



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.008
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(9):1194-1202.

· 基础研究 ·

膜联蛋白A5在胰腺癌中的预后意义及机制的生物信息学分析

仲成成¹, 李铭旭¹, 张功铭², 胡伟¹, 王仲¹

(徐州医科大学附属连云港医院 1. 肝胆外科 2. 病理科, 江苏 连云港 222001)

摘要

背景与目的: 胰腺癌是一种诊断较晚、预后差的侵袭性疾病, 对于胰腺癌的分子机制研究对改善胰腺癌患者的预后具有重要意义。膜联蛋白A5 (ANXA5) 与人类肿瘤的发生与发展关系密切, 但ANXA5与胰腺癌患者预后的关系及具体机制尚不十分清楚。本研究通过生物信息学分析结合实验验证探讨ANXA5的表达与胰腺癌预后的关系及其作用机制。

方法: 从TCGA和GEO数据库(GSE15471、GSE16515、GSE21501)下载胰腺癌转录组及临床数据, 利用R包分析GEO数据库中ANXA5基因在胰腺癌组织与癌旁正常组织的表达情况, 并利用GEPIA在线网站分析TCGA数据库中胰腺癌患者组织与GTEx数据库中正常组织ANXA5基因表达情况。采用Kaplan-Meier的方法分析ANXA5的表达水平对胰腺癌患者总生存时间的影响, 然后单因素及多因素Cox分析判断胰腺癌相关危险因素, 并利用GSEA分析ANXA5在胰腺癌中可能的信号通路并分析其相关性。最后采用免疫组织化学法检测49例胰腺癌组织和癌旁组织中ANXA5的表达, 并分析其与预后及胰腺癌临床病理特征的关系。

结果: 数据库分析显示, 在GSE15471与GSE16515数据集, 以及TCGA数据库中ANXA5在胰腺癌组织中的均表达明显升高(均 $P < 0.05$); 在GSE21501数据集与TCGA数据库中ANXA5高表达的患者总体生存期明显短于低表达患者(均 $P < 0.05$); TCGA中ANXA5表达是胰腺癌患者预后的独立危险因素($HR = 1.819$, $95\% CI = 1.058 \sim 3.126$, $P = 0.03$); ANXA5基因与胰腺癌TGF- β 通路及肿瘤上皮-间质转化(EMT)高度相关。胰腺癌组织样本分析结果显示, ANXA5的表达明显高于癌旁组织($P < 0.001$), 且此基因高表达预示着较差的预后($P = 0.0082$); ANXA5表达是胰腺癌患者预后的独立危险因素($HR = 3.06$, $95\% CI = 1.046 \sim 8.952$, $P = 0.041$); ANXA5的表达与肿瘤临床分期($P = 0.00094$)及淋巴结转移($P < 0.001$)明显相关。

结论: ANXA5在胰腺癌中表达升高, 其高表达是胰腺癌患者预后的危险因素, 其机制可能是通过TGF- β 通路及EMT进程促进胰腺癌发展有关。

关键词

胰腺肿瘤; 膜联蛋白A5; 预后; 计算生物学

中图分类号: R735.9

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81900772); 江苏省连云港市卫生计生科技计划基金资助项目(201906, 202102); 江苏省连云港市科技计划基金资助项目(SF2119); 南京医科大学康达学院第一附属医院博士科研启动基金资助项目(BS202003、KD2021KYJJZD024)。

收稿日期: 2022-01-06; **修订日期:** 2022-03-17。

作者简介: 仲成成, 徐州医科大学附属连云港医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 王仲, Email: 18961326366@189.cn; 胡伟, Email: huwei1125@163.com

Bioinformatics analysis of prognostic significance and mechanism of annexin A5 in pancreatic cancer

ZHONG Chengcheng¹, LI Mingxu¹, ZHANG Gongming², HU Wei¹, WANG Zhong¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Pathology, the Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University. Lianyungang, Jiangsu 222001, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic cancer is an invasive disease with a late diagnosis and poor prognosis. The studies on the molecular mechanism of pancreatic cancer are of great significance in improving the prognosis of patients with pancreatic cancer. Annexin A5 (ANXA5) is closely related to the occurrence and development of human tumors, but the association of ANXA5 with the prognosis and its mechanism are not very clear. Therefore, this study was conducted to investigate the relationship between the expression of ANXA5 and the prognosis of pancreatic cancer and its action mechanism by bioinformatics analysis combined experimental verification.

Methods: The transcriptome and clinical data of pancreatic cancer were downloaded from TCGA and GEO databases (GSE15471, GSE16515, GSE21501). The expression of ANXA5 gene in pancreatic cancer tissue and adjacent normal tissue in GEO database was analyzed by R packet, and the expression of ANXA5 gene in pancreatic cancer tissue in TCGA database and normal tissue in GTEx database was analyzed by GEPIA online website. The effect of ANXA5 expression on the overall survival time of patients with pancreatic cancer was analyzed by Kaplan-Meier method, and the risk factors of pancreatic cancer were determined by univariate and multivariate Cox analysis. The possible signal pathway of ANXA5 in pancreatic cancer and its correlation were analyzed using GSEA. Finally, immunohistochemical method was used to detect the expression of ANXA5 in 49 cases of pancreatic cancer and adjacent tissues, and its relationship with prognosis and clinicopathologic features of pancreatic cancer was analyzed.

