

论著·实验研究

## 膜联蛋白 A2 对肺炎支原体诱导的人气道上皮细胞 EGFR/NF- $\kappa$ B 信号转导及黏蛋白表达的影响

申冬冬 袁飞 侯江红

(河南省中医院儿科, 河南 郑州 450002)

**[摘要]** **目的** 探讨沉默膜联蛋白 A2 (AnxA2) 对肺炎支原体 (MP) 处理后人气道上皮细胞 H292 表皮生长因子受体 (EGFR) / 核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号转导及黏蛋白表达的影响。**方法** 将 H292 细胞分为对照组、MP 组、NC-siRNA+MP 组和 AnxA2 siRNA+MP 组。MP 组上皮细胞采用 5  $\mu$ g/mL MP 抗原孵育 2 h。NC-siRNA+MP 组和 AnxA2 siRNA+MP 组细胞分别转染 NC-siRNA 和 AnxA2 siRNA 24 h 后用 MP 抗原刺激 2 h。MTT 法检测各组细胞活性; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测各组细胞中 AnxA2 mRNA 的表达水平; Western blot 法检测各组细胞 AnxA2、磷酸化 EGFR (p-EGFR)、磷酸化 p65 NF- $\kappa$ B (p-p65 NF- $\kappa$ B) 的表达水平; 酶联免疫吸附试验检测黏蛋白 5AC (MUC5AC) 和黏蛋白 5B (MUC5B) 的分泌。**结果** MP 组和 NC-siRNA+MP 组细胞活性低于对照组 ( $P<0.05$ ), AnxA2 siRNA+MP 组细胞活性高于 MP 组和 NC-siRNA+MP 组, 但仍低于对照组 ( $P<0.05$ )。MP 组和 NC-siRNA+MP 组 AnxA2 mRNA 和蛋白表达水平均明显高于 AnxA2 siRNA+MP 组 ( $P<0.05$ )。相比于对照组, MP 组和 NC-siRNA+MP 组中 p-EGFR、p-p65 NF- $\kappa$ B、MUC5AC 和 MUC5B 的蛋白表达水平均明显升高 ( $P<0.05$ ), AnxA2 siRNA+MP 组上述蛋白表达水平则低于 MP 组和 NC-siRNA+MP 组, 但仍高于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** AnxA2 通过介导人气道上皮细胞 EGFR/NF- $\kappa$ B 信号活化和黏蛋白表达参与 MP 抗原诱导的气道病变。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 820-825]

**[关键词]** 膜联蛋白 A2; 肺炎支原体; 表皮生长因子受体; 核因子  $\kappa$ B; 气道上皮细胞

### Effect of annexin A2 on EGFR/NF- $\kappa$ B signal transduction and mucin expression in human airway epithelial cells treated with *Mycoplasma pneumoniae*

SHEN Dong-Dong, YUAN Fei, HOU Jiang-Hong. Department of Pediatrics, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China (Hou J-H, Email: jianghonghoures@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of annexin A2 (AnxA2) on epithelial growth factor receptor (EGFR)/nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signal transduction and mucin expression in human airway epithelial H292 cells treated with *Mycoplasma pneumoniae* (MP). **Methods** H292 cells were divided into control group, MP group, NC-siRNA+MP group, and AnxA2 siRNA+MP group. The cells in the MP group were incubated with 5  $\mu$ g/mL MP antigen for 2 hours. The cells in the NC-siRNA+MP and AnxA2 siRNA+MP groups were transfected with NC-siRNA and AnxA2 siRNA for 24 hours, followed by MP antigen stimulation for 2 hours. The MTT method was used to measure cell viability; quantitative real-time PCR was used to measure the mRNA expression of AnxA2; Western blot was used to measure the protein expression of AnxA2, phosphorylated EGFR (p-EGFR), and phosphorylated p65 NF- $\kappa$ B (p-p65 NF- $\kappa$ B); ELISA was used to measure the secretion of mucin 5AC (MUC5AC) and mucin 5B (MUC5B). **Results** The MP and NC-siRNA+MP groups had lower cell viability than the control group ( $P<0.05$ ). The AnxA2 siRNA+MP group had higher cell viability than the MP and NC-siRNA+MP groups and lower cell viability than the control group ( $P<0.05$ ). The MP and NC-siRNA+MP groups had significantly higher mRNA and protein expression of AnxA2 than the AnxA2 siRNA+MP group ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the MP and NC-siRNA+MP groups had significant increases in the protein expression of p-EGFR, p-p65 NF- $\kappa$ B, MUC5AC, and MUC5B ( $P<0.05$ ); the AnxA2 siRNA+MP group had lower protein expression than the MP and NC-siRNA+MP groups, but higher protein expression than the

