



# 膜联蛋白 A1 在恶性肿瘤中的作用机制及其 靶向药物研发进展综述

赵光宇, 李丹婷, 闫志斌

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

**摘要:** 恶性肿瘤是全球主要死亡原因之一, 其侵袭性、转移性、肿瘤微环境引发的耐药性和脱靶效应等问题, 严重制约临床治疗效果。膜联蛋白 A1 (Annexin A1, ANXA1) 通过甲酰肽受体调控细胞增殖、凋亡及炎症反应等生物学过程, 近年来研究发现 ANXA1 表达失调与多种肿瘤的耐药性、细胞恶性转化及转移密切相关。文章综述了 ANXA1 的生物学功能, 解析其在肿瘤发生发展中的调控机制, 探讨其抗肿瘤免疫作用, 并梳理靶向 ANXA1 的药物研发进展, 旨在揭示其作为新型治疗靶点的潜在价值, 并为靶向 ANXA1 的肿瘤精准治疗提供科学依据。

**关键词:** 膜联蛋白 A1; 恶性肿瘤; 肿瘤耐药; 肿瘤免疫; 靶向治疗

**中图分类号:** Q291

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-3851(2025)11-0844-10

**引文格式:** 赵光宇, 李丹婷, 闫志斌. 膜联蛋白 A1 在恶性肿瘤中的作用机制及其靶向药物研发进展综述[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2025, 53(6): 844-853.

**Reference Format:** ZHAO Guangyu, LI Danting, YAN Zhibin. A review of the mechanism of annexin A1 in malignant tumors and the progress of targeted drug development[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2025, 53(6): 844-853.

## A review of the mechanism of annexin A1 in malignant tumors and the progress of targeted drug development

ZHAO Guangyu, LI Danting, YAN Zhibin

(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** As one of the leading causes of death worldwide, malignant tumors are severely restricting clinical treatment outcomes due to invasiveness and metastasis, as well as drug resistance and off-target effects caused by the tumor microenvironment. Annexin A1 (ANXA1) regulates biological processes such as cell proliferation, apoptosis, and inflammation through formyl peptide receptors. In recent years, studies have found that dysregulated expression of ANXA1 is closely associated with drug resistance, malignant cell transformation, and metastasis in various tumors. This article systematically reviews the biological functions of ANXA1, the regulatory mechanisms of tumor occurrence and development, its role in anti-tumor immunity, and research progress in targeted drug development, revealing its potential as a novel therapeutic target. The aim is to provide a scientific basis for the precise treatment of tumors targeting ANXA1.

**Key words:** annexin A1; malignant tumor; tumor drug resistance; tumor immunology; targeted therapy

收稿日期: 2025-06-07 网络出版日期: 2025-09-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770176)

作者简介: 赵光宇(1998—), 男, 贵州贵阳人, 硕士研究生, 主要从事抗肿瘤药物研发方面的研究。

通信作者: 闫志斌, E-mail: yanzhb15@zstu.edu.cn

## 0 引言

恶性肿瘤,即癌症,由细胞恶性增殖引起,具有强侵袭性和转移性,严重威胁人类健康,现已成为全球最主要死亡原因之一。据统计,2020 年以来,全球每年因癌症死亡人数有近 1000 万例;在 2022 年,全球有近 2000 万新增癌症病例,并有约 970 万人死于癌症,癌症负担持续加剧<sup>[1]</sup>。目前肿瘤靶向治疗和免疫治疗在临床应用中取得了阶段性突破,但肿瘤细胞存在异质性与动态性,加上肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)下存在的免疫抑制,肿瘤临床治疗面临耐药性、脱靶效应以及患者反应率低等关键瓶颈,严重制约治疗效果,亟需发掘新型治疗靶点与药物。

膜联蛋白 A1(Annexin A1, ANXA1)是膜联蛋白 annexin 家族的一员,通过与甲酰胺受体(Formyl peptide receptor, FPR)特异性结合,参与调控细胞增殖、凋亡及炎症反应等关键生物学过程。ANXA1 在乳腺癌、肺癌、结直肠癌等多种癌症中存在表达异常,且与肿瘤的耐药性、正常细胞恶性转化以及伤口

愈合介导的转移密切相关<sup>[2-4]</sup>,已逐步成为肿瘤治疗领域极具潜力的新型靶点。本文较为系统地梳理 ANXA1 的生物学功能、在不同肿瘤发生发展中的调控机制与抗肿瘤免疫调节作用,探讨基于 ANXA1 开发的靶向药物研究进展,以期为靶向 ANXA1 的抗肿瘤策略开发提供实践指导。

## 1 ANXA1 简介

ANXA1 为膜联蛋白 A 超家族的第一个成员,是一种钙依赖性磷脂结合蛋白,位于染色体 9q12~q21.2 区域,也被称为脂皮质蛋白 1、calpactin II、染色质蛋白-9、PLA2 抑制蛋白和 p35,广泛存在于多种组织和细胞类型中<sup>[5-6]</sup>。ANXA1 由 346 个氨基酸(Amino acid, aa)组成,分子量为 37 kDa,分为 2 个不同的区域,即 N 端结构域(尾部)和 C 端核心区域(见图 1)。C 端核心结构域由 4 个膜联蛋白重复序列组成,每个重复序列由约 70 个氨基酸组成,形成紧密结构,呈高度螺旋状,具有多个  $\text{Ca}^{2+}$  和膜结合位点;N 端主要调节 ANXA1 与配体的相互作用<sup>[5,7]</sup>。