Results: The results of database analysis showed that ANXA5 expressions were significantly increased in pancreatic cancer tissues in GSE15471 and GSE16515 data sets as well as in TCGA database (all $P < 0.05$); the overall survival time of patients with high expression of ANXA5 was significantly shorter than that of patients with its low expression in either GSE21501 data set or TCGA database (both $P < 0.05$); the expression of ANXA5 was an independent risk factor for the prognosis of pancreatic cancer patients in TCGA ($HR=1.819$, 95% $CI=1.058-3.126$, $P=0.03$); ANXA5 gene was highly correlated with both TGF- β pathway and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in pancreatic cancer. The results of analysis of the pancreatic cancer tissue samples showed that the expression of ANXA5 in pancreatic cancer was significantly higher than that in adjacent tissue ($P < 0.001$), and the high expression of this gene predicted a poor prognosis ($P=0.0082$); the expression of ANXA5 was an independent risk factor for the prognosis of pancreatic cancer patients in TCGA ($HR=3.06$, 95% $CI=1.046-8.952$, $P=0.041$); the expression of ANXA5 was significantly associated with clinical stage ($P=0.00094$) and lymph node metastasis ($P < 0.001$).

Conclusion: The expression of ANXA5 is increased in pancreatic cancer, and its high expression is a risk factor for the prognosis of patients with pancreatic cancer. The mechanism may be associated with its promoting the development of pancreatic cancer through TGF- β pathway and EMT process.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Annexin A5; Prognosis; Computational Biology

CLC number: R735.9

胰腺癌是一种高度侵袭性的恶性肿瘤，其病死率几乎与发病率相似^[1-2]。胰腺癌早期症状不典型，许多患者确诊时，已经出现局部进展或远处转移，不适合手术，导致5年生存率低于11%^[3]。此外，胰腺癌具有独特的肿瘤微环境^[4]，缺乏有效的靶向治疗手段，使胰腺癌患者的预后较差。因此，寻找可靠的分子标志物对胰腺癌早期诊断及治疗均有重要意义。

膜联蛋白A5 (ANXA5) 是钙依赖磷脂结合蛋白家族的一员，通常存在于细胞质中，它可以与钙和磷脂结合，作为各种生理过程的内源性调节因子^[5]。参与细胞信号转导、炎症、肿瘤增殖、转移和耐药等^[6-8]。已有研究^[9]表明，ANXA5可能通过抑制RTK-Ras/Raf/MEK/ERK信号通路中的蛋白激酶C (PKC) 活性参与癌变过程。在肾癌^[10]、肝癌^[11]中发挥促癌基因的作用，但在胃癌^[12]、宫颈癌^[13]中发挥抑癌基因的作用。目前ANXA5在胰腺癌中的具体作用机制尚不清楚。

本研究利用TCGA和GEO数据库，分析ANXA5在胰腺癌中的表达情况，及其在胰腺癌中的预后意义，并通过基因集富集分析 (gene sets enrichment analysis, GSEA) 进一步预测其在胰腺癌中的信号通路，从而研究ANXA5在胰腺癌发生、发展中的作用机制。并通过免疫组织化学方法检测ANXA5在胰腺癌组织中的表达情况，分析其与胰腺癌临床病理特征的关系，并探讨其在胰腺癌中的预后价值。

1 资料与方法

1.1 数据集资料

下载并处理TCGA数据库 (<http://www.portal.gdc.cancer.gov>) 中179例胰腺癌患者的RNA-seq数据及临床病理资料；从GEO数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 中下载并处理3个胰腺癌数据集，包括GSE16515 (平台为GPL570，由36个肿瘤样本和16个正常样本组成)、GSE21501 (平台为GPL4133，由102个肿瘤样本组成) 与GSE15471 (平台为GPL570，由39个肿瘤样本和配对正常样本组成)。其中TCGA数据库与GSE21501数据集具有患者完整临床信息。

1.2 病例资料

选取采用的胰腺癌组织标本为徐州医科大学

附属连云港医院2018年9月—2021年9月经病理确诊的49例胰腺癌患者的组织标本。患者临床数据特征见表1。胰腺癌临床分期按照国际抗癌联盟 (UICC) 第8版分期标准。所有入组患者术前均未接受任何针对肿瘤的治疗，术后未进行化疗及靶向治疗。本研究经我院医学伦理委员会批准 (伦理审批号: KY20190924002)，所有患者均签署知情同意书。

表1 ANXA5表达与胰腺癌患者临床特征的关系[n (%)]
Table 1 Relationship between ANXA5 expression and clinical characteristics of patients with pancreatic cancer [n (%)]

因素	例数 (n)	高表达 (n=20)	低表达 (n=29)	P
性别				
男	29	9(45.0)	20(68.9)	0.093
女	20	11(55.0)	9(31.1)	
年龄(岁)				
≤60	9	2(10.0)	7(24.1)	0.378 ¹⁾
>60	40	18(90.0)	22(75.9)	
临床分期				
I期	21	6(30.0)	15(51.7)	0.131
II-IV期	28	14(70.0)	14(48.3)	
组织分化				
低中分化	39	17(85.0)	22(75.9)	0.675
高分化	10	3(15.0)	7(24.1)	
淋巴转移				
有	21	15(75.0)	6(20.7)	<0.001
无	28	5(25.0)	23(79.3)	
神经浸润				
有	20	10(50.0)	10(34.5)	0.485
无	29	10(50.0)	19(65.5)	