[收稿日期] 2017-02-19; [接受日期] 2017-05-03

[作者简介] 申冬冬, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 侯江红, 男, 教授, 主任医师。

control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** AnxA2 is involved in the airway lesion induced by MP antigen via mediating EGFR/NF- $\kappa$ B signaling activation and mucin expression in human airway epithelial cells.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(7): 820-825]

**Key words:** Annexin A2; Mycoplasma pneumoniae; Epidermal growth factor receptor; Nuclear factor  $\kappa$ B; Airway epithelial cell

肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, MP) 是一种可导致呼吸道感染的病原体, 引起上呼吸道感染、气管炎、社区获得性肺炎、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 等疾病, 影响支气管哮喘发作<sup>[1]</sup>。部分患儿在感染 MP 后甚至出现全身性临床表现, 如脑炎、心包炎、Crohn's 病等<sup>[2]</sup>。机体在抵御病原微生物感染过程中伴随着黏液的分泌, 然而气道黏液过度分泌则可加重哮喘、COPD 等疾病的病情。黏蛋白 (mucin, MUC) 5AC 和 MUC5B 是黏液的重要组成部分, MP 感染能够诱导气道上皮细胞 MUC5AC 和 MUC5B 的表达与分泌<sup>[3-4]</sup>, 然而具体作用机制有待研究阐明。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一种酪氨酸激酶受体, 其介导的信号转导在 MP 感染中具有重要作用<sup>[5]</sup>。膜联蛋白 A2 (annexin A2, AnxA2) 是一种  $Ca^{2+}$  依赖的磷脂结合蛋白, 可调控 EGFR 信号转导及内吞作用, 参与 EGFR 下游基因的活化<sup>[5]</sup>。EGFR 信号在细胞内转导常常导致信号分子核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的活化, 而 NF- $\kappa$ B 则介导细胞促炎因子和黏蛋白的表达<sup>[6-7]</sup>。因此本研究以 MP 为研究对象, 探索 AnxA2 在 MP 抗原处理人气道上皮细胞后诱导 MUC 分泌的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

气道上皮细胞 NCI-H292 购自美国典型菌种保藏中心 (ATCC), RPMI-1640 培养基购自美国 Invitrogen 公司, MP 购自首都儿科研究所, PPLO 培养基购自青岛日水生物技术有限公司, Hanks 平衡液、蛋白浓度测定试剂盒购自美国 Sigma 公司, 十二烷基硫酸钠 (SDS)、丙烯酰胺、PVDF 膜购自江苏碧云天生物技术有限公司, Bam I、Hind III 内切酶、Lipofectamine™ 2000 购自美国 Thermo Fisher 公司, pAVU6+27 载体购自北京普如汀生物技术有限公司, MUC5AC、MUC5B 试剂盒

购自上海酶联生物科技有限公司, SYBR Premix Ex Taq II 试剂购自大连宝生物工程有限公司, AnxA2 抗体、p65 NF- $\kappa$ B 抗体、p-p65 NF- $\kappa$ B 抗体、EGFR 抗体、p-EGFR 抗体、 $\beta$ -actin 辣根过氧化物酶标记的二抗购自美国 Abcam 公司。

### 1.2 气道上皮细胞培养

将人气道上皮细胞 NCI-H292 培养于含有 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基中, 培养基中同时加入 100 U/mL 青霉素和 100  $\mu$ g/mL 链霉素, 置于 5%、37 $^{\circ}$ C 恒温培养箱中培养。

### 1.3 MP 抗原分离

将 MP 接种于配制好的含 20% 马血清的 PPLO 培养基中, 并置于 5%、37 $^{\circ}$ C 恒温培养箱中培养。MP 生长至对数期时, 收集培养物并加入 Hanks 平衡液, 14000 r/min 离心 20 min, 重复操作 2 次。收集离心后沉淀物置于超声仪中超声 6~8 次, 超声时间持续 1 min。将超声后的产物以 14000 r/min 离心 5 min, 离心结束后取上清并弃沉淀, 蛋白浓度测定试剂盒测定 MP 抗原浓度。