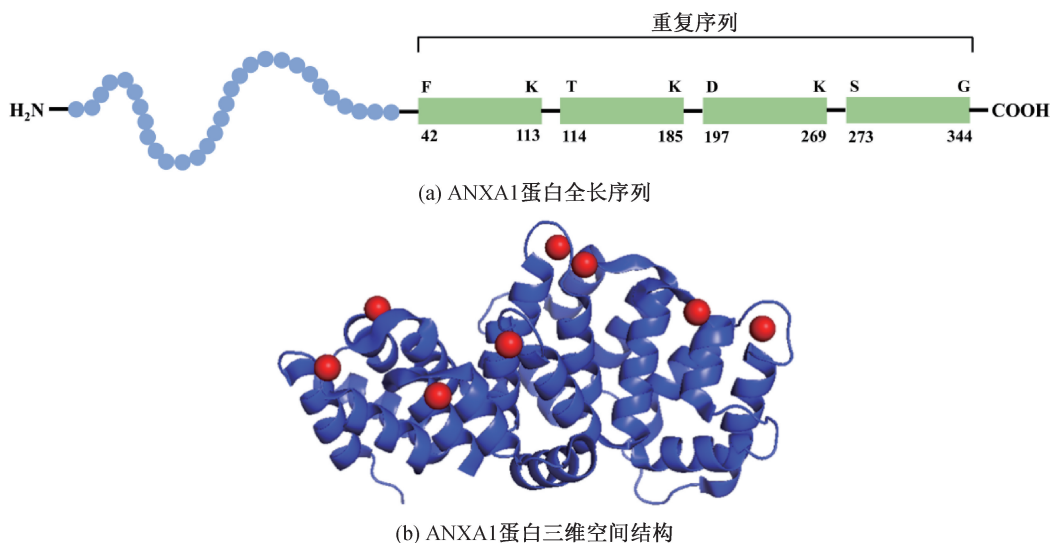


图 1 ANXA1 蛋白序列与三维结构示意图

ANXA1 通过与受体 FPR 结合,参与多种重要的生物学过程,包括细胞增殖、细胞存活、细胞极化、细胞迁移、炎症消退、伤口愈合和免疫调节等<sup>[8]</sup>。ANXA1 作为糖皮质激素介导的反应效应子和炎症过程的调节剂,不仅在先天免疫反应中起重要作用,还可通过增强 T 细胞激活相关信号级联反应强化适应性免疫反应,促进 T 细胞分化为 Th1 辅助细胞,并负向调节分化为 Th2 辅助细胞<sup>[9]</sup>。在哺乳动物上皮细

胞形态发生过程中,ANXA1 调节亮氨酸-甘氨酸-天冬酰胺重复蛋白以诱导细胞定向分裂<sup>[10]</sup>。ANXA1 通过激活 FPR 和重组肌动蛋白细胞骨架负向调节激素胞吐作用,在细胞凋亡和血脑屏障完整性中发挥作用<sup>[11-12]</sup>。此外,ANXA1 还促进肌动蛋白细胞骨架的重排、细胞极化和细胞迁移<sup>[13]</sup>。越来越多的研究表明,ANXA1 表达失调与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移、耐药和免疫调节密切相关<sup>[14]</sup>。

## 2 ANXA1 在肿瘤中的作用机制

### 2.1 ANXA1 与乳腺癌

乳腺癌是全球女性发病率最高的肿瘤,发病人数约占女性所有恶性肿瘤的 1/3,死亡率约占诊断病例总数的 15%<sup>[15]</sup>。临床数据表明,ANXA1 在乳腺癌患者中表达水平显著高于正常人群,在具有乳腺癌易感基因突变的家族性乳腺癌患者中高表达,并与患者不良预后特征相关<sup>[16-17]</sup>。在乳腺癌所有亚型中,三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子均表达为阴性的乳腺癌,具有侵袭转移能力强和复发率高等特点,是预后最差的乳腺癌亚型。研究者从癌症基因组图谱(The cancer genome atlas, TCGA)数据库和乳腺癌国际分子分类联盟数据中发现,TNBC 患者的 ANXA1 表达水平显著高于其他亚型,ANXA1 的高表达与促癌性免疫细胞浸润(包括肥大细胞)以及侵袭性表型相关,ANXA1 可作为乳腺癌诊断的生物标志物和治疗靶点<sup>[18]</sup>。

ANXA1 可通过多种途径参与乳腺癌的发生发展进程,包括侵袭转移及耐药过程。在侵袭转移方面,其作用机制包括以下几方面:a) ANXA1 参与 FPR1 自分泌信号传导,增强 TNBC 细胞的侵袭和存活能力<sup>[19]</sup>;b) ANXA1 可通过增强 TGF $\beta$ /Smad 信号传导和肌动蛋白重组来促进转移灶形成,增强上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT),引起转移性乳腺癌细胞的侵袭<sup>[20-21]</sup>;c) ANXA1 还可以通过与 IKK 复合物的相互作用激活乳腺癌细胞中的 NF- $\kappa$ B 信号,增强乳腺癌细胞的侵袭和转移能力<sup>[22]</sup>。此外,在缺氧环境下,ANXA1 可被缺氧诱导因子-1 $\alpha$  诱导表达,并进一步增强乳腺癌细胞的侵袭和转移能力<sup>[23]</sup>。ANXA1 和丝氨酸蛋白酶 22(Serine protease, PRSS22)的表达可促进乳腺癌细胞迁移和侵袭,其中 PRSS22 通过对 ANXA1 进行切割,进而产生 N 端肽,激活 FPR2/ERK 信号轴以增强乳腺癌侵袭性<sup>[24]</sup>。神经营养因子 4 也能通过激活 ANXA1/NF- $\kappa$ B 通路来稳定 SNAIL 蛋白,下调 E-钙粘蛋白的表达水平,发挥促乳腺癌转移作用<sup>[25]</sup>。ANXA1 还被证实具有在乳腺癌-小胶质细胞信号转导串扰中的作用,乳腺癌细胞分泌 ANXA1 以促进小胶质细胞迁移<sup>[26]</sup>。在耐药方面,ANXA1 的高表达会增强乳腺癌细胞的耐药性,肿瘤抑制因子 ARID1A 的缺失激活了乳腺癌细胞中 ANXA1 的表达,激活 AKT 通路以介导对曲

妥珠单抗的治疗耐药性<sup>[27]</sup>。长链非编码 RNA DCST1-AS1 通过 ANXA1 促进 TGF $\beta$  诱导的 EMT 并增强 TNBC 细胞的化疗耐药性<sup>[28]</sup>。综上所述,ANXA1 在乳腺癌的转移与耐药中发挥关键调控作用,其靶向抑制策略兼具抑制肿瘤转移与逆转治疗耐药的双重价值,未来需在靶向药物干预、与免疫治疗的联合策略优化及临床标志物验证等方面深入探索,以推动 ANXA1 向临床精准治疗靶点的转化与应用。

### 2.2 ANXA1 与肺癌

肺癌是全球最常见的癌症,已成为中国恶性肿瘤发病和死亡的首位原因,严重威胁人类的健康与生命安全<sup>[29]</sup>。从病理和治疗角度,肺癌可以分为小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)与非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC),其中非小细胞肺癌约占 85%。