注:1)采用连续性校正

Notes:1)The correction for continuity is used

1.3 免疫组织化学检查

手术切除的胰腺癌与癌旁组织标本经4%多聚甲醛固定包埋在石蜡后切成4 μm厚的切片。将切片在二甲苯中脱石蜡并在梯度乙醇中再水合。用3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶活性，并用3%山羊血清阻断非特异性结合。随后，将ANXA5一抗 (Affinity Biosciences 有限公司, P08498, 1:100稀释) 于组织切片上孵育，4℃下孵育过夜。将磷酸盐缓冲盐水孵育的切片设定为阴性对照。将切片与过氧化物酶缀合的二抗一起温育。二氨基联苯胺用作色原体，苏木素复染后，

在200倍显微镜下观察并拍照。

1.4 免疫组化评分

由2名与本研究无关的病理医师采用双盲法独立评估免疫组化评分。免疫组化评分^[4]由阳性细胞比率和染色强度组成,根据阳性细胞比率:<25%为1分,25%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分;染色强度评分:无色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;将ANXA5表达的阳性细胞比率和染色强度相乘,阳性细胞率与染色强度之积分为0~4分为ANXA5阴性表达,5~12分为阳性表达。

1.5 统计学处理

使用R 4.0.5软件进行统计学分析,采用Kaplan-Meier法绘制生存率曲线,采用Spearman相关分析基因间的相关性,0.1≤|r|≤1.0时定义为存在相

关;对预后影响因素进行单多因素Cox回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义;使用GSEA4.1.0软件进行基因集富集分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANXA5在胰腺癌中高表达

通过数据库分析ANXA5在肿瘤组织和非肿瘤正常组织中的表达水平,在GSE15471、GSE16515与TCGA数据库中,胰腺癌组织中的ANXA5表达量明显高于正常组织,差异有统计学意义(均 $P<0.05$) (图1A-C)。通过免疫组化法检测我院49例胰腺癌组织和癌旁组织中ANXA5的表达,胰腺癌组织较癌旁正常组织表达明显增高($P<0.001$),与上述数据库分析结果一致(图1D-F)。

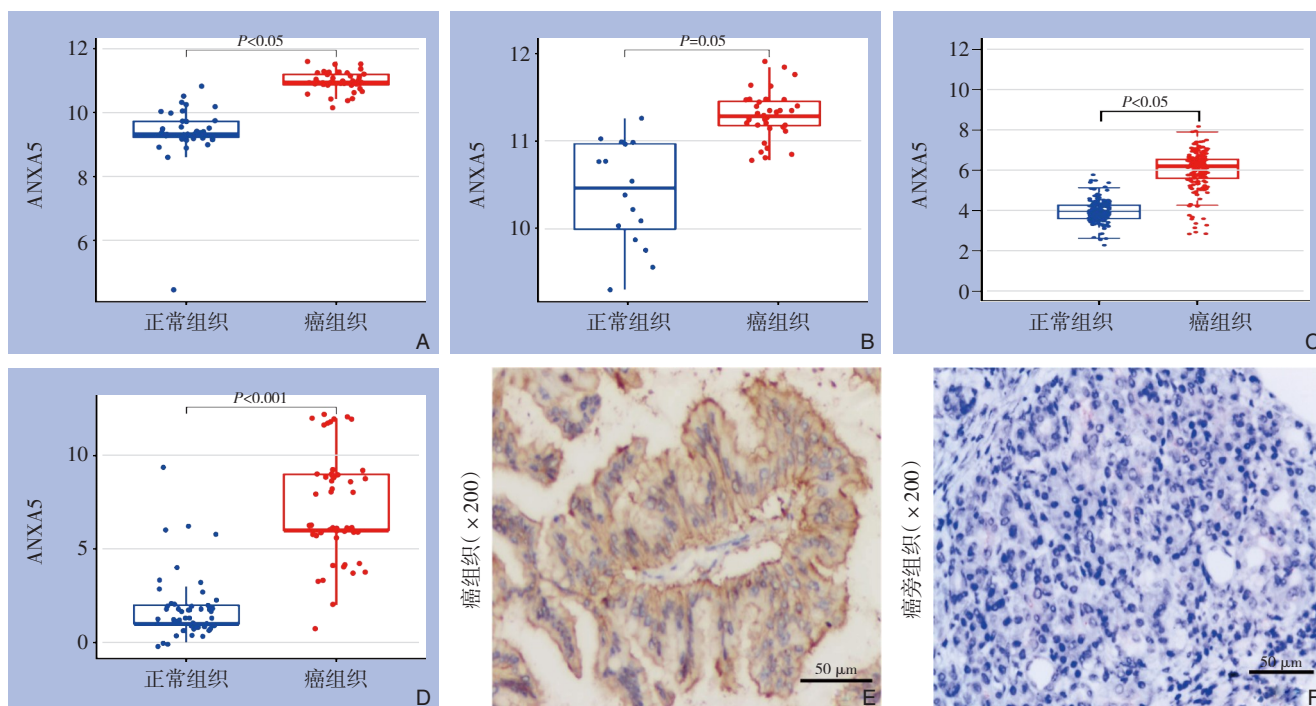


图1 ANXA5在胰腺癌组织与正常组织的表达情况 A: GSE15471; B: GSE16515; C: TCGA; D: 49例样本表达情况; E-F: 免疫组化检测ANXA5的表达

Figure 1 Expressions of ANXA5 in pancreatic cancer tissues and normal tissues in GSE database and TCGA database A: GSE15471; B: GSE16515; C: TCGA; D: Expression of ANXA5 in the 49 samples; E-F: Immunohistochemical staining for ANXA5 expression