### 1.4 细胞分组处理

收集生长至对数期 H292 细胞悬液, 细胞计数后接种于 96 孔板中, 每孔细胞约  $5 \times 10^4$  个。将细胞随机分为对照组、MP 组、NC-siRNA+MP 组和 AnxA2 siRNA+MP 组, 每组 10 个复孔。对照组细胞利用 PBS 溶液处理, MP 组细胞利用 5  $\mu$ g/mL MP 抗原刺激 2 h, NC-siRNA+MP 组和 AnxA2 siRNA+MP 组细胞分别转染 NC-siRNA 和 AnxA2 siRNA 24 h 后用 MP 抗原刺激 2 h。

### 1.5 siRNA 转染

由 AnxA2 的基因序列 (NC\_000015.10) 设计出含有 Bam I 和 Hind III 酶切位点的 siRNA 引物序列, 上游引物: 5'-GATCCGACAGAGTTCTCCTAAGCTTCTTCAAGACGGAAGCTTGGAACTCTGTCTTTTTTGTGCGACA-3', 下游引物: 3'-GCTGTCTCAAGGATTCTGAAGAAGTTCTGCCTTCTGAATCCTTGAGACAGAAAAACAGCTGTTCTGA-5', 片段长度 65 bp, 序列由上海生工生物工程股份

有限公司合成。将扩增产物克隆到 shRNA 质粒 pAVU6+27 中, 测序、鉴定重组质粒。将 H292 细胞接种到 24 孔培养板中, 取 5  $\mu$ L Lipofectamine<sup>TM</sup> 2000 稀释到 250  $\mu$ L 减血清 MEM 培养基中, 加入细胞培养孔, 轻轻混匀, 室温孵育 5 min; 每孔再加入 8  $\mu$ L siRNA, 室温孵育 20 min。取 50  $\mu$ L siRNA-Lipofectamine 复合物加入到细胞培养孔中, 轻轻摇动混匀, 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养。

### 1.6 细胞活性检测

各组细胞分别在转染后 1、2、3、4 d 弃去上清液, PBS 清洗, 每孔加入 MTT 100  $\mu$ L (终浓度为 0.15 mg/mL), 置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 培养箱内继续孵育 4~6 h, 加入 10% 十二烷基硫酸钠与 50% 异丙醇 (100  $\mu$ L/孔) 助溶。37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 放置过夜后于全自动酶标仪 490 nm 波长处测定 OD 值。实验独立重复 3 次, 取平均数作为实验结果。

### 1.7 实时荧光定量 PCR 分析

使用 RNA 提取试剂盒提取 H292 细胞中总 RNA, 将其反转录成 cDNA 后作为模板扩增基因片段。AnxA2 上游引物: 5'-CCAGAACCAACCAGGAGC-3', 下游引物: 5'-CTTGC GGAAGTCACCAGA-3'。PCR 扩增体系 (20  $\mu$ L): 上、下游引物各 0.5  $\mu$ L, SYBR Premix Ex Taq II 10  $\mu$ L, 模板 2  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 7  $\mu$ L。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 2 min; 94 $^{\circ}$ C 20 s, 60 $^{\circ}$ C 20 s, 40 个循环, 溶解曲线温度 65~95 $^{\circ}$ C。扩增产物经琼脂糖凝胶电泳后染色、拍照。目的基因和  $\beta$ -actin 基因的拷贝数分别根据产生的 Ct 值从各自的标准曲线获得, 用目的基因的拷贝数除以  $\beta$ -actin 的拷贝数作为靶基因的相对表达量。实验独立重复 3 次, 取平均数作为实验结果。

### 1.8 MUC 分泌检测

H292 细胞分组处理后经反复冻融、裂解细胞。将裂解物经 1000 r/min 离心 5 min, 弃沉淀, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测上清中 MUC5AC 和 MUC5B 的含量。实验严格按照试剂盒提供的操作步骤进行, 实验独立重复 3 次。

