

本文引用: 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. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.10.003.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-10-0846-06

膜联蛋白 A3 在心血管系统中的作用

柴嘉音, 薛可, 王雯

(首都医科大学基础医学院生理学及病理生理学系, 北京市 100069)

[专家简介] 王雯, 首都医科大学基础医学院教授, 博士研究生导师, 基础医学院教学委员会委员, 生理学与病理生理学系副主任, 代谢紊乱相关心血管疾病北京市重点实验室副主任。主要从事代谢性心血管疾病的机制研究, 主持国家自然科学基金项目 5 项及多项省部级基金; 在 *Cardiovasc Res*、*Antioxid Redox Signal*、*Free Radic Biol Med* 及 *Atherosclerosis* 等期刊发表学术论文 60 余篇。获得教育部霍英东教育基金会高等院校青年教师奖、华夏医学科技奖二等奖、北京市高等学校教学名师奖。



[摘要] 膜联蛋白 (ANX) 是一类进化过程中高度保守的细胞内蛋白质, 其名字最初来源于希腊语“annexin”, 意为“结合在一起”。ANX 通常以钙离子浓度依赖的方式与细胞膜磷脂结合, 发挥胞吞、胞吐、转运、信号传递等功能。膜联蛋白 A3 (ANXA3) 是 ANX 家族中重要的成员之一, 大量研究发现其与肿瘤的演进有密不可分的关系。近些年, 随着生物信息学技术的不断发展, 越来越多的研究表明, ANXA3 在心血管系统中也发挥着不可小觑的作用。深入揭示 ANXA3 在心血管系统中的作用, 未来有望能够为心血管损伤相关疾病的防治提供新的思路与策略。

[关键词] 膜联蛋白 A3; 心血管损伤; 心血管疾病

[中图分类号] R363; R541

[文献标识码] A

The roles of annexin A3 in cardiovascular system

CHAI Jiayin, XUE Ke, WANG Wen

(Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Science, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[ABSTRACT] Annexin (ANX) is a highly conserved intracellular protein in the process of evolution. Its name originally comes from the Greek word “annexin”, meaning “to bind together”. ANX usually binds to the phospholipid of the cell membrane in a calcium-dependent manner and performs the functions of endocytosis, exocytosis, transport and signaling. Annexin A3 (ANXA3) is an important member of the ANX family, a large number of studies have found that there is an inseparable relationship between ANXA3 and the evolution of tumors. However, in recent years, with the deepening of the scientific research and development of bioinformatics technology, more and more studies have shown that ANXA3 may also play a huge role in the cardiovascular system, meanwhile, the underlying mechanism is still largely unknown. Therefore, the in-depth study of the specific role of ANXA3 in the physiology and pathophysiology of the cardiovascular system may provide new ideas and strategies for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in the future.

[KEY WORDS] annexin A3; cardiovascular injury; cardiovascular disease

膜联蛋白 (annexin, ANX) 是由多基因编码形成的蛋白质家族, 在进化过程中高度保守。其家族成员在功能与结构上具有两大基本特征: ①能够以钙

离子浓度依赖的方式与带负电的磷脂膜相结合; ②每个 ANX 家族成员都具有 4 个重复性的同源保守序列形成保守核心 (ANXA6 具有 8 个重复序列), 并

[收稿日期] 2022-03-18

[修回日期] 2022-06-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (32071134)

[作者简介] 柴嘉音, 博士研究生, 研究方向为自噬与心血管疾病, E-mail: 1544387796@qq.com。通信作者为王雯, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为代谢紊乱相关心血管疾病, E-mail: wangwen@ccmu.edu.cn。

具有一个高度可变的 N 末端, N 末端序列和长度的特异性赋予 ANX 不同的功能特性, 是区分亚家族的重要依据^[1]。通常来说 ANX 按照表达物种的不同分为五大类: A 类表达于哺乳动物, B 类表达于无脊椎动物, C 类表达于真菌, D 类表达于植物, E 类表达于原核生物。

在人类细胞中, 主要表达 A 类 ANX。已有大量研究表明, ANX 参与多种细胞功能, 如胞吞、胞吐、膜-细胞骨架相互作用及信号传递等。在人类疾病发生发展的过程中, ANX 通过调控细胞凋亡、自噬及血管生成等功能来调控疾病的进程。人体中的 ANX 分为 12 种亚型, 其中膜联蛋白 A3 (annexin A3, ANXA3) 因在肿瘤诊断及判断预后中具有重要的意义而被广泛关注^[2]。