2.2 ANXA5表达与胰腺癌患者生存的关系

在有临床信息的GSE21501和TCGA中,采用“survival”包绘制Kaplan-Meier生存率曲线,结果显示(图2),ANXA5的低表达与良好的预后明显有关(均 $P<0.05$),并根据免疫组化评分,以最佳截

断值将49例胰腺癌患者分为高表达组与低表达组,其中高表达组20例,低表达组29例,分析患者预后信息,ANXA5高表达患者的预后明显差于低表达患者($P=0.0082$)。

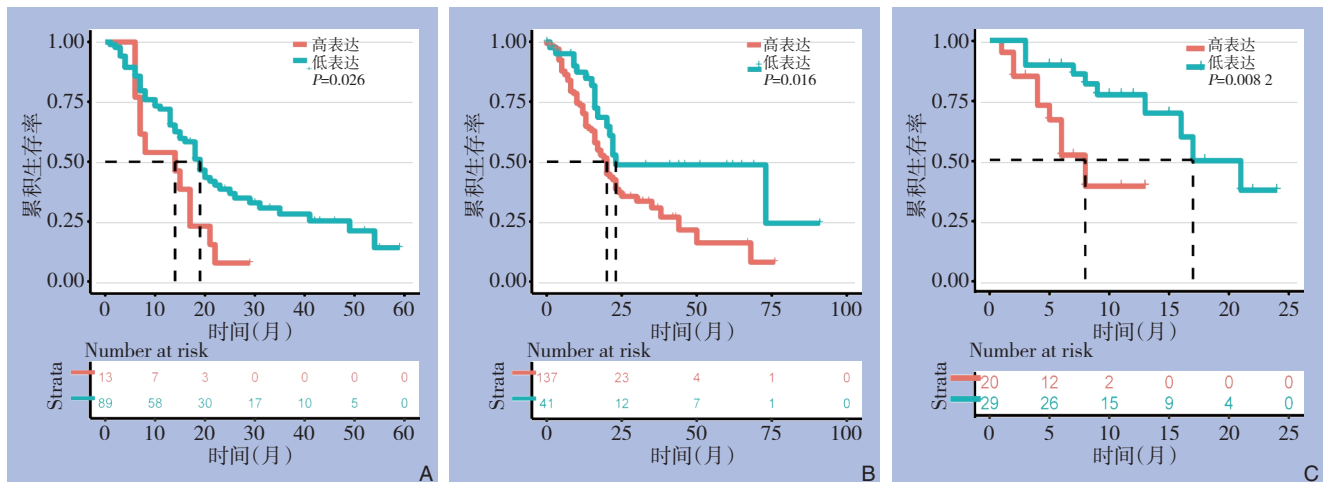


图2 ANXA5表达与预后的关系 A: GSE21501中Kaplan-Meier生存率曲线; B: TCGA中Kaplan-Meier生存率曲线; C: 49例样本的Kaplan-Meier生存率曲线

Figure 2 Relationship between ANXA5 expression and prognosis A: Kaplan-Meier survival curve in GSE21501; B: Kaplan-Meier survival curve in TCGA; C: Kaplan-Meier survival curve of the 49 samples

2.3 胰腺癌预后影响因素

为分析ANXA5表达与临床病理因素对于胰腺癌预后的关系,在TCGA、GSE21501与我院49例样本中进行单因素Cox回归分析,结果显示在TCGA数据库中,ANXA5基因高表达是胰腺癌预后的危险因素($P=0.029$),在我院49例样本中显示ANXA5表达($P=0.014$)、临床分期($P=0.036$)及性别($P=0.043$)与胰腺癌预后相关。多因素Cox回归分析示在TCGA数据库中,ANXA5基因高表达是胰腺癌预后的危险因素($P=0.03$),在我院49例样本中显示ANXA5高表达($P=0.041$)是胰腺癌预后的独立危险因素。根据我院49例胰腺癌样本ANXA5表达的免疫组化评分(计量资料采用 t 检验)进一步分析其与临床病理参数的关系,ANXA5的表达与患者临床分期($P=0.00094$)及淋巴结转移($P<0.001$)有关(图3);根据ANXA5表达阳性率(四格表 χ^2 分析)提示ANXA5表达与淋巴转移相关($P<0.001$),而与性别、年龄、组织分化、临床分期、神经浸润无关,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)(表1)。

2.4 胰腺癌中ANXA5基因通路富集分析

为了解胰腺癌患者ANXA5基因通路富集情况,使用GSEA4.1.0软件进行基因集富集分析,结果显示,在GSE21501数据集($P<0.01$)与TCGA数据库($P=0.04$)均富集到TGF- β 通路(图4)。

2.5 ANXA5基因与TGF- β 通路及EMT的相关性

TGF- β 通路促进细胞迁移、侵袭和转移的关键机制之一是诱导上皮-间充质转化(EMT),为了解ANXA5基因与TGF- β 通路及EMT的关系,在GSE21501数据集与TCGA中选取TGF- β 通路及EMT的相关基因,采用R软件绘制相关性热图,结果显示,ANXA5基因与TGF- β 通路的TGFB1、TGFB1、TGFB2、SMAD4基因均正相关(结果均具有统计学意义),且在GSE21501数据集中,ANXA5基因与上皮标志物E-cadherin(CDH1)呈负相关,与间质标志物N-cadherin(CDH2)、VIM基因呈正相关,由此可表明ANXA5基因与TGF- β 通路及肿瘤EMT转化有高度相关性(图5)。

