

## 膜联蛋白 A2 的结构、功能及其在疾病中的研究进展

林枝云<sup>1</sup>, 宋英<sup>1</sup>, 何巍<sup>2</sup>, 戴海斌<sup>2\*</sup> (1. 浙江工业大学药学院, 杭州 310005; 2. 浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

**摘要:** 膜联蛋白 A2 是一种钙离子介导的磷脂结合特性的蛋白质, 属于膜联蛋白家族成员, 广泛分布于各种真核细胞膜、细胞质和细胞外液, 主要表达在血管内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、滋养层细胞、上皮细胞、肿瘤细胞等细胞中。其功能主要是参与膜转运及膜表面一系列依赖于钙调蛋白的活动, 包括胞吐作用中的膜融合、囊泡运输、细胞黏附、细胞增殖、凋亡、复制、信号传导以及离子通道的形成, 许多疾病及体内调控都与膜联蛋白 A2 有关。根据最近的文献报道, 对膜联蛋白 A2 的结构、功能及其在疾病中的研究进展作一综述。

**关键词:** 膜联蛋白 A2; 功能; 进展

中图分类号: R963 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2016)10-1350-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.10.031

### Structure and Function of Annexin A2 and it's Research Progress in Diseases

LIN Zhiyun<sup>1</sup>, SONG Ying<sup>1</sup>, HE Wei<sup>2</sup>, DAI Haibin<sup>2\*</sup> (1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310005, China; 2. Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

**ABSTRACT:** Annexin A2 is a calcium-ion-induced phospholipid binding properties of proteins, belonging to members of the family of membrane proteins, and it is widely distributed in all kinds of eukaryotic cell membrane, cytoplasm and tissue fluid. It is mainly expressed in human endothelial cells, monocytes, macrophages, dendritic cells, trophoblast cells, epithelial cells and tumor cells. Annexin A2 has various functions, which is mainly involved in membrane transport and a series activity which is depends on the activity of calmodulin in the surface of cell membrane, such as cell spit role in membrane fusion, vesicle transportation, cell adhesion, cell proliferation, apoptosis, replication, signal conduction and ion channel formation, many diseases and *in vivo* regulation are related to Annexin A2. According to recent reports in the literatures, a summarize about the structure and function of Annexin A2 in diseases will be written.

**KEY WORDS:** annexin A2; function; progress

膜联蛋白(annexin)是一种种类广泛的钙磷脂结合蛋白, 在蛋白结构上具有相同的生物学特性, 具有相似的基因结构与序列, 参与多种细胞和分子调节过程。每个膜联蛋白分子都具有 1 个高度同源的 C 端核心结构域和 1 个多变的 N 端结构域<sup>[1-2]</sup>。

膜联蛋白 A2(annexin A2, ANXA2)是膜联蛋白家族的重要成员, 是一种钙离子依赖的磷脂结合蛋白, 广泛存在于植物和动物中。其基因位于 15 号染色体, 由 339 个氨基酸组成, 其大小为 36 kDa<sup>[3]</sup>, 很多细胞都可以产生 ANXA2, 包括血管内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、滋养层细胞、上皮细胞、肿瘤细胞等。ANXA2 可以在细胞质中以游离的单体存在, 可以与细胞内膜结合, 或者依附于质膜的外表面<sup>[2,4]</sup>。具有与其

他超家族成员相似的结构: 1 个可变的尾端(N 端)和 1 个保守的核心区(C 端)。C 端结构域含有钙离子、磷脂和肌动蛋白的结合位点; N 端是其功能区域, 具有结合活性, 含有 P11、tPA 结合位点, Tyr23、Ser11、Ser25 磷酸化位点和一段核输出信号<sup>[5-6]</sup>。核心区由 4 个同源重复序列构成, 每一个重复序列含有 5 个  $\alpha$  螺旋结构, 它们组成保守的圆盘状, 具有结合钙离子的能力, 能够调节 ANXA2 与磷脂分子的结合, 是一种钙依赖的磷脂结合蛋白<sup>[6-7]</sup>; ANXA2 的 N 端具有核输出信号, 表明 ANXA2 可以从细胞质进入细胞核来执行功能, 研究发现 ANXA2 的磷酸化有利于自身的核内转位<sup>[8]</sup>。

