(AUC)为0.787,ANXA3预测mCRC患者化疗未缓解的AUC为0.791,血清ANXA2、ANXA3联合预测为0.904,二者联合预测的AUC最大($Z=2.858, 2.874, P=0.004, 0.004$)。见表3和图1。

表 1 mCRC 患者化疗未缓解的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of chemotherapy non-remission in mCRC patients

Factor	Non-remission group(n=37)	Remission group(n=53)	$\chi^2/t/Z$	P
Gender [n(%)]			1.968	0.161
Male	23(62.16)	25(47.17)		
Female	14(37.84)	28(52.83)		
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	55.57 \pm 7.37	51.09 \pm 8.83	2.531	0.013
Body mass index [n(%)]			2.698	0.100
≥ 18 kg/m ²	31(83.78)	50(94.34)		
< 18 kg/m ²	6(16.22)	3(5.66)		
Pathological type [n(%)]			2.049	0.152
Tubular adenocarcinoma, papillary adenocarcinoma	26(70.27)	44(83.02)		
Mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma	11(29.73)	9(16.98)		
Primary site of tumor [n(%)]				
Rectum	12(32.43)	24(45.28)	1.499	0.221
Colon sigmoideum	8(21.62)	15(28.30)	0.511	0.475
Colon descendens	2(5.41)	3(5.66)	0.000	1.000
Transverse colon splenic flexure	1(2.71)	2(3.78)	0.000	1.000
Transverse colon hepatic flexure	5(13.51)	8(15.09)	0.044	0.834
Colon ascendens	4(10.81)	1(1.89)	1.825	0.177
Ileocecus	5(13.51)	0(0.00)	4.486	0.034
TNM stage [n(%)]			6.372	0.012
Stage III	5(13.51)	20(37.74)		
Stage IV	32(86.49)	33(62.26)		
ZPS score[n(%)]			11.315	0.001
0 Points	6(16.22)	27(50.94)		
1~2 Points	31(83.78)	26(49.06)		
Treatment goal [n(%)]			5.115	0.024
Transform	12(32.43)	30(56.60)		
Palliation	25(67.57)	23(43.40)		
Carcinoembryonic antigen [n(%)]			1.830	0.176
≥ 130 μ g/L	20(54.05)	21(39.62)		
< 130 μ g/L	17(45.95)	32(60.38)		
Gsugar antigen 199 [n(%)]			2.030	0.154
≥ 270 kU/L	21(56.76)	22(41.51)		
< 270 kU/L	16(43.24)	31(58.49)		
ANXA2(ng/mL)	12.26(11.04,13.75)	10.67(9.20,11.45)	4.613	<0.001
ANXA3(ng/mL)	5.95 \pm 1.13	4.69 \pm 1.00	5.544	<0.001

3 讨论

CRC 是起源于结直肠黏膜上皮的恶性肿瘤,以大便性状和排便习惯改变、腹部不适、腹痛、腹部肿块、肠梗阻和全身症状

为主要临床表现,其发病可能与炎症性肠病、结直肠息肉、血吸虫病和遗传等有关^[10]。mCRC 是指转移或扩散至原发 CRC 部位之外的癌症,包括腹膜、淋巴结、肝脏、骨骼等,近年来随着 CRC 筛查大范围实施,CRC 早期诊断率显著提高,但仍有超过

表 2 mCRC 患者化疗未缓解的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of chemotherapy non-remission in mCRC patients

Variable	Assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age	Original value entry	0.118	0.680	0.030	0.863	1.125	0.297~4.266
Ileocecal tumor	Yes/No=1/0	0.761	0.357	4.538	0.033	2.140	1.063~4.309
TNM stage	Stage IV/Stage III=1/0	1.597	0.771	4.291	0.038	4.940	1.090~22.393
ZPS score	1~2 points/0 points=1/0	0.787	0.360	4.781	0.019	2.196	1.085~4.445
Treatment goal	Palliation/transform=1/0	0.762	0.960	0.631	0.427	2.143	0.327~14.050
ANXA2	Original value entry	1.043	0.308	11.443	0.001	2.837	1.551~5.191
ANXA3	Original value entry	1.365	0.443	9.496	0.002	3.916	1.644~9.331

表 3 血清 ANXA2、ANXA3 对 mCRC 患者化疗未缓解的预测价值

Table 3 The predictive value of serum ANXA2 and ANXA3 for chemotherapy failure in mCRC patients

Index	AUC	95%CI	Cutoff value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
ANXA2	0.787	0.688~0.866	12.74 ng/mL	48.65	96.23	0.449
ANXA3	0.791	0.693~0.870	5.16 ng/mL	78.38	67.92	0.463
Combination	0.904	0.824~0.956	-	86.49	86.79	0.733