越来越多的报道表明,ANXA1 参与了肺癌的发生与侵袭转移过程,并发挥重要作用,有望作为肺癌诊治的靶点。ANXA1 通过与 NF- $\kappa$ B 激酶复合物亚基抑制剂 IKK $\gamma$  相互作用,增强细胞中的核因子 NF- $\kappa$ B 活化,促进 NSCLC 恶化;敲低 ANXA1 能够抑制 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[30-31]</sup>。在 SCLC 中,ANXA1 能够在细胞水平与动物水平增强 SCLC 增殖、侵袭和迁移能力。ANXA1 还可能参与了 SCLC 骨转移的发病机制<sup>[32]</sup>。在 NSCLC 中,ANXA1 被认为是糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )的相互作用伴侣,而后者与细胞命运决定和癌症密切相关。ANXA1 负调控 GSK3 $\beta$  的磷酸化并抑制 EMT,阻止 NSCLC 细胞的迁移和侵袭<sup>[33]</sup>。在未来,科研工作者需详细阐明 ANXA1 在不同肺癌亚型发生发展中的作用及机制,为开发以 ANXA1 为靶点的肺癌精准诊疗策略提供扎实的理论依据与实验支撑。

### 2.3 ANXA1 与胶质瘤

胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤,占中枢神经系统恶性肿瘤的 81%,具有复发率高、易侵袭和死亡率高的特点,通常起源于胶质细胞或前体细胞,并发展为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤或少星形细胞瘤。目前,针对胶质瘤的治疗手段包括手术切除、化疗和放疗,但临床治疗中胶质瘤患者的生存期依然较短<sup>[34-35]</sup>,寻找和开发有效的胶质瘤治疗靶点是当前胶质瘤研究领域的热点。

ANXA1 在神经胶质瘤中的表达水平显著高于正常组织,其可通过促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和

侵袭参与肿瘤进展,并且 ANXA1 在胶质瘤中的高表达与免疫反应异常和较差的预后相关<sup>[36-37]</sup>。Lin 等<sup>[35]</sup>基于 TCGA 数据库中 669 个胶质瘤样本的转录组学分析发现,ANXA1 可作为胶质瘤预后评估和免疫微环境的潜在标志物。在神经胶质瘤中,ANXA1 可通过其表面受体 FPR1 诱导 M2 样巨噬细胞和小胶质细胞的产生,促进抗炎反应,并建立调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Tregs)驱动的免疫抑制性 TME,抑制机体的抗肿瘤免疫应答<sup>[38]</sup>。此外,细胞外囊泡介导的 SBSN 蛋白通过与 ANXA1 相互作用激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,并驱动神经胶质瘤的形成和发展<sup>[39]</sup>。叉头盒蛋白 M1 以 ANXA1 依赖性方式增强肿瘤细胞增殖、迁移和血管生成,促进神经胶质瘤的发展<sup>[40]</sup>。通过抑制 ANXA1 的表达能促进神经胶质瘤细胞凋亡,并抑制其侵袭和转移能力<sup>[35]</sup>。综上所述,ANXA1 是治疗胶质瘤的潜在重要靶点之一。未来可围绕 ANXA1 在胶质瘤中的调控机制,为改善胶质瘤患者预后开辟新途径。

## 2.4 ANXA1 与胃癌

胃癌是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤,在中国发病率和死亡率均较高,发病人数和死亡人数分别位列全癌种发病人数和死亡人数的第 5 位和第 3 位,且男性患者多于女性,多见于 50 岁以上人群。胃癌发病隐匿,许多患者确诊时已处于晚期,预后不良且复发率较高,因此,亟待挖掘新型的生物标志物,为胃癌的精准诊断和有效治疗提供依据。

ANXA1 的高表达与胃癌患者浆膜浸润增加、腹膜转移增加和总生存期较差相关,其通过参与多种信号通路介导了胃癌的侵袭转移、免疫逃逸以及治疗耐药。ANXA1 通过 FPR 调节激酶/整合素  $\beta$ -1 结合蛋白通路介导胃癌细胞侵袭<sup>[41]</sup>,胃癌中高表达的胶原蛋白三重螺旋重复蛋白 1 可通过 ANXA1/FPR1 通路诱导肿瘤相关的巨噬细胞浸润和肿瘤血管生成<sup>[42]</sup>。蛋白精氨酸甲基转移酶 6 可通过上调 ANXA1 并促进 ANXA1 蛋白稳定性,抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞增殖,介导肿瘤免疫逃逸,促进胃癌细胞存活<sup>[43]</sup>。临床治疗中,奥沙利铂耐药性是胃癌患者复发的主要原因,高表达的 ANXA1 则通过靶向 PI3K/AKT/mTOR 信号通路增强胃癌细胞对奥沙利铂的耐药性<sup>[44]</sup>。ANXA1 表达缺失与胃癌晚期 T 分期、淋巴结转移、晚期疾病分期和组织学分化差异显著相关,其表达水平随着胃癌的进展和转移而显著降低<sup>[45]</sup>。鉴于 ANXA1 在胃癌中的复杂调控

机制,研究者需明确 ANXA1 在胃癌发展过程中的动态作用,为开发精准治疗策略提供理论基础。

## 2.5 ANXA1 与肾癌

肾癌,又称肾细胞癌(Renal cell carcinoma, RCC),是起源于肾小管上皮系统的恶性肿瘤,是泌尿系统中常见的肿瘤类型之一,具有易复发、易转移的特点。为改善这一临床治疗困境,受体酪氨酸激酶抑制药物舒尼替尼被广泛用于 RCC 与转移性肾细胞癌的治疗,但肾癌患者对舒尼替尼的耐药性仍然是临床治疗中面临的主要挑战。

ANXA1 通常在 RCC 细胞中表达上调,并通过多重机制影响 RCC 患者的舒尼替尼耐药性<sup>[46-47]</sup>。研究发现,核糖核苷酸还原酶亚基 M2(Ribonucleotide reductase regulatory subunit M2 gene, RRM2)通过稳定 ANXA1 的表达,激活 AKT 信号通路,提高舒尼替尼对 RCC 的耐药<sup>[48]</sup>。ANXA1 还具有促血管生成作用,其高表达与 RCC 患者总生存期变短有关,很可能是舒尼替尼的抗血管生成作用难以抵消 ANXA1 的促血管生成作用所致<sup>[46]</sup>。有报道称泛素蛋白酶体途径中 E3 连接酶 RBCK1 通过 ANKRD35-MITD1 轴促进 ANXA1 的表达,激活 AKT 和 ERK 的磷酸化,致使 RCC 中透明肾细胞癌对舒尼替尼的耐药性增强<sup>[49]</sup>。抑制 ANXA1 表达可以改善 RCC 对舒尼替尼的耐药性,如 YTHDC1 可通过下调 ANXA1/MAPK 通路抑制 RCC 的进展,增强 RCC 对酪氨酸激酶抑制剂的敏感性<sup>[50]</sup>。ANXA1 是介导 RCC 舒尼替尼耐药的关键分子,其作用机制可能与 AKT 等信号通路激活及血管生成调控有关。这为解决临床耐药难题提供了方向,未来开发以 ANXA1 为核心的联合耐药逆转策略,有望为 RCC 耐药患者提供新的治疗选择。