ANXA2 主要以 2 种形式存在: 单体和异源四聚体。ANXA2 与其配体 p11 首先形成异源二聚体,

基金项目: 国家自然科学基金(81173040); 浙江省自然科学基金(LY17H090018)

作者简介: 林枝云, 女, 硕士生 Tel: (0571)87783891 E-mail: 2534051413@qq.com \*通信作者: 戴海斌, 男, 博士, 主任药师, 博导 Tel: (0571)87783891 E-mail: haibindai@163.com

两分子的异源二聚体再相互结合, 形成异源四聚体<sup>[2]</sup>。通过结合, ANXA2 的 N 端能形成一个  $\alpha$ -螺旋, 包含了很多重要的亲水性的氨基酸残基, 同时其中一个 ANXA2 的 L2 Loop 和的 HIV 螺旋能和另一个 ANXA2 的 HI 螺旋共同形成一个缝隙。异源二聚体与细胞增殖过程密切相关。异源四聚体是组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)和纤溶蛋白溶解酶原(PLG)的共同受体, 介导 t-PA 依赖的纤溶蛋白溶解酶原激活和纤溶酶的产生, 使纤维蛋白溶解, 维持血管稳态, 同时也能促进肿瘤细胞的侵袭<sup>[2,4]</sup>。研究表明, 异源四聚体是 ANXA2 发挥作用的重要形式。

ANXA2 蛋白分子主要分布在细胞核、细胞质、细胞膜和细胞外液, 具有钙离子依赖的磷脂结合特性。膜联蛋白具有多种生物学功能, 能够调控细胞功能, 包括血管生成、细胞增殖、凋亡、细胞迁移、侵袭和黏附等<sup>[4]</sup>。因此, 膜联蛋白在人类多种肿瘤的发生发展中也扮演着重要的角色。

## 1 ANXA2 功能

### 1.1 ANXA2 在细胞中的分布及调控

在热刺激、凝血酶刺激和缺氧等条件下, 内皮细胞中的 ANXA2 能够迅速从细胞浆分布到细胞膜上, 这个过程需要足够的磷酸化的 p11 参与<sup>[9-10]</sup>。ANXA2 主要分布在细胞膜上, 所以也参与了细胞与细胞间的相互作用以及细胞黏附等过程。

细胞内 ANXA2 在细胞的内存、外排以及膜转运方面有重要的作用。敲除 ANXA2 发现, 细胞分裂和增殖受到抑制。其通过与 CD44 作用对脂筏的生成及信号转导有重要作用<sup>[6]</sup>。ANXA2 可以与多种配体相互结合, 包括钙、脂质、mRNA 以及诸多胞内外蛋白, 通过调节与配体的相互作用后功能来区分基因的表达修饰<sup>[11]</sup>。研究发现, 在凋亡细胞中, ANXA2 可以作为 C1q 的配体, 提示 ANXA2 与细胞凋亡也有密切关系<sup>[12]</sup>。另外蛋白激酶 C(PKC)也能通过磷酸化 ANXA2 的氨基酸残基 S<sup>11</sup> 或 S<sup>25</sup> 抑制 ANXA2 从细胞浆分布到细胞膜上, 两者通过相互结合产生特异性的膜微环境, 在特异性膜位点调节下游效应通路<sup>[6,13]</sup>。

### 1.2 ANXA2 与纤溶酶活性的关系

纤溶过程主要是指对富含纤维蛋白的血栓进行修饰和降解的过程, ANXA2 在纤溶过程中也发挥了重要的作用。tPA 由血管内皮细胞和巨噬细胞合成, 它能促进血栓中血纤维蛋白溶酶原转化为

具有活性的血纤维蛋白溶酶, 在纤维蛋白溶解的过程中扮演了重要的角色。ANXA2 是 1 种钙离子结合性蛋白, 能够与酸性磷脂结合, 在许多细胞调节过程中发挥着重要作用。ANXA2 也被认为是组织型纤溶酶原激活物 tPA 重要的溶栓受体, 能够参与纤溶酶系统<sup>[2,14]</sup>。