ANXA3 又名胎盘凝集素 3, 人体中编码该基因的染色体定位于 4q13-q22^[3], 转录后经过剪切形成两种不同的异构体, 相对分子质量分别为 33 kDa 和 36 kDa。ANXA3 具有多种生物学功能, 最初报道 ANXA3 是磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 的活性抑制剂^[4], 但关于该结果目前仍有争议。ANXA3 蛋白广泛分布于人体骨髓及其他 219 个组织中, 在心肌和血管组织中表达水平较高。本文对 ANXA3 在心血管系统中的作用进行综述。

1 ANX 家族成员在心血管系统中的生理及病理生理作用

心血管疾病是全国乃至全世界重要的公共卫生问题, 近 30 年来我国国民心血管疾病的患病率及死亡率逐年攀升, 超越癌症, 位居疾病死亡率排行榜榜首^[5]。因此, 探寻心血管疾病的发病机制, 找寻有效的治疗策略非常重要。ANX 家族成员参与心血管系统中多种重要的生理及病理生理过程, 影响动脉粥样硬化、缺血性心脏病等心血管疾病的进程。

1.1 ANX 家族成员与血管炎症

ANX 家族多位成员在调节炎症反应过程中发挥重要作用。据报道 ANXA1^[6]、ANXA2^[7]、ANXA5^[8] 均能通过抑制血管炎症反应, 减少动脉粥样硬化的发生。尤其 ANXA1, 是天然的内源性糖皮质激素调节蛋白, 具有很强的抗炎作用。最初认为, ANXA1 的抗炎作用主要源自于对磷脂酶 A2 活性的抑制。但近期有报道, ANXA1 能够抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 的活

性, 从而减少炎症因子白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的分泌。当炎症发生时, 外源性补充 ANXA1 能够有效起到抗炎作用^[9]。

1.2 ANX 家族成员与心肌纤维化

心肌纤维化以心肌成纤维细胞过度增殖分化, 细胞外基质蛋白过度分泌, 导致心肌间质胶原大量沉积, 排列紊乱, 最终形成瘢痕为主要病理特点, 是诱导心室重构的关键步骤。心肌纤维化是缺血性心脏病重要的病理表现。有研究报道 ANXA1 和 ANXA5 均能够保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤。在心肌梗死发生后, 炎症细胞快速浸润, 是心室重构的关键过程, 而 ANXA1 和 ANXA5 能够抑制炎症反应^[10-11]。此外, ANXA1 还能够独立于抗炎作用, 通过抑制心肌梗死诱导的心脏非梗死区结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达减少心肌纤维化, 保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤^[10]。环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 是多种心肌纤维化相关基因的转录因子, 在急性心肌梗死发生后积极转录纤维化相关基因, 促进心肌纤维化进程。本课题组通过染色质免疫共沉淀测序 (chromatin immunoprecipitation followed by sequencing, CHIP-seq) 筛查发现, CREB 能够转录 ANX 家族多个成员^[12], 间接提示 ANX 家族成员与心肌纤维化相关。

1.3 ANX 家族成员与自噬

适度的自噬水平在维持血管稳态过程中发挥重要作用。自噬缺乏促进血管内皮细胞凋亡, 加重高血压的发生发展。在动脉粥样硬化性疾病过程中, 早期自噬能够通过抑制血管平滑肌细胞增殖延缓疾病的进程, 此时较高的自噬水平对血管起到保护作用, 然而随着疾病进一步发展以及斑块逐渐形成, 高水平的自噬会通过减少斑块与交界区平滑肌细胞的数量, 使斑块的不稳定性增加, 大幅提高不良心血管事件的发生概率。ANXA2 和 ANXA7 能够调节血管内皮细胞的自噬水平^[13-15]。有文献报道, ANXA7 是 HMBOX1 (homeobox containing 1) 的内源性调节剂, 负调控 HMBOX1 在血管内皮细胞中的表达水平, 从而增加内皮细胞凋亡, 抑制内皮细胞自噬, 为动脉粥样硬化的防治提供新的靶点^[14]。