### 1.9 Western blot 检测蛋白表达

收集各组 H292 细胞, 利用 RIPA 裂解缓冲液裂解细胞并提取细胞总蛋白。在常温下用 12% 的

SDS-聚丙烯酰胺凝胶恒压电泳分离蛋白, 半干法将分离后的蛋白转移至 PVDF 膜上, 用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 室温下水平摇床慢摇封闭 1 h。封闭结束后, 用一抗 AnxA2 抗体 (稀释度 1:300)、p65 NF- $\kappa$ B 抗体 (稀释度 1:500)、p-p65 NF- $\kappa$ B 抗体 (稀释度 1:500)、EGFR 抗体 (稀释度 1:500)、p-EGFR 抗体 (稀释度 1:500) 在 4 $^{\circ}$ C 环境中孵育过夜。一抗孵育结束, 漂洗, 随后用辣根过氧化物酶标记的二抗 (稀释度 1:10000) 室温下孵育 1 h。利用 ECL 显色试剂盒显色, 暗室环境负片成像, 以  $\beta$ -actin 为内参进行定量分析, Image J 软件分析各条带光密度值。结果以目的条带光密度值/ $\beta$ -actin 光密度值计算相对表达量。实验独立重复 3 次。

### 1.10 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组均数的比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AnxA2 siRNA 转染对 H292 细胞存活的影响

与对照组比较, MP 组和 NC-siRNA+MP 组细胞活性明显降低 ( $P < 0.05$ ), AnxA2 siRNA+MP 组细胞活性均高于 MP 组和 NC-siRNA+MP 组, 但仍低于对照组 ( $P < 0.05$ ), NC-siRNA+MP 组细胞活性与 MP 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 1, 表 1。

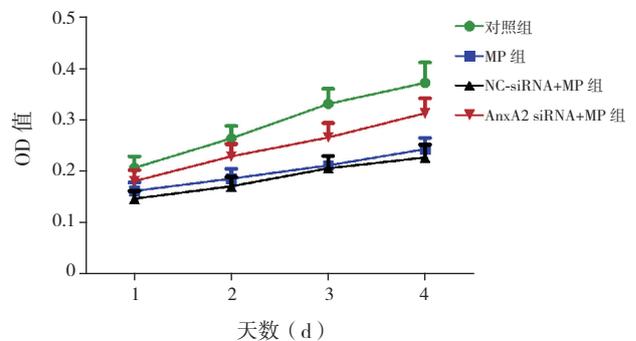


图 1 MTT 法检测各组 H292 细胞活性 ( $n=3$ )

表 1 各组 H292 细胞活性比较 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	1 d	2 d	3 d	4 d	F 值	P 值
对照组	0.207 ± 0.022	0.264 ± 0.024	0.331 ± 0.029	0.372 ± 0.039	317.177	<0.001
MP 组	0.162 ± 0.017 <sup>a</sup>	0.186 ± 0.019 <sup>a</sup>	0.212 ± 0.018 <sup>a</sup>	0.243 ± 0.022 <sup>a</sup>	128.884	<0.001
NC-siRNA+MP 组	0.147 ± 0.015 <sup>a</sup>	0.171 ± 0.018 <sup>a</sup>	0.206 ± 0.024 <sup>a</sup>	0.227 ± 0.025 <sup>a</sup>	141.547	<0.001
AnxA2 siRNA+MP 组	0.181 ± 0.021 <sup>a,b,c</sup>	0.229 ± 0.024 <sup>a,b,c</sup>	0.266 ± 0.028 <sup>a,b,c</sup>	0.313 ± 0.029 <sup>a,b,c</sup>	233.711	<0.001
F 值	35.635	172.170	301.706	493.008		
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		

注: a 示与对照组比较,  $P<0.05$ ; b 示与 MP 组比较,  $P<0.05$ ; c 示与 NC-siRNA+MP 组比较,  $P<0.05$ 。

## 2.2 AnxA2 siRNA 转染对 H292 细胞中 AnxA2 表达的影响

AnxA2 siRNA+MP 组 AnxA2 mRNA 及蛋白水平明显低于对照组、MP 组和 NC-siRNA+MP 组 ( $P<0.05$ ), 对照组、MP 组和 NC-siRNA+MP 组 AnxA2 mRNA 及蛋白水平组间两两比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见图 2~3。

## 2.3 AnxA2 siRNA 转染对 H292 细胞 EGFR/NF-κB 信号的影响

MP 组与 NC-siRNA+MP 组细胞中 p-EGFR 和 p-p65 NF-κB 的表达水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但均高于对照组 ( $P<0.05$ ); AnxA2 siRNA+MP 组细胞中 p-EGFR 和 p-p65 NF-κB 的表达水平低于 MP 组和 NC-siRNA+MP 组 ( $P<0.05$ ); 各组细胞中 EGFR 和 p65 NF-κB 表达水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见图 4~5。