## 2.6 ANXA1 与其他癌症

作为促癌基因,ANXA1 的异常高表达广泛见于其他多种恶性肿瘤中,如肝细胞癌、甲状腺癌、胰腺癌等多种实体瘤和急性髓系白血病等血液系统肿瘤,并与患者的预后不良显著相关<sup>[51-56]</sup>。ANXA1 促癌机制在不同癌种中具有特异性。在结直肠癌中,ANXA1 通过调节细胞周期促进癌细胞异常增殖,敲除 ANXA1 可以显著抑制癌细胞生长<sup>[57]</sup>;在胰腺癌中,ANXA1 能够保护癌细胞骨架完整性以维持恶性表型,促进胰腺癌转移与侵袭<sup>[58]</sup>;在前列腺癌中,ANXA1 表达升高并广泛分泌到细胞外,与 FPR 结合并诱导癌细胞侵袭<sup>[59]</sup>,前列腺癌相关成纤维细胞分泌的 ANXA1 可促进癌症上皮细胞去分化

为干细胞样细胞,并刺激癌症干细胞样细胞的增殖和分化<sup>[60]</sup>;在膀胱癌中,ANXA1通过激活EGFR信号通路促进细胞的增殖、迁移和侵袭,沉默ANXA1可以有效抑制异种移植膀胱瘤的生长<sup>[61]</sup>;在黑色素瘤中,ANXA1通过FPR途径参与了细胞增殖与血管生成,促进黑色素瘤转移与发展<sup>[62-63]</sup>。ANXA1通过调节EMT并激活IL-6/JAK2/STAT3通路,促进甲状腺癌恶性增殖<sup>[64]</sup>。在急性髓系白血病中,ANXA1可作为Notch1功能的新型负调节因子,直接结合到Notch1的胞内结构域以靶向肿瘤抑制基因进行降解,白血病细胞的过度增殖<sup>[65]</sup>。综上所述,ANXA1是跨癌种的促癌枢纽分子,其表达失调通过整合细胞周期调控、信号通路激活、EMT诱导及肿瘤微环境重塑等多重机制,驱动肿瘤恶性进展。因此,探索ANXA1在不同癌种中的共性调控网络与特异性靶点差异,可为开发兼具广谱性与癌种针对性的靶向策略提供理论指导。

癌细胞的耐药性是癌症治疗失败的主要原因之一,ANXA1的异常表达是引起肿瘤对化疗药物产生耐药性的重要因素。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)是治疗结直肠癌的临床一线药物,其耐药会导致患者预后不良,在5-FU耐药的结直肠癌细胞中,ANXA1表达显著上调,抑制该蛋白表达可以有效降低耐药细胞的存活率<sup>[66]</sup>。敲减ANXA1通过抑制线粒体活性氧产生,增强和厚朴酚引起的结肠癌细胞自噬死亡,提高药物敏感性<sup>[57]</sup>。类似机制亦存在于其他癌种,例如,在胰腺癌中,ANXA1表达水平与胰腺癌细胞系对吉西他滨、多柔比星和5-FU等药物的敏感性相关<sup>[54]</sup>;在前列腺癌中,RRM2通过稳定ANXA1激活PI3K/AKT通路,使得肿瘤细胞对多西他赛耐药<sup>[67]</sup>;在复发难治性多发性骨髓瘤中,骨髓瘤细胞分泌的ANXA1增加引起AMPK信号激活,导致CAR-T治疗后B细胞成熟抗原阴性复发<sup>[68]</sup>。以上研究结果表明,ANXA1可作为逆转肿瘤耐药的潜在治疗靶点,未来需要推动其从实验室发现向精准治疗的转化,为克服肿瘤恶性进展和耐药提供新策略。

## 2.7 ANXA1与肿瘤免疫

ANXA1作为参与肿瘤免疫逃逸的关键介质,具有调控免疫检查点、免疫原性细胞死亡、巨噬细胞极化及TME信号的作用。

肿瘤免疫疗法是近年来新兴的癌症疗法,该疗法通过免疫检查点阻断(Immune checkpoint blockade, ICB)并重塑肿瘤免疫微环境,重启免疫

系统对肿瘤细胞的监测与杀伤,抑制肿瘤免疫逃逸,显著改善癌症患者的临床结局。目前,以靶向细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、程序性死亡受体1(Programmed cell death protein-1, PD-1)、程序性死亡配体1(Programmed cell death protein Ligand-1, PD-L1)抗体药为代表的ICB疗法,已在乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等癌种中取得突破性进展<sup>[69-71]</sup>,但肿瘤细胞可通过上调免疫检查点分子表达等机制逃逸免疫监视。在乳腺癌、肺癌和黑色素瘤细胞中,ANXA1通过结合PARP1和上调STAT,诱导PD-L1高表达,促进肿瘤免疫逃逸,敲低ANXA1则能显著下调PD-L1的表达,并提高T细胞对肿瘤细胞的杀伤能力<sup>[72]</sup>。

诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡(Immunogenic cell death, ICD)是另一种关键免疫治疗策略,这一疗法使得肿瘤细胞发生死亡时,由非免疫原性转变为免疫原性,刺激机体的抗肿瘤免疫应答<sup>[73]</sup>。细胞发生ICD时,常伴随着钙网蛋白(Calreticulin, CRT)易位到细胞膜表面,ATP、高迁移率族蛋白B1和ANXA1释放到胞外等现象<sup>[74-75]</sup>。有研究表明,低表达ANXA1的肿瘤细胞中CRT暴露表现出缺陷,对ICD疗法不敏感,肿瘤细胞几乎不被树突状细胞和细胞毒性T淋巴细胞浸润,促进了肿瘤免疫逃逸,说明ANXA1对免疫原性细胞死亡具有正向调控作用<sup>[76]</sup>。