总而言之, ANX 蛋白家族成员在结构和功能上具有一些相同之处, 在心血管系统的调控中发挥举足轻重的作用。对 ANX 家族成员在心血管系统中的具体作用, 后续尚需深入研究。

2 ANXA3 与心血管系统

2.1 ANXA3 与心血管系统的间接关系

2.1.1 ANXA3 与脂肪分化 21 世纪是经济飞速发展的时代,人民生活水平快速提升的同时,一些“富贵病”随之而来。肥胖已经成为 21 世纪威胁青少年健康的重要因素,也是诱发心血管疾病的独立危险因素之一。最初的研究认为,肥胖主要由脂肪细胞增大所致,然而,近些年的研究表明,脂肪细胞分化导致的脂肪细胞数目增多也是引起肥胖的罪魁祸首。ANXA3 在脂肪前体细胞中高表达,使其维持在未分化状态;若敲除脂肪前体细胞中的 ANXA3,细胞中调节脂肪分化最重要的调节因子过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma 2$ (peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma 2$, PPAR $\gamma 2$) 表达水平会升高,促使脂肪前体细胞分化为含有脂滴的脂肪细胞^[16]。此外,2015 年一项关于高脂喂养豚鼠肝脏蛋白组学的研究也指出,在高脂喂养后,豚鼠体质量明显增加,出现肥胖体征,豚鼠肝脏组织中 ANXA3 蛋白的表达水平显著升高^[17],这可能是机体为了抑制脂肪细胞过度生成而发生的负反馈调节。ANXA3 可能通过抑制脂肪细胞分化,减少脂肪细胞数目,防止肥胖的发生,从而降低患心血管病的风险。

2.1.2 ANXA3 与丙型肝炎 丙型病毒性肝炎是一种由丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染所致的传染病,流行范围广,对机体损伤大,诱发肝脏发生慢性炎症及纤维化,严重时甚至发展为肝硬化。除了对肝脏的损伤,有大量研究报道 HCV 能够诱导多种不良心血管事件的发生,如心肌炎、肥厚性心肌病等。脂滴是 HCV 颗粒进行组装的场所,是 HCV 产生的关键基础,该病毒利用宿主脂质代谢途径,从中获取必要的成分,完成病毒颗粒的组装和运输。ANXA3 大量存在于胞质之中,被病毒核心蛋白和非结构蛋白 NS5A 募集到感染 HCV 的脂质成分中,参与病毒颗粒的组装过程。敲除 ANXA3 后,不影响 HCV 的复制,但会影响病毒颗粒的产生及病毒的感染性,因此,该研究提出 ANXA3 是 HCV 成熟和释放的调节因子^[18]。

以上研究表明,ANXA3 可通过减少脂肪细胞生成间接起到心血管系统保护作用,但在感染 HCV 时,高表达的 ANXA3 可能会加剧病情,间接为心血管系统带来损伤。

2.2 ANXA3 与心血管系统的直接关系

2.2.1 ANXA3 与心肌细胞凋亡 凋亡是一种发

生在生物体内的细胞程序性死亡过程,也是诸多心血管系统疾病中重要的病理过程。成年人心肌细胞属于终末分化细胞,不可再生,因此,在缺血性心肌病等心血管疾病发生时,促进心肌细胞存活、减少心肌细胞凋亡是保护心脏的关键。磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路在调控心肌细胞生存及抗凋亡的过程中起到关键作用。2019 年 Meng 等^[19]发现,急性心肌梗死后大鼠心肌组织中 ANXA3 基因及蛋白的表达水平显著升高,PI3K/Akt 信号通路被抑制;当沉默大鼠心肌组织中 ANXA3 表达后,PI3K/Akt 信号通路被激活,减少急性心肌梗死后心肌细胞凋亡,促进心肌损伤修复及愈合。本研究组在 RNA 测序 (RNA sequencing, RNA-seq) 结果中同样发现,急性心肌梗死后大鼠心肌组织中 ANXA3 基因的表达水平显著高于正常大鼠^[12]。不仅如此,有研究报道,在大脑缺血再灌注损伤中,ANXA3 的表达同样升高,并通过抑制 PI3K/Akt 信号通路加剧脑损伤^[20]。因此,ANXA3 对 PI3K/Akt 信号通路的抑制作用可能是非组织和疾病特异性的,是 ANXA3 介导心血管系统损伤的重要途径。