细胞表面表达的 ANXA2 在调节纤溶酶原激活物活性时发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。已有研究证明 ANXA2 可以缩短纤溶酶原和 t-PA 空间上的距离从而使 tPA 激活纤溶酶, 显著提高溶栓效果。将添加 ANXA2 和 tPA 的实验组与仅仅添加 tPA 的对照组进行比较, 发现混合组的神经功能恢复明显, 溶栓效果较好<sup>[15]</sup>。在大鼠缺血性脑中风模型中, 缺血后给予低剂量的 tPA 和 rA2 能够与单独给予高剂量的 tPA 有同样的减少梗死体积以及恢复再灌注的作用<sup>[16-17]</sup>。这些实验也证明了 ANXA2 与 tPA 之间有着密不可分的关系。

经研究发现, ANXA2 机能失调, 会导致高血糖引起的人体内皮细胞表面的纤溶酶活性丧失, 而添加重组 ANXA2 后可使细胞表面的纤溶酶活性得到一定的恢复。因此, 糖尿病引起的纤溶酶活性降低与 ANXA2 的糖基化有关, 而 ANXA2 能够恢复纤溶酶活性, 提示 ANXA2 可用于糖尿病引起的纤溶活性受损的治疗<sup>[18]</sup>。用野生型小鼠与 S100A10-null 型小鼠验证 ANXA2 与 S100A10 在内皮细胞上的关系, 发现与野生型小鼠相比, S100A10-null 型小鼠血管内纤维蛋白积淀增加, 体外实验显示纤溶酶原结合和纤维蛋白溶酶的生成减少 40%, S100A10 缺失的细胞在体内更容易使血管受损。这些结果表明 S100A10 与体内纤溶调控有着重要的作用<sup>[19]</sup>。研究 ANXA2 与纤溶酶活性的关系对于血栓的治疗具有重要意义。

### 1.3 ANXA2 与肿瘤的关系

膜联蛋白在细胞中分布相当广泛, 与恶性肿瘤的发展密切相关, 包括细胞间的黏附、细胞增殖、细胞表面纤溶活性、调节细胞生长、血管生成、细胞凋亡<sup>[1]</sup>, 膜联蛋白家族的不同成员对肿瘤的发生具有不同的作用, ANXA2 的主要作用体现在血管生成以及肿瘤细胞的浸润转移方面。

ANXA2 位于细胞质、细胞膜、细胞骨架网络, 参与肿瘤细胞的运动过程<sup>[20]</sup>。ANXA2 在许多癌症中过度表达, 并且能够与在肿瘤表面得纤溶酶相关联, 介导细胞外基质的降解, 促进血管生成,

从而促进肿瘤生长<sup>[21]</sup>。据研究发现, ANXA2 与胰腺癌、前列腺癌、宫颈癌、肾癌<sup>[7]</sup>、结肠癌、胃癌<sup>[1]</sup>、血液肿瘤、脑星型胶质细胞瘤<sup>[8]</sup>、卵巢癌<sup>[22-23]</sup>等肿瘤的发生都有密切关系。在胃癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌和脑癌组织中, ANXA2 的表达呈上升趋势, 在前列腺癌中发现, ANXA2 呈现降低趋势。此外, 在转移的乳腺癌中, ANXA2 的表达量高于不转移的同种癌组织。例如: 对肝癌组织及血清中 ANXA2 的检测发现, 在肝癌组织的细胞膜和细胞质中均发现 ANXA2 的表达, 且组织和血清中 ANXA2 的表达明显高于正常人群, 外周血中的含量也明显高于正常人群<sup>[24]</sup>。在肺癌中发现 ANXA2 可能通过调节 SA100A10 和 SOX2 来促进耐药表型<sup>[25]</sup>。实验筛选胃癌差异蛋白, 应用 Western blot 进行免疫印迹验证, 发现 ANXA2 在胃癌中明显上调。通过对胃癌临床患者血清 ANXA2 的检测, 发现胃癌患者血清中的 ANXA2 水平明显高于对照组, 化疗无效的患者体内血清 ANXA2 的水平高于化疗有效的患者<sup>[1]</sup>。对新鲜卵巢癌组织切片及福尔马林固定石蜡包埋卵巢癌切片进行 ANXA2 检测得知, ANXA2 在卵巢癌细胞增殖中具有重要作用, 可能促进上皮卵巢癌的转移<sup>[22,26-27]</sup>。在乳腺癌组织中同样发现 ANXA2 过表达现象, 在乳腺癌生长的异种移植模型中, 使用抗 ANXA2 的单克隆抗体能够显著抑制肿瘤细胞的生长<sup>[24,28]</sup>。ANXA2 在肾细胞癌的表达具有不同程度的提高, 使 ANXA2 基因沉默发现细胞侵袭和转移能力明显受到抑制<sup>[7]</sup>。用免疫组化染色检验尿路上皮癌组织中 ANXA2 与 S100A4 的表达情况, 结果显示其表达明显上调, 提示未来可通过检测 ANXA2 与 S100A4 对膀胱癌进行预测<sup>[29]</sup>。除此之外, 其他癌症中也有有关 ANXA2 的研究, 研究证明 ANXA2 与癌症的浸润与转移有着密切的关系。