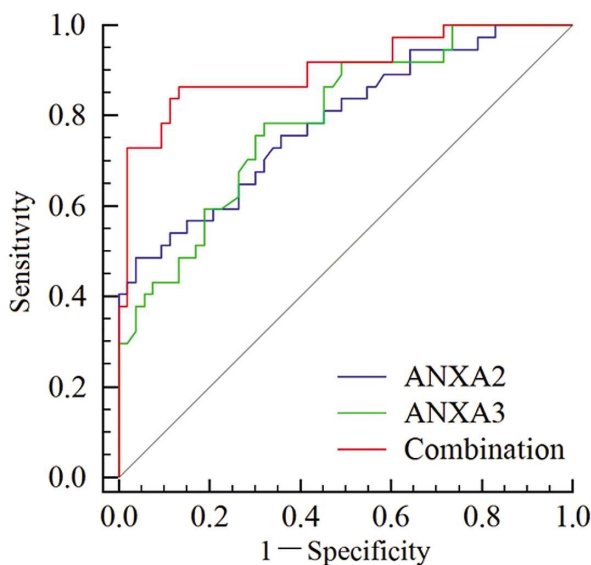


图 1 血清 ANXA2、ANXA3 预测 mCRC 患者化疗未缓解的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum ANXA 2 and ANXA 3 for predicting chemotherapy non-remission in mCRC patients

20%的 CRC 患者在初诊时确诊为 mCRC，另有 20%局限性 CRC 患者后期发展为 mCRC^[10,11]。mCRC 大多不能治愈，尽管 mFOLFOX6 方案联合新型靶向药物(西妥昔单抗)极大地提升了 mCRC 疗效，但其客观缓解率仍然徘徊于 60%，仍有较多患者不能获得临床效益^[12,13]。本研究中，90 例 mCRC 患者客观缓解率为 58.89%，未缓解率为 41.11%。说明 mCRC 患者化疗未缓解率较高，因此有必要研究其化疗疗效的影响因素以及寻找可预测影响 mCRC 患者化疗疗效的血清标志物，以指导临床治疗方法的制定以提升化疗疗效。

ANX 是广泛分布于各种真核细胞膜、质和外液的膜联蛋白家族成员，主要功能为参与膜表面依赖于钙调蛋白的活动和膜转运，在肿瘤耐药等多种生物学过程中发挥至关重要的

作用^[14]。ANXA2 是 ANX 家族一员，近年来较多研究报道了其 与恶性肿瘤的关系，如 ANXA2 能激活 Myc/ 缺氧诱导因子 1A- 血管内皮生长因子通路，促进食管鳞状细胞癌细胞迁移和侵袭^[15]；还能激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B/ 视神经萎缩蛋白 1 促进肺癌细胞增殖和生长^[16]。Zhao Z 等^[17]研究指出，ANXA2 异常表达与 CRC 细胞增殖、分化、迁移和侵袭有关。同时有学者报道，ANXA2 异常表达能激活蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、Wnt 信号通路促进胃癌、肺癌耐药，进而影响化疗疗效^[18,19]。然而关于血清 ANXA2 与 mCRC 患者化疗疗效的关系尚未可知。本研究结果显示，血清 ANXA2 水平升高会增加 mCRC 患者化疗未缓解风险。分析原因可能是 ANXA2 水平升高能促进肿瘤相关 M2 型巨噬细胞极化，通过激活促癌相关信号通路和上调原癌基因表达，降低化疗药物对癌细胞的杀伤作用，促使 mCRC 细胞对化疗药物产生耐药性，进而增加化疗未缓解风险^[20,21]。

ANXA3 又称胎盘抗凝血蛋白 3 和脂蛋白 3，近年研究发现 ANXA3 参与恶性肿瘤的发生发展^[22]。ANXA3 能激活 p38 和 Jun 氨基末端激酶信号通路促进皮肤鳞状细胞癌细胞增殖、周期进展和存活，还能激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B/ 缺氧诱导因子通路促进肝癌细胞恶性进展^[23,24]。朱利芹等^[25]研究指出，ANXA3 在 CRC 细胞株内高表达，且与癌细胞恶性程度有关。同时有学者报道，ANXA3 异常表达能增强肺癌、乳腺癌细胞的增殖、分化等能力，降低化疗药物对癌细胞的杀伤作用，进而影响化疗疗效，而敲低 ANXA3 能发挥相反效果^[26,27]。然而关于血清 ANXA3 与 mCRC 患者化疗疗效的关系尚未可知。本研究结果显示，血清 ANXA3 水平升高会增加 mCRC 患者化疗未缓解风险。分析原因可能是 ANXA3 水平升高能激活丝裂原活化蛋白激酶、Jun 氨基末端激酶、细胞外信号调节激酶信号通路，促进 mCRC 细胞持续增殖、分化、迁移和侵袭，降低化疗药物对癌细胞的杀伤作用，进而导致化疗未缓解风险增加^[28]。