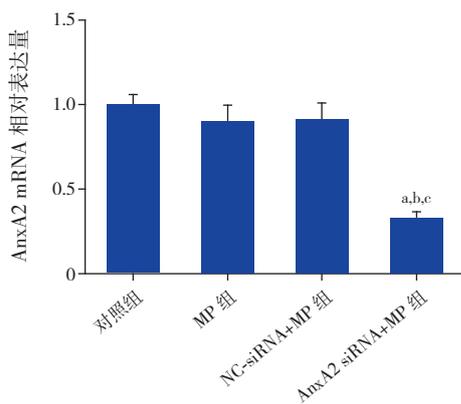


图 2 实时荧光定量 PCR 检测各组 H292 细胞 AnxA2 mRNA 表达 ( $n=3$ ) a 示与对照组比较,  $P<0.05$ ; b 示与 MP 组比较,  $P<0.05$ ; c 示与 NC-siRNA+MP 组比较,  $P<0.05$ 。

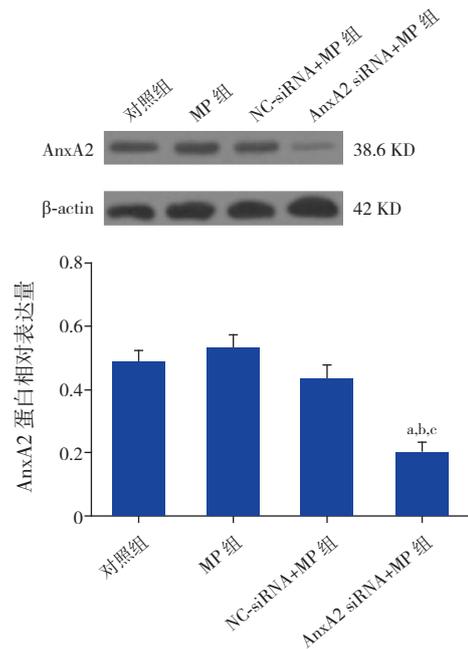


图 3 Western blot 检测各组 H292 细胞 AnxA2 蛋白表达 上图为蛋白电泳条带图, 下图为统计图 ( $n=3$ )。a 示与对照组比较,  $P<0.05$ ; b 示与 MP 组比较,  $P<0.05$ ; c 示与 NC-siRNA+MP 组比较,  $P<0.05$ 。

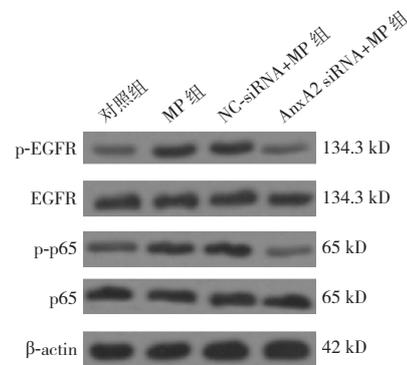


图 4 Western blot 检测各组 H292 细胞 p-EGFR 和 p-p65 NF-κB 蛋白表达电泳图

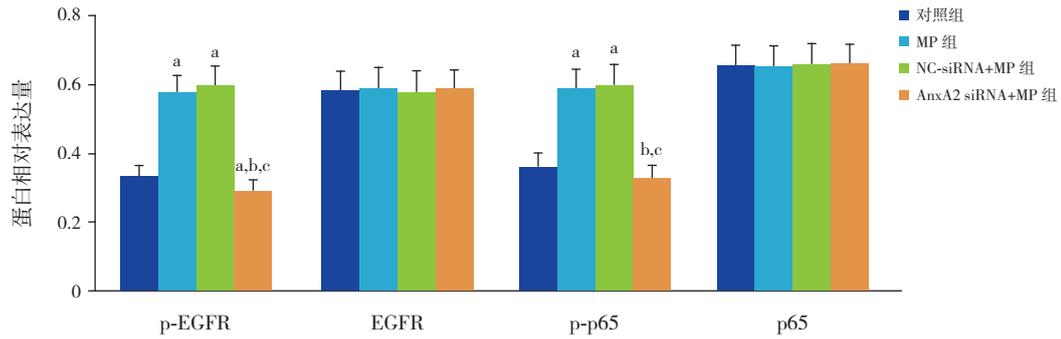


图 5 Western blot 检测各组 H292 细胞 p-EGFR 和 p-p65 NF-κB 蛋白表达统计图 (n=3) a 示与对照组比较, P<0.05; b 示与 MP 组比较, P<0.05; c 示与 NC-siRNA+MP 组比较, P<0.05。