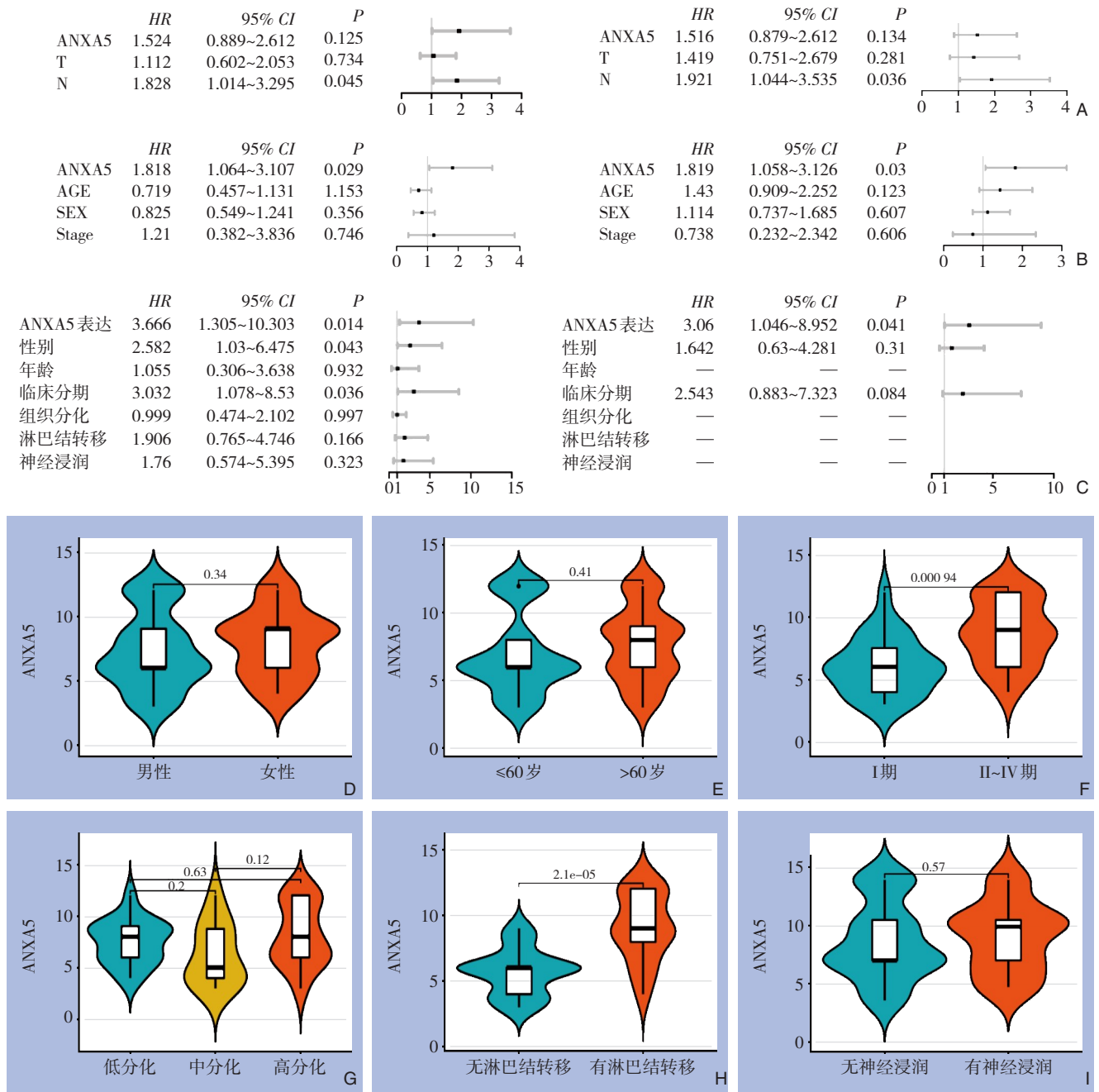


图3 GSE21501与TCGA中单多因素Cox回归分析及49例样本中ANXA5表达与临床病理参数的关系 A: GSE21501中单多因素Cox回归分析; B: TCGA中单多因素Cox回归分析; C: 49例样本中单多因素Cox回归分析; D-I: 49例样本中ANXA5表达与临床病理参数的关系

Figure 3 Univariate and multivariate Cox regression analysis of TCGA and GSE21501 and the relationship between ANXA5 expression and clinicopathological parameters in 49 samples A: Univariate and multivariate Cox regression analysis in GSE21501; B: Univariate and multivariate Cox regression analysis in TCGA; C: Univariate and multivariate Cox regression analysis in the 49 samples; D-I: The relationship between ANXA5 expression and clinicopathologic parameters in the 49 samples