在细胞微环境中, ANXA2 可与不同的蛋白相互作用, 共同促进肿瘤细胞的浸润、转移能力, 加速肿瘤的发展<sup>[30]</sup>。ANXA2 能够促进细胞增殖, 如果减少细胞内的 ANXA2 含量, 可以抑制细胞增殖, 从而对肿瘤细胞的繁殖起到一定的抑制作用<sup>[31]</sup>。ANXA2 可与 t-PA、p11、固生蛋白 C 以及组织蛋白酶 B 相互作用, 促进蛋白水解级联反应, 导致酶原激活和细胞外基质元件的选择性降解, 进而调节肿瘤细胞性能, 提高转移率<sup>[11]</sup>。

研究表明, ANXA2 与多种配体相互作用, 对

肿瘤细胞具有调控作用。ANXA2 与 tPA、S100A10 等蛋白结合后, 使纤溶酶原激活转变为纤溶酶, 激活金属蛋白酶和细胞外基质的降解, 从而增强癌细胞的迁移和浸润能力<sup>[32-33]</sup>。ANXA2 对血纤维蛋白溶酶的激活以及和黏附连接蛋白的相互作用能促进乳腺癌组织中血管的新生以及肿瘤细胞的转移<sup>[26]</sup>。利用胶质瘤细胞系进行转染克隆及 ANXA2 沉默发现, ANXA2 沉默能够降低胶质细胞瘤的体外迁移及膜结合的纤溶酶活性。将 ANXA2 表达沉默的成胶质细胞瘤移植到鼠的脑中发现, 沉默 ANXA2 能够阻止整个肿瘤的进展, 肿瘤细胞的转移、凋亡、血管新生都能被抑制<sup>[21]</sup>。

近年来, ANXA2 成为研究癌症治疗的重要靶点。将 ANXA2 与肿瘤关系的研究作为 ANXA2 研究的重点对于肿瘤的防治具有重要意义。

#### 1.4 ANXA2 与抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 的关系

ANXA2 与 APS 也有较密切的联系。APS 是一种自身免疫性疾病, 主要表现为患者体内抗磷脂抗体阳性, 反复发生血栓事件及妊娠并发症<sup>[34]</sup>。据研究, 在 APS 患者体内可检测到抗 ANXA2 抗体的存在, 这种抗体可以通过抑制纤溶酶的产生及增加内皮细胞的活性来促进血栓的形成。除此之外, 在其他的自身免疫性疾病, 血栓相关疾病及癌症等疾病中都可检测到抗 ANXA2 抗体的存在<sup>[1,35]</sup>。静脉闭塞的 APS 患者与健康人群相比, 纤溶酶原激活抑制物-1 的活性较强, 且 tPA 的生成会减少, 患者纤溶系统处于紊乱状态<sup>[1]</sup>。ANXA2 可以通过调节纤溶系统中的纤溶酶原激活抑制物-1 以及 tPA 的含量来间接调节 APS 患者体内的抗磷脂抗体, 从而对症状起到一定的缓解作用。以上研究提示, 可增加纤溶酶的量来缓解 APS 患者的病情, 而 ANXA2 对纤溶酶的生成具有促进作用, 这使研究 ANXA2 有了更重要的意义。