### 2.4 AnxA2 siRNA 转染对 H292 细胞 MUC5AC 和 MUC5B 表达的影响

MP 组和 NC-siRNA+MP 组细胞中 MUC5AC 和 MUC5B 蛋白表达水平均显著高于对照组 (P<0.05); AnxA2 siRNA+MP 组细胞中 MUC5AC 和 MUC5B 蛋白的表达则明显低于 MP 组和 NC-siRNA+MP 组, 但仍高于对照组 (P<0.05); MP 组和 NC-siRNA+MP 组细胞中 MUC5AC 和 MUC5B 蛋白表达水平比较差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表 2。

表 2 各组 H292 细胞 MUC5AC 和 MUC5B 蛋白表达比较 (x̄ ± s, %, n=3)

组别	MUC5AC	MUC5B
对照组	100 ± 6	100 ± 4
MP 组	217 ± 14 <sup>a</sup>	236 ± 22 <sup>a</sup>
NC-siRNA+MP 组	194 ± 16 <sup>a</sup>	227 ± 20 <sup>a</sup>
AnxA2 siRNA+MP 组	143 ± 17 <sup>a,b,c</sup>	169 ± 15 <sup>a,b,c</sup>
F 值	395.334	456.029
P 值	<0.001	<0.001

注: [MUC5AC] 黏蛋白 5AC; [MUC5B] 黏蛋白 5B。a 示与对照组比较, P<0.05; b 示与 MP 组比较, P<0.05; c 示与 NC-siRNA+MP 组比较, P<0.05。

### 3 讨论

作为一种膜结合蛋白, AnxA2 广泛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、信号转导以及离子通道的形成<sup>[8]</sup>。目前, AnxA2 在气道上皮细胞中作用已被越来越多的研究报道。Patchell 等<sup>[9]</sup>发现气道

上皮细胞受到机械损伤后, AnxA2 的表达上升并发生糖基化, 参与细胞损伤修复。敲除 AnxA2 可诱导支气管上皮细胞凋亡和去黏附并抑制胶原蛋白 VI 的分泌<sup>[10]</sup>。另外, 研究也发现 AnxA2 分子参与 MP 感染的致病过程, MP 释放的毒素可通过 AnxA2 感染人体细胞并内化毒素、诱导细胞空泡化<sup>[11]</sup>。本研究利用特异性 siRNA 沉默气道上皮细胞 H292 中 AnxA2 的表达, 结果发现抑制 AnxA2 表达可提高 MP 抗原处理后的细胞活性, 揭示了 AnxA2 可能参与 MP 抗原处理对上皮细胞活性的影响。然而, MP 抗原处理的气道上皮细胞中 AnxA2 表达水平较对照组并无显著变化, 显示出 MP 抗原处理并不直接通过影响 AnxA2 的表达来影响细胞存活及细胞病变。

EGFR 是一种受体酪氨酸激酶, 可与配体结合磷酸化, 进而起始信号转导引发细胞变化, 包括调控基因表达、重构细胞骨架、抑制细胞凋亡和增加细胞增殖等<sup>[12]</sup>。EGFR 信号通路在 MP 感染后细胞病变中具有关键性作用。MP 感染可促进小鼠肺脏组织中 EGFR 磷酸化和 MUC 分泌, 利用 EGFR 活性抑制物 AG1478 预处理则降低 MUC 的表达<sup>[13]</sup>。MP 抗原在体外也可上调支气管上皮细胞表皮调节素 (EGFR 配体之一), 进而活化 EGFR 并诱导细胞 IL-8 表达<sup>[14]</sup>。本研究发现 MP 抗原处理上调气道上皮细胞中 p-EGFR 和 p-p65 NF-κB 的表达水平, 利用 AnxA2 siRNA 抑制细胞膜联蛋白表达后, p-EGFR 和 p-p65 NF-κB 的表达水平明显下降, 说明 AnxA2 分子介导 MP 抗原处理后 EGFR/NF-κB 信号通路的活化。本研究中, MP 抗原处理上调细胞中 MUC5AC 和 MUC5B 的表达, 而沉默 AnxA2 表达后, MUC 的表达量明