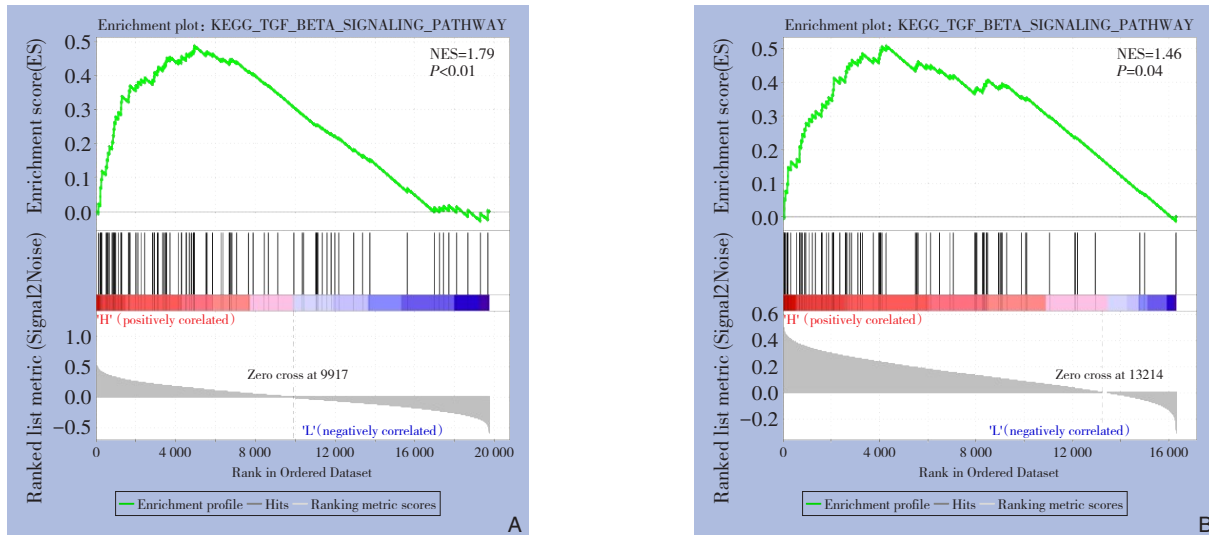


图4 GSEA富集分析中TGF-β通路情况 A: GSE21501; B: TCGA

Figure 4 Enrichment analysis of the TGF-β pathway in GSEA A: GSE21501; B: TCGA

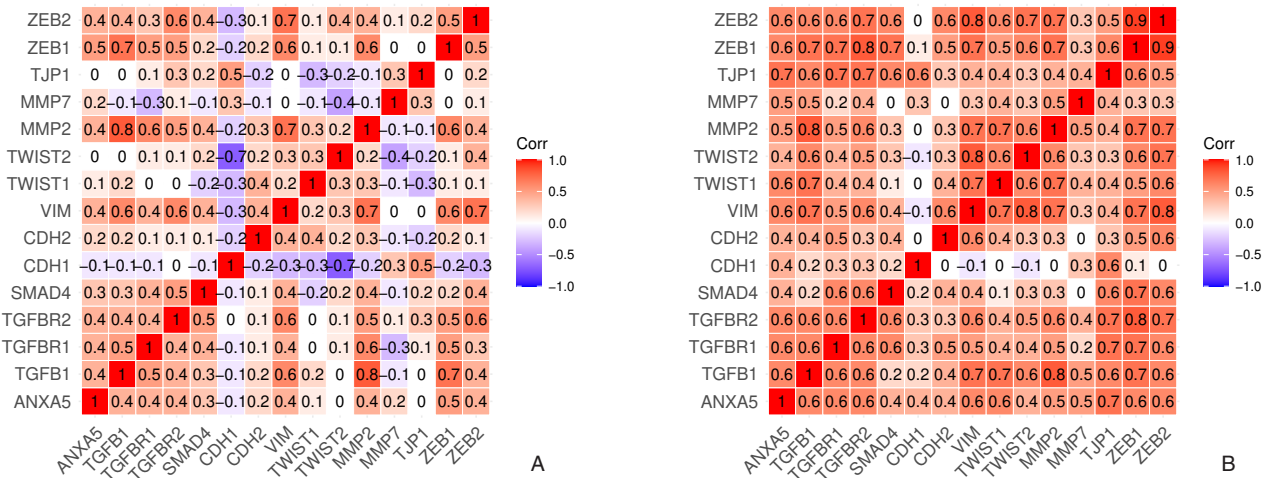


图5 ANXA5基因与TGF-β通路及EMT相关基因的相关性热图 A: GSE21501; B: TCGA

Figure 5 Heat map of the relationship of the ANXA5 gene with the TGF-β pathway and EMT related genes A: GSE21501; B: TCGA

3 讨论

胰腺癌是消化道恶性程度最高的肿瘤，诊断主要依靠高分辨率超声、内镜超声、计算机断层扫描或磁共振成像，除手术外，目前不能切除的胰腺癌主要以化疗^[15]为主，包括单药吉西他滨，吉西他滨加纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇，和FOLFIRINOX（叶酸，5-氟尿嘧啶，伊立替康，奥沙利铂），尽管如此，胰腺癌患者的预后仍然很差^[16-17]。因此，挖掘新的生物标志物并研究胰腺癌发生、发展的分子机制是改善胰腺癌患者生存预后的重要措施。

ANXA5 基因位于染色体 4q28-q32，为 1.6 kb

长，分子量为 35.8 kDa，包括 12 个外显子和 1 个内含子，参与多种生理病理过程^[18]。近期研究^[19]发现在接受常规化疗的儿童急性髓系白血病患者中，ANXA5 的高表达与不良结局相关。另外研究^[12]发现相较于癌旁正常组织，内源性 ANXA5 在胃癌组织中表达显著降低，但是无法解释的是 ANXA5 高表达的胃癌患者的总生存率显著低于 ANXA5 低表达的胃癌患者，ANXA5 基因敲除可促进胃癌细胞增殖和转移，同时抑制胃癌细胞凋亡。目前在胰腺癌中尚缺乏针对 ANXA5 基因的研究，本研究基于生物信息学技术，在 GEO 数据集及 TCGA 数据库中分析了 ANXA5 在胰腺癌中的表达情况，并通过 Kaplan-Meier 生存率曲线评估其过表达对胰腺癌预