#### 2 其他疾病

在脊髓横断模型中, ANXA2 在脊髓损伤后表达上调, 局部应用 ANXA2 使小鼠的存活率提高, 运动功能改善, HE 切片发现神经元损伤有所减轻, 提示 ANXA2 能够促进神经元损伤的修复, 对脊髓损伤后的神经元具有一定保护作用<sup>[36]</sup>。在高同型半胱氨酸血症导致的血管新生损伤中, 给予重组的 ANXA2 能够恢复血管内皮细胞的血管新生功能<sup>[2]</sup>。将人脐静脉内皮细胞使用 shRNA 对

ANXA2 进行沉默, 内皮细胞的增殖受到抑制并且检测到 caspases 酶活性增加, 加速了细胞的凋亡。在鸡卵巢成熟及卵泡发育中, ANXA2 mRNA 表达增加, 其强制表达可导致卵泡膜细胞血管生成因子及其受体表达, 这就提示 ANXA2 对血管生成具有促进作用<sup>[31,37]</sup>。在细胞外囊泡中存在 miRNA, 但是沉默 ANXA2 可以减少囊泡中 miRNA 的数量, 表明其在 miRNA 进入囊泡的过程中起到重要的作用<sup>[38]</sup>。在心脏中, 血清、滑膜组织、滑膜液尤其是在难治区域 ANXA2 的表达显著升高, 并能够与 T 细胞和 B 细胞发生反应, 这就提示 ANXA2 可以成为心脏疾病治疗的新的研究方向<sup>[39]</sup>。

### 3 结语

ANXA2 是 1 个多功能蛋白, 能调控很多细胞内外微环境的交流活动, 包括细胞质和细胞膜的相互作用、细胞膜和细胞骨架的相互作用、mRNA 和细胞骨架的相互作用等。ANXA2 的研究也表明它在人体内具有多个作用靶点, 对于疾病的研究也表明 ANXA2 与多种疾病都有关联, 在很多流行性疾病中都可以观察到 ANXA2 的表达下调或者是表达不正常。一直以来, 科学家对 ANXA2 的研究从来没有间断过, 其多种多样的功能展示了生物体的神奇。继续对其进行研究, 不断地探索、了解 ANXA2, 对疾病的预防与诊断具有重要意义。

### REFERENCES

- [1] TAS F, TILGEN YASASEVER C, KARABULUT S, et al. Circulating annexin A2 as a biomarker in gastric cancer patients: correlation with clinical variables [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 69(1): 237-241.
- [2] LUO M, HAJJAR K A. Annexin A2 system in human biology: cell surface and beyond [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(4): 338-346.
- [3] MOREL E, GRUENBERG J. The p11/S100A10 light chain of annexin A2 is dispensable for annexin A2 association to endosomes and functions in endosomal transport [J]. *PLoS one* 2007, 2(10): e1118.
- [4] ZHANG Q, YE Z, YANG Q, et al. Upregulated expression of annexin II is a prognostic marker for patients with gastric cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(1): 1-9.
- [5] CARON D, BOUTCHUENG-DJIDJOU M, TANGUAY R M, et al. Annexin A2 is SUMOylated on its N-terminal domain: regulation by insulin [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(9): 985-991.
- [6] WANG C Y, LIN C F. Annexin A2: its molecular regulation and cellular expression in cancer development [J]. *Dis Markers*, 2014(2014): 308976. doi: 10.1155/2014/308976.
- [7] YANG S F, HSU H L, CHAO T K, et al. Annexin A2 in renal cell carcinoma: expression, function, and prognostic significance [J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(1): 22. e11-21.
- [8] ONISHI M, ICHIKAWA T, KUROZUMI K, et al. Annexin A2 regulates angiogenesis and invasion phenotypes of