巨噬细胞是人体免疫系统中重要的组成部分,能够识别、吞噬外来病原体,识别并呈递相关抗原,介导免疫应答。在不同环境刺激下,巨噬细胞会发生极化并形成不同功能表型,其中M1型与M2型是主要极化亚型,M2型巨噬细胞具有抗炎和免疫抑制作用,并参与血管生成和肿瘤进展<sup>[77]</sup>。ANXA1与M2型巨噬细胞极化相关,在M2型巨噬细胞和间充质亚型的肿瘤细胞中高度表达<sup>[78]</sup>。ANXA1既可以作为内源性信号分子,也可以作为分泌型介质,通过其受体FPR2促进巨噬细胞极化,增强乳腺癌细胞的生长和迁移<sup>[79-80]</sup>。乳腺癌细胞内ANXA1的表达下调伴随着在TME中的释放减少,阻碍M2型巨噬细胞极化和肿瘤侵袭性<sup>[81]</sup>。在肝细胞癌中,抑制ANXA1的表达能提高M1/M2巨噬细胞比率和促进T细胞活化来增强抗肿瘤免疫,抑制肝细胞癌的增殖和迁移。ANXA1参与调控其他免疫抑制性细胞的功能,Tregs细胞在TNBC的抗肿瘤免疫中起负调控作用,ANXA1增强Tregs细胞的免疫抑制功能,降低TNBC患者的存活率,

靶向 ANXA1 可以减弱 Tregs 细胞功能治疗 TNBC<sup>[82]</sup>。ANXA1 的表达还与 CD68<sup>+</sup> 免疫抑制性巨噬细胞的数量呈正相关,髓系特异性 ANXA1 缺乏可激活 cGAS-STING 通路抑制胰腺癌细胞生长<sup>[83]</sup>。

ANXA1 还调控 TME 中的信号网络,通过自分泌、近分泌或旁分泌方式,ANXA1 在肿瘤细胞和基质细胞间形成双向信号串扰,介导 EMT,驱动肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移<sup>[84-85]</sup>。此外,凋亡肿瘤细胞表面暴露的 ANXA1 会促进免疫逃逸并抑制肿瘤免疫排斥反应<sup>[86]</sup>。

综上所述,ANXA1 作为肿瘤免疫逃逸的关键调控分子,广泛参与肿瘤免疫逃逸的多个环节,其高表达与免疫治疗响应率低下密切相关。未来可深入解析 ANXA1 调控肿瘤免疫逃逸的分子网络;同时,推动 ANXA1 靶向策略与现有免疫疗法的联合应用研究,为提升肿瘤免疫治疗效果提供了新策略。

### 3 ANXA1 靶向药物研发进展

通过抑制或拮抗 ANXA1 信号通路在癌症治疗中取得了较大进展,其中基于 ANXA1 蛋白而改造设计的多肽类药物研究较多(见表 1)。早期研究发现 ANXA1 N 端衍生肽 ANXA1(2-26)可抑制人喉表皮样癌细胞 Hep-2 增殖<sup>[87]</sup>,缩短的 ANXA1(2-26)肽链的 N 端衍生肽 ANXA1(14-26),可以促进卵巢癌细胞凋亡,增加卵巢癌细胞对顺铂的敏感性<sup>[88]</sup>。在鼻咽癌中,ANXA1 通过与 A 型红细胞生

成素肝配蛋白受体 2 (Erythropoietin-producing hepatocellular receptor A, EphA2) 结合,提高其表达水平并增加致癌信号转导的活性,促进鼻咽癌细胞的生长和转移;ANXA1 N 端的氨基酸残基 20~30 Aa 和 28~30 Aa 负责结合和稳定 EphA2<sup>[89]</sup>。基于此,Feng 等<sup>[89]</sup>开发了 2 个 ANXA1 衍生肽 A1(20~30)和 A1(28~30),发现衍生肽可破坏 ANXA1 与 EphA2 的结合,下调 EphA2 的表达,进而抑制鼻咽癌细胞的增殖;这 2 个衍生肽亦可通过靶向 EphA2 降解抑制胃癌和结肠癌细胞增殖<sup>[90]</sup>。最近,该课题组又发现 ANXA1 的衍生肽 A1(20~30)通过泛素蛋白酶体途径降低了乳腺癌、肺癌和黑色素瘤细胞中的 PD-L1 蛋白稳定性和表达水平,抑制免疫逃逸,发挥抗肿瘤作用,并且 A1(20~30)与 PD-1 单抗药物联用,发挥协同抗肿瘤效果<sup>[91]</sup>。此外,基于 ANXA1 开发的小分子药物和抗体药物也展现出良好应用前景。例如,利用 FPR2 拮抗剂 WRW4 阻断 ANXA1 信号通路,可以有效地增加 CAR-T 攻击 BCMA 阴性骨髓瘤<sup>[68]</sup>。靶向 ANXA1 的人源化单克隆抗体药物 MDX-124,可特异性结合 ANXA1,破坏其与 FPR1 或 FPR2 的相互作用,抑制癌细胞的生长,目前,该药物已进入 Ib 期临床研究<sup>[92]</sup>。未来可进一步优化 ANXA1 衍生肽的稳定性与靶向性,并结合临床需求拓展其与免疫检查点抑制剂等疗法的联合应用;同时,需加快小分子药物与抗体药物的临床转化研究,为靶向 ANXA1 的肿瘤治疗提供更多有效策略。

表 1 ANXA1 靶向药物汇总

化合物	药物类型	治疗癌症	参考文献
ANXA1(2-26)	多肽	人喉表皮样癌	[87]
ANXA1(14-26)	多肽	卵巢癌	[88]
ANXA1(20-30)	多肽	鼻咽癌,胃癌,结肠癌,乳腺癌,肺癌,黑色素瘤	[89-91]
ANXA1(28-30)	多肽	鼻咽癌,胃癌,结肠癌	[89-90]
WRW4	小分子	骨髓瘤	[68]
MDX-124	抗体	胰腺癌,乳腺癌	[92]

### 4 结 语

本文从 ANXA1 在肿瘤细胞增殖、侵袭转移、耐药性和抗肿瘤免疫等多个维度,系统阐述了其在不同肿瘤的发生发展中的作用,探讨了靶向 ANXA1 的药物研发进展,揭示其作为肿瘤治疗新靶点的潜在价值。目前 ANXA1 相关研究仍面临着诸多挑战:不同肿瘤中 ANXA1 的表达与功能异质性尚未明确解析、作用机制未完全阐明、药物递送与结合能