在血管平滑肌细胞中,高表达的 ANXA3 还能够通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路,抑制血管平滑肌细胞增殖,促进其凋亡^[21]。血管平滑肌细胞的适度凋亡在一定程度上抑制了动脉粥样硬化的发生,但在动脉粥样硬化的晚期,血管平滑肌细胞过度凋亡会引起炎症、坏死以及斑块破裂,从而造成严重的心血管损伤。

2.2.2 ANXA3 与氧化应激 氧化应激是由于机体内氧自由基产生过量或抗氧化防御系统受损而造成的病理状态,氧化应激水平升高既是心血管系统损伤的后果,也是造成心血管系统结构及功能进一步发生障碍的重要原因。氧化应激可诱导细胞膜损伤、加重钙离子超载、诱导线粒体损伤、产生炎症反应。有研究报道,在过氧化氢介导的内皮细胞氧化应激反应过程中,ANXA3 蛋白的表达水平显著降低,与氧化应激程度呈负相关^[22]。因此认为 ANXA3 可能具有抑制氧化应激反应的能力,这与其能够抑制 PLA2 的生物功能有关,但具体是氧化应激介导了 ANXA3 蛋白表达降低,还是 ANXA3 抵抗了氧化应激,仍需进一步的研究证实。

2.2.3 ANXA3 与血管生成 氧气是生命之源,在动物细胞对氧气的感知过程中,缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)/血管内皮生

长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路发挥了重要作用。该通路在运动及缺血状态下处于活化状态。在心肌梗死发生后,该信号通路通过调节血管生成来改善心肌梗死后的心功能^[23]。然而,在心血管疾病的发生发展过程中,促进血管生成是一把“双刃剑”。在动脉粥样硬化中,HIF-1 α /VEGF 信号通路活化促进新生血管生成,增加斑块不稳定性,从而增加不良心血管事件的发生概率^[24]。

2005 年 Park 等^[25]首次在体外实验中发现,ANXA3 通过调节 VEGF 的表达参与内皮细胞的迁移及血管的生成。后续有研究在体内证实,ANXA3 缺失不会导致胚胎期血管形成缺陷,但对于出生后小鼠的血管形成十分关键^[26]。ANXA3 缺失可抑制内皮细胞的迁移能力,破坏内皮细胞间的紧密连接,导致血管生成障碍^[27]。

2.2.4 ANXA3 与炎症 炎症反应是心血管系统疾病重要的病理过程,急性炎症能够迅速募集白细胞,清除病原体,是机体的一种保护机制,而慢性炎症则会导致器官损伤。血管是炎症反应主要的效应器官,持续的炎症反应会导致内皮细胞损伤,促进动脉粥样硬化等疾病的发生发展,而在心脏组织中,慢性炎症损伤心肌细胞,诱导局部发生纤维化,导致心室重构,严重时逐步发展为心力衰竭。ANX 家族多位成员与炎症反应关系密切,在疾病进程中分别发挥抗炎或促炎作用。嗜中性粒细胞是炎症调节过程中最重要的细胞之一,ANXA3 在中性粒细胞中高表达。当脓毒血症诱发激烈的炎症反应时,血浆中性粒细胞中的 ANXA3 表达水平在 6 h 内显著升高。有文献报道,ANXA3 能够以钙离子依赖的方式介导中性粒细胞发生聚集,并与吞噬泡膜相互作用,增加中性粒细胞的黏附作用和寿命,其释放出的生物活性物质能够募集炎症细胞到达炎症部位,进一步增强机体的炎症反应。在免疫应答早期,ANXA3 介导的炎症反应增强能够加速病原体清除,延长中性粒细胞的存活,对机体有益;在免疫失调的后期阶段,上述反映可能导致中性粒细胞坏死后多种酶和毒性物质的释放,不利于炎症的归转,造成严重的组织损伤、器官衰竭和死亡^[28]。另有研究报道,在心肌梗死后的心脏组织中,高表达的 ANXA3 能够通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增加白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞炎症因子的释放,从而增强机体的炎症反应^[19]。