显降低,说明 AnxA2 分子参与 MP 抗原处理诱导细胞 MUC 的表达。有研究发现 AnxA2 受中性粒细胞弹性蛋白酶调控,由细胞质向细胞膜聚集,可促进支气管上皮细胞中 MUC5AC 的分泌<sup>[15]</sup>,与本研究结论一致。由于本研究未能调控细胞系中 EGFR 的活性,因而不能直接说明 MP 是否通过 AnxA2/EGFR/NF- $\kappa$ B 信号上调 MUC5AC 和 MUC5B 的表达。

综上所述,本研究发现沉默气道上皮细胞 AnxA2 表达抑制 MP 诱导的 EGFR/NF- $\kappa$ B 信号活化以及 MUC 表达,揭示了 AnxA2 可能是参与 MP 抗原处理后气道上皮细胞病变的重要分子。

#### [参 考 文 献]

- [1] Sánchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. Mycoplasma pneumoniae—an emerging extra-pulmonary pathogen[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(2): 105-117.
- [2] Meyer Sauter PM, Van Rossum AM, Vink C. Mycoplasma pneumoniae in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance[J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(3): 220-227.
- [3] Hao Y, Kuang Z, Jing J, et al. Mycoplasma pneumoniae modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXA2 signaling to induce overexpression of airway mucins[J]. Infect Immun, 2014, 82(12): 5246-5255.
- [4] Wang Y, Zhu Z, Church TD, et al. SHP-1 as a critical regulator of Mycoplasma pneumoniae-induced inflammation in human asthmatic airway epithelial cells[J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3371-3381.
- [5] Chaudhary P, Thakur SI, Shetty P, et al. Inhibition of triple-negative and Herceptin-resistant breast cancer cell proliferation and migration by Annexin A2 antibodies[J]. Br J Cancer, 2014, 111(12): 2328-2341.
- [6] Yang T, Luo F, Shen Y, et al. Quercetin attenuates airway inflammation and mucus production induced by cigarette smoke in rats[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(1): 73-81.
- [7] Yang J, Yu HM, Zhou XD, et al. Cigarette smoke induces mucin hypersecretion and inflammatory response through the p66shc adaptor protein-mediated mechanism in human bronchial epithelial cells[J]. Mol Immunol, 2016, 69: 86-98.
- [8] 林枝云, 宋英, 何巍, 等. 膜联蛋白 A2 的结构、功能及其在疾病中的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(10): 1350-1354.
- [9] Patchell BJ, Wojcik KR, Yang TL, et al. Glycosylation and annexin II cell surface translocation mediate airway epithelial wound repair[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(2): L354-L363.
- [10] Dassah M, Almeida D, Hahn R, et al. Annexin A2 mediates secretion of collagen VI, pulmonary elasticity and apoptosis of bronchial epithelial cells[J]. J Cell Sci, 2014, 127(Pt 4): 828-844.
- [11] Somarajan SR, Al-Asadi F, Ramasamy K, et al. Annexin A2 mediates Mycoplasma pneumoniae community-acquired respiratory distress syndrome toxin binding to eukaryotic cells[J]. MBio, 2014, 5(4): e01497-14.
- [12] Jutten B, Rouschop KM. EGFR signaling and autophagy dependence for growth, survival, and therapy resistance[J]. Cell Cycle, 2014, 13(1): 42-51.
- [13] Ledford JG, Voelker DR, Addison KJ, et al. Genetic variation in SP-A2 leads to differential binding to Mycoplasma pneumoniae membranes and regulation of host responses[J]. J Immunol, 2015, 194(12): 6123-6132.
- [14] Arae K, Hirata M, Kurata S, et al. Mycoplasma pneumoniae induces interleukin-8 production via the epidermal growth factor receptor pathway[J]. Microbiol Immunol, 2011, 55(10): 748-750.
- [15] Xu R, Li Q, Zhou X, et al. Annexin II mediates the neutrophil elastase-stimulated exocytosis of mucin 5ac[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(1): 299-304.

( 本文编辑: 万静 )