力有待优化等。未来,通过整合单细胞测序、蛋白降解靶向嵌合体技术、纳米技术等跨学科技术,有望加速 ANXA1 靶向治疗的临床转化,为肿瘤治疗带来突破性进展。

#### 参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer

- Journal for Clinicians, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Zhang X, Li X, Li X, et al. ANXA1 silencing increases the sensitivity of cancer cells to low-concentration arsenic trioxide treatment by inhibiting ERK MAPK activation[J]. Tumori, 2015, 101(4): 360-367.
- [3] Bist P, Phua Q H, Shu S, et al. Annexin-A1 controls an ERK-RhoA-NF $\kappa$ B activation loop in breast cancer cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 461(1): 47-53.
- [4] Chen Y, Zhu S, Liu T, et al. Epithelial cells activate fibroblasts to promote esophageal cancer development[J]. Cancer Cell, 2023, 41(5): 903-918. e8.
- [5] Guo C, Liu S, Sun M Z. Potential role of Anxa11 in cancer[J]. Future Oncology, 2013, 9(11): 1773-1793.
- [6] Araújo T G, Mota S T S, Ferreira H S V, et al. Annexin A1 as a regulator of immune response in cancer[J]. Cells, 2021, 10(9): 2245.
- [7] Rosengarth A, Luecke H. A calcium-driven conformational switch of the N-terminal and core domains of annexin A1[J]. Journal of Molecular Biology, 2003, 326(5): 1317-1325.
- [8] Boudhraa Z, Bouchon B, Viillard C, et al. Annexin A1 localization and its relevance to cancer [J]. Clinical Science, 2016, 130(4): 205-220.
- [9] D'acquisto F, Merghani A, Lecona E, et al. Annexin-1 modulates T-cell activation and differentiation[J]. Blood, 2007, 109(3): 1095-1102.
- [10] Fankhaenel M, Hashemi F S G, Mourao L, et al. Annexin A1 is a polarity cue that directs mitotic spindle orientation during mammalian epithelial morphogenesis [J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 151.
- [11] White Z B 2nd, Nair S, Bredel M. The role of annexins in central nervous system development and disease[J]. Journal of Molecular Medicine, 2024, 102(6): 751-760.
- [12] McArthur S, Yazid S, Christian H, et al. Annexin A1 regulates hormone exocytosis through a mechanism involving actin reorganization[J]. Federation of American Societies for Experimental Biology Journal, 2009, 23(11): 4000-4010.
- [13] Ernst S, Lange C, Wilbers A, et al. An annexin 1 N-terminal peptide activates leukocytes by triggering different members of the formyl peptide receptor family[J]. Journal of Immunology, 2004, 172(12): 7669-7676.
- [14] Li L, Wang B, Zhao S, et al. The role of ANXA1 in the tumor microenvironment [J]. International Immunopharmacology, 2024, 131: 111854.
- [15] Xiong X, Zheng L W, Ding Y, et al. Breast cancer: Pathogenesis and treatments [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2025, 10(1): 49.
- [16] Sobral-Leite M, Wesseling J, Smit V T, et al. Annexin A1 expression in a pooled breast cancer series; Association with tumor subtypes and prognosis[J]. BioMed Central Medicine, 2015, 13: 156.
- [17] Huang H, Wan J, Ao X, et al. ECM1 and ANXA1 in urinary extracellular vesicles serve as biomarkers for breast cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2024, 14: 1408492.
- [18] Okano M, Oshi M, Butash A L, et al. Triple-negative breast cancer with high levels of annexin A1 expression is associated with mast cell infiltration, inflammation, and angiogenesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(17): 4197.
- [19] Vecchi L, Alves Pereira Zóia M, Goss Santos T, et al. Inhibition of the AnxA11/FPR1 autocrine axis reduces MDA-MB-231 breast cancer cell growth and aggressiveness in vitro and in vivo[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2018, 1865(9): 1368-1382.
- [20] De Graauw M, Van Miltenburg M H, Schmidt M K, et al. Annexin A1 regulates TGF-beta signaling and promotes metastasis formation of basal-like breast cancer cells [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(14): 6340-6345.
- [21] Pearanpan L, Nordin F J, Siew E L, et al. A cell-based systematic review on the role of annexin A1 in triple-negative breast cancers[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(15): 8256.
- [22] Bist P, Leow S C, Phua Q H, et al. Annexin-1 interacts with NEMO and RIP1 to constitutively activate IKK complex and NF- $\kappa$ B; Implication in breast cancer metastasis[J]. Oncogene, 2011, 30(28): 3174-3185.
- [23] Okano M, Kumamoto K, Saito M, et al. Upregulated annexin A1 promotes cellular invasion in triple-negative breast cancer [J]. Oncology Reports, 2015, 33(3): 1064-1070.
- [24] Song L, Li H, Ma R R, et al. E2F1-initiated transcription of PRSS22 promotes breast cancer metastasis by cleaving ANXA1 and activating FPR2/ERK signaling pathway[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(11): 982.
- [25] Sun R, He J, Xiang Q, et al. NTF4 plays a dual role in breast cancer in mammary tumorigenesis and metastatic progression [J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(2): 641-657.
- [26] Foo S L, Sachaphibulkij K, Lee C L Y, et al. Breast cancer metastasis to brain results in recruitment and activation of microglia through annexin-A1/formyl peptide receptor signaling[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2022, 24(1): 25.
- [27] Berns K, Sonnenblick A, Gennissen A, et al. Loss of ARID1A activates ANXA1, which serves as a predictive biomarker for Trastuzumab resistance[J]. Clinical Cancer Research, 2016, 22(21): 5238-5248.
- [28] Tang L, Chen Y, Chen H, et al. DCST1-AS1 promotes TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition and enhances chemoresistance in triple-negative breast cancer cells via ANXA1[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 280.
- [29] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1): 47-53.