- malignant glioma [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2015, 32(3): 184-194.
- [9] HUANG B, DEORA A B, HE K L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 drives annexin A2 system-mediated perivascular fibrin clearance in oxygen-induced retinopathy in mice [J]. *Blood*, 2011, 118(10): 2918-2929.
- [10] PETERSON E A, SUTHERLAND M R, NESHEIM M E, et al. Thrombin induces endothelial cell-surface exposure of the plasminogen receptor annexin 2 [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 12): 2399-2408.
- [11] GRINDHEIM A K, HOLLAS H, RAMIREZ J, et al. Effect of serine phosphorylation and Ser25 phospho-mimicking mutations on nuclear localisation and ligand interactions of annexin A2 [J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(13): 2486-2499.
- [12] MARTIN M, LEFFLER J, BLOM A M. Annexin A2 and A5 serve as new ligands for C1q on apoptotic cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(40): 33733-33744.
- [13] HOQUE M, RENTERO C, CAIRNS R, et al. Annexin-scaffolds modulating PKC localization and signaling [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(6): 1213-1225.
- [14] YAMANAKA H, KOBAYASHI K, OKUBO M, et al. Annexin A2 in primary afferents contributes to neuropathic pain associated with tissue type plasminogen activator [J]. *Neuroscience*, 2016(314): 189-199.
- [15] JIANG Y, FAN X, YU Z, CHENG C, et al. Low dose tPA plus annexin A2 combination attenuates tPA delayed treatment-associated hemorrhage and improves recovery in rat embolic focal stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2015(602): 73-78.
- [16] ZHU H, FAN X, YU Z, et al. Annexin A2 combined with low-dose tPA improves thrombolytic therapy in a rat model of focal embolic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(6): 1137-1146.
- [17] WANG X, FAN X, YU Z, et al. Effects of tissue plasminogen activator and annexin A2 combination therapy on long-term neurological outcomes of rat focal embolic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 619-622.
- [18] DAI H, YU Z, FAN X, et al. Dysfunction of annexin A2 contributes to hyperglycaemia-induced loss of human endothelial cell surface fibrinolytic activity [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(6): 1070-1078.
- [19] SURETTE A P, MADUREIRA P A, PHIPPS K D, et al. Regulation of fibrinolysis by S100A10 *in vivo* [J]. *Blood*, 2011, 118(11): 3172-3181.
- [20] ZHANG X, LIU S, GUO C, et al. The association of annexin A2 and cancers [J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(9): 634-640.
- [21] ZHAI H, ACHARYA S, GRAVANIS I, et al. Annexin A2 promotes glioma cell invasion and tumor progression [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(40): 14346-14360.
- [22] DENG Y, CHEN C, HUA M, et al. Annexin A2 plays a critical role in epithelial ovarian cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(1): 175-182.
- [23] KPETEMEY M, DASGUPTA S, RAJENDIRAN S, et al. MIEN1, a novel interactor of Annexin A2, promotes tumor cell migration by enhancing AnxA2 cell surface expression [J]. *Mol Cancer*, 2015(14): 156.
- [24] DENG S, JING B, XING T, et al. Overexpression of annexin A2 is associated with abnormal ubiquitination in breast cancer [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2012, 10(3): 153-157.
- [25] ANDEY T, MAREPALLY S, PATEL A, et al. Cationic lipid guided short-hairpin RNA interference of annexin A2 attenuates tumor growth and metastasis in a mouse lung cancer stem cell model [J]. *J Control Release*, 2014(184): 67-78.
- [26] SHARMA M, OWNBEY R T, SHARMA M C. Breast cancer cell surface annexin II induces cell migration and

neangiogenesis via tPA dependent plasmin generation [J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 88(2): 278-286.

[27] LOKMAN N A, PYRAGIUS C E, RUSZKIEWICZ A, et al. Annexin A2 and S100A10 are independent predictors of serous ovarian cancer outcome [J]. *Transl Res*, 2016, 171: 83-95. e1-2.

[28] SHARMA M C, TUSZYNSKI G P, BLACKMAN M R, et al. Long-term efficacy and downstream mechanism of anti-annexinA2 monoclonal antibody (anti-ANX A2 mAb) in a pre-clinical model of aggressive human breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(1): 27-35.

[29] ZHANG Q, ZHAO Z, MA Y, et al. Combined expression of S100A4 and Annexin A2 predicts disease progression and overall survival in patients with urothelial carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(6): 798-805.

[30] RADDUM A M, HOLLAS H, SHUMILIN I A, et al. The native structure of annexin A2 peptides in hydrophilic environment determines their anti-angiogenic effects [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 95(1): 1-15.