后的价值。分析结果表明, ANXA5在胰腺癌组织中的表达显著高于正常组织, 且高表达ANXA5基因的胰腺癌患者的预后更差。进一步单多因素的Cox回归分析表明, ANXA5高表达可以作为判断胰腺癌预后的危险因素。在49例胰腺癌患者组织中ANXA5的表达明显高于癌旁组织, 且此基因高表达预示着较差的预后, 与上述数据库结果一致。并且在有淋巴结转移患者中的表达要明显高于无淋巴结转移患者, 表明了ANXA5与胰腺癌淋巴结转移呈正相关, 提示ANXA5的高表达可能与胰腺癌细胞的迁移和侵袭相关。本研究结果与ANXA5在胃癌组织的研究说明ANXA5在不同癌症中既可以发挥抑癌基因作用, 又具有促癌基因作用。

在小鼠肝癌研究^[11]发现ANXA5可以通过ERK2/c-Jun/p-c-Jun (Ser73) 和ERK2/E-cadherin途径介导小鼠肝癌Hca-F细胞的体外恶性行为, 证明ANXA5是肝癌Hca-F细胞系淋巴结转移中的重要分子和肝癌的潜在治疗靶标。在前列腺癌细胞中, ANXA5通过抑制NF- κ B p65磷酸化来抑制COX-2的表达, ANXA5可能在细胞对促炎刺激的炎症反应中具有重要的保护作用, 因此, 将ANXA5的抗炎作用应用到前列腺癌治疗中, 可以达到抑制肿瘤发展和改善耐药的效果^[20]。然而, 目前尚不清楚ANXA5在胰腺癌组织高表达的具体作用机制。GSEA基因集富集分析显示, 在GSE21501数据集与TCGA数据库均富集到TGF- β 通路, 提示ANXA5基因可能通过TGF- β 通路在胰腺癌中发生作用。

TGF- β 信号通路参与到许多疾病的发病机制, 如结缔组织疾病、纤维化和癌症^[21], 参与了肝癌^[22]、肺癌^[23]、胃癌^[24]等肿瘤的发生与发展。在小鼠模型中, 通过抑制胆固醇途径可诱导TGF- β 信号通路, 从而促进胰腺癌基层分化^[25]。所以检测胰腺癌中TGF- β 信号通路活性具有重要作用。TGF- β 信号通路活性检测主要包括TGFB1、TGF- β 受体(TGFB1、TGFB2)及SMAD4基因^[26-28]。有证据^[29]显示, TGF- β 通路促进细胞迁移、侵袭和转移的关键机制之一是诱导上皮-间充质转化(EMT)。EMT的标志是E-cadherin的缺失和N-cadherin、vimentin、slug、snail等的上调, 这些对实现运动和侵袭特性至关重要, 并允许细胞通过细胞外基质迁移并在远处形成转移^[30-31]。本研究中, 通过绘制ANXA5基因与TGF- β 通路相关基因及EMT标志物的相关性热图, 结果显示ANXA5基因与胰腺癌TGF- β 通路相关基因及肿瘤EMT标志

物高度相关, 表明ANXA5基因可能通过TGF- β 通路及诱导上皮-间充质转化(EMT)促进胰腺癌的发生、发展。

综上所述, 高表达ANXA5可以作为判断胰腺癌预后的危险因素, 其机制可能是通过TGF- β 通路促进胰腺癌EMT转化, 有望成为胰腺癌诊治的新靶点, 但本研究关于ANXA5在胰腺癌中的作用机制仅为生物信息学分析, 有待进一步实验验证。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Luo GP, Jin KZ, Deng SM, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: biomarker, predictor and promoter[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188409. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188409.
- [2] Pothula SP, Xu ZH, Goldstein D, et al. Targeting HGF/c-MET axis in pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): E9170. doi: 10.3390/ijms21239170.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
- [4] Hessmann E, Buchholz SM, Demir IE, et al. Microenvironmental determinants of pancreatic cancer[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(4): 1707-1751. doi: 10.1152/physrev.00042.2019.
- [5] Bouter A, Carneille R, Gounou C, et al. Review: Annexin-A5 and cell membrane repair[J]. *Placenta*, 2015, 36(Suppl 1):S43-49. doi: 10.1016/j.placenta.2015.01.193.
- [6] Yang J, Liu P, Ma D, et al. Glucocorticoid resistance induced by ANXA5 overexpression in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 38(1): 36-48. doi: 10.1080/08880018.2020.1810182.
- [7] Guo XY, Song JN, Zhao JJ, et al. Impact of ANXA5 polymorphisms on glioma risk and patient prognosis[J]. *J Neurooncol*, 2019, 142(1): 11-26. doi: 10.1007/s11060-018-03069-9.
- [8] Zhang L, Qin ZQ, Li R, et al. The role of ANXA5 in DBP-induced oxidative stress through ERK/Nrf2 pathway[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 72:103236. doi: 10.1016/j.etap.2019.103236.
- [9] Peng BY, Liu SQ, Guo CM, et al. ANXA5 level is linked to in vitro and in vivo tumor malignancy and lymphatic metastasis of murine hepatocarcinoma cell[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(1): 31-42. doi: 10.2217/fon.15.289.
- [10] Tang JY, Qin ZQ, Han P, et al. High Annexin A5 expression promotes tumor progression and poor prognosis in renal cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(5): 1839-1847. doi: 10.3892/ijo.2017.3942.
- [11] Sun XJ, Wei B, Liu SQ, et al. Anxa5 mediates the in vitro malignant behaviours of murine hepatocarcinoma Hca-F cells with