- [30] Fang Y, Guan X, Cai T, et al. Knockdown of ANXA1 suppresses the biological behavior of human NSCLC cells in vitro[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 13(5): 3858-3866.
- [31] Guan X, Fang Y, Long J, et al. Annexin 1-nuclear factor- $\kappa$ B-microRNA-26a regulatory pathway in the metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Thoracic Cancer*, 2019, 10(4): 665-675.
- [32] Chen P, Min J, Wu H, et al. Annexin A1 is a potential biomarker of bone metastasis in small cell lung cancer[J]. *Oncology Letters*, 2021, 21(2): 141.
- [33] Deng C, Liu X, Zhang C, et al. ANXA1-GSK3 $\beta$  interaction and its involvement in NSCLC metastasis[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2021, 53(7): 912-924.
- [34] Xu S, Tang L, Li X, et al. Immunotherapy for glioma: Current management and future application [J]. *Cancer Letters*, 2020, 476: 1-12.
- [35] Lin Z, Wen M, Yu E, et al. ANXA1 as a prognostic and immune microenvironmental marker for gliomas based on transcriptomic analysis and experimental validation [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 659080.
- [36] Zhang D, Wang W, Zhou H, et al. ANXA1: An important independent prognostic factor and molecular target in glioma [J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 851505.
- [37] Fan Y, Chen Y, Run X, et al. Comprehensive analysis and experiments identified ANXA1 as an unfavorable prognosticator in glioma[J]. *Translational Oncology*, 2025, 53: 102286.
- [38] Zheng Y, Jiang H, Yang N, et al. Glioma-derived ANXA1 suppresses the immune response to TLR3 ligands by promoting an anti-inflammatory tumor microenvironment[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2024, 21(1): 47-59.
- [39] Chen H, Chen X, Zhang Z, et al. Extracellular vesicles-transferred SBSN drives glioma aggressiveness by activating NF- $\kappa$ B via ANXA1-dependent ubiquitination of NEMO [J]. *Oncogene*, 2022, 41(49): 5253-5265.
- [40] Cheng S X, Tu Y, Zhang S. FOXM1 promotes glioma cells progression by up-regulating ANXA1 expression [J]. *Plos One*, 2013, 8(8): e72376.
- [41] Cheng T Y, Wu M S, Lin J T, et al. Annexin A1 is associated with gastric cancer survival and promotes gastric cancer cell invasiveness through the formyl peptide receptor/extracellular signal-regulated kinase/integrin beta-1-binding protein 1 pathway[J]. *Cancer*, 2012, 118(23): 5757-5767.
- [42] Zhao L, Wang W, Niu P, et al. The molecular mechanisms of CTHRC1 in gastric cancer by integrating TCGA, GEO and GSA datasets[J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 900124.
- [43] Xu L, Zhang F, Yu B, et al. PRMT6 promotes the immune evasion of gastric cancer by upregulating ANXA1[J]. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2024, 34(5): 69-79.
- [44] Ren J, Hu Z, Niu G, et al. Annexin A1 induces oxaliplatin resistance of gastric cancer through autophagy by targeting PI3K/AKT/mTOR[J]. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 2023, 37(3): e22790.
- [45] Yu G, Wang J, Chen Y, et al. Tissue microarray analysis reveals strong clinical evidence for a close association between loss of annexin A1 expression and nodal metastasis in gastric cancer[J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2008, 25(7): 695-702.
- [46] Niinivirta M, Enblad G, Edqvist P H, et al. Tumoral ANXA1 is a predictive marker for sunitinib treatment of renal cancer patients[J]. *Journal of Cancer*, 2017, 8(19): 3975-3983.
- [47] Wang L H, Cao B, Li Y L, et al. Potential prognostic and therapeutic value of ANXA8 in renal cell carcinoma: Based on the comprehensive analysis of annexins family [J]. *BioMed Central Cancer*, 2023, 23(1): 674.
- [48] Xiong W, Zhang B, Yu H, et al. RRM2 regulates sensitivity to sunitinib and PD-1 blockade in renal cancer by stabilizing ANXA1 and activating the AKT pathway [J]. *Advanced Science*, 2021, 8(18): e2100881.
- [49] Wang Y, Peng M, Zhong Y, et al. The E3 ligase RBCK1 reduces the sensitivity of ccRCC to sunitinib through the ANKRD35-MITD1-ANXA1 axis [J]. *Oncogene*, 2023, 42(13): 952-966.
- [50] Li W, Ye K, Li X, et al. YTHDC1 is downregulated by the YY1/HDAC2 complex and controls the sensitivity of ccRCC to sunitinib by targeting the ANXA1-MAPK pathway[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2022, 41(1): 250.
- [51] Herrera-López E E, Guerrero-Escalera D, Aguirre-Maldonado I, et al. Annexins A2 and A5 are potential early biomarkers of hepatocarcinogenesis[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 6948.
- [52] Wu W, Jia G, Chen L, et al. Analysis of the expression and prognostic value of annexin family proteins in bladder cancer [J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 731625.
- [53] Zhao X, Ma W, Li X, et al. ANXA1 enhances tumor proliferation and migration by regulating epithelial-mesenchymal transition and IL-6/JAK2/STAT3 pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Cancer*, 2021, 12(5): 1295-1306.
- [54] Oshi M, Tokumaru Y, Mukhopadhyay S, et al. Annexin A1 expression is associated with epithelial-mesenchymal transition (EMT), cell proliferation, prognosis, and drug response in pancreatic cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 653.
- [55] Liang Z, Li X. Identification of ANXA1 as a potential prognostic biomarker and correlating with immune infiltrates in colorectal cancer[J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(2): 76-87.
- [56] Akhtar J, Priya R, Jain V, et al. Immunoproteomics approach revealed elevated autoantibody levels against ANXA1 in early stage gallbladder carcinoma[J]. *BioMed Central Cancer*, 2020, 20(1): 1175.
- [57] Wang X, Shao G, Hong X, et al. Targeting annexin A1 as a druggable player to enhance the anti-tumor role of honokiol in