2.3 ANXA3 与心血管疾病

近年来,随着研究的深入与科研技术的发展,越来越多的研究关注到 ANXA3 在心血管系统中表达异常,提示 ANXA3 可能参与心血管疾病的病理过程。最初在 2004 年,Skamrov 等^[29]在鉴定心脏黏液瘤标志物时发现,在心脏黏液瘤组织中,ANXA3 的 mRNA 表达水平显著升高,该研究首次报道了 ANXA3 在心脏中的异常表达。2016 年,Colak 等^[30]在研究中指出,在终末期扩张性心肌病患者的心脏组织中,有 269 种蛋白质表达存在显著差异,其中 ANXA3 蛋白质的表达水平显著下调,可能参与扩张性心肌病的发生发展,但具体机制尚未阐明。不仅如此,有研究表明 ANXA3 在心血管疾病的预后中也具有一定的参考价值。中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)被认为是诸多心血管疾病有效的预后指标及风险分层指标,然而与大多数炎症相关指标的局限性类似,NLR 的敏感度及特异度不理想,因此,寻找与心力衰竭患者 NLR 相关的决定性因素对于特异性判断心脏疾病预后具有重要意义。该研究通过 ROC 曲线及 Pearson 相关分析筛选与 NLR 升高潜在相关的基因,结果发现 ANXA3 基因的 ROC 曲线下面积为 0.8,特异度为 75.2%,敏感度为 76.4%,能在一定程度上结合 NLR 判断心力衰竭患者的预后情况^[31]。以上研究均提示,ANXA3 可能在心血管疾病的发展过程中以及预后判断过程中发挥作用。

在肝癌、胰腺癌、肺腺癌等肿瘤组织中,ANXA3 能够通过调节丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路^[32-33]、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路^[34]来调节肿瘤细胞的凋亡与增殖,还能够通过抑制蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)信号通路促进肝癌细胞自噬^[35]。由于上述信号通路均在心血管系统疾病的病理过程中发挥重要作用^[36-37],因此能够为后续研究 ANXA3 在心血管系统中的病理生理作用起到一定的提示作用,但具体机制还需要大量的研究来验证。

3 小结与展望

一直以来,ANXA3 在恶性肿瘤领域被广泛关注。然而,近些年随着生物信息学技术的不断发展,越来越多的研究表明,ANXA3 在心血管系统相关疾病中也发挥着不可小觑的作用,但其具体作用机制尚未完全阐明。本文概述了 ANXA3 通过参与调控脂肪分化、病毒组装、细胞凋亡、氧化应激、血

管生成和炎症反应等多种病理生理学过程,直接或者间接对心血管系统发挥调控作用,为后续研究 ANXA3 在心血管相关疾病中的病理机制提供思路。深入揭示 ANXA3 在心血管系统中的生理和病理生理作用及其调控机制,有助于丰富对各种心血管损伤相关疾病的发病机制的理解,并为这些疾病的临床治疗提供新的策略。

[参考文献]