本研究结果还发现，回盲部肿瘤、TNM 分期 IV 期、ZPS 评

分1~2分也会增加mCRC患者化疗未缓解风险。分析原因可能是回盲部肿瘤更易发生B-Raf原癌基因等基因变异、微卫星不稳定等情况,肿瘤突变负荷更高,耐药性增加导致未缓解风险增加^[29]。TNM分期IV期表示mCRC患者恶性程度更高,因此未缓解风险更高^[30];ZPS评分增加反映患者身体状况更差,化疗耐受性差可能导致化疗未缓解风险增加^[31]。本研究ROC曲线分析显示,血清ANXA2水平为12.74 ng/mL时,预测mCRC患者化疗未缓解的AUC为0.787;血清ANXA3水平为5.16 ng/mL时,预测mCRC患者化疗未缓解的AUC为0.791;血清ANXA2、ANXA3联合预测mCRC患者化疗未缓解的AUC为0.904,较ANXA2、ANXA3单独预测显著增加。说明血清ANXA2、ANXA3水平有助于预测mCRC患者的化疗疗效,且联合检测能提升预测价值。

综上所述,血清ANXA2、ANXA3水平升高为mCRC患者化疗未缓解的独立危险因素,二者联合预测mCRC患者化疗未缓解的价值较高。

参考文献(References)

- [1] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220.
- [2] 黄琪,孙敬平. 转移性结直肠癌的治疗进展[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(2): 258-262.
- [3] 孙光源,史玉洁,李文贤,等. 西妥昔单抗联合化疗治疗K-Ras野生型转移性结直肠癌的疗效及其影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(18): 3563-3567.
- [4] Prieto-Fernández L, Menéndez ST, Otero-Rosales M, et al. Pathobiological functions and clinical implications of annexin dysregulation in human cancers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10(9): 1009908.
- [5] Zhou L, Li J, Tang Y, et al. Exosomal LncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 8.
- [6] 罗文,张科,刘海军. 血清膜联蛋白A3联合缺氧诱导因子-1 α 在结直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.
- [7] Oken MM, Creech RH, Torney DC, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6): 649-655.
- [8] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 155-156.
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(1): 1-28.
- [11] 姜玉娟,周思成,陈菁华,等. 转移性结直肠癌靶向治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(17): 1742-1746.
- [12] 钟丽萍,李丹,朱丽珍,等. 西妥昔单抗治疗转移性结直肠癌患者预后列线图预测模型研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(7): 701-708.
- [13] 程传耀,解智慧,柴慧芳,等. 血清TK1、ULBP2水平预测转移性结直肠癌患者化疗效果的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 508-512.
- [14] Hein T, Krammer PH, Weyd H. Molecular analysis of Annexin expression in cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 994.
- [15] Ma S, Lu CC, Yang LY, et al. ANXA2 promotes esophageal cancer progression by activating MYC-HIF1A-VEGF axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 183.
- [16] Wang Y, Wang Y, Liu W, et al. TIM-4 orchestrates mitochondrial homeostasis to promote lung cancer progression via ANXA2/PI3K/AKT/OPA1 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 141.
- [17] Zhao Z, Lu L, Li W. TAGLN2 promotes the proliferation, invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by activating STAT3 signaling through ANXA2 [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(4): 737.
- [18] 王昌高, 答慧, 张万里, 等. 胡桃醌对胃癌细胞耐药性及细胞中ANXA2、ERCC1表达和AKT/mTOR信号通路的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020, 29(2): 136-141.
- [19] Cheng L, Tong Q. Interaction of FLNA and ANXA2 promotes gefitinib resistance by activating the Wnt pathway in non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10): 3563-3575.
- [20] Zhou L, Li J, Liao M, et al. LncRNA MIR155HG induces M2 macrophage polarization and drug resistance of colorectal cancer cells by regulating ANXA2[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(5): 1075-1091.
- [21] 苏鹏飞, 于健春. 肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤耐药及治疗研究进展[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(3): 480-486.
- [22] 王娇娇, 闫克敏. 膜联蛋白A3在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 662-667.
- [23] 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, 21(5): 398-403.
- [24] Guo C, Li N, Dong C, et al. 33-kDa ANXA3 isoform contributes to hepatocarcinogenesis via modulating ERK, PI3K/Akt-HIF and intrinsic apoptosis pathways[J]. *J Adv Res*, 2020, 11(30): 85-102.
- [25] 朱利芹, 邵婧娴, 孙静悦, 等. ANXA3在结直肠癌细胞株中的表达[J]. 现代医学, 2015, 43(3): 267-271.
- [26] Jin YF, Huang YT, Chen PF. ANXA3 deletion inhibits the resistance of lung cancer cells to oxaliplatin [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7): 3741-3748.
- [27] 张鹏, 车炳远, 许刚, 等. 膜联蛋白A3、天冬氨酸 β -羟化酶与乳腺癌患者紫杉醇耐药的相关性分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(5): 516-520.
- [28] Xu R, 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.
- [29] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 734-741.
- [30] 梁佳英, 王畅, 王轶卓. 癌结节与结直肠癌临床分期及预后关系的研究进展[J]. 癌症, 2022, 41(10): 468-474.
- [31] 王宝强. 结直肠癌伴低钠血症患者的临床因素与预后生存分析[D]. 辽宁: 辽宁中医药大学, 2022.