- colon cancer through autophagic pathway[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(1): 70.
- [58] Belvedere R, Bizzarro V, Forte G, et al. Annexin A1 contributes to pancreatic cancer cell phenotype, behaviour and metastatic potential independently of formyl peptide receptor pathway[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 29660.
- [59] Bizzarro V, Belvedere R, Migliaro V, et al. Hypoxia regulates ANXA1 expression to support prostate cancer cell invasion and aggressiveness[J]. *Cell Adhesion & Migration*, 2017, 11(3): 247-260.
- [60] Geary L A, Nash K A, Adisetiyo H, et al. CAF-secreted annexin A1 induces prostate cancer cells to gain stem cell-like features[J]. *Molecular Cancer Research*, 2014, 12(4): 607-621.
- [61] Li P, Li L, Li Z, et al. Annexin A1 promotes the progression of bladder cancer via regulating EGFR signaling pathway[J]. *Cancer Cell International*, 2022, 22(1): 7.
- [62] Sandri S, Hebeda C B, Broering M F, et al. Role of annexin A1 secreted by neutrophils in melanoma metastasis[J]. *Cells*, 2023, 12(3): 425.
- [63] Delorme S, Privat M, Sonnier N, et al. New insight into the role of ANXA1 in melanoma progression: Involvement of stromal expression in dissemination[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2021, 11(4): 1600-1615.
- [64] Li Q, Liu W, Wang Z, et al. Exosomal ANXA1 derived from thyroid cancer cells is associated with malignant transformation of human thyroid follicular epithelial cells by promoting cell proliferation[J]. *International Journal of Oncology*, 2021, 59(6): 104.
- [65] Shao G, Wang X, Zheng Y, et al. Identification of ANXA1 as a novel upstream negative regulator of notch1 function in AML [J]. *Advanced Science*, 2024, 11(48): e2409726.
- [66] Onozawa H, Saito M, Saito K, et al. Annexin A1 is involved in resistance to 5-FU in colon cancer cells [J]. *Oncology Reports*, 2017, 37(1): 235-240.
- [67] Cheng B, Li L, Wu Y, et al. The key cellular senescence related molecule RRM2 regulates prostate cancer progression and resistance to docetaxel treatment[J]. *Cell & Bioscience*, 2023, 13(1): 211.
- [68] Yang S, Wang G, Chen J, et al. Myeloma cell-intrinsic ANXA1 elevation and T cell dysfunction contribute to BCMA-negative relapse after CAR-T therapy[J]. *Molecular Therapy*, 2025, 33(7): 3375-3391.
- [69] Heinhuis K M, Ros W, Kok M, et al. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors[J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30(2): 219-235.
- [70] Van Weverwijk A, De Visser K E. Mechanisms driving the immunoregulatory function of cancer cells[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2023, 23(4): 193-215.
- [71] Morad G, Helmink B A, Sharma P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5309-5337.
- [72] Xiao D, Zeng T, Zhu W, et al. ANXA1 promotes tumor immune evasion by binding PARP1 and upregulating STAT3-induced expression of PD-L1 in multiple cancers[J]. *Cancer Immunology Research*, 2023, 11(10): 1367-1383.
- [73] Kroemer G, Galassi C, Zitvogel L, et al. Immunogenic cell stress and death[J]. *Nature Immunology*, 2022, 23(4): 487-500.
- [74] Galluzzi L, Guilbaud E, Schmidt D, et al. Targeting immunogenic cell stress and death for cancer therapy [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2024, 23(6): 445-460.
- [75] Fucikova J, Kepp O, Kasikova L, et al. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(11): 1013.
- [76] Baracco E E, Stoll G, Van Endert P, et al. Contribution of annexin A1 to anticancer immunosurveillance [ J ]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(11): e1647760.
- [77] Li M, Yang Y, Xiong L, et al. Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer [ J ]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2023, 16(1): 80.
- [78] Qian Z, Fan W, Meng F, et al. Molecular characterization and clinical relevance of ANXA1 in gliomas via 1, 018 Chinese cohort patients [ J ]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 777182.
- [79] Moraes L A, Kar S, Foo S L, et al. Annexin-A1 enhances breast cancer growth and migration by promoting alternative macrophage polarization in the tumour microenvironment[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 17925.
- [80] Novizio N, Belvedere R, Pessolano E, et al. ANXA1 contained in EVs regulates macrophage polarization in tumor microenvironment and promotes pancreatic cancer progression and metastasis [ J ]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(20): 11018.
- [81] Cioni B, Ratti S, Piva A, et al. JMJD6 shapes a pro-tumor microenvironment via ANXA1-dependent macrophage polarization in breast cancer[J]. *Molecular Cancer Research*, 2023, 21(6): 614-627.
- [82] Bai F, Zhang P, Fu Y, et al. Targeting ANXA1 abrogates treg-mediated immune suppression in triple-negative breast cancer[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(1): e000169.
- [83] Hou Z, Lu F, Lin J, et al. Loss of annexin A1 in macrophages restrains efferocytosis and remodels immune microenvironment in pancreatic cancer by activating the cGAS/STING pathway [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2024, 12(9): e009318.
- [84] Zheng L, Li L, Wang B, et al. Annexin A1 affects tumor metastasis through epithelial-mesenchymal transition: A narrative review[J]. *Translational Cancer Research*, 2022, 11(12): 4416-4433.
- [85] Gao K, Li X, Luo S, et al. An overview of the regulatory role of annexin A1 in the tumor microenvironment and its

- prospective clinical application (review) [J]. *International Journal of Oncology*, 2024, 64(5): 51.
- [86] Hein T, Krammer P H, Weyd H. Molecular analysis of annexin expression in cancer [J]. *BioMed Central Cancer*, 2022, 22(1): 994.
- [87] Gastardelo T S, Cunha B R, Raposo L S, et al. Inflammation and cancer: Role of annexin A1 and FPR2/ALX in proliferation and metastasis in human laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Plos One*, 2014, 9(12): e111317.
- [88] Li N, Yan P, Guo L, et al. The small molecule peptide ANXA114-26 inhibits ovarian cancer cell proliferation and reverses cisplatin resistance by binding to the formyl peptide receptors receptor [J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2024, 19(1): e12058.
- [89] Feng J, Lu S S, Xiao T, et al. ANXA1 binds and stabilizes EphA2 to promote nasopharyngeal carcinoma growth and metastasis[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(20): 4386-4398.
- [90] Feng J, Xiao T, Lu S S, et al. ANXA1-derived peptides suppress gastric and colon cancer cell growth by targeting EphA2 degradation [J]. *International Journal of Oncology*, 2020, 57(5): 1203-1213.
- [91] Yu Z Z, Liu Y Y, Zhu W, et al. ANXA1-derived peptide for targeting PD-L1 degradation inhibits tumor immune evasion in multiple cancers [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2023, 11(3): e006345.
- [92] Al-Ali H N, Crichton S J, Fabian C, et al. A therapeutic antibody targeting annexin-A1 inhibits cancer cell growth in vitro and in vivo [J]. *Oncogene*, 2024, 43(8): 608-614.

## 团队介绍

浙江理工大学靶向药物研发团队由教育部长江学者特聘教授、浙江理工大学生命科学与医药学院付彩云教授组建。依托全国巾帼建功先进集体、浙江省巾帼科技创新工作室以及重大疾病靶向治疗新技术和应用浙江省工程研究中心平台,专注于肿瘤诊治新靶标发掘和新药物研发领域,致力于推动创新药物的研发和临床应用的发展。团队包括教授 1 名,副教授 2 名,讲师 1 名,博士后 3 名,硕博研究生 30 余名。闫志斌,副教授,中国药理学会会员;2020 年 6 月获兰州大学生物化学与分子生物学博士学位。团队围绕肿瘤诊治新靶标发掘与新药物研发领域,承担国家自然科学基金和省自然重大项目在内的国家级和省部级项目 19 项、企业合作项目 10 余项,发表 SCI 论文 50 余篇,获授权发明专利 10 项。

(责任编辑:张会巍)