[31] JIANG S L, PAN DY, GU C, et al. Annexin A2 silencing enhances apoptosis of human umbilical vein endothelial cells *in vitro* [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(11): 952-957.

[32] SARKAR S, SWIERCZ R, KANTARA C, et al. Annexin A2 mediates up-regulation of NF-kappaB, beta-catenin, and stem cell in response to progastrin in mice and HEK-293 cells [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(2): 583-595. e4.

[33] MILES L A, PARMER R J. S100A10: a complex inflammatory role [J]. *Blood*, 2010, 116(7): 1022-1024.

[34] BORGHI M O, RASCHI E, GROSSI C, et al. Toll-like receptor 4 and  $\beta$ 2 glycoprotein I interaction on endothelial cells [J]. *Lupus* 2014, 23(12): 1302-1304.

[35] SALLE V, MAZIERE J C, BRULE A, et al. Antibodies against the N-terminal domain of annexin A2 in antiphospholipid syndrome [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(7): 665-668.

[36] JIE J Z, JIA L J, JUN J L, et al. Protective effects of annexin A2 on spinal cord injury in mice [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2015, 32(11): 1298-1301.

[37] ZHU G, CHEN X, MAO Y, et al. Characterization of annexin A2 in chicken follicle development: Evidence for its involvement in angiogenesis [J]. *Anim Reprod Sci*, 2015(161): 104-111.

[38] HAGIWARA K, KATSUDA T, GAILHOUSTE L, et al. Commitment of annexin A2 in recruitment of microRNAs into extracellular vesicles [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(24 Pt B): 4071-4078.

[39] PIANTA A, DROUIN E E, CROWLEY J T, et al. Annexin A2 is a target of autoimmune T and B cell responses associated with synovial fibroblast proliferation in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2015, 160(2): 336-341.

收稿日期: 2016-03-23

(上接第 1351 页)

常监管制度, 防止类似风险再次发生。

### 2.3 风险交流

定期召开药品监管工作会议、药品质量风险研判会议、药品安全突发事件应急处置桌面推演等, 并充分利用信息网络资源, 如: 建立药品抽验微信群、办公信息系统等, 提供交流互动的平台, 使风险信息高度共享, 各层级的监管人员都能在第一时间了解最新的风险信息, 发挥各自在知识、经验上的优势, 积极参与风险的交流和讨论, 并根据自己的见解参与到风险管控过程中。

## 3 实施药品质量风险管控标准化体系建设工作的建议<sup>[6-7]</sup>

### 3.1 建立药品质量风险管控各模块的标准化模型

建立制度化、数据化、具有可操作性的药品风险排查与评估、风险控制、风险交流、风险审核标准化模型。利用多种风险分析工具各自的特点将各类药品质量风险信息定性定量化, 进行综合评估。

### 3.2 建立药品质量风险信息管理系统

药品质量风险信息量大、来源广、时效性强, 涉及多个部门, 是风险管控必需的数据基础。研究建立药品质量风险信息管理系统, 以保证信息

的全面性、真实性和时效性, 实现药品质量风险信息标准化、动态管理。

### 3.3 完善药品质量风险评估审核机制

药品质量风险影响因素多, 原因分析复杂, 专业性强, 需在科学的药品质量风险分析的基础上, 完善风险评估机制, 例如建立包含多学科专业人才的风险评估团队, 高效的会商制度等, 利用对风险的综合评估, 以最快的速度采取相应的风险干预措施, 如应急处置、移交司法、行政处罚、监督检查及抽验等。

## REFERENCES

- [1] 中华人民共和国主席令第 27 号. 中华人民共和国药品管理法(2015 年修正)[S]. 2015.
- [2] 中华人民共和国卫生部令第 79 号. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 2011.
- [3] 国家食品药品监督管理总局令第 13 号. 药品经营质量管理规范[S]. 2015.
- [4] 中华人民共和国卫生部令第 81 号. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 2010 年药品评价抽验质量风险分析方法[M]. 2010.
- [6] 人用药注册技术要求国际协调会议三方协调指南. Q9 质量风险管理[S]. 2005.
- [7] WANG M Z. Drug safety risk management research of our country [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2008.

收稿日期: 2016-04-08