- high lymph node metastasis potential preferentially via ERK2/p-ERK2/c-Jun/p-c-Jun(Ser73) and E-cadherin[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2016, 84: 645–654. doi: 10.1016/j.biopha.2016.09.086.
- [12] Wang XJ, Dai YR, Zhao YN, et al. AnnexinA5 might suppress the phenotype of human gastric cancer cells via ERK pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:665105. doi: 10.3389/fonc.2021.665105.
- [13] Li X, Ma WY, Wang XJ, et al. Annexin A5 overexpression might suppress proliferation and metastasis of human uterine cervical carcinoma cells[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(1): 23–32. doi: 10.3233/CBM-171040.
- [14] 李铭旭, 仲成成, 张功铭, 等. DEP 结构域蛋白质 1B 在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(3):261–268. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.003.
- Li MX, Zhong CC, Zhang GM, et al. Expression of DEP domain protein 1B in pancreatic cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(3): 261–268. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.003.
- [15] 朱磊, 李姗姗, 顾洪柱, 等. 胰腺导管腺癌术后早期复发的危险因素及新辅助化疗与术后辅助化疗的应用价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(9): 1084–1090. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.008.
- Zhu L, Li SS, Gu HZ, et al. Analysis of risk factors for early postoperative recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma and application value of neoadjuvant chemotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(9): 1084–1090. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.008.
- [16] Buscaill L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3):153–168. doi: 10.1038/s41575-019-0245-4.
- [17] Wu J, Cai JT. Dilemma and challenge of immunotherapy for pancreatic cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 359–368. doi: 10.1007/s10620-020-06183-9.
- [18] Degrelle SA, Gerbaud P, Leconte L, et al. Annexin-A5 organized in 2D-network at the plasmalemma eases human trophoblast fusion[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42173. doi: 10.1038/srep42173.
- [19] Zhang N, Zhang Y, Zhang P, et al. Overexpression of annexin A5 might guide the gemtuzumab ozogamicin treatment choice in patients with pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920927635. doi: 10.1177/1758835920927635.
- [20] Baek HS, Park N, Kwon YJ, et al. Annexin A5 suppresses cyclooxygenase-2 expression by downregulating the protein kinase C- ζ -nuclear factor- κ B signaling pathway in prostate cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74263–74275. doi: 10.18632/oncotarget.19392.
- [21] Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(5):a021873. doi: 10.1101/cshperspect.a021873.
- [22] Li YN, Tu S, Zeng Y, et al. KLF2 inhibits TGF- β -mediated cancer cell motility in hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(5):485–494. doi: 10.1093/abbs/gmaa024.
- [23] Cruz-Bermúdez A, Laza-Briviesca R, Vicente-Blanco RJ, et al. Cancer-associated fibroblasts modify lung cancer metabolism involving ROS and TGF- β signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 130:163–173. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.450.
- [24] Yang T, Huang TH, Zhang DD, et al. TGF- β receptor inhibitor LY2109761 enhances the radiosensitivity of gastric cancer by inactivating the TGF- β /SMAD4 signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(20): 8892–8910. doi: 10.18632/aging.102329.
- [25] Gabitova-Cornell L, Surumbayeva A, Peri S, et al. Cholesterol pathway inhibition induces TGF- β signaling to promote basal differentiation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 567–583.e11. doi: 10.1016/j.ccell.2020.08.015.
- [26] Liang C, Shi S, Qin Y, et al. Localisation of PGK1 determines metabolic phenotype to balance metastasis and proliferation in patients with SMAD4-negative pancreatic cancer[J]. *Gut*, 2020, 69(5):888–900. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317163.
- [27] Nie E, Jin X, Miao FA, et al. TGF- β 1 modulates temozolomide resistance in glioblastoma via altered microRNA processing and elevated MGMT[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(3): 435–446. doi: 10.1093/neuonc/noaa198.
- [28] 周袁, 张鹏程, 方强强, 等. PIK3C3 与 SMAD4 在胰腺癌中的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(9):1059–1067. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.009.
- Zhou Y, Zhang PC, Fang QQ, et al. Expressions and roles of PIK3C3 and SMAD4 in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(9):1059–1067. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.009.
- [29] Syed V. TGF- β signaling in cancer[J]. *J. Cell. Biochem*, 2016, 117(6):1279–1287. doi: 10.1002/jcb.25496.
- [30] Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871–890. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
- [31] Principe DR, Doll JA, Bauer J, et al. TGF- β : duality of function between tumor prevention and carcinogenesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(2):djt369. doi: 10.1093/jnci/djt369.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 仲成成, 李铭旭, 张功铭, 等. 膜联蛋白 A5 在胰腺癌中的预后意义及机制的生物信息学分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(9):1194–1202. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.008

Cite this article as: Zhong CC, Li MX, Zhang GM, et al. Bioinformatics analysis of prognostic significance and mechanism of annexin A5 in pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(9):1194–1202. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.008