- [1] BARTON G J, NEWMAN R H, FREEMONT P S, et al. Amino acid sequence analysis of the annexin super-gene family of proteins[J]. *Eur J Biochem*, 1991, 198(3): 749-760.
- [2] DU R, LIU B, ZHOU L, et al. Downregulation of annexin A3 inhibits tumor metastasis and decreases drug resistance in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 126.
- [3] TAIT J F, FRANKENBERRY D A, MIAO C H, et al. Chromosomal localization of the human annexin III (ANX3) gene[J]. *Genomics*, 1991, 10(2): 441-448.
- [4] HOFMANN A, RAGUENES-NICOL C, FAVIER-PERRON B, et al. The annexin A3-membrane interaction is modulated by an N-terminal tryptophan[J]. *Biochemistry*, 2000, 39(26): 7712-7721.
- [5] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220. HU S T, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(3): 209-220.
- [6] BOZOGLU T, LEE S, ZIEGLER T, et al. Endothelial re-targeting of AAV9 *in vivo*[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(7): e2103867.
- [7] DEMOS C, WILLIAMS D, JO H. Disturbed flow induces atherosclerosis by annexin A2-mediated integrin activation[J]. *Circ Res*, 2020, 127(8): 1091-1093.
- [8] STOHR R, SCHURGERS L, VAN GORP R, et al. Annexin A5 reduces early plaque formation in ApoE^{-/-} mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e190229.
- [9] ZHANG Z, MA Q, VELAGAPUDI R, et al. Annexin-A1 tripeptide attenuates surgery-induced neuroinflammation and memory deficits through regulation the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 856254.
- [10] QIN C X, ROSLI S, DEO M, et al. Cardioprotective actions of the annexin-A1 N-terminal peptide, Ac2-26, against myocardial infarction[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 269.
- [11] DE JONG R, PLUIJMERT N J, DE VRIES M R, et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6753.
- [12] XUE K, CHEN S, CHAI J, et al. Upregulation of periostin through CREB participates in myocardial infarction-induced myocardial fibrosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(5): 687-697.
- [13] MUKHOPADHYAY S, PRAHARAJ P P, NAIK P P, et al. Identification of annexin A2 as a key mTOR target to induce roller coaster pattern of autophagy fluctuation in stress[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165952.
- [14] MA H, SU L, ZHANG S, et al. Inhibition of ANXA7 GTPase activity by a small molecule promotes HMBOX1 translation of vascular endothelial cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79: 33-40.
- [15] MENG K, LU S, YAN X, et al. Quantitative mitochondrial proteomics reveals ANXA7 as a crucial factor in mitophagy[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(3): 1275-1284.
- [16] WATANABE T, ITO Y, SATO A, et al. Annexin A3 as a negative regulator of adipocyte differentiation[J]. *J Biochem*, 2012, 152(4): 355-363.
- [17] 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.
- [18] ROSCH 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] WANG Y, WANG C, YANG Q, et al. ANXA3 silencing ameliorates intracranial aneurysm via inhibition of the JNK signaling pathway[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 540-550.
- [22] 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.
- [23] GAO S, GAO H, DAI L, et al. miR-126 regulates angiogenesis in myocardial ischemia by targeting HIF-1alpha[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(2): 112925.
- [24] 王健, 贾连群, 宋囡, 等. 化痰祛痰方通过调控 HIF-

- 1 α /VEGF/VEGFR-2 通路影响动脉粥样硬化家兔主动脉脂质斑块[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(5): 445-450.
- WANG J, JIA L Q, SONG N, et al. Effect of Huayu Qutan recipe on aortic lipid plaque in atherosclerotic rabbits by regulating HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2 pathway [J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(5): 445-450.
- [25] PARK J E, LEE D H, LEE J A, et al. Annexin A3 is a potential angiogenic mediator[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 337(4): 1283-1287.
- [26] HUANG K, 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.
- [27] MEADOWS S M, CLEAVER O. Annexin A3 regulates early blood vessel formation[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e132580.
- [28] 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.
- [29] SKAMROV A V, NECHAENKO M A, GORYUNOVA L E, et al. Gene expression analysis to identify mRNA markers of cardiac myxoma [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(3): 717-733.
- [30] COLAK D, ALAIYA A A, KAYA N, et al. Integrated left ventricular global transcriptome and proteome profiling in human end-stage dilated cardiomyopathy [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e162669.
- [31] WAN G, JI L, XIA W, et al. Screening genes associated with elevated neutrophil to lymphocyte ratio in chronic heart failure [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 1415-1422.
- [32] 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, 2021, 30: 85-102.
- [33] 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.
- [34] GAO S, WANG Z, LIU X, et al. The calcimedin annexin A3 displays tumor-promoting effect in esophageal squamous cell carcinoma by activating NF-kappaB signaling [J]. Mamm Genome, 2021, 32(5): 381-388.
- [35] 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.
- [36] 段卡丹, 张守彦, 李松森, 等. MAPK 信号通路在转化生长因子 β 1 诱导心肌成纤维细胞趋化运动中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(11): 966-971.
- DUAN K D, ZHANG S Y, LI S S, et al. Roles of AMPK signaling pathway on chemotaxis of cardiac fibroblasts induced by transforming growth factor- β [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(11): 966-971.
- [37] 史艳霞, 马微. 基于 Nrf2/HO-1 及 NF- κ B 途径探讨积雪草酸对急性心肌梗死大鼠的影响及其作用机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(11): 1133-1139.
- SHI Y X, MA W. Effect and mechanism of asiatic acid on acute myocardial infarction rats by Nrf2/HO-1 and NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(11): 1133-1139.

(此文编辑 文玉珊)